

ประสิทธิภาพของยาฟูลเวสแทรนท์ในมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายชนิดฮอร์โมนเป็นบวก เฮอร์ทูดำ

แทนชนก รัตนจารุศิริ

บทคัดย่อ ในปัจจุบันได้มีการแบ่งมะเร็งเต้านมชนิดใหม่่ออกมาอีกชนิดหนึ่ง ชื่อว่ากลุ่มเฮอร์ทูดำ ซึ่งเรายังไม่รู้จักชีววิทยาของมะเร็งชนิดนี้ดีเท่าที่ควร การศึกษาที่ผ่านมาผลการศึกษาก็ไม่สอดคล้องกัน จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้เพื่อดูความแตกต่างของประสิทธิภาพของยาฟูลเวสแทรนท์เทียบระหว่างกลุ่มมะเร็งเต้านมชนิดเฮอร์ทูลบและเฮอร์ทูดำ โดยการศึกษาเชิงสังเกตย้อนหลัง (observational retrospective study) รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ระยะแพร่กระจายชนิดฮอร์โมนบวกที่ใช้ยาฟูลเวสแทรนท์ ในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ตั้งแต่ 18 ธันวาคม 2561 – 20 มิถุนายน 2567 แบ่งออกเป็นกลุ่มเฮอร์ทูลบและเฮอร์ทูดำ โดยใช้ระยะเวลาที่คุมโรคได้ (progression free survival; PFS) เป็นตัวเปรียบเทียบประสิทธิภาพ วิเคราะห์การรอดชีวิตด้วย Kaplan–Meier (KM) method เปรียบเทียบความแตกต่างของ survival curve ระหว่างประชากร 2 กลุ่ม ใช้การทดสอบทางสถิติ log-rank test and multivariable Cox regression modeling ซึ่งมีผลการศึกษาดังนี้ ข้อมูลจากผู้ป่วยได้ทั้งหมด 32 คน แบ่งเป็นกลุ่มเฮอร์ทูลบ 11 คน คิดเป็นร้อยละ 34 และกลุ่มเฮอร์ทูดำ 21 คน คิดเป็นร้อยละ 66 กลุ่มเฮอร์ทูลบ มี median PFS ที่ 6.4 เดือน (95% CI 1.16-11.67 เดือน) ในขณะที่กลุ่มเฮอร์ทูดำมี median PFS 9.2 เดือน (95% CI 4.63-12.60 เดือน) ค่า $P=0.0863$ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อใช้การวิเคราะห์แบบ multivariate analysis เพื่อตัดปัจจัยอื่นที่อาจมีผลต่อ median PFS ออกไป ปรากฏว่าผู้ป่วยกลุ่มเฮอร์ทูดำนั้น มี median PFS ที่ดีกว่ากลุ่มเฮอร์ทูลบ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio [HR], 0.34; 95%CI, 0.13-0.88; $P=0.026$) จากผลการศึกษาจึงสรุปผลได้ว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่ใช้ยาฟูลเวสแทรนท์นั้น กลุ่มที่มีเฮอร์ทูดำมีแนวโน้มที่จะมีระยะเวลาที่คุมโรคได้ยาวนานกว่ากลุ่มเฮอร์ทูลบ ซึ่งการศึกษานี้จะช่วยให้เราเข้าใจชีววิทยา (biology) ของมะเร็งเต้านมชนิดเฮอร์ทูดำได้ดียิ่งขึ้น รวมทั้งสามารถเลือกใช้ในการรักษาผู้ป่วยอย่างเหมาะสมมากขึ้นอีกด้วย แต่ทั้งนี้ทั้งนั้นคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยมีจำนวนประชากรมากขึ้นกว่านี้จึงจะสามารถสรุปได้อย่างแม่นยำต่อไป (วารสารโรคมะเร็ง 2567;44:60-70)

คำสำคัญ: มะเร็งเต้านม เฮอร์ทูดำ ยาฟูลเวสแทรนท์

กลุ่มงานเคมีบำบัด สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์

Efficacy of Fulvestrant in Metastatic HR+, HER2-low Breast Cancer : An Observational Retrospective Study

By Tanchanok Ratanajarusiri

Department of Medical Oncology, National Cancer Institute, Department of Medical Services

