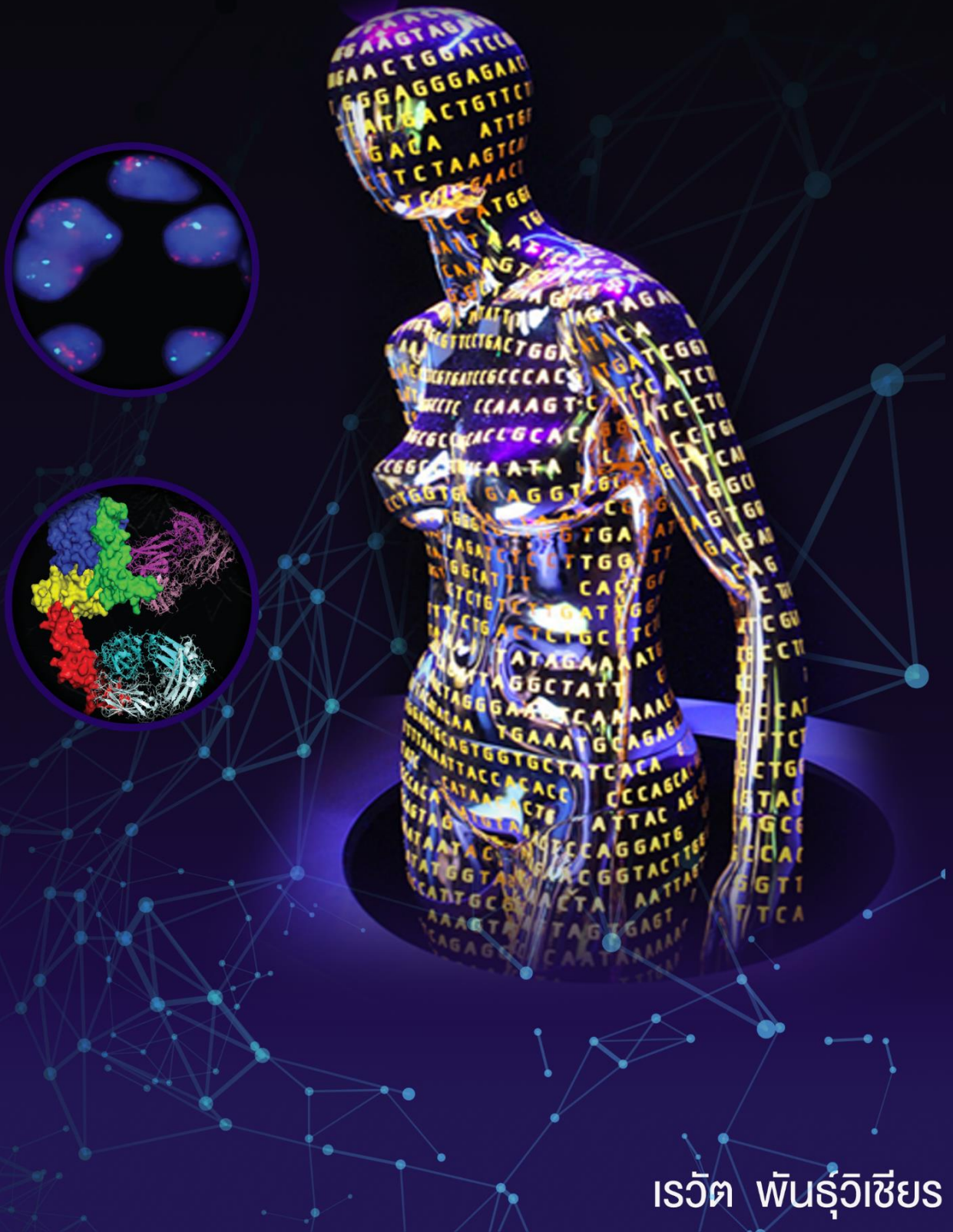




Genomics & Targeted Therapy of Breast Cancers



เรวัต พันธุ์วิเชียร

ชื่อหนังสือ: Genomics & Targeted Therapy of Breast Cancers

บรรณาธิการ: เรวัต พันธุ์วิเชียร

สถานที่ เดือน ปี ที่นำเสนอ: กรุงเทพฯ: ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี; 2564

ราคา -

ประเภทสิ่งพิมพ์ หนังสืออิเล็กทรอนิกส์

สงวนลิขสิทธิ์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของสำนักหอสมุดแห่งชาติ

เรวัต พันธุ์วิเชียร

Genomics & Targeted Therapy of Breast Cancers.- - พิมพ์ครั้งที่ 1.- - กรุงเทพฯ

: ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล, 2565
161 หน้า.

1. Genomics. 2. Breast Neoplasms - - therapy. I. ชื่อเรื่อง.

WP870 G335 2565

ISBN 978-616-443-664-2

จัดพิมพ์และเผยแพร่โดย ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล

270 ถนนพระราม 6 แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

โทร. 02-201-1714

Website: www.rama.mahidol.ac.th/med/

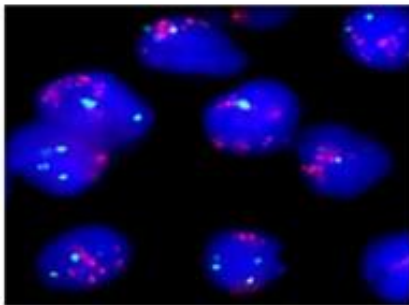
แหล่งที่มาและการได้รับอนุญาตให้ใช้รูปในปกหน้า

