

# การรักษาแบบจำเพาะเจาะจง ในมะเร็งเต้านม (personalized treatment in breast cancer)

สุกัญญา ศรีอัฐภาพร

## บทนำ

การศึกษาในระดับ molecular ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงการรักษามะเร็งเต้านมในช่วงหลังปี ค.ศ. 2000 เนื่องจากพบว่าความหลากหลายของการตอบสนองต่อการรักษามีผลมาจากความแตกต่างของมะเร็งเต้านมแต่ละชนิดในระดับ gene จึงได้มีการแบ่งมะเร็งเต้านมเป็น subtypes ตามความแตกต่างของ gene ที่พบ นอกจากนี้ยังได้มีการศึกษาทางยาที่เฉพาะเจาะจงต่อการแสดงออกในระดับ gene ของแต่ละ subtypes จึงมี targeted therapy, immunotherapy ซึ่งช่วยเพิ่มผลการรักษาให้ดีขึ้น

Sorlie และคณะ<sup>(1)</sup> ได้ศึกษามะเร็งเต้านมโดยใช้ intrinsic gene ของ 456 cDNA clones และแบ่งมะเร็งเต้านมตาม gene ที่พบได้มากที่สุดคือ luminal A พบ ER  $\infty$  gene, GATA binding protein 3, x-box binding protein 1, trefoil factor 3, hepatocyte nuclear factor 3 $\infty$  และ estrogen-related LIV-1 luminal B และ luminal C มีการแสดงออกของ gene ลักษณะ luminal A ในระดับต่ำถึงปานกลาง โดย luminal C พบลักษณะ gene ที่คล้ายกับ basal-like และ ERBB2+ basal-like พบการแสดงออกของ gene keratin 5, 17, laminin, fatty acid binding protein 7 ERBB2+ พบ ERBB2 amplicon 17q 22-24, ERBB2, GRB7 นอกจากนี้ยังพบว่า TP53 (exons 2-11) พบใน luminal A (LA) ร้อยละ 13 ERBB2 ร้อยละ 71 basal-like ร้อยละ 82 และยังได้นำมาเปรียบเทียบผลการรักษาของมะเร็งเต้านมแต่ละชนิด โดยพบว่า LA มี overall survival (OS) และ recurrence free survival (RFS) ที่ดีกว่า มะเร็งเต้านมชนิดอื่น basal-like และ ERBB2 มีผลการรักษาที่แย่ที่สุด เมื่อเปรียบเทียบในกลุ่ม luminal พบว่า luminal C มีผลการรักษาไม่ดีเท่า LA และ LB

การแบ่งมะเร็งเต้านมเป็น subtypes ตามการแสดงออกของ gene ช่วยในการเลือกใช้ในการรักษา แต่ในทางปฏิบัติการตรวจ gene ไม่สามารถทำได้ด้วยความยุ่งยาก และราคาจึงมีการใช้ immunohistoche-



mistry (IHC) ในการแบ่ง subtypes โดยการตรวจ estrogen receptor, progesterone receptor, HER2, Ki-67, CK 5/6, EGFR

Tramm และคณะ<sup>(2)</sup> ศึกษาความสัมพันธ์ของ subtypes ที่ตรวจ IHC และ gene profile ต่อการตอบสนองต่อการฉายรังสี หลังการตัดเต้านม (postmastectomy radiotherapy) (PMRT) โดย intrinsic subtypes gene expression อ้างอิงจากของ Sorlie T ใช้ centroid correlation (CC) ในตัวอย่าง 191 มะเร็งเต้านมด้วยวิธี microarray เปรียบเทียบ CC, PAM50, IHC3 (ER, PR, HER2), IHC6 (ER, PR, HER2, Ki67, ck5/6, EGFR) ว่ามีความสอดคล้องกันหรือไม่เพื่อประเมิน local recurrence (LR) และผลของ PMRT และยังเปรียบเทียบกับ DBCG-RT profile ซึ่งแบ่งเป็นกลุ่ม low, high risk ในการบอกประโยชน์ PMRT ในแต่ละกลุ่มเป็นการศึกษาแบบ randomizes control trial (RCT) ในช่วงปี ค.ศ. 1982-1990 ในกลุ่ม premenopausal แบ่งเป็นได้รับ chemotherapy สูตร cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil (CMF) ร่วมกับ PMRT หรือไม่ได้ PMRT และกลุ่ม postmenopausal แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ tamoxifen เพียงอย่างเดียวหรือร่วมกับ PMRT หลังจากนั้นได้แบ่งกลุ่ม low และ high risk โดยใช้ DBCG-RT profile พบว่าการใช้ IHC6 แบ่ง LA ที่ ER, PR+, Ki67 น้อยกว่าร้อยละ 14 และยังแบ่ง LB เป็นกลุ่มย่อยคือ LB/HER2+, LB(HER2-, Ki67  $\geq$  ร้อยละ 14), basal-like แบ่งเป็น core basal คือ ER, PR, HER2-, CK5/6+, EGFR+ และ TN-non-basal คือ (ER-, PR-, HER2-, CK5/6-, EGFR-) จากการตรวจ 191 ตัวอย่างด้วย 4 วิธี พบ LA มากที่สุดโดยพบด้วย CC ร้อยละ 38 PAM50 พบร้อยละ 27, IHC3 ร้อยละ 59, IHC6 ร้อยละ 34 จากการตรวจใน 890 ราย ด้วย IHC3 พบ LA ร้อยละ 64 LB ร้อยละ 9 HER2 ร้อยละ 12 basal-like ร้อยละ 15 การตรวจใน 843 ราย ด้วย IHC6 พบ LA ร้อยละ 49 LB/HER2 ร้อยละ 11 LB ร้อยละ 16 min, HER2 ร้อยละ 11 core basal ร้อยละ 10 TN-non-basal ร้อยละ 3 และพบความสอดคล้องระหว่างการตรวจ CC และ IHC3 ร้อยละ 69 ระหว่าง PAM50 และ IHC3 ร้อยละ 47 เมื่อใช้ CC เป็นมาตรฐาน การตรวจว่าเป็น basal like น่าเชื่อถือที่สุดเทียบกับ subtypes อื่นที่ตรวจด้วย PAM50 และการตรวจว่าเป็น LA และ basal-like โดย IHC3 น่าเชื่อถือโดยการตรวจ IHC6 ไม่เพิ่มความน่าเชื่อถือในการตรวจ LA เมื่อใช้การตรวจ subtypes ด้วย CC, PAM50, IHC6 ไม่พบความแตกต่างของ LRR ระหว่าง subtypes การตรวจ IHC3 และ IHC6 ในกลุ่มที่ทำ TM และไม่ได้ PMRT 453 ราย พบว่า core basal like มี LRR น้อยกว่า TN-non-basal เมื่อเปรียบเทียบกับ LA TN-non-basal มี HR 3.11 แต่ core basal ไม่มีความแตกต่างใน LRR เมื่อเทียบกับ LA เมื่อดูประโยชน์ของ PMRT ในการลด LRR พบว่า LA ที่ตรวจด้วย CC, PAM50, IHC3 และ IHC6 ได้ประโยชน์จาก PMRT, LB ที่ตรวจด้วย CC ก็เช่นเดียวกันในกลุ่ม TN-non-basal ที่ตรวจด้วย IHC6 ได้ประโยชน์จาก PMRT แต่กลุ่ม core basal PMRT ไม่ช่วยลด LRR อาจแสดงว่า EGFR+, CK5/6+ ทำให้มี radioresistant เมื่อใช้ DBCG-RT profile แยกกลุ่ม low และ high risk ติดตาม 20 ปี พบว่ามี LRR ร้อยละ 8 และร้อยละ 57 ตามลำดับ (HR 0.07) และช่วยประเมินประโยชน์ที่ได้จากการทำ PMRT ในกลุ่ม high risk โดยลด LRR จากร้อยละ 57 เป็น 12 HR 0.17 แต่ในกลุ่ม low risk PMRT ไม่ลด LRR คือร้อยละ 8 ในกลุ่มที่ไม่ได้ PMRT เทียบกับร้อยละ 9 ในกลุ่มที่ได้ PMRT HR 1.13 ซึ่งแสดงว่า DBCG-RT- profile สามารถประเมินกลุ่มที่ได้ประโยชน์จาก PMRT ได้โดยไม่สัมพันธ์กับการตรวจโดย CC, PAM50, IHC3 และ IHC6

การแบ่ง subtypes ของ breast cancer<sup>(3)</sup> นำสู่แนวทางการรักษาที่แตกต่างกันในแต่ละ subtypes แต่การศึกษาติดตามผลการรักษาในระยะยาวของแต่ละ subtypes ใน local recurrence (LR), regional recurrence (RR), disease free survival (DFS), overall survival (OS) ยังมีจำกัด การศึกษาผลของแต่ละ subtypes ในการตอบสนองต่อ radiotherapy (RT) ก็มีจำกัด เนื่องจากการศึกษาในระยะหลังการรักษา adjuvant มีผลของ chemotherapy (CMT), hormonal therapy (HT), targeted therapy อาจทำให้ผลของการรักษาเป็นผลที่เกิดจากการรักษาร่วมกันไม่ใช่ผลจาก RT เพียงอย่างเดียวการศึกษาที่จะแสดงผลของ RT ในแต่ละ subtypes จึงเป็นการศึกษาในอดีตซึ่งยังไม่มีให้ได้ CMT, HT และ targeted therapy

ประเด็นที่สำคัญสำหรับการรักษาหลังการแบ่ง subtypes

1. ยังขาด randomized control trial (RCT) ถึงผลการรักษาในระยะยาวในแต่ละ subtypes
2. ผลการรักษาส่วนหนึ่งมาจากการศึกษาในอดีต ซึ่ง adjuvant ไม่ใช่สูตรปัจจุบัน
3. ยังขาดผลการตอบสนองต่อ RT ในแต่ละ subtypes
4. ยังขาดผลในระยะยาวของ LRR, DFS, OS ในแต่ละ subtypes
5. ยังขาดผลการรักษาระหว่าง BCT และ TM ในแต่ละ subtypes

