

Primary systemic therapy of breast cancer

นายแพทย์ ชัยยุทธ เจริญธรรม

หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

การรักษา มะเร็งเต้านมโดยทั่วไปประกอบด้วย การรักษาเฉพาะที่ (local therapy) ซึ่งได้แก่ การผ่าตัด และรังสีรักษา และการรักษาที่มีผลทั่วร่าง (systemic therapy) ซึ่งมักหมายถึงการรักษาด้วยการใช้ยา ชนิดต่างๆ อาทิเช่น ยาเคมีบำบัด ยาต้านฮอร์โมน หรือ targeted - therapy เช่น monoclonal anti-HER-2 antibody (trastuzumab) เป็นต้น จากประสิทธิภาพของ systemic therapy ที่เป็นการรักษาหลักและเป็นการรักษามาตรฐานของโรคมะเร็งในระยะแพร่กระจายไปแล้วที่ได้ผลดียาเหล่านี้ได้ถูกนำมาใช้ในการรักษามะเร็งเต้านมในระยะที่โรคยังไม่แพร่กระจาย ไปที่อื่นแต่เป็นก้อนมะเร็งเต้านมที่มีขนาดใหญ่หรือมีการลุกลามมากที่ผิวหนังหรือผนังทรวงอกและหรือบริเวณข้างเคียงที่ต่อมน้ำเหลืองใต้รักแร้ตั้งแต่แรกเริ่มเมื่อได้รับการวินิจฉัยซึ่งไม่สามารถผ่าตัดออกได้หมดหรือไม่สามารถควบคุมโรคได้ดีพอด้วยรังสีรักษาเพียงอย่างเดียว เช่น inflammatory breast cancer หรือ locally advanced inoperable breast cancer ซึ่งในปัจจุบันมีแนวโน้มของการใช้ยาเหล่านี้กันมากขึ้นเรื่อยๆ ในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแรกเริ่มที่ผ่าตัดได้ (operable breast cancer) ในที่นี้เรียกว่า Primary systemic therapy (PST) หรือ neoadjuvant therapy หรือ preoperative (systemic) therapy ซึ่งจุดมุ่งหมายสำคัญและมีหลักฐานสนับสนุนที่

ชัดเจนที่สุดคือการให้ PST เพื่อทำให้อ่อนมะเร็งที่เต้านมจากที่ต้องทำ mastectomy ให้มีขนาดเล็กลงจนสามารถทำ breast conserving surgery (BCT) ซึ่งในทางทฤษฎีแล้วการให้ PST ยังมีข้อที่น่าจะได้เปรียบกว่าการให้ยาหลังผ่าตัด (systemic adjuvant therapy) อยู่หลายประการ อาทิเช่น

- การให้ primary systemic therapy ตั้งแต่แรกจะช่วยขจัดโรคมะเร็ง ที่อาจมีการแพร่กระจายไปที่อื่นๆ ของร่างกายอย่างซ่อนเร้น (micrometastases) ตั้งแต่แรกและช่วยลดการกระตุ้นการเจริญของรอยโรคมะเร็งที่ซ่อนเร้นที่อื่นๆ หลังจาก primary tumor ถูกตัดออก เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าหลังการผ่าตัดเอา primary tumor ออกไปจะพบว่า occult micrometastases ที่มีจะถูกกระตุ้นให้เจริญมากขึ้นผ่านขบวนการ angiogenesis เป็นต้น^(1,2)

- การให้ primary systemic therapy จะเป็นตัวทดสอบความไวของมะเร็งต่อยาเคมีบำบัดที่ให้ที่เลือกได้ดีและเหมาะสมที่สุดแล้วแก่ผู้ป่วยและหากพบว่าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาสูตรแรกที่ให้ก็มีโอกาสที่จะได้รับยาสูตรใหม่ที่อาจจะได้ผลต่อการรักษาที่ดีขึ้นได้ ในขณะที่การให้ยาหลังการผ่าตัด จะไม่มีโอกาสที่จะบอกได้เลยว่ายาที่ให้จะได้ผลดีเท่ากับผู้ป่วยจนกว่าจะมีโรคกลับเป็นซ้ำตามมาในภายหลัง

ซึ่งข้อได้เปรียบในทางทฤษฎีทั้ง 2 ประการข้างต้น น่าจะทำให้การรอดชีวิตของผู้ป่วยและการปลอดโรคกำเริบ มะเร็งที่กลับเป็นซ้ำลดลงจากการรักษาด้วย PST ได้ดีกว่าการให้ adjuvant therapy แต่ ผลการศึกษาเท่าที่มีมา ยังไม่มีหลักฐานมาสนับสนุน ในขณะที่ปัจจุบันมี การศึกษาเซลล์มะเร็งที่ลงลึกไปถึงระดับของหน่วยพันธุกรรมและการ

เปลี่ยนแปลงของโปรตีนที่จำเพาะกับเซลล์มะเร็ง ซึ่งการให้การรักษาด้วย PST เป็นโอกาสที่จะได้ตรวจเอาชิ้นเนื้อจากผู้ป่วยหลังการรักษามาดูการเปลี่ยนแปลงของยีนและโปรตีนที่เกี่ยวข้องของเซลล์มะเร็งเป็นระยะและข้อมูลจากการศึกษาดังกล่าวจะช่วยพัฒนาผลการรักษาโรคมะเร็งให้ดียิ่งขึ้นในอนาคต

การศึกษาที่เปรียบเทียบ Primary systemic therapy กับ Adjuvant chemotherapy

มีการศึกษาที่เป็น phase III มากมายที่เปรียบเทียบการให้เคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดกับการให้ยาสูตรเดียวกันหลังการผ่าตัด โดยการศึกษาส่วนใหญ่ เหล่านี้มี primary end point คือ overall survival (OS) และ disease free survival (DFS) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 : การศึกษาที่เปรียบเทียบ PST กับ Adjuvant chemotherapy

Study	n	Chemotherapy	cRR%	pCR%	DFS benefit	OS benefit
NSABP-B18 ⁽³⁾	1523	AC	80	13	No	No
EORTC 10902 ⁽⁴⁾	698	FEC	49	4	No	No
Gianni et al. ⁽⁵⁾	1355	AT->CMF	78	23	No	No
Mauriac et al. ⁽⁶⁾	272	EMV/MTV	81	NA	No	No
Scholl et al. ⁽⁷⁾	414	FAC	85	NA	No	No
Makris et al. ⁽⁸⁾	309	MM + Tam	84	10	No	No