ปกหน้าได้สร้างจากรูปภาพจาก 3 แหล่งที่ได้อนุญาตให้ใช้ ดังมีรายละเอียดต่อไปนี้:

"Human Genome mannequin" by greyloch is licensed under CC BY-SA 2.0



HER2 amplification in breast cancer tissue



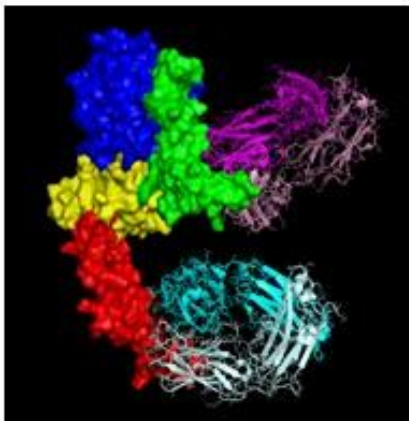
From:

TOP2A amplification and overexpression in hepatocellular carcinoma tissues
Biomed Res Int. 2015; 2015: 381602.

Copyright © 2015 Ravat Panvichian et al.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Cryo-EM structure of Her2 extracellular domain-Trastuzumab Fab-Pertuzumab Fab complex



From

PDB ID: 6OGE

[Hao, Y.](#), [Yu, X.](#), [Bai, Y.](#), [McBride, H.J.](#), [Huang, X.](#)

(2019) PLoS One 14: e0216095-e0216095

Using PyMOL Molecular Graphic System (Version 2.3.2) (Schrodinger, New York, NY, USA)

The wwPDB policy states that data files contained in the PDB archive are available under the CC0 1.0 Universal (CC0 1.0) Public Domain Dedication. Users of PDB data are encouraged to attribute the original authors of the PDB structure data where possible.

คำนำ

ในปัจจุบัน, ความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์ทำให้ทราบว่าโรคมะเร็ง (cancer) เกิดขึ้นเนื่องจากการกลายพันธุ์ (mutations) ในจีโนม (genome) ของเซลล์เนื้อเยื่อ (somatic cells) ซึ่งเป็นผลสืบเนื่องมาจากการกลายพันธุ์กรรมและปัจจัยจากสิ่งแวดล้อมต่าง ๆ. การกลายพันธุ์ดังกล่าวนำมาสู่การสร้างโปรตีนที่ผิดปกติแตกต่างไปจากเดิม มีผลทำให้เกิดเป็น เซลล์มะเร็งที่แบ่งตัวอย่างผิดปกติ และเติบโตขึ้นเป็นก้อนมะเร็ง มีการขยายตัวลุกลาม และแพร่กระจายไปยังอวัยวะต่าง ๆ ซึ่งเป็นเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิต. การตระหนักรู้ดังกล่าวจึงเป็นส่วนหนึ่งของแรงผลักดันในการริเริ่ม โครงการจีโนมมนุษย์ (The Human Genome Project), ที่ได้เริ่มต้นเมื่อ พ.ศ. 2529 และสำเร็จเรียบร้อยเมื่อ พ.ศ. 2546 โดยการสนับสนุนของ กรมพลังงานและสำนักงานสุขภาพแห่งชาติ ของสหรัฐอเมริกา และความร่วมมือจากนานาชาติ, เพื่อใช้เป็น reference genome sequence ซึ่งจะช่วยให้เข้าใจการกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้นในโรคมะเร็งได้อย่างครบถ้วนรอบด้าน. โรคมะเร็งเต้านมเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศต่าง ๆ ทั่วทั้งโลก. ผลงานการวิจัยจีโนมของมะเร็งเต้านม (breast cancer genomes) ได้มีการตีพิมพ์เผยแพร่ในปี พ.ศ. 2555 และ พ.ศ. 2558, หลังจากนั้นได้มีการศึกษาที่ต่อเนื่องออกมาเป็นจำนวนมาก ทั้งเพื่อการพัฒนาและการรักษาใหม่ๆ, เพื่อการแยกแยะผู้ป่วย และการพยากรณ์โรคที่แม่นยำยิ่งขึ้น.

การรักษาโรคมะเร็งรุ่นแรกๆ นั้นเป็น chemotherapy โดยใช้ยาที่ถูกจัดว่าเป็น cytotoxic compounds, ที่ได้ถูกพัฒนาขึ้น โดยอาศัยความสามารถของยาเหล่านี้ ในการทำลายเซลล์ที่แบ่งตัวอย่างรวดเร็ว โดยไม่ต้องคำนึงว่ายาจะมีกลไกการออกฤทธิ์เป็นเช่นไร. ความต้องการยาที่มีผลข้างเคียงน้อยลง และออกฤทธิ์เจาะจงต่อเซลล์มะเร็งได้มากยิ่งขึ้น ได้นำมาสู่การค้นหายารักษาโรคมะเร็งในแนวทางใหม่ โดยมีเป้าหมายแสวงหายาที่สามารถยับยั้ง cancer-specific molecular targets และสามารถทดสอบการยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ในการศึกษาวิจัยในห้องปฏิบัติการ, ได้นำมาสู่พัฒนาของ “การรักษาแบบมุ่งเป้า (targeted therapies)”. ถึงแม้ว่า cytotoxic chemotherapy ยังมีบทบาทที่สำคัญในการรักษาโรคมะเร็ง, แต่ได้มีการใช้ targeted drugs ที่เพิ่มมากขึ้น, โดยได้รับการผลักดันจาก ความก้าวหน้าในเทคนิคของ genome sequencing และ การจัดกลุ่มโรคมะเร็ง โดยใช้การเปลี่ยนแปลงในระดับโมเลกุลเป็นเกณฑ์ (molecular characterization of cancers). การที่มีทางเลือกในการรักษาที่หลากหลายมากขึ้น ได้เป็นการปูทางไปสู่การดูแลรักษาที่มีความแม่นยำมากขึ้น (precision oncology), โดยนำทางเลือกต่าง ๆ เหล่านั้น มาปรับใช้ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคน.