Wickberg และคณะ<sup>(4)</sup> ทำการศึกษาผลของ RT ต่อ ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) จาก RCT ในปี ค.ศ. 1881-1888 ในการทำ BCT ระยะ  $T_1N_0$  โดยนำ paraffin-blocks มาใช้วิธี tissue microassays (TMA) เพื่อแยก subtypes ใน 381 ราย โดยไม่มีการให้ CMT, HT 184 รายได้ RT 197 ไม่ได้ RT ติดตาม 20 ปี พบ IBTR ในกลุ่มที่ไม่ได้ RT และได้ RT แตกต่างกัน โดย LA ในกลุ่มไม่ได้ RT มี IBTR ร้อยละ 25 เทียบกับร้อยละ 11 ในกลุ่มที่ได้ LB ร้อยละ 41 เทียบกับร้อยละ 25 TN และ HER2 ร้อยละ 41 เทียบกับร้อยละ 18 ในกลุ่มที่ได้ RT การเกิด LR ใน LB เทียบกับ LA HR5.08, HER2 และ TN HR 1.91

Sjöström และคณะ<sup>(5)</sup> ทำการศึกษากการตอบสนองต่อ RT ในแต่ละ subtypes ทั้งหมด 958 ราย โดยได้ adjuvant HT ร้อยละ 6 CMT ร้อยละ 1 HT และ CMT ร้อยละ 1 เมื่อติดตาม 10 ปี พบว่า IBTR ในกลุ่มที่ไม่ได้ RT เทียบกับกลุ่มที่ได้ RT ใน LA ร้อยละ 19 เทียบกับร้อยละ 9 HR 0.46, LB ร้อยละ 24 เทียบกับร้อยละ 8 HR 0.33 TN ร้อยละ 21 เทียบกับร้อยละ 6 HR 0.25 HER2 ร้อยละ 15 เทียบกับร้อยละ 19 HR 1.29 การได้รับ RT ในกลุ่ม HER2 ไม่ช่วยลด IBTR แต่เป็นการศึกษาในช่วงปี ค.ศ. 1991-1997 ซึ่งยังไม่มี การใช้ Trastuzumab แต่ผลการศึกษา ยังแสดงผลของ RT ที่ช่วยลดการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมใน TN HR 0.35

Lowry และคณะ<sup>(6)</sup> เปรียบเทียบการเกิด LR ในแต่ละ subtypes ในช่วงปี ค.ศ. 1980-2008 อายุเฉลี่ย 51 ปี 12,592 ราย ทำ BCT 7,176 ราย ทุกรายได้ RT กลุ่มที่ทำ TM 5,416 ราย ได้ RT ร้อยละ 44 โดย 12,592 รายเป็น luminal ร้อยละ 77.5 HER2 ร้อยละ 7.5 TN ร้อยละ 15 ตรวจติดตาม 57 เดือนได้รับ CMT ร้อยละ 48 trastuzumab น้อยกว่าร้อยละ 6 BCT พบ LRR ร้อยละ 7.12 luminal (LU) ร้อยละ 5 TN ร้อยละ 13.5 HER2 ร้อยละ 15.7 ในกลุ่มที่ทำ TM พบ LRR ร้อยละ 8.95 โดยพบ LRR ใน LU ร้อยละ 7.7, LU/HER2- ร้อยละ 7.5, LU/HER2+ ร้อยละ 9.4 TN ร้อยละ 12.9 เมื่อเปรียบเทียบกับ BCT LRR ในกลุ่ม LU และ HER2 กับ TN Relative risk (RR) 0.49 TM พบ RR 0.66 ถ้าดูผลของ subtypes ในการทำ BCT LU เทียบกับ HER2 RR 0.34 LU เทียบกับ TN RR 0.38 HER2 เทียบกับ TN RR 1.44 ในกลุ่มที่ทำ TM LU

เทียบกับ HER2 RR 0.69 LU เทียบกับ TN RR 0.61 HER2 เทียบกับ TN RR 0.91 คือ LU ได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด ทั้งการทำ BCT และ TM HER2 มี LRR มากที่สุดในกลุ่ม BCT แต่ได้ผลการรักษาที่ไม่แตกต่างกับ TN ในกลุ่มที่ทำ TM เมื่อทำการเปรียบเทียบผลการรักษาในแต่ละ subtypes ถึง LRR ระหว่าง BCT และ TM LU พบว่า TM เทียบกับ BCT RR 0.74 HER2 RR 0.3 TN RR 0.83 คือการทำ TM มี LRR น้อยกว่า BCT ในกลุ่ม LU และ HER2 แต่ในกลุ่ม TN การทำ BCT และ TM มี LRR ไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้เมื่อศึกษาเปรียบเทียบ LU/HER2- และ LU/HER2+ พบ RR 0.8 ต่อการเกิด LRR ในการทำ BCT คือได้ผลไม่แตกต่าง แต่ในกลุ่ม TM LU/HER2- เทียบกับ LU/HER2+ RR 0.59 โดยสรุปในการทำ BCT LU มี LRR น้อยที่สุด LU/HER2- และ LU/HER2+ ไม่แตกต่างกัน HER2+ มี LRR มากที่สุดในการทำ TM LU มี LRR น้อยที่สุด LU/HER2- มี LRR น้อยกว่า LU/HER2+ HER2 และ TN มี LRR ไม่แตกต่างกัน แต่เป็นการศึกษาในรายงานที่มีการใช้ trastuzumab น้อยกว่าร้อยละ 6

Metzger-Filho และคณะ<sup>(7)</sup> ศึกษาข้อมูลจาก international breast cancer study group (IBCSG) trial VIII และ IX ในปี ค.ศ. 1988-1999 IBCSG trial VIII RCT perimenopause และ premenopause ที่ lymph node (LN) ไม่พบการแพร่กระจาย 1,063 ราย โดยแบ่งเป็นได้ CMF และ goserelin 18 เดือน กลุ่มที่ได้ CMF และกลุ่มที่ได้ goserelin 24 เดือน IBCSG trial X ทำ RCT 1,689 ราย ใน postmenopause แบ่งเป็นได้ CMF 3 cycles ตามด้วย tamoxifen 57 เดือน และกลุ่มที่ได้ tamoxifen 5 ปี ทำการติดตาม 12.5 ปี

จำนวนที่นำมาศึกษาผลของ subtypes 1,951 ราย ทำ RCT ร้อยละ 52.7 TM ร้อยละ 47.3 LA ร้อยละ 26 LB ร้อยละ 39 HER2 ร้อยละ 19 TN ร้อยละ 16 tumor size (T) มากกว่า 2 ซม. TN ร้อยละ 56.8 LA ร้อยละ 25.1 grade (Gr) 3 TN ร้อยละ 77 HER2 ร้อยละ 56 LB ร้อยละ 38 LA ร้อยละ 13 peritumoral vascular invasion (PVI) HER2 ร้อยละ 19 TN ร้อยละ 15 LB ร้อยละ 15 LA ร้อยละ 10.8 พบ breast cancer (BC) recurrence ร้อยละ 25 breast cancer free interval ที่ 10 ปี (10yr BCFI) LA ร้อยละ 86 LB ร้อยละ 76 HER2 ร้อยละ 73 TN ร้อยละ 71 estimated 10yr overall survival (OS) LA ร้อยละ 89 LB ร้อยละ 83 HER2 ร้อยละ 77 TN ร้อยละ 75 เมื่อเกิด recurrence ครั้งแรก พบระยะเวลามีชีวิตอยู่ (median survival) ของ LA 3.4 ปี LB 2.7 ปี HER2 1.5 ปี TN 1.9 ปี โอกาสเกิด recurrence ของ HER2 และ TN พบสูงในช่วง 4 ปีแรก ใน LA และ LB พบคงที่ 10yr cumulative bone metastasis (BM) LB ร้อยละ 5.64 LA ร้อยละ 2.06 HER2 ร้อยละ 2.46 TN ร้อยละ 2.01 เมื่อเทียบกับ TN Hazard ratio (HR) LA 2.57 HER2 2.31 และ LB 4.54 ในกลุ่มที่ไม่ได้ CMT LN recurrence TN ร้อยละ 7.71 LA ร้อยละ 0 LB ร้อยละ 3.39 HER2 ร้อยละ 1.23 คือ TN มี recurrence มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ในกลุ่มที่ได้ CMT ไม่แตกต่างกัน ในกลุ่มที่ไม่ได้ CMT 10yr visceral recurrence HER2 ร้อยละ 14.9 TN ร้อยละ 16.26 LA ร้อยละ 4.63 LB ร้อยละ 3.67 เมื่อเทียบกับ TN LA HR 0.29 LB 0.28 HER2 1.03 ในกลุ่มที่ได้ CMT 10yr visceral recurrence HER2 ร้อยละ 11.36 TN ร้อยละ 7.82 LB ร้อยละ 7.98 LA ร้อยละ 2.88 LA HR 0.39 LB HR 1.3 HER2 HR 1.57 เมื่อเทียบกับ TN ในกลุ่มที่ได้ CMT ไม่มีความแตกต่างของ LRR ทุก subtypes โดยพบ LR LA ร้อยละ 5 LB ร้อยละ 6 HER2 ร้อยละ 6.93 TN ร้อยละ 6.6 RR LA ร้อยละ 1.4 LB ร้อยละ 0.8 HER2 ร้อยละ 2.99 TN ร้อยละ 2.79 liver metastasis HER2 ร้อยละ 6.7 LB ร้อยละ 3 LA ร้อยละ 2.1

ใน LA visceral metastasis พบใน liver มากที่สุด lung metastasis พบใน HER2 ร้อยละ 6.4 TN ร้อยละ 5.8 LB ร้อยละ 2.6 ใน TN visceral metastasis พบใน lung มากที่สุด