Abstract Recently, there is a new type of breast cancer called HER2-low subtype. The biology and prognosis of this subtype of breast cancer is not well established. The results of previous studies have been inconsistent. This is the first origin article compare the difference in the effectiveness of fulvestrant between HER2-negative and HER2-low breast cancer groups by retrospective study by collecting data on hormone-positive metastatic breast cancer patients who used fulvestrant at the National Cancer Institute from December 18, 2018 to June 20, 2024. We compared efficacy between HER2-negative versus HER2-low groups. The primary end point was Progression Free Survival (PFS). Survival was analyzed using the Kaplan–Meier (KM) method to compare the differences in survival curves between the 2 population groups. The statistical tests used were log-rank test and multivariable Cox regression modeling. Results found a total of 32 patients were included, of which 11 patients (34%) were in the HER2-negative group and 21 patients (66%) were in the HER2-low group. The median PFS in the HER2-negative group was 6.4 months (95% CI 1.16-11.67 months), while the median PFS in the HER2-low group was 9.2 months (95% CI 4.63-12.60 months). $P=0.0863$, which was not statistically significant. However, when multivariate analysis was used to exclude other factors that might affect the median PFS, patients in the HER2-low group had a significantly better median PFS than the HER2-negative group (hazard ratio [HR], 0.34; 95%CI, 0.13-0.88; $P=0.026$). The study result showed that metastatic breast cancer patients who used fulvestrant, the HER2-low group tended to have a longer median PFS than the HER2-negative group. This study will help us better understand the biology of HER2-low breast cancer and select the most appropriate medication for treating patients. However, further studies with a larger population are needed to make more accurate conclusions. (*Thai Cancer J* 2024;44:60-70)

Keywords: breast cancer, HER2-low, Fulvestrant

บทนำ

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยเป็นอันดับ 1 ในผู้หญิงไทย มะเร็งเต้านมแบ่งแยกย่อยออกเป็นหลายประเภทตามผลการย้อมโปรตีนที่ผิวของเซลล์มะเร็ง ชนิดที่พบบ่อยที่สุดคือชนิดฮอโมนเป็นบวก และเฮอร์ทูเป็นลบ ซึ่งพบได้ประมาณ ร้อยละ 40-50 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมด ซึ่งเซลล์มะเร็งเต้านมชนิดนี้จะถูกกระตุ้นให้เจริญเติบโตด้วยฮอโมนเอสโตรเจน ยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดฮอโมนเป็นบวก และเฮอร์ทูเป็นลบ ระยะแพร่กระจายในปัจจุบัน ได้แก่ การใช้ยาต้านฮอโมนชนิดต่าง ๆ ยาพุ่งเป้า รวมทั้งยาเคมีบำบัดแบบดั้งเดิม

ยาฟูลเวสแทรนท์เป็นยาต้านฮอโมนชนิดหนึ่งที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษาเป็นยาเดี่ยวในการรักษาผู้หญิงหลังหมดประจำเดือนที่มีตัวรับเอสโตรเจน ที่เป็นมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายที่อาการกลับกำเริบระหว่างหรือภายหลังจากการรักษาเสริมด้วยยาต้านเอสโตรเจน หรือโรคกำเริบจากการรักษาด้วยยาต้านเอสโตรเจน และมีข้อบ่งใช้ร่วมกับยาพาลโบซิคลิบ (palbociclib) ในการรักษามะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายที่ตัวรับฮอโมนเป็นบวก แต่เฮอร์ทูเป็นผลลบ ในสตรีที่เคยได้รับการรักษาด้วยฮอโมนมาก่อน เมื่อให้ยานี้ร่วมกับยาพาลโบซิคลิบ

ยาฟูลเวสแทรนท์เป็นยากลุ่มลดปริมาณตัวรับเอสโตรเจนแบบจำเพาะ (selective estrogen receptor down-regulator; SERD) โดยยาฟูลเวสแทรนท์จะไปจับตัวรับเอสโตรเจน (estrogen receptor, ER) แล้วทำให้ตัวรับเอสโตรเจนบนผิวเซลล์มะเร็งเกิดการย่อยสลาย (degradation) เมื่อตัวรับเอสโตรเจนมีจำนวนน้อยลง ความสามารถของฮอโมนเอสโตรเจนในการกระตุ้นการเจริญเติบโตของมะเร็งจึงลดลงตามไปด้วย จึงทำให้ก้อนมะเร็งยุบลงในที่สุด¹

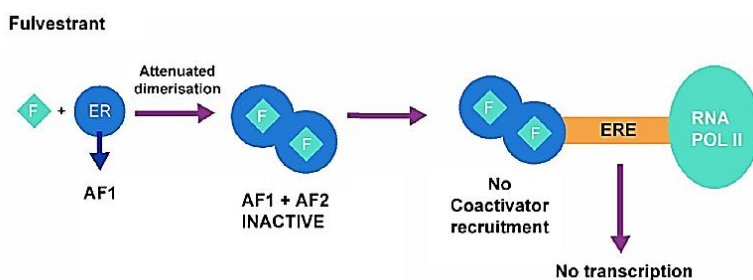


FIGURE 1 A schematic representation of the action of fulvestrant. AF1, activation function 1; AF2, activation function 2; ER, estrogen receptor; ERE, estrogen receptor response element; F, fulvestrant; RNA POL II, ribonucleic acid polymerase II. Adapted from Boer, Ther. Adv. Med. Oncol. 2017;9(7)465-479⁴

รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาฟูลเวสแทรนท์

มะเร็งเต้านมชนิดฮอโมนเป็นบวก และเฮอร์ทูเป็นลบมีคำจำกัดความเดิมหมายถึง พบการย้อมติดตัวรับเอสโตรเจนที่ผิวเซลล์ 1%-100% ถือว่าตัวรับเอสโตรเจนเป็นบวก และการย้อมตัวรับเฮอร์ทูที่ผิวเซลล์ 0 และ 1+ หรือย้อมตัวรับเฮอร์ทูผิวเซลล์ 2+ ร่วมกับตรวจ In Situ Hybridization (ISH test) เป็นผลลบ จึงจะยืนยันได้ว่าเฮอร์ทูเป็นลบ แต่ในช่วง 1-2 ปีหลังมานี้ ได้มีการแบ่งแยกย่อยมะเร็งเต้านมชนิดใหม่ออกมาอีกชนิดหนึ่ง ชื่อว่า กลุ่มเฮอร์ทูต่ำ (HER2-low)² ความหมายของ HER2 low คือ ย้อมตัวรับเฮอร์ทูที่ผิวเซลล์พบเป็น

1+ หรือ 2+ ร่วมกับ In Situ Hybridization (ISH test) เป็นผลลบ ซึ่งเดิมผู้ป่วยกลุ่มนี้จะถือว่าเป็นกลุ่มเฮอร์ทู เป็นลบ และไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเฮอร์ทู จากงานวิจัยทางคลินิกของประเทศแถบตะวันตกพบว่ามะเร็ง เต้านมกลุ่มเฮอร์ทูต่ำอาจจะพบได้เป็นสัดส่วนถึงร้อยละ 45-55³ ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมดเลยทีเดียว ความน่าสนใจของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมกลุ่มเฮอร์ทูต่ำก็คือการใช้ยาต้านเฮอร์ทูตัวใหม่ คือ Trastuzumab Deruxtecan (TDXd) ในการรักษามะเร็งกลุ่มนี้ ซึ่งให้ประสิทธิภาพการรักษาดีกว่ายาเคมีบำบัดแบบดั้งเดิม ตามข้อมูลจากการศึกษาที่ชื่อว่า DESTINY-Breast 04⁴ แต่อย่างไรก็ตามในปัจจุบันเรายังมีข้อมูลเกี่ยวกับ มะเร็งเต้านมกลุ่มเฮอร์ทูต่ำ ค่อนข้างจำกัด ทั้งในแง่การพยากรณ์โรค การดำเนินโรค และการตอบสนองต่อการ รักษา รวมทั้งยา Trastuzumab Deruxtecan (TDXd) ที่มีราคาสูง ผู้ป่วยส่วนมากไม่สามารถเข้าถึงยาได้ จึง เป็นที่มาของการทำการศึกษารื่องประสิทธิภาพของยาฟูลเวสแทรนทีโนมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายชนิด ฮอร์โมนเป็นบวก เฮอร์ทูต่ำในครั้งนี้เพื่อใช้ในการพิจารณาเลือกการรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มเฮอร์ทูต่ำ ต่อไปในอนาคต

การใช้ยาฟูลเวสแทรนทีโนขนาดมาตรฐาน 500 มก. ฉีดทางชั้นกล้ามเนื้อในวันที่ 0, 14, 28 และทุก ๆ 28 วัน จนกว่าจะมีการดื้อยา (disease progression) นั้น มีข้อมูลมาจากการวิจัยที่ชื่อว่า CONFIRM⁵ ที่ศึกษา เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาฟูลเวสแทรนทีโนขนาด 500 มก. เทียบกับ 250 มก. ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด ฮอร์โมนเป็นบวก เฮอร์ทูเป็นลบระยะแพร่กระจายที่หมดประจำเดือนแล้ว และเคยได้รับการรักษาด้วยยาต้าน ฮอร์โมนชนิดอื่นมาก่อน พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาฟูลเวสแทรนทีโนขนาด 500 มก. มีระยะเวลาที่คุมโรคได้ (progression free survival; PFS) เฉลี่ย 6.5 เดือน เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาฟูลเวสแทรนทีโนขนาด 250 มก. มีระยะเวลาที่คุมโรคได้เฉลี่ย 5.4 เดือน ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงเป็นที่มาของการใช้ยาฟูล เวสแทรนทีโนขนาด 500 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเป็นขนาดมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ แพร่กระจาย

จากการศึกษาเรื่องอุบัติการณ์และการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยเฮอร์ทูต่ำ ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชาวเอเชีย ที่รวบรวมโดยคณะแพทยศาสตร์รามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ได้ไปนำเสนอโปสเตอร์ในงานประชุม ESMO 2023 เมื่อวันที่ 20-24 ตุลาคม 2566 ณ เมืองมาดริด ประเทศสเปน พบว่า จากการรวบรวมผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ชาวเอเชียทั้งหมด 8,633 คน พบว่า เป็นชนิดเฮอร์ทูต่ำ ร้อยละ 21 และระยะเวลาการมีชีวิตรอดในกลุ่มผู้ป่วย เฮอร์ทูต่ำ มีระยะเวลาเฉลี่ย 41 เดือน (26-56 เดือน) เทียบกับ 23 เดือน (19-27 เดือน) ในกลุ่มผู้ป่วยเฮอร์ทูเป็น ลบ โดยที่ผู้ป่วยเฮอร์ทูเป็นลบพบได้ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมดในการศึกษานี้¹⁰