คณะผู้นิพนธ์มีความตั้งใจที่จะให้ ตำราหนังสือวิชาการเล่มนี้ เป็นทั้งการปูพื้นฐานที่สำคัญและเรียบเรียงติดตามความรู้ที่ทันสมัย เพื่อเป็นแหล่งเรียนรู้ชั้นหนึ่ง ในหลักสูตรมะเร็งวิทยา (medical oncology) สำหรับอายุรแพทย์ที่อยู่ในระหว่างการฝึกอบรม และผู้ที่สำเร็จการศึกษาในสาขาอายุรศาสตร์, เภสัชศาสตร์, และวิทยาศาสตร์ ที่ต้องการติดตามความความรู้เกี่ยวกับโรคมะเร็งเต้านม ในด้านการเปลี่ยนแปลงของ genome และพัฒนาการของการรักษาแบบมุ่งเป้า (targeted therapy) เพื่อนำมาเป็นประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วย และการวิจัยที่เกี่ยวข้องในอนาคตต่อไป.

คณะผู้นิพนธ์

กันยายน พ.ศ. 2564

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอกราบขอบพระคุณ ศาสตราจารย์เกียรติคุณ นายแพทย์ วรชัย รัตนธรรธร ผู้เป็นอาจารย์ท่านแรกที่ได้กรุณาถ่ายทอดวิชาความรู้เกี่ยวกับมะเร็งวิทยาและการดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็ง ซึ่งผู้เขียนได้นำมาใช้ตลอดมา และอาจารย์ได้สนับสนุนให้ผู้เขียนได้ไปฝึกอบรบงานวิจัยโรคมะเร็งด้าน Cell & Molecular Biology ที่ University of Michigan โดยความช่วยเหลือและการประสานงานของ อาจารย์วรวิทย์ รัตนธรรธร. การฝึกอบรบที่ U. Michigan ภายใต้การกำกับดูแลของ Dr. Kenneth James Pienta ได้ทำให้เห็นและเข้าใจในบทบาทความสำคัญของ Cell & Molecular Biology ในการศึกษาวิจัยโรคมะเร็งและในการพัฒนารักษาโรคมะเร็งรุ่นใหม่ ๆ.

ผู้เขียนขอขอบพระคุณ รศ.ดร.จิรันทร ยูวะนิยม และ ผศ.ดร.दनยา ปโกฏิประภา ภาควิชาชีวเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ซึ่งอาจารย์ทั้งสองได้กรุณาถ่ายทอดความรู้และให้การฝึกอบรบเกี่ยวกับ structural basis of biomolecules, และการใช้ PyMol program สำหรับ molecular visualization อันทำให้สามารถใช้ข้อมูล (coordinate data) ของ RCSB PDB ที่เป็น public website ในการสร้างภาพ 3 มิติของ oncoproteins และ drug binding ต่าง ๆ ซึ่งทักษะเหล่านั้นได้นำมาใช้ในสร้างรูปภาพสำหรับการสอน การบรรยาย และการเขียนหนังสือเล่มนี้

ผู้เขียนขอขอบพระคุณคณาจารย์ผู้ร่วมนิพนธ์ทุกท่านที่ได้ช่วยกันเขียนบทความสำหรับหนังสือเล่มนี้จนหนังสือมีเนื้อหาครอบคลุมครบถ้วน ทันสมัยตามที่ตั้งใจไว้ และขอขอบพระคุณคณาจารย์ผู้ทรงคุณวุฒิที่ได้ให้การประเมินหนังสือเล่มนี้เป็นอย่างดี

ผู้เขียนขอขอบคุณ คุณณรงค์ อภัยพลชาญ งานโสตทัศนศึกษา ที่ได้เป็นกำลังสำคัญในการจัดทำหนังสือวิชาการเล่มนี้ขึ้นในรูปของ e-book

คุณค่าทั้งหลายที่ได้รับจากหนังสือวิชาการเล่มนี้ คณะผู้นิพนธ์ขอมอบเป็นกตัญญูกตเวทิต์แต่บุพการี บิดามารดา และบูรพคณาจารย์ที่เคยอบรมสั่งสอน รวมทั้งผู้มีพระคุณทุกท่าน