Gabos และคณะ<sup>(8)</sup> ศึกษา LRR ใน subtypes ปี ค.ศ. 1998-2003 โดย HR+/HER2- เป็น LA HR+/HER2+ เป็น LB, HER2, TN ได้ CMT ทุกรายที่ LN+ และ LN- ที่ high risk ได้ tamoxifen ใน premenopause anastrozole ใน postmenopause ในรายที่ทำ BCT ได้ RT ทุกรายร่วมกับ regional node irradiation (RNI) ในรายที่ LN+  $\geq 4$  PMRT ใน T3-4, LN+ ใน 618 BC เป็น LA ร้อยละ 44 LB ร้อยละ 29 HER2 ร้อยละ 15 TN ร้อยละ 12 ในกลุ่ม HER2 ได้ trastuzumab ร้อยละ 10.9 ทำการตรวจติดตาม 4.8 ปี T1 พบใน LA ร้อยละ 72 LB ร้อยละ 51 HER2 ร้อยละ 50 TN ร้อยละ 36 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ คือ LA พบขนาดเล็กกว่า subtypes อื่น LN- โดยรวมร้อยละ 50 TN พบร้อยละ 62 คือแม้ว่าขนาดที่พบใน TN จะใหญ่กว่า subtypes อื่น แต่กลับพบว่ามี LN- มากกว่า gr1 พบใน LA ร้อยละ 35 LB ร้อยละ 8 HER2 ร้อยละ 1 TN ร้อยละ 5 LVI พบใน LA ร้อยละ 32 TN ร้อยละ 30 LB ร้อยละ 42 HER2 ร้อยละ 45 ทำการตรวจติดตาม 4.8 ปี พบ LRR ร้อยละ 7.5 DM ร้อยละ 15.5 โดยพบว่าร้อยละ 68 ของคนที่มี LRR พบ DM ตามมา HER2+ LRR ร้อยละ 14.7 โดยในกลุ่มที่ทำ BCT LRR ร้อยละ 26 กลุ่มที่ทำ MRM ร้อยละ 9.8 TN พบ LRR ร้อยละ 17 ในกลุ่มที่ทำ MRM ร้อยละ 17 ทำ BCT ร้อยละ 3 กลุ่มที่ทำ BCT 5yr LRR free survival แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ คือ LA ร้อยละ 98 HER2 ร้อยละ 7 ในกลุ่มที่ทำ MRM LA ร้อยละ 97 TN ร้อยละ 82 LRR เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง BCT และ MRM พบว่า LA LRR ใน BCT ร้อยละ 3 MRM ร้อยละ 3.7 LB ร้อยละ 8.5 และร้อยละ 8.6 HER2 ร้อยละ 26 และร้อยละ 10 TN ร้อยละ 3 และร้อยละ 17 ปัจจัยที่มีผลต่อ LRR คือ TN HR3.11 T มากกว่า 2 cm HR 2.16 LN+ HR 3.03 OS HER2 มี HR 3.27 TN มี HR 3.11 T  $\geq 2$ cm HR 3.52 LN+ HR 2.04 เมื่อพิจารณาการผ่าตัดแบบ BCT ปัจจัยที่มีผลต่อ LRR คือ HER2+ มี HR 11.13 LN+ มี HR 5.4 การทำ MRM ปัจจัยที่มีผลต่อ LRR คือ TN มี HR 4.7 LN+ มี HR 3.2

Vaz Luis และคณะ<sup>(9)</sup> ศึกษาการรักษาในกลุ่ม T1a, bN0 โดยข้อมูลจาก 8 centers ของ NCCN database โดยเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับ adjuvant therapy และกลุ่มที่ไม่ได้รับ adjuvant therapy ปี ค.ศ. 2000-2009 จำนวน 4,113 พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้ adjuvant therapy (Adj) และกลุ่มที่ไม่ได้ (no Adj) คือ T1a กลุ่ม no Adj มีอายุ <50 ปี ร้อยละ 27 กลุ่ม Adj มีร้อยละ 59 T1b กลุ่ม no Adj อายุ <50 ปี ร้อยละ 20 กลุ่ม Adj มีร้อยละ 46 T1a พบโดย screened detection ในกลุ่ม no Adj ร้อยละ 80 กลุ่ม Adj ร้อยละ 56 พบถ้ามี symptoms ในกลุ่ม no Adj ร้อยละ 15 กลุ่ม Adj ร้อยละ 35 T1b พบโดย screening ร้อยละ 77 ใน no Adj และร้อยละ 57 ใน Adj และพบโดย symptoms ร้อยละ 19 ใน no Adj และร้อยละ 38 ใน Adj T1a พบ high grade ในกลุ่ม Adj ร้อยละ 71 กลุ่ม no Adj ร้อยละ 23 T1b พบ high grade ในกลุ่ม Adj ร้อยละ 58 กลุ่ม no Adj ร้อยละ 18 โดยเมื่อเปรียบเทียบ ปี ค.ศ. 2000 และ 2009 การได้ CMT ร่วมกับหรือไม่ได้ trastuzumab (+-Tras) ใน HR+/HER2- T1a ในปี ค.ศ. 2000 ได้ CMT +Tras ร้อยละ 2 ปี ค.ศ. 2009 ร้อยละ 2 T1b ร้อยละ 12 และร้อยละ 13 ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกัน ในกลุ่ม HR+/HER2+ ปี ค.ศ. 2000 T1a ไม่ได้ CMT ค.ศ. 2009 ได้ร้อยละ 47 T1b ร้อยละ 39 ได้ CMT + Tras เพิ่มเป็นร้อยละ 100 ในปี ค.ศ. 2009 กลุ่ม HR-/HER2+ ร้อยละ 50 ของ T1a และ T1a ได้ CMT+ Tras ร้อยละ 50

เพิ่มเป็นร้อยละ 67 T1a ในปี ค.ศ. 2009 และร้อยละ 100 ใน T1b ในกลุ่ม TN ปี ค.ศ. 2000 T1a ไม่ได้รับ CMT ปี ค.ศ. 2009 ได้ CMT+- Tras ร้อยละ 50 T1b ได้รับ CMT+- Tras ไม่แตกต่างกัน คือ ร้อยละ 60 และ ร้อยละ 69 พบว่าใน ค.ศ. 2009 subtypes ขึ้นไม่ใช่ HR+/HER2- ใน T1a ได้รับ CMT+- Tras ร้อยละ 47-67 T1b ร้อยละ 69-100 โดยรวมทุก subtypes 5yr OS ในกลุ่ม no Adj T1a และ T1b มากกว่าร้อยละ 95 5yr DRFS T1a ร้อยละ 97 T1b ร้อยละ 95 แม้ว่าโดยทั่วไป T1a จะไม่ได้รับ CMT แต่ในข้อมูลการรักษายังมีการให้ CMT+- trastuzumab โดยพบว่ากลุ่มที่ no Adj มี 5yr DRFS ใน T1a HR+/HER2-, HR+/HER2+, HR-/HER2+ และ TN ร้อยละ 98, ร้อยละ 96, ร้อยละ 93 และร้อยละ 93 ตามลำดับ เมื่อได้ Adj 5yr DRFS เป็นร้อยละ 100 สำหรับ T1b ในกลุ่ม no Adj 5yr DRFS ร้อยละ 96, ร้อยละ 94, ร้อยละ 94 และร้อยละ 90 ตามลำดับ กลุ่มที่ได้ Adj มี 5yr DRFS ร้อยละ 96, ร้อยละ 96, ร้อยละ 94 และร้อยละ 96 ตามลำดับ การได้รับ CMT ไม่เพิ่ม 5yr DRFS ในกลุ่ม HR+/HER2- เนื่องจากได้ผลการรักษาที่ดีด้วย HT แต่ได้ประโยชน์ในกลุ่ม HER2+ และ TN

Kim และคณะ<sup>(10)</sup> ศึกษาผลการรักษาในแต่ละ subtypes ที่ระยะ T1N0 762 ราย ปี ค.ศ. 1990-2007 อายุเฉลี่ย 48 ปี ตรวจติดตาม 61 เดือน กลุ่ม HR+/HER2- ร้อยละ 56.6 HR+/HER2+ ร้อยละ 10.1 TN ร้อยละ 20.1 HER2 ร้อยละ 13.3 ไม่มีใครได้ trastuzumab 5yr OS ร้อยละ 99, ร้อยละ 95, ร้อยละ 98 และร้อยละ 98 5yr RFS ร้อยละ 96, ร้อยละ 95, ร้อยละ 88 และร้อยละ 86 ตามลำดับ พบ multifocal (MF) multicentric (MC) ในกลุ่ม HR+/HER2+ มากที่สุด คือ ร้อยละ 35.1 HR+/HER2- ร้อยละ 27.6 HER2+ ร้อยละ 21.8 TN ร้อยละ 13.1 grade3 TN ร้อยละ 47.4 HER2+ ร้อยละ 28.6 HR+/HER2+ ร้อยละ 16.4 และ HR+/HER2- ร้อยละ 10.6 extensive intraductal component (EIC) HER2 ร้อยละ 58.8 HR+/HER2+ ร้อยละ 54.5 HR+/HER2- ร้อยละ 30.7 TN ร้อยละ 25.8 P53  $\geq$  ร้อยละ 25 พบใน HER2+ ร้อยละ 40.9 TN ร้อยละ 33.6 HR+/HER2+ ร้อยละ 20.6 HR+/HER2- ร้อยละ 10.9 พบว่า HER2+ ทำ TM มากกว่า subtypes อื่น คือ ร้อยละ 63.4 HR+/HER2+ ร้อยละ 49.4 TN ร้อยละ 43.8 และ HR+/HER2- ร้อยละ 39 ปัจจัยที่มีผลต่อ RFS คือ LVI+ HR 4.12 TN เมื่อเทียบกับ HR+/HER2- HR 4.54

Van Maaren และคณะ<sup>(11)</sup> ศึกษาผลการรักษาใน LA, LB (HR+, HER2+, gr3), HER2, TN ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2005 8,062 ราย เป็น LA ร้อยละ 55.6 LB ร้อยละ 25.9 TN ร้อยละ 12.2 HER2 ร้อยละ 6.3 10yr LR HER2 ร้อยละ 7.5 TN ร้อยละ 7.1 LB ร้อยละ 5 LA ร้อยละ 3.7 10yr RR TN ร้อยละ 5.2 LB ร้อยละ 4.5 HER2 ร้อยละ 2.4 LA ร้อยละ 1.7 10yr DM HER2 ร้อยละ 25.6 TN ร้อยละ 23.2 LB ร้อยละ 20 LA ร้อยละ 9.5 โดย HER2 และ TN มี LRR มากที่สุดปีที่ 2 TN พบอายุน้อยกว่า 40 ปี ร้อยละ 12.9 LB ร้อยละ 9.1 HER2 ร้อยละ 8.3 LA ร้อยละ 3.8 gr1 พบใน LA มากที่สุดคือ ร้อยละ 36.7 LB ร้อยละ 3.5 TN ร้อยละ 3.3 HER2 ร้อยละ 1.8 พบ stage1 ใน LA ร้อยละ 65.9 LB ร้อยละ 45.5 TN ร้อยละ 43.1 HER2 ร้อยละ 41.5 N2,3 พบมากที่สุดใ HER2 ร้อยละ 19 LB ร้อยละ 14.2 TN ร้อยละ 11.8 LA ร้อยละ 7.5 axillary lymph node dissection (ALND) มากที่สุดใน HER2 คือ ร้อยละ 59.9 LB ร้อยละ 58 TN ร้อยละ 48.6 LA ร้อยละ 46.5 มีการใช้ trastuzumab ในกลุ่ม HER2 ร้อยละ 50.8 พบว่า 10yr OS ใน LA, LB, HER2 และ TN คือ ร้อยละ 74, ร้อยละ 67, ร้อยละ 64.3 และร้อยละ 61.4 ตามลำดับ 10yr DFS ร้อยละ 87.5, ร้อยละ 76.6,