การศึกษา NSABP B-18⁽³⁾ เป็นการศึกษาที่ใหญ่ที่สุดโดยเปรียบเทียบการให้ยา doxorubicin และ cyclophosphamide (AC) 4 cycles ที่ให้ก่อนหรือหลังการผ่าตัด ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้ neoadjuvant therapy มี clinical response rate (cRR), clinical complete response (cCR), complete pathologic response (pCR) 80%, 36% และ 13% ตามลำดับ ส่วนอัตราการทำ breast conserving therapy (BCT) ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้

neoadjuvant therapy สูงกว่ากลุ่มที่ได้ adjuvant therapy อย่างมีนัยสำคัญ (67% เทียบกับ 60%, p=.002) และเมื่อติดตามการศึกษาไปนาน 9 ปี ก็ยังไม่พบความแตกต่างของ DFS และ OS ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม แต่ local recurrence ของผู้ป่วยที่ได้เคมีบำบัดจึงจะสามารถทำ BCT ได้พบสูงกว่าผู้ป่วยที่สามารถทำ BCT ได้ตั้งแต่แรกก่อนให้เคมีบำบัด (15% เทียบกับ 7%) ที่สำคัญยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้ neoadjuvant therapy จะมี pCR มีพยากรณ์โรคที่ดี

ที่สุด โดยพบว่าทั้ง 5-year DFS ($p=0.0005$) และ OS ($p=0.0008$) ดีที่สุดเมื่อเทียบกับผลการรักษาของผู้ป่วยกลุ่มอื่น

การศึกษาของ EORTC 10902⁽⁴⁾ ที่เปรียบเทียบการให้ยา 5-FU, epirubicin และ cyclophosphamide (FEC) 4 cycles ให้ก่อนหรือหลังการผ่าตัดผลการศึกษพบว่ากลุ่มที่ได้ neoadjuvant therapy มี clinical response rate (cRR), clinical complete response (cCR), complete pathologic response (pCR) 49%, 7% และ 4% ตามลำดับ และไม่พบความแตกต่างของ DFS และ OS ของ ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ข้อสังเกตที่พบเช่นเดียวกับการ ศึกษา NSABP B-18 คือผู้ป่วยที่ได้ neoadjuvant therapy จะมี pCR มีพยากรณ์โรคที่ดีที่สุด โดยมี ทั้ง DFS และ OS ที่ดีกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่นและการวิเคราะห์ผู้ป่วยกลุ่มย่อยที่ต้องให้ neoadjuvant therapy จึงจะทำ BCT ตามมาได้ พบว่ามี OS ต่ำกว่า ผู้ป่วยที่พิจารณาว่าสามารถทำ BCT ได้ตั้งแต่แรก ก่อนการให้เคมีบำบัด (hazard ratio 2.53, $p=0.04$)

การศึกษาของ Gianni และคณะ⁽⁵⁾ เปรียบเทียบการรักษา 3 อย่างด้วย 1) adjuvant doxorubicin ตามมาด้วย CMF, 2) adjuvant doxorubicin และ paclitaxel ตามด้วย CMF หรือ 3) neoadjuvant doxorubicin และ paclitaxel ตามด้วย CMF พบว่ากลุ่มที่ได้ neoadjuvant therapy มี pCR 23% และเป็นกลุ่มที่ได้ทำ BCT สูงกว่ากลุ่มอื่น ส่วน DFS และ OS ของผู้ป่วยทั้งหมดไม่แตกต่างกัน

ทั้งนี้ยังมีหลายการศึกษานขนาดเล็กที่ใช้สูตรยาเคมีบำบัดที่แตกต่าง กันออกไปและได้ข้อสรุปจากการศึกษาที่ตรงกันว่า การให้ neoadjuvant therapy ไม่ได้ช่วยเพิ่ม OS ⁽⁶⁻⁸⁾ จากรายงาน meta-analysis ที่วิเคราะห์ เปรียบเทียบ neoadjuvant กับ การให้ adjuvant therapy จาก ⁹ รายงานการศึกษพบว่า pCR มีความแตกต่างกันมากโดยที่ ⁶ การศึกษาที่พบว่า BCT สูง กว่าในกลุ่มที่ได้ PST ส่วน DFS และ OS ของผู้ป่วยทั้งหมดที่วิเคราะห์ ไม่มีความแตกต่างกัน ⁽⁹⁾

การศึกษาก็เปรียบเทียบกับ neoadjuvant chemotherapy regimens

ยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการศึกษา PST ได้จากการเอาสูตรมาตรฐานที่ใช้ใน adjuvant therapy ซึ่งจะเป็น anthracyclines-based regimens และต่อมามีการใช้ยาในกลุ่ม taxanes เข้ามารวมซึ่งการ

ศึกษาการให้ PST ก็มีการศึกษาที่นำเอายาในกลุ่ม taxanes มาใช้ทั้งแบบ sequential หรือ combination regimen รวมไปกับ anthracyclines-based regimens ดังแสดงในตารางที่ 2

■ ตารางที่ 2 : การศึกษาที่เปรียบเทียบ neoadjuvant chemotherapy regimens

Study	n	Chemotherapy	pCR%	p-value
NSABP B-27 ⁽¹⁰⁾	2411	ACx4 vs ACx4->Dx4	14 26	<.001
ECTO ⁽⁵⁾	451	ATx4->CMFx4	23	NA
Aberdeen ⁽¹¹⁾	162	CVAP x 8 vs CVAP x 4 -> D x 4	15 31	.06
GEPAR-DUO ⁽¹³⁾	913	ACx4 -> D x 4 2wAD x 4	22 11	<.001
ACCOG ⁽¹⁴⁾	632	AC x6 vs AD x 6	24 21	.61
AGO ⁽¹⁵⁾	631	2wE x3 -> 2wT x 3 vs ET x 4	18 10	.03
MDACC ⁽¹⁶⁾	258	3wT x 4 -> FAC x 4 vs wT x 12 -> FAC x 4	14 29	<.01