นอกจากนี้ได้มีการพยายามศึกษาการใช้กลุ่มยาต้านไซคลินดีเพนเดนที่ไคเนส 4/6 (CDK 4/6 Inhibitor) ที่ใช้ร่วมกับกลุ่มยาด้านอะโรมาเทส (aromatase inhibitors) ซึ่งเป็นยาสูตรมาตรฐานสำหรับการ รักษาขนานแรกในมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายชนิดฮอร์โมนเป็นบวก เฮอร์ทูเป็นลบ เพื่อศึกษาการ พยากรณ์โรคเปรียบเทียบในผู้ป่วยกลุ่มเฮอร์ทูลบและเฮอร์ทูต่ำ ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไซคลินดีเพนเดนที่ ไคเนส 4/6 ร่วมกับกลุ่มยาด้านอะโรมาเทส พบว่า แต่ละการศึกษาพบผลลัพธ์ที่แตกต่างกัน (inconsistent)^{7,8,9} แต่ยังไม่พบการศึกษาเปรียบเทียบในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาฟูลเวสแทรนทีโนมาก่อน

ดังจะเห็นได้ว่าในปัจจุบันเรามีข้อมูลเกี่ยวกับการรักษามะเร็งเต้านมชนิดฮอร์โมนรับต่ำค่อนข้างน้อย และยังไม่ค่อยมีความสอดคล้องกันนัก การทำการศึกษาเกี่ยวกับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดฮอร์โมนรับต่ำ จึงเป็นที่น่าสนใจ รวมทั้งยังไม่มีมีการวิจัยเพื่อศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาฟูลเวสแทรนที่ ซึ่งใช้เป็นยาขนานที่สองในกลุ่มผู้ป่วยฮอร์โมนรับต่ำออกมาในปัจจุบันด้วย ทั้ง ๆ ที่เป็นยาที่ใช้ค่อนข้างแพร่หลาย ทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศทั่วโลก

วัสดุและวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงสังเกตย้อนหลัง (observational retrospective study) ที่เก็บข้อมูลในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายชนิดฮอร์โมนรับต่ำ เฮอร์ทูลา (ตามคำนิยามเดิม) ที่ได้รับการรักษาด้วยยาฟูลเวสแทรนที่เป็นยาเดี่ยวในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ โดยจะแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มเฮอร์ทูลา และกลุ่มเฮอร์ทูตา (ตามคำนิยามใหม่)

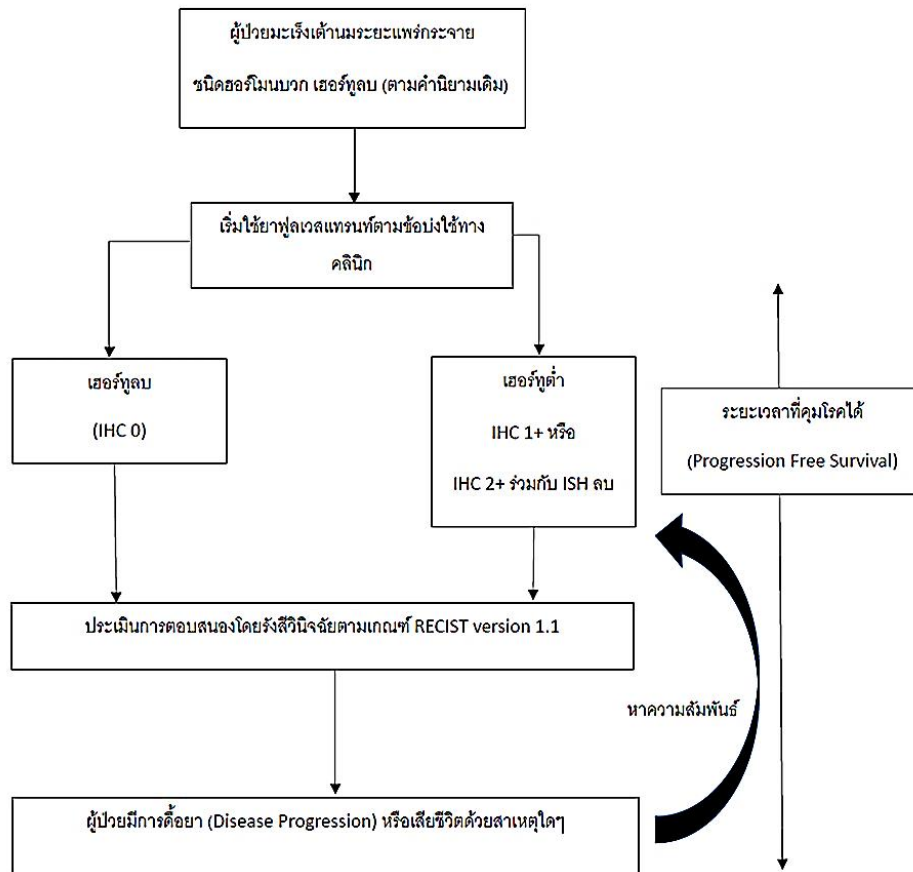
เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย (inclusion criteria) คือ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายชนิดฮอร์โมนรับต่ำ เฮอร์ทูลา (ตามคำนิยามเดิม) ที่ได้รับการรักษาด้วยยาฟูลเวสแทรน เป็นยาเดี่ยว ขนาดมาตรฐาน 500 มก. ฉีดทางชั้นกล้ามเนื้อในวันที่ 0, 14, 28 และทุก ๆ 28 วัน ที่ได้รับการรักษาด้วยยาดังกล่าวในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ โดยมีผลการตรวจทางพยาธิวิทยา ผลตรวจอิมมูโนฮิสโตเคมีเฮอร์ทู 0 หรือ 1+ หรือในกรณีผลตรวจอิมมูโนฮิสโตเคมีเป็น 2+ ต้องมีการตรวจยืนยันผล ISH เป็นลบ โดยผลการตรวจจะเป็นของสถาบันมะเร็งแห่งชาติเอง หรือผลตรวจจากห้องปฏิบัติการภายนอกที่ได้รับการรับรองมาตรฐานก็ได้ และมีผลการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาเป็นระยะโดยใช้ภาพรังสีวินิจฉัย เกณฑ์การคัดออกผู้เข้าร่วมการวิจัย (exclusion criteria) คือ ไม่มีผลตรวจทางพยาธิวิทยา, ผลตรวจทางพยาธิวิทยา ที่ตรวจในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ กับผลตรวจจากห้องปฏิบัติการภายนอกมีผลขัดแย้งกัน หรือได้รับยาฟูลเวสแทรนที่ขนาดไม่ตรงกับขนาดมาตรฐานหรือให้ร่วมกับยาตัวอื่นในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย โดยที่ยาฟูลเวสแทรน ที่ใช้ในการศึกษานี้ เป็นยาที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาไทย ทั้งยาชนิดต้นแบบและสามัญ ที่ใช้ในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ โดยเบิกจ่ายตามสิทธิการรักษาของผู้ป่วยแต่ละราย ทั้งนี้ยาจะได้รับการเก็บรักษาอย่างเหมาะสม คือ ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส และไม่โดนแสง