ร้อยละ 70 และร้อยละ 73.4 ตามลำดับ พบว่า TN เมื่อเทียบกับ LA มี 10yr OS แย่กว่า คือ HR ร้อยละ 1.25 แต่ LB และ HER2 ไม่แตกต่างกับ LA นอกจากนี้ใน LA ILC มี DM ร้อยละ 12 IDC ร้อยละ 9.1 LR ร้อยละ 9.8 และร้อยละ 4.6 และพบว่า 10yr OS IDC มากกว่า ILC ใน LA ไม่ใช่ใน LB 10yr RFS HER2 เปรียบเทียบกับ LA HR 1.45 TN เทียบกับ LA HR 1.36

การศึกษาผลของการรักษาในแต่ละ subtypes มีทั้งช่วงที่ยังไม่มีการใช้ trastuzumab ซึ่งเริ่มใช้ในปี ค.ศ. 2005 และ guideline แนะนำให้ใช้ T1b ร่วมกับ Adjuvant CMT ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2010 การศึกษาในช่วงที่มีการใช้ trastuzumab จะช่วยเปรียบเทียบผลการรักษาได้ในใกล้เคียงกับการรักษามาตรฐานปัจจุบันซึ่งจะช่วยบอกการตอบสนองต่อ trastuzumab และผลการรักษาโดยรวมและเป็นข้อมูลในการให้ทางเลือกแก่ผู้ป่วยถึงวิธีการผ่าตัด Magnoni และคณะ<sup>(12)</sup> ศึกษาการทำ BCT และ TM ในช่วงปี ค.ศ. 2000-2008 T1-2, N0-3a 9,760 ราย ร้อยละ 76.4 ทำ BCT ร้อยละ 23.6 ทำ TM โดยไม่ได้ RT TM ทำมากในอายุน้อยกว่า 50 ปี ILC, advanced stage, MC, LVI+ HER2 และ TN เมื่อทำการวิเคราะห์โดย Match score BCT และ TM 1,970 ราย ในแต่ละวิธี ในกลุ่ม TM ทำ nipple sparing mastectomy ร้อยละ 35.8 ทำการตรวจติดตาม 8.4 ปี พบ T2, N+ ร้อยละ 50 gr3 ร้อยละ 34 ER+ ร้อยละ 82 HER2 ร้อยละ 23 ทั้งสองกลุ่มมี LA ร้อยละ 37 LB ร้อยละ 46 HER2 ร้อยละ 9 TN ร้อยละ 8 พบ 10yr IBIR ร้อยละ 8 ใน BCT ร้อยละ 6.7 ใน TM พบว่า กลุ่ม HER2 ผลการรักษาด้วย BCT แย่กว่า TM โดยมี HR 4.97 ในกลุ่มที่ได้ trastuzumab HR 5.0 กลุ่มที่ไม่ได้ HR 4.26 10yr RR BCT ร้อยละ 2.4 เทียบกับ TM ร้อยละ 4.4 HR 0.51 10yr DM BCT ร้อยละ 16.2 TM ร้อยละ 15.3 10yr contralateral oceans cancer (CBC) BCT ร้อยละ 3.9 TM ร้อยละ 2.5 HR1.6 +

Vasconcelos และคณะ<sup>(13)</sup> ทำการศึกษาผลการรักษาแต่ละ subtypes ถึงการประเมินพยากรณ์โรค ผลการรักษา โดย HER2 ได้ CMT และ trastuzumab ทุกราย TN ได้ CMT สูตร AC-T, HR+ ได้ HT LA คือ ER,PR+ มากกว่าร้อยละ 1 Ki67 น้อยกว่าร้อยละ 30 อายุเฉลี่ย 56.4 ตรวจติดตาม 65.9 เดือน ใน 2,984 ราย เป็น LA ร้อยละ 59.9 LB/HER2- ร้อยละ 7.6 LB/HER2+ ร้อยละ 11.7 HER2 ร้อยละ 7.4 TN ร้อยละ 13.5 พบแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญคือ อายุเฉลี่ย LA 58.6 ปี TN 51 ปี พบขนาดเฉลี่ยเล็กกว่าใน LA และ TN คือ 2.1 ซม. LB 2.7 ซม. HER2 2.8 ซม. Ki67 LA เฉลี่ยร้อยละ 11.8 LB ร้อยละ 37.9 HER2 ร้อยละ 32.9 TN ร้อยละ 43 ไม่พบการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง (NO) ใน TN ร้อยละ 65.2 LA ร้อยละ 61.3 LB ร้อยละ 48.7 HER2 ร้อยละ 40 LB/HER2 ร้อยละ 36.5 gr1 LA ร้อยละ 20.5 LB/HER2 ร้อยละ 6.2 TN ร้อยละ 1.5 LB และ HER2 ร้อยละ 0.9 พบ gr3 ใน TN มากที่สุด คือ ร้อยละ 83.8 HER2 ร้อยละ 78.7 LB ร้อยละ 77.5 LB/HER2 ร้อยละ 59.9 LA ร้อยละ 21.9 LVI พบมากที่สุดใน LB/HER2 ร้อยละ 64.2 HER2 ร้อยละ 61.4 LB ร้อยละ 59.6 LA ร้อยละ 33.4 TN ร้อยละ 32.3 EIC พบใน HER2 มากที่สุดคือ ร้อยละ 50 LB/HER2 ร้อยละ 37.5 LB ร้อยละ 23.7 TN ร้อยละ 18.7 LA ร้อยละ 13.8 bilateral BC พบมากที่สุดใน TN พบร้อยละ 14.9 HER2 ร้อยละ 11.1 LB/HER2 ร้อยละ 7.9 LB ร้อยละ 7.6 LA ร้อยละ 5.9 พบ recurrence HER2 ร้อยละ 33 TN ร้อยละ 31 LB/HER2 ร้อยละ 28.1 LB ร้อยละ 24.5 LA ร้อยละ 12.1 โดยพบ IBTR มากที่สุดใน TN ร้อยละ 11.1 LB ร้อยละ 4.9 HER ร้อยละ 2.1 LA ร้อยละ 1.67 LB/HER2 ร้อยละ 0.3 RR พบใน HER2 ร้อยละ 4.2 LB/HER2 ร้อยละ 2.7 LA ร้อยละ 2.55 TN ร้อยละ 1.8 LB ร้อยละ 0.7 bone metastasis

CBM พบมากที่สุด LB ร้อยละ 13.7 LB/HER2 ร้อยละ 6.7 LA ร้อยละ 4.54 TN ร้อยละ 3.1 HER2 ร้อยละ 2.1 visceral metastasis พบมากที่สุด ใน HER2 ร้อยละ 19 LB/HER2 ร้อยละ 17.3 TN ร้อยละ 14.9 LA ร้อยละ 3.3 LB ร้อยละ 2.94 disease free interval (DFI) พบน้อยที่สุดใน HER2 98.2 เดือน TN 113.6 เดือน LB 117.8 เดือน LB/HER2 128 เดือน และ LA 152.6 เดือน

Geurts และคณะ<sup>(14)</sup> ศึกษาผลการรักษาในระยะที่ 1-3 ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2003 9,342 ราย ทำการติดตาม 10 ปี อายุเฉลี่ย 58 ปี ทุกรายได้ negative margin ร้อยละ 27 เสียชีวิต พบ recurrence ครั้งแรก ร้อยละ 20 เป็น DM ร้อยละ 72 LR ร้อยละ 20 RR ร้อยละ 8 พบว่าเกิดสูงสุดในปีที่ 2 ร้อยละ 3.9 มี DFI 3.3 ปี และพบว่าเมื่อมี LR จะเกิด recurrence ตามมา ร้อยละ 28 เป็น DM ร้อยละ 78 RR ร้อยละ 12 LR ร้อยละ 10 ซึ่งสูงสุดในปีแรกคือ ร้อยละ 15 มี DFI 1.1 ปี เมื่อมี RR ครั้งแรกพบ recurrence ตามมา ร้อยละ 50 เป็น DM ร้อยละ 85 LR ร้อยละ 11 RR ร้อยละ 4 พบมากที่สุดในปีที่ 1 คือ ร้อยละ 2.7 และมี DFI 1.1 ปี และเมื่อมี LR หรือ RR ครั้งที่ 2 พบ recurrence ครั้งที่ 3 ร้อยละ 55 สำหรับการพบ LR เป็นครั้งแรกมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบระหว่างอายุน้อยกว่า 40 ปี และอายุ 50-74 ปี คือ HR0.43, HR+ เทียบกับ HR- HR0.67 TM เทียบกับ BCT HR0.74 HT เทียบกับไม่ได้ HT HR0.62 การพบ RR เป็นครั้งแรก พบว่าอายุมากกว่า 40 เทียบกับอายุน้อยกว่า HR0.42 T มากกว่า 2 ซม. HR2.18 การได้ RT HR0.42 เมื่อพบ DM ครั้งแรก gr2-3 เทียบกับ gr1 HR1.42 LN+ มากกว่า 3 HR 1.78 การพบ recurrence หลังจาก LR ครั้งแรก ปัจจัยที่มีผลคือ T มากกว่า 2 ซม. HR3.01 gr 3 HR3.31 LN+ มากกว่า 3 HR 3.23 การพบ recurrence หลังจาก RR ครั้งแรก ปัจจัยที่มีผลคือ การผ่าตัด RR เทียบกับไม่ผ่าตัด HR 0.42 10yr OS ร้อยละ 82 สำหรับคนที่ไม่ได้ recurrence ร้อยละ 61 ในคนที่ไม่มี LR ร้อยละ 41 ใน RR และร้อยละ 20 ใน DM 10yr OS หลังจากพบ recurrence ครั้งแรกใน LR ร้อยละ 47 RR ร้อยละ 31 DM ร้อยละ 5 หลังจากพบ recurrence ครั้งที่ 2 คือ ร้อยละ 21, ร้อยละ 15 และร้อยละ 9 ตามลำดับ จะเห็นว่า การเกิด recurrence ทำให้ OS ลดลง และเมื่อเกิด LR ครั้งแรก จะเกิด recurrence ครั้งที่ 2 ถึงร้อยละ 88 ถ้า RR จะเกิดร้อยละ 50 และเมื่อเกิดครั้งที่ 2 จะเกิดครั้งที่ 3 ตามมาถึงร้อยละ 55 และระยะเวลาที่เกิดก็สั้นลงจากครั้งแรก 3 ปี เป็น 1 ปี ในครั้งที่ 2 ดังนั้น ควรพิจารณาปัจจัยที่มีผลเพื่อลด recurrence และเพิ่ม survival สำหรับ LR คนที่อายุน้อยกว่า 40 ปี, HR-, BCT เพิ่มความเสี่ยง สำหรับ RR คืออายุน้อยกว่า 40 ปี ขนาดมากกว่า 2 ซม. และการไม่ได้รับ RT สำหรับ DM คือ LN+ มากกว่า 3, gr2, 3