เรวัต พันธุ์วิเชียร

คำนิยม

ผมมีความรู้สึกยินดีอย่างยิ่งที่ได้รับเชิญจาก อาจารย์เรวัต พันธุ์วิเชียร ให้มาเขียนคำนิยมของตำราเล่มนี้ อาจารย์เรวัตเป็นอาจารย์คนที่สองของหน่วยมะเร็งวิทยาในปี พ.ศ. 2537 ซึ่งเป็นปีที่ 9 หลังจากที่ผมกลับมาจากประเทศสหรัฐอเมริกา และได้มาก่อตั้งหน่วยมะเร็งวิทยา สังกัดภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี อาจารย์เรวัตเป็นกำลังสำคัญในช่วงต้นของหน่วยเป็นอย่างมาก มีความตั้งใจทั้งเรื่องการศึกษาเชิงลึกของโรคมะเร็ง และทั้งการทำงานทางคลินิกอย่างเป็นเลิศทั้งสองด้าน การเป็นอาจารย์คนที่สองนั้นเป็นงานหนักเนื่องจากการดูแลผู้ป่วยจำนวนมาก การเรียนก็คือการไปดูคนไข้เป็นหลักและมาคุยกันถึงผู้ป่วยต่าง ๆ และวางแผนการรักษา การเรียนรู้ที่เป็นระบบยังไม่มีตัวอย่างจำกัดต่าง ๆ มากมาย และการไปศึกษาต่อต่างประเทศในช่วงนั้นเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อพัฒนาการทำงานของหน่วยให้ดีขึ้น ผมได้แนะนำอาจารย์เรวัตไปศึกษาต่อที่ University of Michigan โดยผ่านการติดต่อของอาจารย์วรัญญู รัตนธรรช อาจารย์เรวัตก็ได้ไปศึกษาต่อและสามารถนำความรู้ต่าง ๆ มาถ่ายทอดให้กับแพทย์รุ่นหลัง ๆ ที่มาศึกษาต่อทางด้านโรคมะเร็งที่ รพ. รามาธิบดีเป็นอย่างดี

การทำงานอุทิศตนทางการดูแลผู้ป่วยของอาจารย์เรวัตนั้น เป็นส่วนที่ผู้ร่วมงานทุกคนยอมรับเป็นอย่างดี มีการดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ส่วนการศึกษางานวิจัยในระดับ cell และ molecular biology ของอาจารย์เรวัตนั้น ถึงแม้มีข้อจำกัดบางอย่างทางทรัพยากรในด้านการวิจัย แต่อาจารย์เรวัต ก็ยังทำการศึกษาร่วมกับอาจารย์ที่คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล อยู่อย่างต่อเนื่อง สามารถเห็นได้จากตำราเล่มดังกล่าวนี้ การแบ่งเวลาสำหรับงานทั้งสองส่วน แสดงถึงการอุทิศตนอย่างสูงของอาจารย์เรวัต ผมมีโอกาสอ่านหลาย ๆ บทของตำราเล่มนี้ ได้เห็นถึงความตั้งใจและความทุ่มเทของอาจารย์เรวัตและอาจารย์ทุกท่าน ที่มีส่วนร่วมนิพนธ์ในบทต่าง ๆ อย่างชัดเจน มีประโยชน์ต่อผู้อ่านอย่างมากมาย เป็นการให้ข้อมูลวิชาการเชิงลึกและมุมมองรวมทั้งประสบการณ์ของอาจารย์แต่ละท่านในบทนั้น ๆ สิ่งดังกล่าวนี้มีประโยชน์ต่อแพทย์ที่ทำงานทางการดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างมาก

ตำราเล่มนี้ของอาจารย์เรวัตบ่งบอกถึงความทุ่มเทและตัวตนของอาจารย์เรวัตอย่างชัดเจนในแวดวงโรงเรียนแพทย์แห่งนี้ สิ่งนี้เป็นความสำเร็จในตัวเองอยู่แล้ว เป็นตัวตนที่คงความเป็นเลิศของอาจารย์เรวัต อย่างไม่เปลี่ยนแปลงตลอดเวลาเกือบ 30 ปีที่เราได้รู้จักกัน ตำราเล่มนี้มีประโยชน์อย่างมากต่อผู้ที่สนใจศึกษาโรคมะเร็งในประเทศไทย

ศาสตราจารย์เกียรติคุณ นายแพทย์ วรชัย รัตนธรรช

ศาสตราจารย์เกียรติคุณ นายแพทย์ วรชัย รัตนธรรช

ผู้นิพนธ์

- 1) ดนยา ปโกฎิประภา
Ph.D. (Biochemistry), Harvard University, USA
ผู้ช่วยศาสตราจารย์
ภาควิชาชีวเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
- 2) ธิติยา เดชเทพพร
พ.บ., อ. ว. (สาขามะเร็งวิทยา)
Diplomate, The American Board of Internal Medicine,
Diplomate, The American Board of Hematology,
Diplomate, The American Board of Medical Oncology
ผู้ช่วยศาสตราจารย์
สาขาวิชามะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ รพ. รามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
- 3) นางอัญชลี ตันติเวทเรืองเดช
วท.ม. (ชีวเคมี)
นักวิทยาศาสตร์ (ผู้เชี่ยวชาญ)
สำนักงานวิจัย คณะแพทยศาสตร์ รพ.รามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
- 4) เรวัต พันธุ์วิเชียร
วท.บ., พ.บ., ป. ชั้นสูง ว.ว. (อายุรศาสตร์), อ.ว. (สาขามะเร็งวิทยา)
Research Associate, University of Michigan, USA
รองศาสตราจารย์
สาขาวิชามะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ รพ. รามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้ทรงคุณวุฒิในการประเมินหนังสือวิชาการเล่มนี้