เริ่มเก็บข้อมูลย้อนหลัง ตั้งแต่วันที่ 18 ธันวาคม 2561 – 20 มิถุนายน 2567 เป็นระยะเวลา 5 ปี 6 เดือน แล้วแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มเฮอร์ทูเป็นลบ คือผลตรวจอิมมูโนฮิสโตเคมีเฮอร์ทู 0 และกลุ่มเฮอร์ทูตา คือผลตรวจอิมมูโนฮิสโตเคมีเป็น 1+ หรือ 2+ ร่วมกับมีการตรวจยืนยันผล ISH เป็นลบ

Primary outcome คือ ระยะเวลาที่คุมโรคได้ (progression free survival; PFS) คือช่วงเวลาตั้งแต่เริ่มการรักษาด้วยยาฟูลเวสแทรนจนมีการลุกลาม (disease progression) หรือเสียชีวิตด้วยสาเหตุใด ๆ การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติ วิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย รายงานเป็นจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และค่ามัธยฐาน วิเคราะห์ข้อมูลเชิงคุณภาพ ใช้ Chi-square หรือ fisher exact test, time to event analysis เช่น ระยะเวลาที่คุมโรคได้ (progression free survival; PFS) รายงานโดยใช้ Kaplan–Meier (KM) method เปรียบเทียบความแตกต่างของ survival curve ระหว่างประชากร 2 กลุ่ม ใช้การทดสอบทางสถิติ log-rank test

and multivariable Cox regression modeling โดยค่าที่มีนัยสำคัญทางสถิติ คือ $P\text{-value} < 0.05$

ก่อนเริ่มทำการเก็บข้อมูล โครงร่างวิจัยได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการวิจัย สถาบันมะเร็งแห่งชาติ และคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติเป็นที่เรียบร้อยแล้ว