การศึกษา NSABP B-27⁽¹⁰⁾ เป็นการศึกษาที่ใหญ่ที่สุดที่เปรียบเทียบ neoadjuvant anthracycline regimen กับ neoadjuvant anthracycline-taxane regimen โดยการศึกษาเปรียบเทียบ 3 สูตร neoadjuvant regimens คือ 1) AC 4 cycles, 2) AC 4 cycles ตามด้วย docetaxel 4 cycles และ 3) neoadjuvant AC 4 cycles ตามด้วยการผ่าตัดแล้วตามด้วย adjuvant docetaxel 4 cycles ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้ neoadjuvant docetaxel รวมไปด้วยมี cRR (91% เทียบกับ 85%, $p<0.001$), cCR (64% เทียบกับ 40%, $p<0.001$) และ pCR (26% เทียบกับ 14%, $p<.001$) สูงกว่าการรักษาผู้ป่วยอีก 2 กลุ่มที่ได้ neoadjuvant AC แต่ไม่พบความแตกต่างของอัตราการทำ BCT ของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม และไม่พบความแตกต่างของ OS และ DFS จากการให้ neoadjuvant docetaxel เทียบกับการรักษาด้วย neoadjuvant AC และไม่พบความแตกต่างของ OS และ DFS จากการให้ neoadjuvant

docetaxel เทียบกับการรักษาด้วย adjuvant docetaxel ทั้งนี้พบว่าผู้ป่วยมี cPR หลังจากที่ได้ AC จะมี DFS ที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (hazard ratio 0.71, $p=0.007$) หากได้ docetaxel รวมไปด้วยในช่วง neoadjuvant therapy และพบว่าผู้ป่วยที่ได้ neoadjuvant therapy จะมี pCR มีพยากรณ์โรคที่ดีที่สุด ไม่ว่าจะได้สูตรยาใดก็ตาม (hazard ratio 0.33, $p<0.0001$)

การศึกษา Aberdeen Trial⁽¹¹⁾ เป็นอีกการศึกษาหนึ่งที่ให้ cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin และ prednisone (CVAP) ไปก่อน 4 cycles ก่อนการผ่าตัดแล้วประเมินผลการตอบสนอง โดยผู้ป่วยที่ตอบสนองดีต่อการรักษาจะถูกส่งไปให้การรักษาต่อด้วยยาสูตรเดิมอีก 4 cycles หรือเปลี่ยนไปให้ docetaxel 4 cycles ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา จะเปลี่ยนไปให้การรักษาต่อด้วย docetaxel 4 cycles ผลการศึกษาพบว่าหลังจากที่ให้ CVAP ไป 4 cycles มี overall

response rate 66% (14% CR, 52% PR) ซึ่งผู้ป่วยที่ตอบสนองดีกลุ่มนี้เมื่อถูกส่งไปให้ docetaxel ต่อ 4 cycles จะมีผลการรักษาที่ดีกว่า โดยพบว่า response rate (85% เทียบกับ 64%, $p=.03$), pCR (31% เทียบกับ 15%, $p=.06$), 5-year DFS (90% เทียบกับ 72%, $p=.04$), 5-year OS (97% เทียบกับ 78%, $p=.04$) และอัตราการทำ BCT (67% เทียบกับ 48%, $p=.01$) ดีกว่าการให้ยาสูตรเดิมที่เป็น CVAP ต่อไปอีก 4 cycles ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ CVAP 4 cycles แรกและเปลี่ยนให้ docetaxel ต่อ 4 cycles พบว่ามีผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาใหม่ได้ 47% (11% CR, 36% PR)

การศึกษาจากประเทศเยอรมัน (German Pre-operative Adriamycin and Docetaxel Study III, GEPARTRIO)⁽¹²⁾ ศึกษาการให้ neoadjuvant docetaxel, doxorubicin และ cyclophosphamide (TAC) ไปก่อน 2 cycles แล้วประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยการทำ breast ultrasound โดยให้ผู้ป่วยที่ตอบสนองดีที่มีขนาดก้อนลดลง $\geq 50\%$ จากการทำ breast ultrasound จะถูกส่งไปให้การรักษาดต่อยาสูตรเดิมอีก 4 หรือ 6 cycles ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ TAC 2 cycles แรกจะถูกส่งไปให้การรักษาดต่อยาสูตร TAC ต่ออีก 4 cycles หรือเปลี่ยนไปให้สูตรยา vinorelbine และ capecitabine (NX) อีก 4 cycles ผลการศึกษาพบว่า การตอบสนองของผู้ป่วยต่อการรักษา TAC 2 cycles แรกจะเป็นตัวพยากรณ์โอกาสโดยรวมที่ผู้ป่วยจะมี pCR จากการรักษาที่ให้ตามมา โดยพบว่าผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา TAC 2 cycles แรก (early responder) พบ pCR ตามมาได้ 21%- 24% ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา TAC 2

cycles แรกพบ pCR ตามมาได้เพียง 5%- 6% โดยพบว่าผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา TAC 2 cycles แรกแล้วส่งไปให้ยาสูตร TAC เดิมอีก 4 หรือ 6 cycles พบ pCR ตามมาที่ใกล้เคียงกันคือ 21% และ 23.5% ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ TAC 2 cycles แรกและถูกส่งไปให้ยาสูตร TAC ต่ออีก 4 cycles หรือให้สูตรยา vinorelbine และ capecitabine (NX) อีก 4 cycles พบ pCR ตามมาที่ใกล้เคียงกัน คือ 5% และ 6% ตามลำดับ ซึ่งสรุปได้ว่ากลุ่มที่ตอบสนองดีแต่แรก (early responder) การให้สูตรยาเดิม (TAC) ต่ออีก 4 หรือ 6 cycles ได้ผลการรักษาที่ไม่ต่างกันส่วน กลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแรก (early nonresponder) พบว่าผลการรักษาโดยรวมแยกว่าและการให้การรักษาต่อดวยยาสูตรเดิม (TAC ต่ออีก 4 cycles) หรือเปลี่ยนไปให้สูตรยาใหม่ (NX อีก 4 cycles) ได้ผลการรักษาที่ไม่ต่างกันอีก การศึกษาหนึ่งก่อนหน้านี้ของ German Preoperative Adriamycin and Docetaxel study II (GEPAR-DUO)⁽¹³⁾ ศึกษาการให้ neoadjuvant doxorubicin ร่วมกับ docetaxel ทุก 2 สัปดาห์ (dose-dense AD) 4 cycles เทียบกับการให้ doxorubicin ร่วมกับ cyclophosphamide (AC) ทุก 3 สัปดาห์ 4 cycles ตามด้วย docetaxel ทุก 3 สัปดาห์ 4 cycles (sequential AC->D) พบว่าการให้แบบ sequential AC->D ได้ผลการรักษาที่ดีกว่า โดยพบว่า response rate (85% เทียบกับ 75%, $p<.001$), pCR (22% เทียบกับ 11%, $p<.001$) และอัตราการทำ BCT (75% เทียบกับ 66%, $p<.005$) ที่ดีกว่าการให้ยาสูตรที่เป็น dose-dense AD