Lim และคณะ<sup>(15)</sup> ศึกษาผลการรักษาในระยะที่ 1-3 ปี ค.ศ. 2003-2011 ใน 1,181 ราย LA, LB (Ki67  $\geq$  ร้อยละ 14, PR-), LB/HER2, HER2, TN มีร้อยละ 38, ร้อยละ 21, ร้อยละ 11, ร้อยละ 10 และร้อยละ 19 ตามลำดับ ตรวจติดตาม 76 เดือน พบ LA ระยะต้นมากกว่าคือ T1-2 ร้อยละ 94 N0 ร้อยละ 61 พบ N2-3 ใน HER2 มากที่สุดคือ ร้อยละ 39 LB/HER2 ร้อยละ 27 LB ร้อยละ 21 TN ร้อยละ 19 LA ร้อยละ 14 พบ stage 3 มากใน HER2 ร้อยละ 46 LB/HER2 ร้อยละ 31 BCT ทำมากที่สุด ใน LA ร้อยละ 87 น้อยที่สุดใน HER2 ร้อยละ 58 ไม่ทำ ALND ใน LA ร้อยละ 61 HER2 ร้อยละ 39 พบ 10yr OS LA ร้อยละ 96.2 LB ร้อยละ 93.2 LB/HER2 ร้อยละ 93.9 TN ร้อยละ 84.9 HER2 ร้อยละ 84.2 10yr DFI ร้อยละ 90.4 ใน LA, LB/HER2 ร้อยละ 87, LB ร้อยละ 81, TN ร้อยละ 78.4 และ HER2 ร้อยละ 72.6 DM พบใน HER2 ร้อยละ

18.4 TN ร้อยละ 11.5 LB ร้อยละ 9 LB/HER2 ร้อยละ 8.6 และร้อยละ LA 3.2 โดยพบว่า DM ใน LA พบ อัตราต่ำสม่ำเสมอใน 7-8 ปี LB มีอัตราสูงในปีที่ 5 และปีที่ 7 TN และ HER2 สูงสุดปีที่ 3 และ 4 HER2 ที่ได้รับ trastuzumab จะมีอัตรา DM อีกรอบในปีที่ 7 ซึ่งลักษณะการเกิด metastasis แตกต่างกันโดย BM พบมากที่สุดทุก subtypes ยกเว้น HER2 และ 10yr BM พบมากที่สุดใ LB คือ ร้อยละ 4.1, LB-/HER2 ร้อยละ 3.3, HER2 ร้อยละ 3.3, TN ร้อยละ 3.1, LA ร้อยละ 1.3

Brain พบมากที่สุดใ HER2 ร้อยละ 3.5 TN ร้อยละ 0.9 LB ร้อยละ 0.4 และไม่พบเลยใ LA และ LB/HER2 liver metastasis พบมากที่สุดใ HER2 ร้อยละ 3.3 TN ร้อยละ 2.6 LB/HER2 ร้อยละ 1.6, LA และ LB ร้อยละ 0.8 lung พบมากที่สุดใ TN ร้อยละ 3.1 HER2 2.5 LB/HER2 ร้อยละ 2.3 LB ร้อยละ 1.6 LA ร้อยละ 0.9 distant lymph node พบใ LB มากที่สุด ร้อยละ 2.1 TN ร้อยละ 1.8 LB/HER2 ร้อยละ 1.5 HER2 ร้อยละ 0.8 และ LA ร้อยละ 0.2

Dominici และคณะ<sup>(16)</sup> ศึกษาผลการรักษาด้วยการทำ TM 819 รายโดยไม่ได้รับ RT ระหว่าง ค.ศ. 2000-2005 ร้อยละ 26 ของกลุ่ม HER2 ได้รับ trastuzumab ตรวจติดตาม 58 เดือน พบ T1 ร้อยละ 74.8 N0 ร้อยละ 71.6 LA ร้อยละ 70 LB/HER2 ร้อยละ 7 HER2 ร้อยละ 6.2 TN ร้อยละ 11.5 สิ่งที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญคือ อายุเฉลี่ยในกลุ่ม HER2 น้อยที่สุดคือ 49 ปี พบ LN+ มากที่สุดใน LB/HER2 ร้อยละ 43.8 LA ร้อยละ 28.5 HER2 ร้อยละ 27 TN ร้อยละ 20.2 gr3 พบมากใ HER2 ร้อยละ 94.1 TN ร้อยละ 79.7 LB/HER2 ร้อยละ 63 LA ร้อยละ 23 5yr LR LB/HER2 ร้อยละ 4.7 TN ร้อยละ 2.6 LA ร้อยละ 0.5 HER2 ร้อยละ 0 5yr RR TN ร้อยละ 8.3 HER2 ร้อยละ 2 LB/HER2 ร้อยละ 1.8 LA ร้อยละ 0.5 เมื่อเทียบกับ LA TN มี LR 13.6 ต่อการเกิด LRR HER2 ไม่แตกต่างกับ LA แต่ LB/HER2 พบ LRR มากกว่า LA อย่างมีนัยสำคัญคือ HR 6.25 แม้ใกลุ่มที่ได้ trastuzumab ก็ไม่ช่วยลด LRR (HR 3.87) ใน LB/HER2 ปัจจัยที่มีผลต่อ LRR คือ LN+  $\geq 4$  HR 23.4 LN+ 1-3 HR 4.75 LB/HER2 HR 4.26 และอายุน้อยกว่า 50 ปี HR 3.23 ในกลุ่ม TN ปัจจัยที่เพิ่ม LRR คือ LN+ เทียบกับ LN- LRR ร้อยละ 23.4 และร้อยละ 7.8 ตามลำดับ HR 4.44 LVI+ เทียบกับ LVI- LRR ร้อยละ 29.7 และร้อยละ 9.23 ตามลำดับ HR 3.44

Panoff และคณะ<sup>(17)</sup> ศึกษาการทำ TM ระหว่าง ค.ศ. 1999-2009 ทุกรายได้ PMRT บริเวณ chest wall ร้อยละ 92.6 boost รวม 60.4 Gy ตรวจติดตาม 44 เดือน ในกลุ่ม HER2 ได้ trastuzumab ร้อยละ 86 อายุเฉลี่ย 50 ปี ได้ neoadjuvant CMT (NAC) ร้อยละ 79.7 stage IIA ร้อยละ 7.2 IIB-IIIb ร้อยละ 83.2 T0-1 ร้อยละ 4.8 N0 ร้อยละ 30.8 ER+ ร้อยละ 57.4 PR+ ร้อยละ 42.7 TN ร้อยละ 29.6 HER2 ร้อยละ 23 ALND ร้อยละ 98.3 Margin+ ร้อยละ 1.5 5yr DFS ร้อยละ 73.9 OS ร้อยละ 84 5yr LRR ร้อยละ 6.2 5yr LRR ER- ร้อยละ 8.6 เทียบกับ ER+ ร้อยละ 4.4, PR- ร้อยละ 8.5 เทียบกับ PR+ ร้อยละ 3.4 ER+ PR- ร้อยละ 7.8 เทียบกับ ER+ PR+ ร้อยละ 3.4 TN 5yr LRR ร้อยละ 11.8 เทียบกับ subtypes อื่น ปัจจัยที่มีผลต่อ LRR คือ HER2- เทียบกับ HER2+ HR 4.96 TN เทียบกับ non-TN HR 3.69 แสดงถึงผลของ trastuzumab ที่ช่วยลด LRR เมื่อได้ร่วมกับ RT

McGuire และคณะ<sup>(18)</sup> ทำการศึกษาผลของ HR ต่อ OS, LRR ใน HER2 ที่ได้รับ trastuzumab ปี ค.ศ. 1991-2014 และใช้ trastuzumab ปี ค.ศ. 2006 ใน 468 รายเป็น LB/HER2 ร้อยละ 61 HER2 ร้อย

ละ 39 ตรวจติดตาม 49 เดือน อายุเฉลี่ย 63 ปี พบ gr3 ใน HER2 ร้อยละ 79.3 LB/HER2 ร้อยละ 49.8 ได้รับ trastuzumab ร้อยละ 63.9 TM ร้อยละ 50.8 ใน LB/HER2 ร้อยละ 60.7 ใน HER2 การได้รับ trastuzumab ร่วมกับ NAC ช่วยเพิ่ม 5yT DFS HR 0.16 ใน LB/HER2 ถ้าไม่ได้รับ trastuzumab จะลด 5yr DFS HR 3.82 และ OS HR 2.42 แต่ในกลุ่ม HER2 ได้รับไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ recurrence ใน HER2 ร้อยละ 23.2 LB/HER2 ร้อยละ 18.1 ในกลุ่มที่ได้ trastuzumab ลด recurrence ใน LB/HER2 จากร้อยละ 38.3 เป็น ร้อยละ 8.5 ใน HER2 จากร้อยละ 36.7 เป็นร้อยละ 18.3 ลด LRR จากร้อยละ 16 เป็นร้อยละ 1.8 (ลดลงร้อยละ 89) ใน LB/HER2 แต่ไม่แตกต่างใน HER2 จากร้อยละ 16.7 เป็นร้อยละ 10.6 และลด DM อย่างมีนัยสำคัญคือ ใน LB/HER2 จากร้อยละ 36.2 เป็นร้อยละ 6.7 (ลดลงร้อยละ 81.4) ใน HER2 จากร้อยละ 31.7 เป็นร้อยละ 12.5 (ลดลงร้อยละ 60) ลด BM จากร้อยละ 22.9 เป็นร้อยละ 3.8 ลด brain metastasis ใน LB/HER2 เทียบกับ HER2 OR 0.19