- 1) ธีช อธิวัส
พ.บ., อ. ว. (อายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา)
Diplomate, The American Board of Internal Medicine,
Sub-Board of Medical Oncology.
Certificate of Blood and Marrow Transplantation
อาจารย์
สาขาวิชามะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ รพ. รามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
- 2) ไนยรัฐ ประสงค์สุข
พ.บ., ว. ว. (อายุรศาสตร์ทั่วไป), ว. ว. (อายุรศาสตร์โรคมะเร็ง)
พนักเอก ผู้ช่วยศาสตราจารย์
หน่วยมะเร็งวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
- 3) นภา ปริญญานติกุล
พ.บ., ว. ว. (อายุรศาสตร์โรคมะเร็ง)
รองศาสตราจารย์
สาขาวิชาโรคมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

บทที่ 1

โครงสร้างและการทำหน้าที่ของโมเลกุลชีวภาพที่เป็นเป้าหมายของยา
(Structure and function of biomolecules and drug targets)

ผู้นิพนธ์ ดนaya ปโกฏิประภา..... 1

บทที่ 2

การจับตัวของระหว่าง Oncoproteins และ ยาที่มุ่งเป้าสำหรับมะเร็งเต้านม
(Binding of Oncoproteins & Targeted Drugs for Breast Cancer)

ผู้นิพนธ์ เรวัต พันธุ์วิเชียร..... 18

บทที่ 3

องค์ความรู้เกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของจีโนมในมะเร็งเต้านม
(Genomics of Breast Cancers)

ผู้นิพนธ์ เรวัต พันธุ์วิเชียร..... 44

บทที่ 4

การรักษาสำหรับมะเร็งเต้านมชนิด ER-Positive, HER2-Negative
(Endocrine and Targeted therapies for ER-Positive, HER2-Negative Breast Cancer)

ผู้นิพนธ์ เรวัต พันธุ์วิเชียร..... 73

บทที่ 5

การรักษาแบบมุ่งเป้าสำหรับมะเร็งเต้านมชนิด HER2-Positive ระยะแพร่กระจาย
(Targeted therapies for metastatic HER2-Positive Breast Cancer)

ผู้นิพนธ์ เรวัต พันธุ์วิเชียร, อัญชลี ตันติเวทเรืองเดช 97

บทที่ 6

การรักษาแบบมุ่งเป้าสำหรับมะเร็งเต้านมชนิด HER2-Positive ระยะแรก
(Targeted therapies for early-stage HER2-Positive Breast Cancer)

ผู้นิพนธ์ เรวัต พันธุ์วิเชียร..... 117

บทที่ 7

การรักษาก่อนผ่าตัดในมะเร็งเต้านมชนิด Triple Negative
(Neoadjuvant therapy in Triple Negative Breast Cancer)

ผู้นิพนธ์ อธิติยา เดชเทพพร..... 131

บทที่ 1

โครงสร้างและการทำหน้าที่ของโมเลกุลชีวภาพที่เป็นเป้าหมายของยา (Structure and function of biomolecules and drug targets)

คนยา ปกฏีประภา

สิ่งมีชีวิตทุกชนิดในโลก ไม่ว่าจะเป็น คน สัตว์ พืช หรือ จุลินทรีย์ ถึงแม้จะมีรูปร่างลักษณะแตกต่างกันเพียงใด ก็ล้วนแต่ประกอบขึ้นมาจากหน่วยย่อยที่เรียกว่าเซลล์ เซลล์ของสิ่งมีชีวิตประกอบขึ้นจากโมเลกุลชีวภาพหลายชนิด อาทิเช่น กรดนิวคลีอิก (nucleic acids), โปรตีน (proteins), คาร์โบไฮเดรต (carbohydrates) และ ลิพิด (lipids) เป็นต้น. โมเลกุลชีวภาพเหล่านี้ประกอบกันขึ้นเป็นโครงสร้างภายในเซลล์ และทำหน้าที่ในกระบวนการต่าง ๆ ที่สำคัญต่อการมีชีวิตอยู่ของเซลล์. การที่สิ่งมีชีวิตรวมทั้งมนุษย์จะดำรงชีวิตอยู่ได้อย่างมีสุขภาพดีนั้น ก็ขึ้นอยู่กับการทำหน้าที่ที่ปกติของโมเลกุลชีวภาพเหล่านี้. ความผิดปกติของการทำหน้าที่ของโมเลกุลชีวภาพสามารถทำให้เกิดโรคต่าง ๆ ได้มากมาย รวมทั้งโรคมะเร็งซึ่งเกิดจากการเจริญเติบโตของเซลล์อย่างผิดปกติด้วย.

โมเลกุลชีวภาพต่าง ๆ ภายในเซลล์ถูกนำพาเข้ามาในเซลล์ผ่านทางโปรตีนที่ทำหน้าที่เป็นตัวขนส่ง (transporters) หรือถูกสังเคราะห์ขึ้นภายในเซลล์โดยปฏิกิริยาที่มีเอนไซม์ (enzyme) เป็นตัวเร่ง ซึ่งเอนไซม์ส่วนมากก็จัดเป็นโมเลกุลชีวภาพในกลุ่มโปรตีนเช่นเดียวกัน. โปรตีนทุกชนิดภายในเซลล์ซึ่งทำหน้าที่ในกระบวนการต่าง ๆ นั้นล้วนถูกสร้างขึ้นโดยใช้ข้อมูลพันธุกรรมที่ถูกเก็บอยู่ในโครงสร้างของกรดดีออกซีไรโบนิวคลีอิก หรือ ดีเอ็นเอ (deoxyribonucleic acid, DNA). ดังนั้นจึงสามารถกล่าวได้ว่า รูปร่าง โครงสร้าง กระบวนการทางชีวภาพต่าง ๆ และการมีชีวิตอยู่ของเซลล์นั้น ขึ้นอยู่กับข้อมูลทางพันธุกรรมในดีเอ็นเอนั้นเอง.