การศึกษา Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group (ACCOG)⁽¹⁴⁾ ศึกษาการให้ neoadjuvant doxorubicin ร่วมกับ cyclophosphamide

(AC) ทุก 3 สัปดาห์ 6 cycles เทียบกับการให้ doxorubicin ร่วมกับ docetaxel (AD) ทุก 3 สัปดาห์ 6 cycles พบว่าผลการรักษาทั้ง 2 สูตรไม่แตกต่างกัน โดยพบว่า response rate (61% เทียบกับ 70%), pCR (24% เทียบกับ 21%) และอัตราการทำ BCT (20% เทียบกับ 20%)

การศึกษา Arbeitsgemeinschaft Gastroenterologische Onkologie (AGO)⁽¹⁵⁾ ศึกษาการให้ neoadjuvant dose-dense epirubicin ทุก 2 สัปดาห์ 3 cycles ตามด้วย dose-dense paclitaxel ทุก 2 สัปดาห์ 3 cycles เทียบกับการให้ epirubicin ร่วมกับ paclitaxel (ET) ทุก 3 สัปดาห์ 4 cycles ผลการศึกษาพบว่า การให้ sequential dose-dense epirubicin ตามด้วย paclitaxel เหนือกว่า โดยพบว่า pCR (18% เทียบกับ 10%, $p=.03$) และอัตราการทำ BCT (66% เทียบกับ 55%, $p=.016$) ที่ดีกว่าการให้ยาแบบ combination

การศึกษาของ Green และคณะ⁽¹⁶⁾ จาก M.D. Anderson Cancer Center ศึกษาการให้ neoadjuvant paclitaxel เป็นเวลา 12 สัปดาห์ โดยให้ weekly paclitaxel เทียบกับ 3-week paclitaxel ตามด้วย 5-FU, doxorubicin และ cyclophosphamide (FAC) ทุก 3 สัปดาห์ 4 cycles ผลการศึกษาพบว่า การให้ weekly paclitaxel ได้ผลการรักษาที่เหนือกว่า โดยพบว่า pCR (28% เทียบกับ 16%, $p=.02$) และอัตราการทำ BCT ($p=.05$) ที่ดีกว่าการให้ยา paclitaxel ทุก 3 สัปดาห์

ผลสรุปโดยรวมจากการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้นพบว่า การให้สูตรยา anthracyclines ร่วมกับ

taxanes ได้ผลการรักษาที่ดีกว่าการให้ anthracycline-based regimen อย่างเดียวและการให้ยาร่วมกันแบบ sequential regimen จะได้ผลดีกว่าแบบ combination regimen แต่ทั้งนี้ก็อาจจะเป็นผลจากปริมาณยาเคมีบำบัดยาที่ให้ทั้งหมดของการให้แบบ sequential regimen สูงกว่าและระยะเวลาที่ให้การรักษาโดยรวมที่นานกว่าการให้แบบ combination regimen ก็เป็นไปได้

Pathologic complete response (pCR) และ clinical complete response (cCR) มักถูกใช้เป็นตัววัดประสิทธิภาพในการรักษาด้วย neoadjuvant therapy ผลการศึกษาเท่าที่มีมาพบว่า clinical complete response พบได้โดยประมาณ 60% - 90% ในขณะที่ pCR พบได้ตั้งแต่ 3% - 30%⁽¹⁷⁾ แต่ทั้งนี้แต่ละการศึกษาอาจให้นิยามของ pCR ในการศึกษาที่แตกต่างกันบางการศึกษาใช้ no residual invasive cancer ในก้อน primary tumor ในขณะที่บางการศึกษาจะนิยามครอบคลุมไปถึงการที่ไม่พบ invasive cancer ที่ axillary node ด้วยและไม่พบ residual noninvasive cancer ในก้อน primary tumor ซึ่งในปัจจุบันที่เป็นที่ยอมรับกันของนิยาม pCR ได้แก่ no residual invasive and noninvasive cancer ในก้อน primary tumor และ axillary node⁽¹⁸⁾ แม้ว่า pCR จะสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคโดยรวม แต่ก็ยังมีข้อจำกัดหลายประการ อาทิ เช่น บางการศึกษาที่พบว่าสูตรยาที่ทำให้มี pCR ที่เพิ่มขึ้นไม่ได้สัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้เพิ่มขึ้นตามมาเสมอไป⁽¹⁰⁾ และผู้ป่วยที่พบว่ามี pCR แล้วก็ยังพบว่าโรคกลับเป็นซ้ำได้เช่นกัน

ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

Predictive factor ที่สัมพันธ์กับ pCR จะเป็นตัวช่วยพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาที่สำคัญว่าผู้ป่วยมีโอกาสมากหรือน้อยแค่ไหนต่อการรักษาที่ให้และควรจะเลือกใช้การรักษาใดที่จะ

ให้ผลการรักษาจะมี pCR ที่สูงที่สุด แม้ว่า pCR จะยังมีข้อจำกัดในการพยากรณ์โรคอยู่ก็ตาม จากการศึกษาค้นคว้ามีหลายปัจจัยที่เป็น predictive factor ที่สัมพันธ์กับ pCR ที่สามารถนำมาใช้ในทางปฏิบัติ

Hormone receptor กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด:

การศึกษาค้นคว้า hormone receptor status เป็นปัจจัยพยากรณ์การตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด และสัมพันธ์กับ โอกาสที่ได้ผลการรักษาจนได้ pCR ตามมา ตัวอย่างเช่น การศึกษาของ Buzdar และคณะ⁽¹⁹⁾ ที่ศึกษาข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยกว่า 1700 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรต่างๆ กันพบว่า ผู้ป่วยที่มีมะเร็งเต้านมที่ ER-negative มี pCR

โดยเฉลี่ย 24% ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยที่ ER-positive ที่พบ pCR ได้โดยเฉลี่ยเพียง 8% ($p < 0.001$) โดยไม่ขึ้นกับสูตรยาที่ใช้ยังมีการศึกษา prospective อีกมากมายที่พบตรงกันว่า pCR ของผู้ป่วยที่มี hormone receptor negative พบได้สูงกว่าผู้ป่วยที่มี hormone receptor positive⁽²⁰⁻²²⁾ ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3: Hormone receptor กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