Wang และคณะ<sup>(19)</sup> เปรียบเทียบผลการรักษา TN 6269 รายด้วย BCT 3,113 ราย MRM 1,886 ราย MRM+ RT 589 ราย สิ่งที่แตกต่างกันคือ อายุเฉลี่ยน้อยกว่า 45 ปี พบใน BCT ร้อยละ 12.4 MRM ร้อยละ 23.4 MRM+ RT ร้อยละ 30.6 พบระยะที่ 1 ใน BCT มากที่สุดคือ ร้อยละ 53.4 MRM ร้อยละ 40.3 และ MRM+ RT ร้อยละ 7.5 ตรวจพบ LN+ ใน MRM+ RT ร้อยละ 55.7 MRM ร้อยละ 16.5 BCT ร้อยละ 16.4 5yr OS พบร้อยละ 91 ใน BCT ร้อยละ 83.7 ใน MRM+ RT และร้อยละ 82.7 ใน MRM 5yr BCSS ร้อยละ 94, ร้อยละ 85.6 และร้อยละ 88.8 ตามลำดับ พบว่าอายุมากมีผลการรักษาแยกว่าอายุน้อยคือ อายุมากกว่า 60ปี เทียบกับอายุน้อยกว่า 45 ปี HR 3.2 สำหรับ 5yr OS และ 2.6 สำหรับ 5yr BCSS ปัจจัยที่มีผลต่อ 5yr OS และ 5yr BCSS ได้แก่ stage มากกว่า 1 HR 2.1 และ 1.8 ตามลำดับ T มากกว่า 2 cm HR 1.76 และ 1.94 gr3 เทียบกับ gr1 HR 9.3 และ 11.2 LN+ เทียบกับ LN+ HR 1.72 และ 1.75 MRM เทียบกับ BCT HR 1.71 และ 1.83 MRM+ RT เทียบกับ BCT HR 1.35 และ 1.67 ตามลำดับ สรุปว่าระยะของโรคที่มากกว่า อายุที่มากกว่า gr3 และ MRM, MRM+ RT เทียบกับ BCT ได้ผลการรักษาที่แยกว่า

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาผลการรักษา TN ในกลุ่มที่ทำ MRM โดยทั้งที่ได้ และไม่ได้รับ RT กับ BCT ในระยะ T1-2 N0 โดย Abdulkarim BS<sup>(20)</sup> ช่วงปี ค.ศ. 1998-2008 768 ราย ตรวจติดตาม 7.2 ปี อายุเฉลี่ย 56 ปี ร้อยละ 40 มีอายุน้อยกว่า 50 ปี ร้อยละ 42 (319 ราย) ทำ BCT 287 ราย ทำ MRM ร้อยละ 21 ทำ MRM+ RT พบว่า 5yr LRR FS (locoregional free survival) BCT ร้อยละ 94 MRM+ RT ร้อยละ 87 MRM ร้อยละ 85 5yr OS ร้อยละ 87, ร้อยละ 68 และร้อยละ 82 ตามลำดับ พบ T1 มากที่สุดใน BCT ร้อยละ 65 MRM ร้อยละ 49 MRM+ RT ร้อยละ 33 N0 พบใน MRM ร้อยละ 84.3 BCT ร้อยละ 74 MRM+ RT ร้อยละ 11 LVI+ พบใน MRM+ RT ร้อยละ 66 BCT ร้อยละ 29 MRM ร้อยละ 28 LRR พบใน MRM ร้อยละ 13.9 MRM+ RT ร้อยละ 11.7 BCT ร้อยละ 5.6 LR พบร้อยละ 8.7, ร้อยละ 9.8 และร้อยละ 2.8 ตามลำดับ RR ร้อยละ 8.3, ร้อยละ 4.3 และร้อยละ 3.1 ตามลำดับ DM พบร้อยละ 9.7, ร้อยละ 27.7 และร้อยละ 9.4 ตามลำดับ พบ LRR รวมกับ DM ใน MRM ร้อยละ 33.9, MRM ร้อยละ 19.1 BCT ร้อยละ 14 เมื่อวิเคราะห์เฉพาะ T1N0 468 ราย 5yr LRRFS BCT ร้อยละ 96 MRM ร้อยละ 90 โดยมี HR 2.82 คือ MRM ผลการรักษาแยกว่า BCT ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษา TN คือ T2 เทียบกับ T1 HR 1.8 (OS), N1 เทียบกับ N0 HR ต่อ LRR

3.54 OS 2.64 N2-3 เทียบกับ N0 HR 8.67 และ 6.48 ตามลำดับ LVI+ เทียบกับ LVI- HR 1.86 CMT ลด LRR HR 0.39 OS HR 0.29 MRM เทียบกับ BCT HR ต่อ LRR 3.44

Zumsteg และคณะ<sup>(21)</sup> เปรียบเทียบการรักษา TN ใน T1-2N0 ระหว่าง ค.ศ. 1999-2008 646 ราย ร้อยละ 69 BCT ร้อยละ 31 ทำ TM ไม่ได้ RT กลุ่ม BCT ร้อยละ 100 ได้ RT ร้อยละ 92.6 boost tumor bed รวม 60.4 Gy ไม่ได้ regional node irradiation ร้อยละ 81 ได้ CMT พบอายุมากกว่า 50 ปีใน BCT ร้อยละ 65 TM ร้อยละ 47 T2 ร้อยละ 25 และร้อยละ 32 ตามลำดับ BRCA 1-2+ ใน BCT ร้อยละ 3.7 TM ร้อยละ 15 ตรวจติดตาม 76.4 พบ LR ร้อยละ 2.2 ใน BCT ร้อยละ 4 ใน TM RR ร้อยละ 1.3 ใน BCT ร้อยละ 2 ใน TM พบทั้ง LR และ RR ร้อยละ 0.8 ใน BCT ร้อยละ 0.5 ใน TM DM พบร้อยละ 8 ปัจจัยที่มีผลต่อ OS คือ การได้ CMT HR 0.32 T1c เทียบกับ T1a-b HR 4.21 T2 เทียบกับ T1a-b HR 4.71 LRR และ OS ไม่แตกต่างกันใน BCT, TM

De-la-Cruz-ku และคณะ<sup>(22)</sup> ศึกษาผลการรักษา TN ใน ค.ศ. 2000-2014 ด้วย BCT และ TM ใน ระยะที่ I, IIa ทุกรายได้ adjuvant CMT 263 ราย พบ margin+ ใน BCT ร้อยละ 27.9 TM ร้อยละ 1.7 เกือบทั้งหมดทำ excision และตามด้วย RT แต่ ร้อยละ 4.5 ใน BCT และร้อยละ 0.5 ใน TM ไม่ excision แต่ RT ตรวจติดตาม 102 เดือน พบ LRR ใน BCT ร้อยละ 7.4 TM ร้อยละ 8.9 DM ร้อยละ 18.5 ใน BCT TM ร้อยละ 17.8 การกระจายของอวัยวะไม่แตกต่างกันคือ lung metastasis ร้อยละ 31.3 ของทั้งหมด bone, brain และ liver อย่างละ ร้อยละ 14.6 10yr OS BCT ร้อยละ 85 TM ร้อยละ 81 ทั้ง OS และ LRR ไม่แตกต่างกันใน BCT และ TM

Bhoo-Pathy และคณะ<sup>(23)</sup> ศึกษาผลของ RT ต่อการรักษา TN ปี ค.ศ. 2006-2011 1,138 ราย ได้ RT ใน BCT และ boost รวม 56-60 Gy PM RT ใน LN+  $\geq 4$ , T3-4 รวม 40-50 Gy ในบางรายที่ LN 1-3 อายุเฉลี่ย 53 ปี ระยะที่ 2 ร้อยละ 45 ระยะที่ 1 ร้อยละ 28 ระยะที่ 3 ร้อยละ 27 gr3 ร้อยละ 80 LVI ร้อยละ 34 พบ T1 ใน BCT มากที่สุดคือ ร้อยละ 48.1 TM ร้อยละ 38.2 TM และ RT ร้อยละ 18.2 N0 TM ร้อยละ 75.7 BCT ร้อยละ 71 TM+ RT ร้อยละ 24.6 LVI BCT ร้อยละ 24 TM ร้อยละ 28.8 TM+RT ร้อยละ 46.4 NAC TM ร้อยละ 6.8 BCT ร้อยละ 10.4 free margin BCT 91 TM 89.4 TM+ RT 83 Adjuvant CMT ได้ ร้อยละ 74 ใน T1-2N0-1 เป็น taxane ร้อยละ 15 ได้ ร้อยละ 82 ใน T3-4N2-3 เป็น taxane ร้อยละ 25 ใน T1-2N0-1 775 ราย 5yr OS TM ร้อยละ 94.7 BCT ร้อยละ 90.8 BCT ร้อยละ 90.8 (ไม่แตกต่าง) พบว่า กลุ่ม TM+ RT มี 5yr OS ที่ต่ำกว่า TM อย่างมีนัยสำคัญคือ ร้อยละ 83.3 เทียบกับ ร้อยละ 94.7 ใน 363 ราย ที่ T3-4N2-3 BCT 5yr OS ร้อยละ 94.1 TM+ RT ร้อยละ 62.7 TM ร้อยละ 58.6 PMRT ลด mortality เทียบกับ TM HR 0.48 BCT เทียบกับ TM ไม่ PMRT HR 0.2 ผลการรักษาในคนอายุน้อยแยกกว่าอายุมากกว่า โดยมี 5yr OS ในคนอายุน้อยกว่า 40 ปี ร้อยละ 71.7 อายุ 40-64 ปี ร้อยละ 84.9 อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ร้อยละ 81.6 ในรายที่อายุน้อยกว่า 40 ปี OS ใน BCT เทียบกับ TM HR 0.1 TM+ PMRT เทียบกับ TM HR 0.2 แต่ผลไม่ต่างกัน ในอายุมากกว่า เมื่อทำการวิเคราะห์ในกลุ่ม T1-2N0 577 ราย พบว่า RT ไม่ช่วยเพิ่ม OS พบ HR 1.22 เทียบ BCT กับ TM และ เมื่อเทียบ TM+ PMRT กับ TM สรุป RT (BCT, TM+ PMRT) เพิ่ม OS ในคนอายุน้อยกว่า และ LABC