ยาด้านมะเร็งที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันยังมีการเจริญของเซลล์โดยมีกลไกการทำงานที่แตกต่างกันออกไป ยาที่เป็นสารโมเลกุลเล็ก (small molecule) บางชนิดทำให้เกิดความผิดปกติ หรือความเสียหายของโครงสร้างกรดนิวคลีอิก เช่น cisplatin. ยาบางชนิดจับกับเอนไซม์อย่างจำเพาะเจาะจง เช่น ยาในกลุ่ม camptothecin จับและยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ topoisomerase I ซึ่งมีความสำคัญในการถ่ายแบบดีเอ็นเอ (DNA replication). ยาบางชนิด เช่น tamoxifen ยับยั้งการทำงานของตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen receptor) ทำให้สามารถยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งที่ต้องการฮอร์โมนเอสโตรเจนได้ เป็นต้น. นอกจากนี้ที่เป็นสารโมเลกุลเล็กแล้ว ยังมียากลุ่มที่เป็นโมเลกุลชีวภาพขนาดใหญ่ เช่น Herceptin ซึ่งเป็นแอนติบอดีแบบโมโนโคลน (monoclonal antibody) ซึ่งสามารถจับกับโมเลกุลของ HER2 (ERBB2) ทำให้สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งที่มี HER2 บนผิวเซลล์ได้ เป็นต้น.

จากที่ได้กล่าวมาแล้ว จะเห็นได้ว่าความเข้าใจในโครงสร้างพื้นฐานและกลไกการทำงานของโมเลกุลชีวภาพต่าง ๆ ที่อยู่ภายในเซลล์และที่ผิวเซลล์นั้นสามารถนำไปสู่ความเข้าใจในกลไกการทำงานของยา ซึ่งสามารถใช้ประกอบการพิจารณาเลือกใช้ยาที่เหมาะสมได้.

กรดนิวคลีอิกทำหน้าที่เก็บและถ่ายทอดข้อมูลพันธุกรรม CarboPlatin

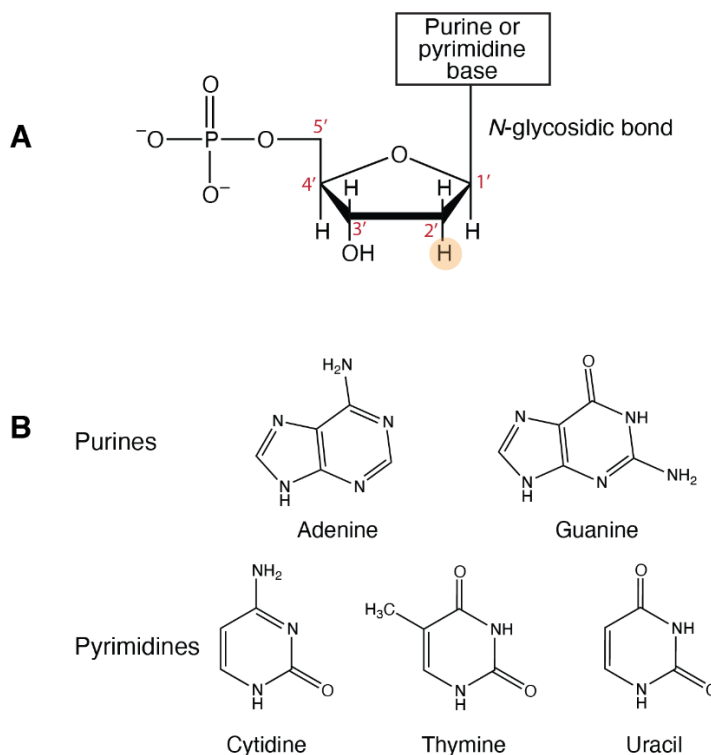
(Nucleic acids are repository and transmitter of genetic information)

สิ่งมีชีวิตทุกชนิดตั้งแต่แบคทีเรียไปจนถึงมนุษย์ใช้ กรดดีออกซีไรโบนิวคลีอิก หรือ ดีเอ็นเอ (deoxyribonucleic acid, DNA) ในการเก็บข้อมูลพันธุกรรม ดีเอ็นเอนี้นอกจากจะทำหน้าที่ในกระบวนการถ่ายแบบข้อมูลทางพันธุกรรม (DNA replication) จากรุ่นสู่รุ่นแล้ว ยังทำหน้าที่เป็นต้นแบบในกระบวนการถอดรหัส (transcription) เพื่อสร้างกรดไรโบนิวคลีอิก หรือ อาร์เอ็นเอ (ribonucleic acid, RNA) ซึ่งจะถูกนำไปใช้ในกระบวนการแปลรหัส (translation) เพื่อผลิตโปรตีนภายในเซลล์ต่อไปด้วย

กรดนิวคลีอิกเป็นสารในกลุ่มพอลินิวคลีโอไทด์ (polynucleotide) กล่าวคือ เป็นพอลิเมอร์ของ นิวคลีโอไทด์ (nucleotides) ซึ่งนิวคลีโอไทด์นั้นมีส่วนประกอบหลักด้วยกันสามส่วน คือ น้ำตาลเพนโทส (pentose sugar) ไนโตรจีนัสเบส (nitrogenous base) และ หมู่ฟอสเฟต (phosphate) (ภาพประกอบ 1A). น้ำตาลเพนโทสที่พบในนิวคลีโอไทด์มีสองชนิดด้วยกัน คือ ไรโบส (ribose) ซึ่งพบในอาร์เอ็นเอ และ 2'-ดีออกซีไรโบส (2'-deoxyribose) ซึ่งพบในดีเอ็นเอ.