รูปที่ 2 ภาพรวมโครงการวิจัย

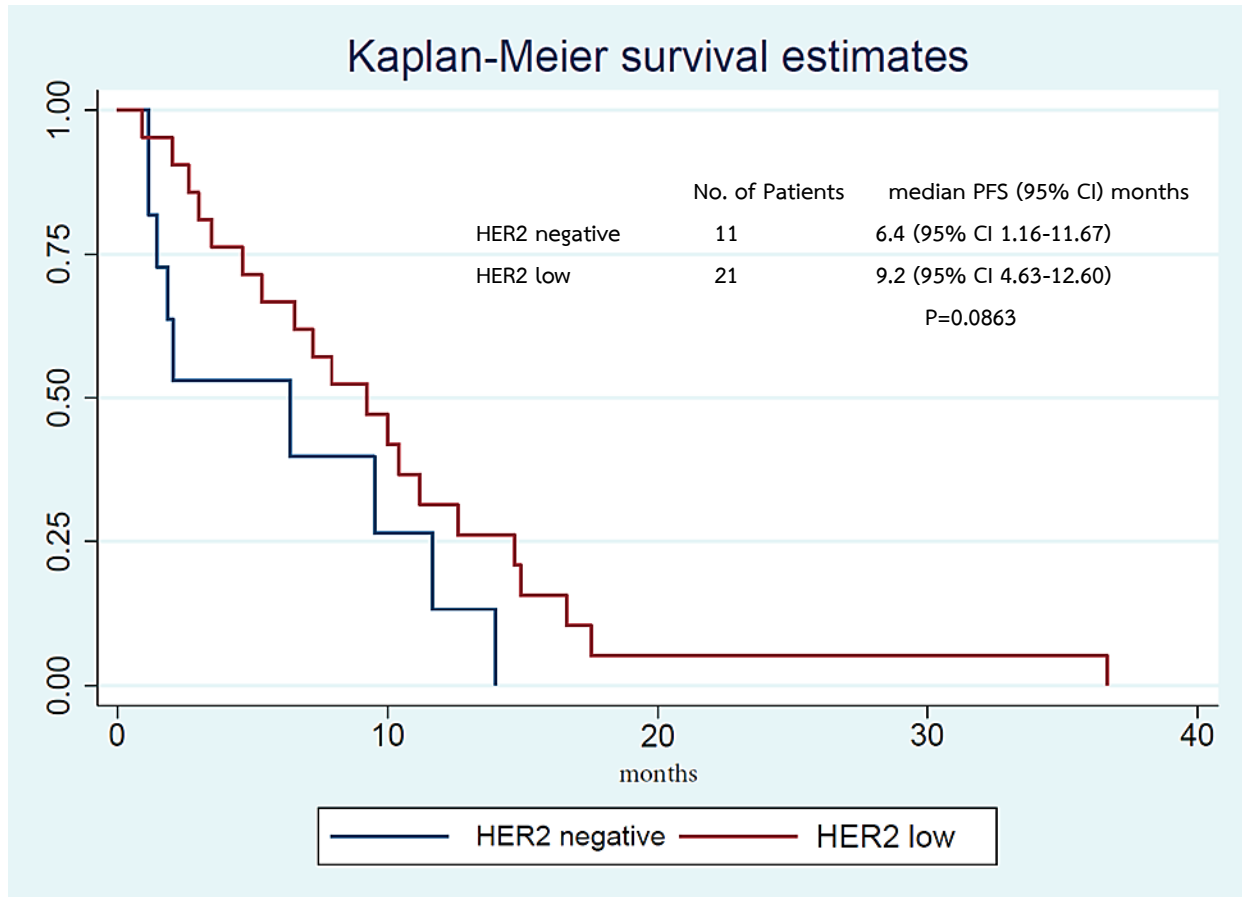
ผลการศึกษา

จากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายชนิดฮอร์โมนบวก เฮอร์ทูลบ (ตามนิยามเดิม) ที่ได้รับการรักษาด้วยยาฟูลเวสแทรนทเป็นยาขนานที่ 2 ในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ตั้งแต่วันที่ 18 ธันวาคม 2561 – 20 มิถุนายน 2567 รวมเป็นระยะเวลา 5.5 ปี พบว่า มีผู้ป่วยที่ใช้ยาฟูลเวสแทรนท ตามข้อบ่งชี้ดังกล่าว จำนวนทั้งสิ้น 32 คน พบว่า มีผู้ป่วยที่ดื้อต่อยา (progression) แล้วจำนวน 29 คน และมีผู้ป่วยที่ยังคงตอบสนองต่อยาอยู่ 3 คน โดยพบเป็นกลุ่มเฮอร์ทูลบ จำนวน 11 คน คิดเป็นร้อยละ 34 และกลุ่มเฮอร์ทูต่ำ 21 คน คิดเป็นร้อยละ 66 อายุมัธยฐานของประชากรทั้งหมด 63 ปี (อยู่ระหว่าง 41-88 ปี) โดยกลุ่มเฮอร์ทูลบ มีอายุมัธยฐาน 66 ปี (อยู่ระหว่าง 41-82 ปี) ส่วนกลุ่มเฮอร์ทูต่ำมีอายุมัธยฐาน 63 ปี (อยู่ระหว่าง 50-88 ปี) สภาวะร่างกายของผู้ป่วย แบ่งตามคะแนน ECOG (eastern cooperative oncology group score) ผู้ป่วย 31 คน มีคะแนน ECOG 0-1 มีผู้ป่วยเพียง 1 คน ที่มีคะแนน ECOG 2 โดยผู้ป่วยรายนี้เป็นผู้ป่วยกลุ่มเฮอร์ทูต่ำ นอกจากนี้ยังแบ่งผู้ป่วยออกตามผลการย้อมโปรตีนชนิดอื่นๆที่ผิวเซลล์ เช่น ตัวรับเอสโตรเจน (estrogen receptor, ER), ตัวรับโปรเจสเตอโรน (progesterone receptor, PR) รวมถึงเคไอ 67 (Ki67) จากการอ่านผลชิ้นเนื้อด้วย (ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยระหว่างกลุ่ม