Kim และคณะ<sup>(24)</sup> เปรียบเทียบการทำ BCT และ TM ไม่มี PMRT ใน TM ระยะ T1-2N1 320 ราย ทำ BCT 212, TM 108 ราย BCT RT และ boost รวม 60 Gy อายุเฉลี่ย 48 ปี ตรวจติดตาม 65 เดือนใน BCT 74 เดือนใน TM ร้อยละ 95 ได้ taxane, AC MF พบใน TM มากกว่าคือ พบร้อยละ 29.6 BCT ร้อยละ 11.8 พบ LVI ใน BCT ร้อยละ 52.8 TM ร้อยละ 34.3 LN+2-3 BCT พบน้อยกว่าคือ ร้อยละ 36.3 TMM ร้อยละ 51.9 LR พบใน BCT ร้อยละ 2.8 TM ร้อยละ 4.6 RR พบ ร้อยละ 3.3 และร้อยละ 10.1 DM พบร้อยละ 9.4 และร้อยละ 19.4 ตามลำดับ ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาคือการมี LVI+ ซึ่งทำให้ผลการรักษาทดลองและ TM มีผลรักษาไม่ดีเท่า BCT โดย 5yr LRRFS ในกลุ่มที่ไม่มี LVI ร้อยละ 95.5 เทียบกับร้อยละ 88.8 ใน LVI+ BCT ร้อยละ 94.6 เทียบกับ TM ร้อยละ 87.7 5yr DFS ใน LVI- เทียบกับ LVI+ ร้อยละ 90.3 และร้อยละ 82.3 BCT เทียบกับ TM คือ ร้อยละ 89.5 และร้อยละ 80.4 5yr OS ใน LVI- เทียบกับ LVI+ คือ ร้อยละ 95.8 และร้อยละ 88.2 BCT เทียบกับ TM คือ ร้อยละ 95 และร้อยละ 87.8 5yr RRRFS ใน BCT เทียบกับ TM คือ ร้อยละ 96.6 และร้อยละ 89.6 แต่ LR ไม่แตกต่างกันระหว่าง BCT และ TM

Adkins และคณะ<sup>(25)</sup> ศึกษาผลการรักษา TN ระหว่างการทำ BCT, TM ปี ค.ศ. 1980-2007 ใช้ margin negative (-)  $\geq 2$  มม. โดย margin- ร้อยละ 93 ใน 1,325 ราย ร้อยละ 49 ทำ BCT ร้อยละ 51 ทำ TM และร้อยละ 33 ได้ PMRT อายุเฉลี่ย 48 ปี ขนาดเฉลี่ย 2.5 ซม. ตรวจติดตาม 62 เดือน ได้ anthracyclin หรือ taxane ร้อยละ 87.4 พบ LRR ร้อยละ 28 DM ร้อยละ 43 DM และ LRR ร้อยละ 45 LRR พบร้อยละ 30 ใน TM ร้อยละ 26 ใน BCT DM พบร้อยละ 51 ใน TM ร้อยละ 35 ใน BCT ระยะเวลาเกิด LRR ใน BCT 2 ปี TM 1.7 ปี ระยะเวลาที่เกิด DM ใน BCT 2.1 ปี TM 2 ปี LRRFS TM และ BCT ไม่แตกต่างกัน HR 1.07 ปัจจัยที่มีผลต่อ LRRFS การได้ CMT ที่ไม่มี anthracyclin หรือ Taxane HR 2.01 LVI+ HR 1.93 Margin+ HR 1.89 ในกลุ่ม BCT ปัจจัยนอกเหนือจากที่กล่าวคือ อายุมากกว่า 50 HR 0.66 N<sub>1</sub> เทียบกับ N<sub>0</sub> HR 1.48 ปัจจัยอื่นในกลุ่ม TM คือ gr3 เทียบกับ gr1-2 HR 1.94 DMFS TM เทียบกับ BCT HR 1.32 อายุมากกว่า 50 HR 0.74 การได้ CMT ที่ไม่มี anthracyclin หรือ Taxane HR 1.68 T2-4 เทียบกับ T1 HR 1.63 LVI+ เทียบกับ LVI- 1.62 N1 เทียบกับ N0 HR 1.44 Margin+ เทียบกับ -HR 1.49 OS TM เทียบกับ BCT HR 1.22 T2-4 เทียบกับ T1 HR 1.66 LVI+ เทียบกับ LVI- HR 1.56 N1 เทียบกับ N0 HR 1.45 gr3 เทียบกับ gr1, 2 HR 1.36 การได้ CMT ที่ไม่มี anthracyclin หรือ Taxane HR 1.4

Kim และคณะ<sup>(26)</sup> เปรียบเทียบการทำ BCT ใน TN และ non-TN ปี ค.ศ. 2000-2010 ไม่มีใครได้ trastuzumab boost whole breast 10 Gy ตรวจติดตาม 57 เดือน จำนวน 1,533 ราย เป็น non-TN 1,212 ราย TN 321 ราย อายุน้อยกว่า 35 ปี ใน TN ร้อยละ 15.9 non-TN ร้อยละ 4.6 T2 ใน TN ร้อยละ 37.4 non-TN ร้อยละ 21 N0 ใน ร้อยละ 89.9 non-TN ร้อยละ 75.5 gr3 TN ร้อยละ 66.8 non-TN ร้อยละ 15.4 CMT ใน TN ร้อยละ 87.9 non-TN ร้อยละ 60 LRR TN ร้อยละ 2.2 non-TN ร้อยละ 2.3 เสียชีวิตใน TN ร้อยละ 4 non-TN ร้อยละ 3.2 ผลการรักษา BCT ใน TN และ non-TN ไม่แตกต่างกัน

Kennecke และคณะ<sup>(27)</sup> ศึกษา DM ในแต่ละ subtypes ช่วงปี ค.ศ. 1986-1992 จำนวน 3726 ราย เป็น LA ร้อยละ 44 LB ร้อยละ 24 LB/HER2 ร้อยละ 6.5 HER2 ร้อยละ 7.1 basal-like ร้อยละ 9.8 TN-non basal ร้อยละ 8.5 ตรวจติดตาม 14.8 ปี อายุเฉลี่ย LA 62 ปี HER2 56 ปี TN 53 ปี N0 TN ร้อยละ 59.4

HER2 ร้อยละ 42.9 LB/HER2 ร้อยละ 42 LVI LA ร้อยละ 37.7 HER2 ร้อยละ 53 LB/HER2 ร้อยละ 60.1 gr3 LA ร้อยละ 33.5 HER2 ร้อยละ 76.3 basal-like ร้อยละ 86.4 10yr OS LA ร้อยละ 70 LB ร้อยละ 54.4 LB/HER2 ร้อยละ 46.1 HER2 ร้อยละ 48.1 basal-like ร้อยละ 52.6 TN-non basal ร้อยละ 62.6 survival หลังจาก DM LA 2.2 ปี LB1.6 ปี LB/HER2 1.3 ปี HER2 0.7 ปี basal-like 0.5 ปี TN-non basal 0.9 ปี TN-non basal 0.9 ปี 15 yr DM LA 27-8 ปี LB ร้อยละ 42.9 LB/HER2 ร้อยละ 47.9 HER2 ร้อยละ 51.4 basal-like ร้อยละ 43.1 TN- non basal ร้อยละ 35.1 basal-like, TN –nonbasal, HER2 เกิด DM ภายใน 5 ปี luminal เกิดต่อเนื่องจน 15 ปี โดย LB มี DM เท่ากับ TN ในปีนี้ 15 LA พบ DM bone ร้อยละ 18.7 liver ร้อยละ 7.9 pleura และ peritoneum ร้อยละ 7.8 lung ร้อยละ 6.7 distant node ร้อยละ 4.5 brain ร้อยละ 2.2 LB พบ bone ร้อยละ 30.4 pleura, peritoneum ร้อยละ 14.7 liver ร้อยละ 13.8 lung ร้อยละ 13.4 distant node ร้อยละ 9.6 brain ร้อยละ 4.7 LB/HER2 พบ bone ร้อยละ 30.9 liver ร้อยละ 21.3 lung ร้อยละ 17.7 pleura, peritoneum ร้อยละ 16 distant node ร้อยละ 10.5 brain ร้อยละ 7.9 HER2 พบ bone ร้อยละ 30.1 lung ร้อยละ 24.1 liver ร้อยละ 23.3 pleura, peritoneum ร้อยละ 16.2 brain ร้อยละ 14.3 distant node ร้อยละ 13 basal-like พบ lung ร้อยละ 18.5 distant node ร้อยละ 17.2 bone ร้อยละ 16.6 pleura peritoneum ร้อยละ 12.8 brain ร้อยละ 10.9 liver ร้อยละ 9.3 TN-non basal พบ bone ร้อยละ 15.1 lung ร้อยละ 12.5 distant node ร้อยละ 12.3 liver ร้อยละ 10.7 pleura peritoneum ร้อยละ 9.2 brain ร้อยละ 7.2 bone metastasis พบมากที่สุด ใน LB/HER2, LB, HER2 ร้อยละ 21.3 พบน้อยที่สุดใน LA ร้อยละ 7.9 lung พบมากใน HER2 ร้อยละ 24.1 TN ร้อยละ 18.5 พบน้อยที่สุด LA ร้อยละ 6.7 pleura, peritoneum พบมากที่สุดใน HER2 ร้อยละ 16.2 พบน้อยที่สุดใน LA ร้อยละ 7.8 distant node พบมากที่สุดใน TN พบน้อยใน LA ร้อยละ 4.5 brain พบมากที่สุดใน HER2 ร้อยละ 14.3 TN ร้อยละ 10.9 พบน้อยที่สุดใน LA ร้อยละ 2.2 bone เมื่อเทียบกับ LA TN HR 0.4 อายุมากกว่า 50 HR 0.6 liver ถ้าเทียบกับ LA LB/HER2 HR 2.3 HER2 1.7 CMT HR 2.3 LVI+HR1.4 Basal HR0.5 T3-4 HR 0.5 lung เมื่อเทียบกับ LA HER2 HR 3.2 basal-like HR 2.5 TN–nonbasal 2.1LB /HER2 2.0 distal node เมื่อเทียบกับ LA TN HR 2.9 CMT HR 2.1 brain เมื่อเทียบกับ LA HER2 HR5.3 TN HR3.6 LB /HER2 HR 2.1 T3-4HR 0.2 อายุมากกว่า 50 ปี HR0.5