ไนโตรจีนัสเบส หรือที่เรียกกันสั้น ๆ ว่าเบสนั้นมีด้วยกันห้าชนิด ซึ่งสามารถแบ่งได้เป็นสองกลุ่มคือ พิวรีน (purine) และ ไพริมิดีน (pyrimidine). เบสพิวรีนมีสองชนิด ได้แก่ อะดีนีน (adenine) และ กัวนีน (guanine) ซึ่งสามารถพบได้ทั้งในดีเอ็นเอและอาร์เอ็นเอ. ส่วนเบสไพริมิดีนมีสามชนิด ได้แก่ ไซโตซีน (cytosine) ไทมิน (thymine) และ ยูราซิล (uracil). เบสไพริมิดีนที่พบในดีเอ็นเอ ได้แก่ ไซโตซีน และ ไทมิน ในขณะที่เบสไพริมิดีนที่พบในอาร์เอ็นเอ คือ ไซโตซีน และ ยูราซิล (ภาพประกอบ 1B).

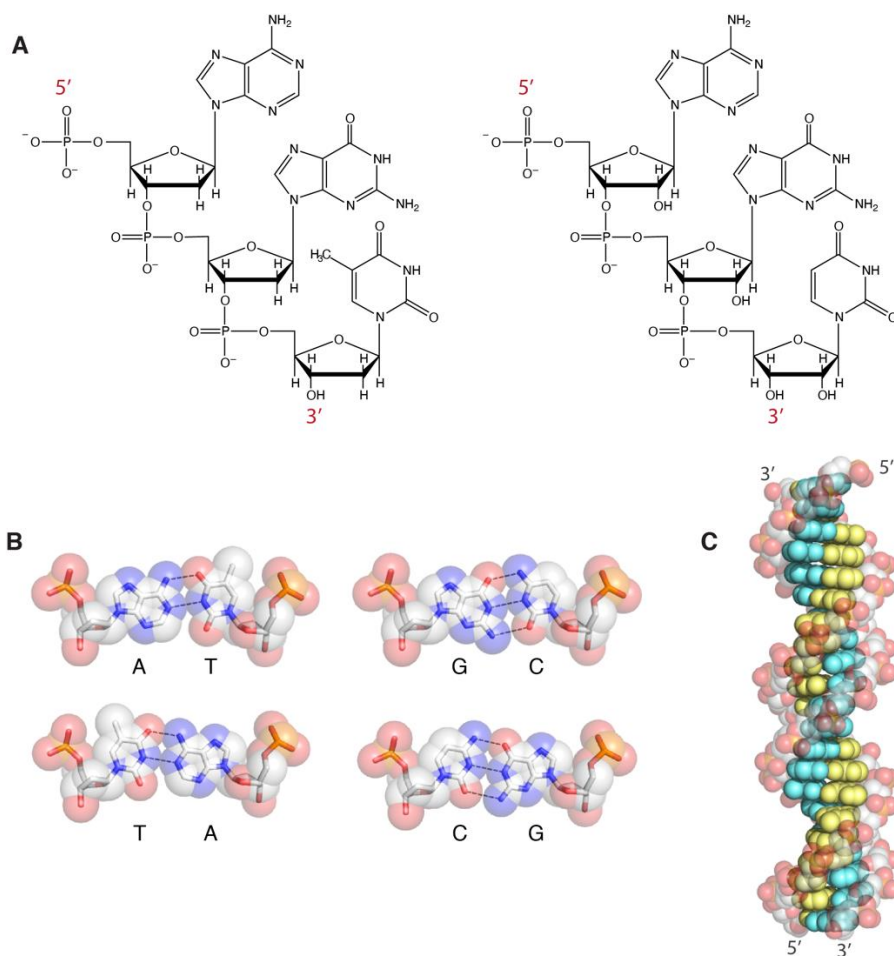
ในโครงสร้างของนิวคลีโอไทด์นั้น น้ำตาลเพนโทส ถูกเชื่อมต่อกับไนโตรจีนัสเบสด้วยพันธะเอ็น-ไกลโคซิดิก (*N*-glycosidic bond) และเชื่อมต่อกับหมู่ฟอสเฟตด้วยพันธะฟอสโฟเอสเทอร์ (phosphoester bond) (ภาพประกอบ 1A).



ภาพประกอบ 1. โครงสร้างของดีออกซีไรโบนิวคลีโอไทด์ และ ไรโบนิวคลีโอไทด์. (A) โครงสร้างทั่วไปของนิวคลีโอไทด์ โดยน้ำตาลเพนโทสในอาร์เอ็นเอจะเป็น ไรโบส (ribose) และในดีเอ็นเอจะเป็น 2'-ดีออกซีไรโบส (2'-deoxyribose). ตำแหน่งที่แตกต่างกันระหว่างน้ำตาลสองชนิด (2') แสดงด้วยสีส้ม (B) โครงสร้างของเบสพิวรีนและไพริมิดีน. ภาพประกอบวาดโดยโปรแกรม Chem Draw (PerkinElmer Informatics) และ Adobe Illustrator.