Chemotherapy	n	pCR%	
		ER-negative	ER-positive
MDACC ⁽¹⁹⁾			
FAC x3	532	15	1
FAC x 4	78	29	6
T x4	81	7	6
3wT x 4 -> FAC x 4	127	31	6
wT x 12 -> FAC x 4	128	55	15
AD x 4	72	16	7
total	1018	21	5
ECTO ⁽⁵⁾ : AT -> CMF	451	42	12
NSABP B-27 ⁽¹⁰⁾			
AC x 4	1533	14	6
AC x 4 -> D x 4	722	23	14
Celleoni et al. ⁽²⁰⁾	399	33	8
Ring et al. ⁽²¹⁾	435	22	8
Gianni et al. ⁽²²⁾			
AT x 3 -> wT x 12	89	23	8

Pathologic characteristics กับ การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด:

การศึกษาข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยที่ได้รับ neoadjuvant therapy พบว่าผู้ป่วยที่มีมะเร็งเต้านมชนิด invasive lobular carcinoma จะพบ pCR จากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดได้น้อยกว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด invasive ductal carcinoma (3% เทียบกับ 15%, $p < 0.001$) แต่ทั้งนี้พบว่าผู้ป่วย invasive lobular carcinoma พบว่ามี ER-positive ได้มากกว่า invasive ductal carcinoma (92% เทียบกับ 62%, $p < 0.001$) และเมื่อวิเคราะห์โดยจำแนกเอา

ปัจจัยของ hormone receptor ออกไปแล้วยังคงพบว่า invasive lobular carcinoma เป็นปัจจัยการพยากรณ์อิสระต่อการตอบสนองต่อการรักษา⁽²³⁾ ทั้งนี้ยังพบว่า pathologic characteristics อื่นๆ เช่น poor differentiation, high nuclear grade, high proliferative index ก็เป็นตัวพยากรณ์ว่าจะการตอบสนองต่อการรักษาได้ดีกว่าผู้ป่วยที่มีมะเร็งที่ well differentiated, low grade และ low index of proliferation⁽²⁴⁾

Molecular subtypes กับ การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด:

การศึกษาของ Sorlie และ Perou^(25,26) ได้จำแนกมะเร็งเต้านมตาม gene expression profile ออกเป็น 5 ชนิดย่อย ได้แก่ luminal A, luminal B, basal-like, normal-like และ HER-2 positive subtype โดยพบว่าผู้ป่วยที่จำแนกตาม molecular subtypes นี้มีพยากรณ์โรคและการตอบสนองต่อการรักษาที่แตกต่างกันชัดเจน โดยกลุ่มที่มี basal-like subtype (ซึ่งมักจะเป็น ER-negative, HER-2 negative) และกลุ่มที่ HER-2 positive subtype (ที่มักมี HER-2 amplified และ ER-negative) จะเป็น 2 กลุ่มที่มีพยากรณ์โรคที่แย่ที่สุด โดยมี relapse-free survival และ overall survival ที่สั้นที่สุด ในขณะที่กลุ่ม luminal-type (ซึ่งมักจะเป็น ER-positive) มีพยากรณ์โรคที่ดีกว่า การศึกษาของ Rouzier และคณะ⁽²⁷⁾ ได้ศึกษาถึง molecular subtype ชนิดต่างๆ เหล่านี้กับ chemotherapy sensitivity โดยทำการศึกษาถึง gene expression profile ของผู้ป่วย 82 รายที่ได้รับการรักษาด้วย neoadjuvant paclitaxel ตาม

ด้วย FAC ผลการศึกษาพบ pCR ได้สูงสุด 45% ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น basal-like subtype และ HER-2 positive subtype ส่วนผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมที่เป็น luminal subtype พบ pCR จากการรักษาดังกล่าวได้เพียง 6% ผลการศึกษานี้ช่วยยืนยันว่าผู้ป่วยที่มี ER-negative ซึ่งมักจะพบกับกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น basal-like และ HER-2 positive subtype จะไวต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมากกว่าแต่การพยากรณ์โรคโดยรวมในระยะยาวกลับแย่กว่า

ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วย neoadjuvant therapy เป็นโอกาสที่จะได้ขึ้นเนื้อจากก้อนมะเร็งมาศึกษาดูการเปลี่ยนแปลงของ gene expression, biomarker ต่างๆ ว่ามีการเปลี่ยนแปลงไปอย่างไร และสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาได้อย่างไร จากการศึกษาระยะแรกพบว่าการเปลี่ยนแปลงของ global gene expression หลังจากการรักษา⁽²⁸⁾ และมีการศึกษาที่รายงานต่อมาที่พยายามหาความสัมพันธ์ของ

specific gene profile กับการตอบสนองต่อการให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งน่าจะเป็นวิธีการใหม่ที่จะนำมาเป็นตัวพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่าปัจจัยอื่นที่มีใช้มาก่อน⁽²⁹⁻³²⁾ แต่เนื่องจากการศึกษา

เหล่านี้ได้ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยจำนวนน้อยซึ่งต้องการการศึกษาเพิ่มเติม ในผู้ป่วยที่มีจำนวนมากพอจะได้ผลเป็นที่ประจักษ์และน่าเชื่อถือที่จะนำมาใช้ในทางปฏิบัติได้ 9jvwX

การศึกษา neoadjuvant chemotherapy สำหรับ HER-2 positive breast cancer

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมประมาณ 15%-25% ที่มี human epidermal growth factor (HER-2) overexpression ซึ่งการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มี HER-2 overexpression ด้วย trastuzumab (humanized receptor antibody directed against HER-2) ร่วมกับการให้เคมีบำบัดได้ผลการรักษาที่เหนือกว่าการใช้เคมีบำบัดอย่างเดียวกันเพียงอย่างเดียวและยังมีผลการศึกษาที่ใช้ adjuvant trastuzumab ร่วมไปกับยาเคมีบำบัดเสริมสำหรับมะเร็งเต้านมระยะที่ยังไม่แพร่กระจายที่มี HER-2 overexpression ที่ได้ผลดีนำมาสู่การศึกษาที่ใช้ neoadjuvant trastuzumab ในการรักษามะเร็งเต้านมระยะที่ยังไม่แพร่กระจายที่มี HER-2 overexpression ซึ่งมีการศึกษา phase III ที่รายงานโดย Buzdar และคณะ⁽³³⁾ ที่เปรียบเทียบ neoadjuvant paclitaxel เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ตามด้วย 5-FU, epirubicin และ cyclophosphamide (FEC) ทุก 3 สัปดาห์ 4 cycles กับการให้ trastuzumab สัปดาห์ละครั้ง 24 สัปดาห์ร่วมกับเคมีบำบัดสูตรเดียวกัน การศึกษานี้ต้องยุติก่อนกำหนดหลังจากที่มีผู้ป่วย