ตารางที่ 1. การเกิด local recurrence (LR) และ regional recurrence (RR) ในแต่ละ subtypes ของ breast cancers

Study	Year	F/U	N0	Surgery	Adjuvant	LR	RR
Metzger-Filho O <sup>(7)</sup>	1988-1999	12.5yr	1951	BCT 52.7%	CMF, TAM	LA 5% LB 6% HER2 6.93% TN 6.6%	LA 1.4% LB 0.8% HER2 2.99% TN 2.79%
Gabos Z <sup>(8)</sup>	1998-2003	4.8yr	618	BCT, MRM	CMT, HT	LRR LA 3% LB/HER2 8.5% HER2 (MRM 10%, BCT 26%) TN (BCT 3%, MRM 17%) BCT HER2 HR 11.13 LN+HR 5.4 MRM TN HR 4.7 LN+HR 3.2	
Magnoni F <sup>(12)</sup>	2000-2008	8.4yr	9710	BCT, TM	CMT, HT	10yr LR BCT 8% TM 6.7% BCT VS TM HER2 HR 4.97	
Vasconcelos J <sup>(13)</sup>		65.9Mo	2984	BCT, TM	CMT, HT Trastuzumab (100%)	5yr LR LA 1.67% LB/HER2 0.3% HER2 2.1% LB 4.9% TN 11.1% HER2 MF/MC OR 1.45	5y RR 2.55%, 2.7%, 4.2, 0.7%, 1.8%
Dominici LS <sup>(16)</sup>	2000-2005	58 เดือน	819	TM	CMT, HT Trastuzumab (26%)	5yr LR LA 0.5% HER2 0% TN 2.6% LB/HER2 4.7% TN VS LA HR 13.6 (LRR) LB/HER2 VS LA HE 6.25 age <50 ปี HR 3.23	5yr RR 0.5%, 2%, 8.63%, 1.8%

ตารางที่ 2. ผลของการรักษาในแต่ละ subtypes

Study	Year	F/U	N0	Surgery	10yr DFS	10yr OS (ตามลำดับ)
Metzger-Filho O <sup>(7)</sup>	1988-1999	12.5 ปี	1951	BCT 52.7%	LA 86% LB 76% HER2 73% TN 71%	83%, 77%
Kim RG <sup>(10)</sup>	1990-2007	61 เดือน	762	BCT, TM	5yr RFS LA 96% LB/HER2 95% TN 88% HER2 86% LVI HR 4.12 TN VS LA HR 4.54	5yr OS 99%, 95%, 98%, 98%
Van Maaren MC <sup>(11)</sup>	2005		8062	BCT, TM HER2 ได้ Trastuzumab 50%	10yr DFS LA 87.5% LB 76.6% HER2 70% TN 73.4%	10yr OS 74%, 67%, 64.3%, 61.4% TN VS LA HR 1.25
Lim YJ <sup>(15)</sup>	2003-2011	76 เดือน	1181	BCT, TM	10yr DFS LA 90.4% LB HER2 87% LB 81% TN 78.4% HER2 72.6%	10yr OS 96.2%, 93.9%, 93.2%, 84.9%, HER2 84.2%

## บทสรุป

โดยสรุปผลการรักษา luminal A ดีที่สุด HER2 และ TN ได้ผลการรักษาแย่มากที่สุด การเลือกวิธีผ่าตัด มีผลต่อ LR, OS, DFS โดยใน TN การทำ TM, TM+ PMRT ได้ผลการรักษาแย่มากกว่า BCT เพียงบางรายงาน ที่ได้ผลการรักษาเท่ากันใน HER2 การทำ BCT เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด LR เมื่อเทียบกับ TM แม้ว่าจะได้ trastuzumab ก็ตาม นอกจากนี้การตรวจติดตามก็ควรแตกต่างกัน TN และ HER2 มีโอกาสเกิด recurrence มากที่สุดใน 2-3 ปีแรก หลัง 5 ปีโอกาสเกิดลดลงอย่างมาก จึงควรเฝ้าระวังในช่วงนี้ ต่างกับ Luminal ซึ่งมีโอกาสเกิด recurrence สม่ำเสมอจนถึง 20 ปี

## เอกสารอ้างอิง

1. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:10869-74.
2. Tramm T, Kyndi M, Myhre S, Nord S, Alsner J, Sørensen FB, et al. Relationship between the prognostic and predictive value of the intrinsic subtypes and a validated gene profile predictive of loco-regional control and benefit from post-mastectomy radiotherapy in patients with high-risk breast cancer. *Acta Oncol*. 2014;53:1337-46.
3. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22:1736-47.
4. Wickberg Å, Magnuson A, Holmberg L, Adami HO, Liljegren G. Influence of the subtype on local recurrence risk of breast cancer with or without radiation therapy. *Breast*. 2018;42:54-60.
5. Sjöström M, Lundstedt D, Hartman L, Holmberg E, Killander F, Kovács A, et al. Response to Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery in Different Breast Cancer Subtypes in the Swedish Breast Cancer Group 91 Radiotherapy Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35:3222-9.
6. Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133:831-41.
7. Metzger-Filho O, Sun Z, Viale G, Price KN, Crivellari D, Snyder RD, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Coates AS, et al. Patterns of Recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph node-negative disease: results from international breast cancer

- study group trials VIII and IX. *J Clin Oncol.* 2013;31:3083-90.
8. Gabos Z, Thoms J, Ghosh S, Hanson J, Deschênes J, Sabri S, et al. The association between biological subtype and locoregional recurrence in newly diagnosed breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;124:187-94.
  9. Vaz-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME, Mamet R, Burstein HJ, Edge SB, et al. Outcomes by tumor subtype and treatment pattern in women with small, node-negative breast cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol.* 2014;32:2142-50.
  10. Kim RG, Kim EK, Kim HA, Koh JS, Kim MS, Kim KI, et al. Prognostic significance of molecular subtype in T1N0M0 breast cancer: Korean experience. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37:629-34.
  11. van Maaren MC, de Munck L, Strobbe LJA, Sonke GS, Westenend PJ, Smidt ML, et al. Ten-year recurrence rates for breast cancer subtypes in the Netherlands: A large population-based study. *Int J Cancer.* 2019;144:263-72.
  12. Magnoni F, Corso G, Maisonneuve P, Massari G, Alberti L, Castelnovo G, et al. A propensity score-matched analysis of breast-conserving surgery plus whole-breast irradiation versus mastectomy in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149:1085-93.
  13. Vasconcelos I, Hussainzada A, Berger S, Fietze E, Linke J, Siedentopf F, et al. The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival. *Breast.* 2016;29:181-5.
  14. Geurts YM, Witteveen A, Bretveld R, Poortmans PM, Sonke GS, Strobbe LJA, et al. Patterns and predictors of first and subsequent recurrence in women with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165:709-20.
  15. Lim YJ, Lee SW, Choi N, Kwon J, Eom KY, Kang E, et al. Failure patterns according to molecular subtype in patients with invasive breast cancer following postoperative adjuvant radiotherapy: long-term outcomes in contemporary clinical practice. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;163:555-63.
  16. Dominici LS, Mittendorf EA, Wang X, Liu J, Kuerer HM, Hunt KK, et al. Implications of constructed biologic subtype and its relationship to locoregional recurrence following mastectomy. *Breast Cancer Res.* 2012;14:R82.
  17. Panoff JE, Hurley J, Takita C, Reis IM, Zhao W, Sujoy V, et al. Risk of locoregional recurrence by receptor status in breast cancer patients receiving modern systemic therapy and post-mastectomy radiation. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;128:899-906.
  18. McGuire A, Kalinina O, Holian E, Curran C, Malone CA, McLaughlin R, et al. Differential impact of hormone receptor status on survival and recurrence for HER2 receptor-positive breast cancers treated with Trastuzumab. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;164:221-29.

19. Wang SE, Sun YD, Zhao SJ, Wei F, Yang G. Breast conserving surgery (BCS) with adjuvant radiation therapy showed improved prognosis compared with mastectomy for early staged triple negative breast cancer patients Running title: BCS had better prognosis than mastectomy for early TNBC patients. *Math Biosci Eng.* 2019;17:92-104.
20. Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, Deschênes J, Lesniak D, et al. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol.* 2011;29:2852-8.
21. Zumsteg ZS, Morrow M, Arnold B, Zheng J, Zhang Z, Robson M, et al. Breast-conserving therapy achieves locoregional outcomes comparable to mastectomy in women with T1-2N0 triple-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:3469-76.
22. De-la-Cruz-Ku G, Valcarcel B, Morante Z, Möller MG, Lizandro S, Rebaza LP, et al. Breast-conserving surgery vs. total mastectomy in patients with triple negative breast cancer in early stages: A propensity score analysis. *Breast Dis.* 2020;39(1):29-35.
23. Bhoo-Pathy N, Verkooijen HM, Wong FY, Pignol JP, Kwong A, Tan EY, et al. Prognostic role of adjuvant radiotherapy in triple-negative breast cancer: A historical cohort study. *Int J Cancer.* 2015;137:2504-12.
24. Kim K, Park HJ, Shin KH, Kim JH, Choi DH, Park W, et al. Breast Conservation Therapy Versus Mastectomy in Patients with T1-2N1 Triple-Negative Breast Cancer: Pooled Analysis of KROG 14-18 and 14-23. *Cancer Res Treat.* 2018;50:1316-23.
25. Adkins FC, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, Hernandez-Aya LF, Mittendorf EA, Litton JK, et al. Triple-negative breast cancer is not a contraindication for breast conservation. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:3164-73.
26. Kim S, Park HS, Kim JY, Ryu J, Park S, Kim SI. Comparisons of Oncologic Outcomes between Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) and Non-TNBC among Patients Treated with Breast-Conserving Therapy. *Yonsei Med J.* 2016; (5):1192-8.
27. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010;28:3271-7