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)		
	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=32)	กลุ่มเฮอร์ทูลบ (n=11)	กลุ่มเฮอร์ทูต่ำ (n=21)
อายุมัธยฐาน (ปี)	63	66	63
(ช่วงอายุ, ปี)	(88-41)	(82-41)	(88-50)
สภาวะร่างกาย (ECOG)			
- 1-0	31 (8-96)	11 (100)	20 (95)
- 2	1 (3.2)	0 (0)	1 (5)
ตัวรับเอสโตรเจน (Estrogen Receptor, ร้อยละ)			
- < ร้อยละ 50	7 (21.8)	3 (27)	4 (19)
- ≥ ร้อยละ 50	25 (78.2)	8 (73)	17 (81)
ตัวรับโปรเจสเตอโรน (Progesterone Receptor, ร้อยละ)			
- ลบ (negative)	4 (12.5)	0 (0)	4 (19)
- บวก (positive)	28 (87.5)	11 (100)	17 (81)
โปรตีน Ki67 (ร้อยละ)			
- < ร้อยละ 20	14 (43.7)	4 (36.3)	10 (47.6)
- ≥ ร้อยละ 20	18 (56.3)	7 (63.7)	11 (52.4)

เมื่อวิเคราะห์ระยะเวลาที่คุมโรคได้ (median progression free survival; mPFS) กลุ่มเฮอร์ทูลบ มี median PFS ที่ 6.4 เดือน (95% CI 1.16-11.67 เดือน) ในขณะที่กลุ่มเฮอร์ทูต่ำมี median PFS 9.2 เดือน (95% CI 4.63-12.60 เดือน) ค่า $P=0.0863$ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ดังรูปที่ 3)



รูปที่ 3 Kaplan-Meier survival analyses with log-rank test for progression-free survival

เมื่อใช้การวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) เพื่อตัดปัจจัยในแง่ของ อายุ สภาวะร่างกายของผู้ป่วย ตัวรับเอสโตรเจน (estrogen receptor, ER), ตัวรับโปรเจสเตอโรน (progesterone receptor, PR) รวมถึงเคไอ 67 (Ki67) ที่อาจมีผลต่อ median PFS ออกไป ปรากฏว่าผู้ป่วยกลุ่มเฮอร์ทูต่ำนั้น มี mPFS ที่ดีกว่ากลุ่มเฮอร์ทูลบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio [HR], 0.34; 95%CI, 0.13-0.88 ; $P=0.026$) ดังตารางแสดงการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียวและพหุตัวแปร (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 Univariate and multivariate analysis for progression free survival

Factors	n	Univariate			Multivariate		
		HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
- HER2 neg	11	0.49	0.21-1.12	0.093	0.34	0.13-0.88	0.026
- HER2 low	21						
Age	32	1.01	0.98-1.04	0.396	1.02	0.98-1.06	0.314
ECOG							
- 0-1	31	0.79	0.38-1.67	0.552	1.09	0.42-2.89	0.850
- 2	1						
Estrogen Receptor (%)							
- < 50%	7	1.05	0.39-2.78	0.923	1.93	0.56-6.65	0.297
- ≥ 50%	25						
Progesterone Receptor (%)							
- Negative	4	0.89	0.30-2.62	0.842	0.98	0.21-4.49	0.979
- Positive	28						
Ki67 IHC (%)							
- < 20%	14	1.68	0.77-3.69	0.194	2.22	0.67-7.38	0.193
- ≥ 20%	18						

บทวิจารณ์

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่เป็นปัญหาสำคัญทางด้านสาธารณสุขทั่วโลก มีวิทยาการใหม่ ๆ ในการรักษา มะเร็งชนิดนี้เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะการแบ่งมะเร็งเต้านมออกเป็นชนิดใหม่ คือ ชนิดเฮอร์ทูต่ำ ซึ่ง นับเป็นการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญ แต่ในปัจจุบันยังมีข้อมูลเกี่ยวกับมะเร็งเต้านมชนิดเฮอร์ทูต่ำไม่มากนัก และ ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาต่าง ๆ ก็ไม่สอดคล้องกัน จึงเป็นที่มาในการทำการศึกษเกี่ยวกับการใช้ยาฟูลเวส แทรนท์ ในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายชนิดฮอร์โมนบวก เปรียบเทียบระยะเวลาที่คุมโรคได้ ระหว่างกลุ่มเฮอร์ทูลบและเฮอร์ทูต่ำ ซึ่งจากการรวบรวมการศึกษาที่เกี่ยวข้อง ไม่พบว่ามีการศึกษาเพื่อตอบ คำถามนี้มาก่อน มีแต่เพียงการศึกษาเปรียบเทียบในยากลุ่มต้านไซคลินดีเพนเดนที่ไคเนส 4/6 (CDK 4/6 Inhibitors) เท่านั้น นอกจากนี้การรวบรวมผู้ป่วยที่นำมาศึกษาในการศึกษานี้ ประชากรมีความใกล้เคียงกันมาก ทั้งเพศ, ภาวะการมีประจำเดือน, ECOG performance status, ชนิดของโรคมะเร็ง, ระยะของโรคมะเร็ง รวมทั้งยาและขนาดที่ใช้ในการรักษาด้วย แต่อย่างไรก็ตาม แม้ว่าจะเก็บรวบรวมผู้ป่วยย้อนหลังเป็นระยะเวลา ถึง 5.5 ปี ก็เก็บรวบรวมผู้ป่วยได้ทั้งสิ้น 32 คน ที่ตรงตามเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย ซึ่ง