เข้าร่วมการศึกษาไปแล้ว 42 รายจากทั้งหมดที่วางแผนไว้ 164 ราย เมื่อการวิเคราะห์ผลการศึกษาเบื้องต้นพบว่ากลุ่มที่ได้ trastuzumab มีผลการรักษาเหนือกว่า โดยพบ pCR (65% เทียบกับ 26%, $p=0.016$) สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนอัตราการทำ BCT ของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน (57% เทียบกับ 53%) ในการศึกษาไม่พบผู้ป่วยที่เกิด congestive heart failure ในกลุ่มที่ได้ trastuzumab ร่วมกับเคมีบำบัด และมีผู้ป่วย 5 รายและ 7 รายที่มี ejection fraction ลดลง $> 10\%$ จากกลุ่มที่ได้เคมีบำบัดอย่างเดียว และกลุ่มที่ได้ trastuzumab ร่วมกับเคมีบำบัดตามลำดับ ในขณะนี้ยังไม่สามารถกล่าวได้ว่าการรักษาตามแบบที่ให้ในการศึกษานี้จะสามารถนำมาใช้ได้กับในการรักษามะเร็งเต้านมระยะที่ยังไม่แพร่กระจายที่มี HER-2 overexpression และยังไม่มีความเชื่อว่าการให้การรักษาด้วย neoadjuvant trastuzumab จะได้ผลในการรักษาที่แตกต่างกันกับการให้ adjuvant trastuzumab ที่มีข้อมูลที่มากกว่าและน่าเชื่อถือกว่า

Preoperative hormonal therapy

การศึกษาส่วนใหญ่ของ PST มักจะเป็น การศึกษาการให้เคมีบำบัดและมักจะมีรายงานออกมาที่สอดคล้องกันว่ามะเร็งเต้านมที่มี ER positive และหรือ PR positive จะตอบสนองต่อเคมีบำบัดได้ต่ำกว่าผู้ป่วยมะเร็งที่ ER และหรือ PR negative และมีโอกาสที่จะตอบสนองจนได้ pCR ที่ต่ำกว่า อย่างไรก็ตาม การรักษาผู้ป่วยที่สูงอายุหรือไม่แข็งแรงพอที่จะรับยาเคมีบำบัดและมี ER positive และหรือ PR positive การรักษาด้วยการให้ preoperative hormonal therapy จึงดูจะเป็นทางเลือกหนึ่งของผู้ป่วยโดย tamoxifen ที่มีใช้กันมานานได้ถูกศึกษาในการรักษาผู้ป่วยสูงอายุที่มี locally advanced disease หรือไม่เหมาะต่อการผ่าตัด

การศึกษาของอิตาลี GRETA trial⁽³⁴⁾ เป็นการศึกษาผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี ที่มีมะเร็งเต้านมที่ผ่าตัดได้โดยสุ่มให้การรักษาด้วย primary tamoxifen หรือให้การรักษาด้วยการผ่าตัดตามด้วย

การให้ adjuvant tamoxifen ผลการศึกษาพบว่าไม่พบความแตกต่างของ breast cancer survival และ overall survival ของการรักษาทั้ง 2 แบบ แต่พบ local recurrence ได้มากกว่า ในกลุ่มที่ได้ primary tamoxifen เพียงอย่างเดียว

ในขณะที่การศึกษาโดย Semiglazov และคณะ⁽³⁵⁾ เป็นการเปรียบเทียบ neoadjuvant chemotherapy ด้วย doxorubicin และ paclitaxel (AT) 4 cycles เทียบกับการให้ pre-operative hormonal therapy ด้วย anastrozole หรือ exemestane แก่ผู้ป่วยที่มี ER-positive ผลการศึกษาพบว่าผลการรักษา ทั้ง 2 อย่างไม่แตกต่างกัน โดยพบ cRR (76% vs. 79%), mammographic response rate (62% vs. 67%) และ pCR rate (7% vs. 5%) ซึ่งเป็นการศึกษาหนึ่งที่สนับสนุนการใช้ neo-adjuvant hormonal therapy แก่ผู้ป่วยที่มี ER positive

Neoadjuvant Tamoxifen Versus Aromatase Inhibitors

การรักษาผู้ป่วยหญิงที่หมดประจำเดือนที่มีมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย พบว่าการใช้ aromatase inhibitors (AIs) เหนือกว่า tamoxifen โดยพบระยะเวลาปลอดโรคกำเริบที่นานกว่าและยังมีข้อมูลการศึกษามากมายที่ใช้ adjuvant AIs ก็

พบเหนือกว่าการรักษาด้วย adjuvant tamoxifen โดยลดการกลับเป็นซ้ำของโรคได้เพิ่มขึ้น ได้มีการศึกษาที่ใช้ AIs (anastrozole, letrozole, exemestane) เปรียบเทียบกับ tamoxifen ในการรักษาผู้ป่วยก่อนการผ่าตัด ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 : Neoadjuvant Tamoxifen Versus Aromatase Inhibitors

Study	n	Treatment	ORR%	BCT%
Eiermann et al. ⁽³⁷⁾	337	Letroxole vs	55	45
		Tam	36	35
Smith et al. ⁽³⁶⁾	330	Anastrozole	37	46
		Tamoxifen	36	22
		Anastrozole + tam	39	26
Semiglazov et al. ⁽³⁹⁾	151	Exemestane	76	37
		Tamoxifen	40	20

การศึกษา The Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) study ที่รายงานโดย Smith และคณะ⁽³⁶⁾ เป็นการศึกษาที่เปรียบเทียบการรักษาเป็นระยะเวลา 3 เดือนก่อนการผ่าตัดด้วย anastrozole หรือ tamoxifen หรือให้ทั้ง 2 อย่างด้วยกันในการรักษาผู้ป่วยที่หมดประจำเดือนที่มี ER/PR-positive ผลการศึกษาพบว่า cRR ของการรักษาทั้ง 3 อย่างใกล้เคียงกันเรียงตามลำดับดังนี้ 37% anastrozole, 36% tamoxifen และ 39% ในกลุ่มที่ให้ทั้ง 2 อย่างด้วยกันและพบว่าผู้ป่วยที่ต้องทำ mastectomy ก่อนการรักษา พบว่าหลังการให้ anastrozole สามารถทำ BCT ตามมาได้สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย tamoxifen (46% เทียบกับ 22%, $p = .03$)