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง (observational retrospective study) จึงได้ทำการวิเคราะห์ผลตามความเป็นจริงที่เก็บรวบรวมข้อมูลได้ โดยผลลัพธ์จากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยกลุ่มเฮอร์ทูต้า มีแนวโน้ม mPFS ที่ยาวนานกว่ากลุ่มเฮอร์ทูลบ แม้ว่าโดยรวมจะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร (multivariate analysis) แล้วก็พบความแตกต่างอย่างชัดเจนขึ้น ซึ่งก็เป็นไปในแนวทางเดียวกับข้อมูลจากคณะแพทยศาสตร์รามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ที่เก็บข้อมูลในผู้ป่วยชาวเอเชียจำนวนมาก แล้วพบว่ากลุ่มเฮอร์ทูต้ามีระยะเวลาการมีชีวิตรอดยาวนานกว่ากลุ่มเฮอร์ทูลบเช่นเดียวกัน¹⁰ จึงน่าจะพอบอกแนวโน้มของระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มเฮอร์ทูต้าว่าดีกว่ากลุ่มเฮอร์ทูลบได้ ดังนั้นผลจากการศึกษานี้จึงเป็นตัวช่วยบอกปัจจัยทำนาย (predictive factors) ของยาฟูลเวสแทรนทีในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมได้ และอาจนำไปสู่การเลือกใช้ยารักษามะเร็งเต้านมอย่างเหมาะสมมากยิ่งขึ้นต่อไป แต่อย่างไรก็ตามถ้ามีการศึกษาต่อไปในอนาคต ควรต้องเพิ่มจำนวนประชากรในการศึกษาให้มากขึ้นเพื่อให้การแปลผลแม่นยำมากยิ่งขึ้น

บทสรุป

จากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่ใช้ยาฟูลเวสแทรนทีนั้น กลุ่มที่มีเฮอร์ทูต้ามีแนวโน้มที่จะมีระยะเวลาที่คุมโรคได้ยาวนานกว่ากลุ่มเฮอร์ทูลบ ซึ่งการศึกษานี้จะช่วยให้เราเข้าใจชีววิทยา (biology) ของมะเร็งเต้านมชนิดเฮอร์ทูต้าได้ดียิ่งขึ้น รวมทั้งสามารถเลือกใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดนี้ได้อย่างเหมาะสมมากยิ่งขึ้นอีกด้วย แต่ทั้งนี้ทั้งนั้นคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยมีจำนวนประชากรมากขึ้นกว่านี้จึงจะสามารถสรุปได้อย่างแม่นยำต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Boer K. Fulvestrant in advanced breast cancer: evidence to date and place in therapy. *Ther Adv Med Oncol*. 2017;9:465-79.
2. Molinelli C, Jacobs F, Marchio C, Pitto F, Cosso M, Spinaci S, et al. HER2-Low Breast Cancer: Where Are We? *Breast Care (Basel)*. 2022;17:533-45.
3. Shirman Y, Lubovsky S, Shai A. HER2-Low Breast Cancer: Current Landscape and Future Prospects. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2023;15:605-16.
4. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387:9-20.
5. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:4594-600.
6. Molinelli C, Jacobs F, Agostinetto E, Nader-Marta G, Ceppi M, Bruzzzone M, et al. Prognostic value of HER2-low status in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open*. 2023;8:101592.

7. Li Y, Tsang JY, Tam F, Loong T, Tse GM. Comprehensive characterization of HER2-low breast cancers: implications in prognosis and treatment. *EBioMedicine*. 2023;91:104571.
8. Zattarin E, Presti D, Mariani L, Sposetti C, Leporati R, Menichetti A, et al. Prognostic significance of HER2-low status in HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer treated with CDK4/6 inhibitors. *NPJ Breast Cancer*. 2023;9:27.
9. Carlino F, Diana A, Ventriglia A, Piccolo A, Mocerino C, Riccardi F, et al. HER2-Low Status Does Not Affect Survival Outcomes of Patients with Metastatic Breast Cancer (MBC) Undergoing First-Line Treatment with Endocrine Therapy plus Palbociclib: Results of a Multicenter, Retrospective Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2022;14:4981.
10. T. Dajsakdipon, W. Pipatsakulroj, T. Dejthevaporn, et al. Incidence and prognostic value of HER2-low expression metastatic breast cancer in Asian population: A 10-year retrospective study. *Annals of Oncology*. VOLUME 34, SUPPLEMENT 2, S364, OCTOBER 2023