การศึกษา P024 เป็นการศึกษาที่เปรียบเทียบการรักษาเป็นระยะเวลา 4 เดือนก่อนการผ่าตัดด้วย letrozole หรือ tamoxifen ในการรักษาผู้ป่วยที่หมดประจำเดือนที่มี ER/PR-positive ที่ไม่สามารถทำ BCT ผลการศึกษาพบว่า letrozole เหนือกว่า tamoxifen ทั้ง response rate (60% เทียบกับ 41%;

$p = .004$) และอัตราการทำ BCT ตามมา (41% vs. 36%; $p = .036$)^(37,38)

การศึกษาที่เปรียบเทียบ neoadjuvant exemestane กับ tamoxifen เป็นเวลา 3 เดือน ก็พบเช่นกันว่าได้ผลการรักษาด้วย exemestane มี cRR (76% and 37%) และ BCT rate (40% and 20%) ($p < .05$) ที่เหนือกว่า tamoxifen ⁽³⁹⁾

ข้อมูลจากการศึกษาที่เปรียบเทียบ Als กับ tamoxifen ที่มีมาซึ่งระบุว่าผู้ป่วยที่มีมะเร็งเต้านมที่มี HER-2 รวมด้วยจะตอบสนองต่อการรักษาด้วย Als ได้ดีกว่า tamoxifen แต่เป็นข้อมูลที่ได้จากวิเคราะห์ผลของผู้ป่วยกลุ่มย่อยในการศึกษาที่มีทั้ง ER-positive และ HER-2-positive ที่พบเป็นส่วนใหญ่ของผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษา โดยการศึกษา IMPACT ที่กล่าวข้างต้นมีผู้ป่วยเพียง 34 รายจากทั้งหมด 239 ราย (14%) ที่มี HER-2 positive รวมกับ ER positive และพบ objective responses จากการรักษาด้วย anastrozole ได้ 7 จาก 12 ราย (58%) ส่วน objective responses จากการรักษาด้วย tamoxifen พบ 2 จาก 9 ราย (22%) ($p = .18$)⁽³⁶⁾

ส่วนการศึกษา P024 study มีผู้ป่วย 36 ราย จากทั้งหมด 337 รายที่มี HER-1/2 และ ER positive และพบว่าผู้ป่วย 15 ราย จาก 17 (88%) ในกลุ่มที่ได้ letrozole ที่ตอบสนองต่อการรักษาและมีผู้ป่วย 4 ราย จาก 19 รายที่ตอบสนองต่อการรักษา (21%) ที่ได้ tamoxifen โดยมี odds ratio for response 28 ($p = .0004$)⁽³⁸⁾

โดยสรุป preoperative Als เห็นว่าการใช้ tamoxifen โดยมี cRR ที่สูงกว่านำมาสู่การทำ BCT ตามมาได้มากกว่า ซึ่งการรักษาโดยทั่วไปด้วย

preoperative hormonal therapy จะเห็นผลการรักษาและต้องการระยะเวลาการรักษาที่นานอย่างน้อย 3 เดือนขึ้นไป ซึ่งการให้การรักษาที่นานกว่านี้อาจทำให้ได้ cRR ที่สูงขึ้น การรักษาด้วยวิธีนี้โดยเฉพาะการใช้ Als จึงอาจพิจารณาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มี endocrine responsive ที่ไม่เหมาะต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัดโดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุที่มีโอกาส พบว่าเป็นมะเร็งเต้านมที่มี endocrine responsive ได้บ่อยและมักจะมีโรคร่วมอื่นๆ ที่ไม่สามารถทนต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดได้

บทสรุป : ข้อแนะนำการใช้ primary systemic therapy for breast cancer

ข้อมูลจากการศึกษาที่ยังไม่สามารถสรุปอย่างชัดเจนได้ว่า primary systemic therapy ชนิดใดที่จะจัดว่าเป็นการรักษาที่มาตรฐานและดีที่สุด ซึ่งการเลือกใช้ primary systemic therapy ชนิดใดในปัจจุบันยังคงอาศัยปัจจัยพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาที่ได้จากตรวจชิ้นเนื้อเพื่อตรวจหา hormone receptor และ HER-2 เป็นสำคัญการให้ PST มีการใช้กันมากขึ้นเรื่อยๆ เพื่อจะช่วยให้ผู้ป่วยมีโอกาสที่จะทำ BCT ได้มากขึ้นและยังติดตามการตอบสนองต่อการรักษาของมะเร็งต่อยาเคมีบำบัดได้ดีกว่าแต่ไม่ได้เพิ่มการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ดีไปกว่าการให้ adjuvant therapy ข้อมูลจากการศึกษาถึงปัจจุบันยังคงสนับสนุนการใช้ทั้ง anthracyclines และ taxanes ร่วมกันในการรักษาแก่ผู้ป่วยทั่วไปสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี HER-2 positive การใช้ Trastuzumab พร้อมไปกับ anthracyclines ที่ดูเหมือนว่าจะได้ pCR ที่สูงมากแต่ก็ยังคงต้องการศึกษาเพิ่มเติม เพื่อมาสนับสนุนทั้งประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสูตรยานี้และ

ยังไม่มีข้อมูลว่าการให้ neoadjuvant trastuzumab จะดีไปกว่าการให้ adjuvant trastuzumab ส่วนการให้ preoperative hormonal therapy โดยทั่วไปพบว่า มี pCR ที่ต่ำมากแต่อาจจะเป็นทางเลือกในการรักษาแก่ผู้ป่วยที่มี hormone receptor positive ที่ไม่เหมาะต่อการให้เคมีบำบัดแล้วเท่านั้น ส่วนผู้ป่วยที่มีลักษณะจำเพาะที่มีทั้ง ER/PR/HER-2 negative (triple negative) ซึ่งพบได้ประมาณ 10% ของผู้ป่วยทั้งหมดเป็นกลุ่มที่มีความน่าสนใจมากกลุ่มหนึ่ง ซึ่งจากการศึกษาการจำแนกมะเร็งเต้านมตาม gene expression profile พบว่า molecular subtypes ที่เป็น basal-like subtype มักจะมีลักษณะของ phenotype แบบ ER/PR/HER-2 negative (triple negative) ซึ่งการรักษาผู้ป่วยหลักของผู้ป่วยกลุ่มนี้คงจะเหลือทางเลือกของ primary systemic therapy ด้วยการให้เคมีบำบัดเป็นหลักและมักจะเป็นกลุ่มที่ดูเหมือนว่าจะตอบสนองดีมากที่สุดต่อยาเคมีบำบัดทุกชนิดที่ให้โดยพบว่ามี pCR ได้สูงมากกว่ากลุ่มอื่นแต่มีพยากรณ์โรคโดยรวมที่ไม่ดี⁽²⁷⁾

การศึกษายังพบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี gene expression profile แบบ basal-like subtype ที่มี positive staining for basal-cell (myoepithelial) cytokeratins (CKs) 5/6 และ 17 แล้วและมักจะมี ER/PR/HER-2 negative (triple negative) แต่กลับมี p53 protein expression, epithelial growth factor receptor (EGFR หรือ HER-1) overexpression และ c-KIT expression ได้มากกว่ากลุ่มอื่นและยังพบว่ามี DNA-repair defects ที่พบคล้ายกับมะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่เป็น BRCA1-related cancers อีกด้วย ซึ่งพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีลักษณะคล้าย BRCA1-associated

breast cancers ตอบสนองดีมากต่อการรักษาด้วยยาที่มีผลต่อ interstrand cross-links เช่น bifunctional alkylating agent ได้แก่ mitomycin-C และ platinum drugs เป็นต้น⁽⁴⁰⁾ ซึ่งการศึกษาต่อไปจะมีการใช้ยาที่จำเพาะต่อการเปลี่ยนแปลงของ molecular profiles อาทิเช่น EGFR-directed antibodies หรือ tyrosine kinase inhibitors และการใช้เคมีบำบัด กลุ่ม platinum มาศึกษาในผู้ป่วยที่มี triple negative phenotype ที่ต้องติดตามผลการรักษาต่อไป การศึกษาต่อไปในอนาคตจะช่วยเพิ่มข้อมูลที่จะใช้เลือกผู้ป่วยและสูตรยาที่เหมาะสมต่อการรักษาให้ได้ผลในการรักษาที่ดีที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Fisher B, Gunduz N, Coyle J et al. Presence of a growth-stimulating factor in serum following primary tumor removal in mice. *Cancer Res* 1989;49:1996-2001
2. Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nat Med* 1995;1:149-153.
3. Fisher B, Brown A, Mamounas E et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15:2483-2493.
4. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001;19:4224-4237.
5. Gianni L, Baselga L, Eiermann W et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin Cancer Res* 2005;11: 8715-8721.
6. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol* 1999;10:47-52.

7. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumors considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. Eur J Cancer 1994;30A:645-652.
8. Makris A, Powles TJ, Ashley SE et al. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. Ann Oncol 1998;9:1179-1184.
9. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment for breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2005;97:188-194.
10. Bear HD, Anderson S, Smith RE et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27. J Clin Oncol 2006;24:2019-2027.
11. Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK et al. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. Clin Breast Cancer 2002;3(suppl 2):S69-S74.
12. von Minckwitz G, Blohmer JU, Loehr A et al. Comparison of docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide (TAC) versus vinorelbine capecitabine (NX) in patients non-responding to 2 cycles of neoadjuvant TAC chemotherapy-first results of the phase III GEPARTRIO-Study by the German Breast Group. San Antonio Breast Cancer Symposium 2005, San Antonio, Texas, December 8-12, 2005
13. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. J Clin Oncol 2005;23:2676-2685.
14. Evans TR, Yellowlees A, Foster E et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer : an Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol 2005;23:2988-2995.
15. Untch M, Konecny G, Ditsch N et al. Dose-dense sequential epirubicinpaclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: results of a randomized AGO study. Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:133a.

16. Green MC, Buzdar AU, Smith T et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol* 2005;23:5983-5992.
17. Jones RL, Smith IE. Neoadjuvant treatment for early-stage breast cancer: opportunities to assess tumour response. *Lancet Oncol* 2006;7:869-74.
18. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006;24:1940-9.
19. Buzdar A, Valero V, Theriault R et al. Pathologic complete response to chemotherapy is related to hormone receptor status. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2003, San Antonio, Texas, December 3-6, 2003.
20. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. *Clin Cancer Res* 2004;10: 6622-6628.
21. Ring AE, Smith IE, Ashley S et al. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer* 2004;91:2012-2017.
22. Gianni L, Zambetti M, Clark K et al. Gene expression profiles of paraffin embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:501a.
23. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol* 2005;23:41-48.
24. Hanrahan EO, Hennessy BT, Valero V. Neoadjuvant systemic therapy for breast cancer: an overview and review of recent clinical trials. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:1477-91.
25. Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:9212-7.
26. S?rlie T, Perou CM, Tibshirani R, Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:10869-74.

27. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. Clin Cancer Res 2005;11(16):5678-85.
28. Buchholz TA, Stivers DN, Stec J, et al. Global gene expression changes during neoadjuvant chemotherapy for human breast cancer. Cancer J 2002;8:461-8.
29. Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A, et al. Gene expression profiling for the prediction of therapeutic response to docetaxel in patients with breast cancer. Lancet 2003;362:362-9.
30. Ayers M, Symmans WF, Stec J, et al. Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer. J Clin Oncol 2004;22:2284-93.
31. Iwao-Koizumi K, Matoba R, Ueno N, et al. Prediction of docetaxel response in human breast cancer by gene expression profiling. J Clin Oncol 2005;23:422-31.
32. Thuerigen O, Schneeweiss A, Toedt G, et al. Gene expression signature predicting pathologic complete response with gemcitabine, epirubicin, and docetaxel in primary breast cancer. J Clin Oncol 2006 Apr 20;24(12):1839-45.
33. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:3676-3685.
34. Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S, et al. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. Ann Oncol 2003;14:414-20.
35. Semiglazov VF, Ivanov VG, Ziltzova EK et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal women with ER positive breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2004;23:519a.
36. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. J Clin Oncol 2005;23:5108-5116.
37. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. Ann Oncol 2001;12:1527-1532.

38. Ellis MJ, Coop A, Singh B et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine chemotherapy than tamoxifen for erbB-1-and/or erbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. J Clin Oncol 2001;19:3808-3816.
39. Semiglazov VF, Kletsel AE, Semiglazov VV et al. Exemestane versus tamoxifen as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER positive breast cancer (T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0). Proc Am Soc Clin Oncol 2005;24:530a.
40. Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. Lancet Oncol 2007;8(3):235-44.