การเชื่อมต่อของนิวคลีโอไทด์เข้าด้วยกันเป็นพอลินิวคลีโอไทด์เกิดขึ้นโดยพันธะฟอสโฟไดเอสเทอร์ (phosphodiester bond) ระหว่างหมู่ไฮดรอกซิลที่ตำแหน่ง 3' ของนิวคลีโอไทด์หนึ่ง กับหมู่อัลฟาฟอสเฟตที่อยู่ตำแหน่งที่ 5' ของนิวคลีโอไทด์ถัดไป (**ภาพประกอบ 2A**) ซึ่งจะเห็นได้ว่าการเชื่อมต่อของนิวคลีโอไทด์ในลักษณะนี้ ทำให้สายของพอลินิวคลีโอไทด์นั้นมีทิศทาง (directional) กล่าวคือ ปลายด้านหนึ่งของสายพอลินิวคลีโอไทด์จะมีหมู่ฟอสเฟต (5'-phosphate) ในขณะที่ปลายอีกด้านหนึ่งจะมีหมู่ไฮดรอกซิล (3'-OH).

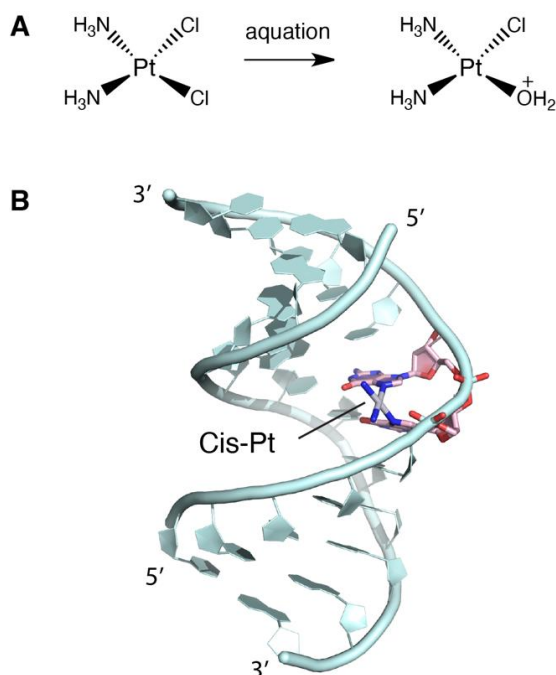
ดีเอ็นเอภายในเซลล์มีโครงสร้างเป็นเกลียวคู่ (double helix) ซึ่งเกิดจากการจับเข้าด้วยกันของดีเอ็นเอสายเดี่ยวสองสาย. การจับกันของดีเอ็นเอสองสายเข้าด้วยกันนี้ขึ้นอยู่กับความจำเพาะเจาะจงของการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างเบสคู่สม โดยเบสอะดีนีน (A) จะจับคู่กับเบสไทมีน (T) และเบสกวานีน (G) จะจับคู่กับเบสไซโตซีน (C). ดีเอ็นเอสายเดี่ยวทั้งสองสายที่มาจับกันเป็นเกลียวคู่นี้จะมีทิศทางสลับกัน (anti-parallel) (**ภาพประกอบ 2B, 2C**). ความจำเพาะเจาะจงของการจับระหว่างเบสคู่สมเป็นพื้นฐานสำคัญที่ทำให้ดีเอ็นเอมีคุณสมบัติเหมาะสำหรับการทำหน้าที่ในการจัดเก็บข้อมูลพันธุกรรม เพราะความจำเพาะเจาะจงนี้ทำให้ลำดับเบสของข้อมูลพันธุกรรมสามารถถูกถ่ายทอดจากรุ่นสู่รุ่นได้อย่างถูกต้อง. นอกจากความจำเพาะเจาะจงของการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างเบสคู่สมแล้ว ปัจจัยสำคัญอีกอย่างหนึ่งที่ช่วยรักษาเสถียรภาพของโครงสร้างเกลียวคู่ของดีเอ็นเอก็คืออันตรกิริยาที่เรียกว่า stacking interaction ระหว่างคู่เบสที่อยู่ติดกันในโครงสร้างเกลียวคู่ของดีเอ็นเอ.



ภาพประกอบ 2. โครงสร้างพอลิไทมีนคลีโอไทด์. (A) โครงสร้างของสายพอลิไทมีนคลีโอไทด์มีทิศทาง กล่าวคือ ปลายด้านหนึ่งจะมีหมู่ฟอสเฟต (5'-phosphate) ในขณะที่ปลายอีกด้านหนึ่งจะมีหมู่ไฮดรอกซิล (3'-OH). (B) การจับกันของเบสคู่สม อะดีนีนและไทมีน (หรือยูราซิลในกรณีของอาร์เอ็นเอ) จับกันด้วยพันธะไฮโดรเจนจำนวนสองพันธะ ในขณะที่กัวนีนและไซโตซีนจับกันด้วยพันธะไฮโดรเจนจำนวนสามพันธะ. โมเลกุลของเบสแสดงด้วยสีตามชนิดอะตอม ได้แก่ คาร์บอนสีเทา ไนโตรเจนสีน้ำเงิน และออกซิเจนสีแดง พันธะไฮโดรเจนแสดงด้วยเส้นประ. (C) การจับกันของดีเอ็นเอสายเดี่ยวเป็นโครงสร้างเกลียวคู่ ไนโตรจีนัสเบสของดีเอ็นเอแต่ละสายแสดงด้วยสีฟ้าและสีเหลือง ตามลำดับ, ส่วนน้ำตาลเพนโทสและหมู่ฟอสเฟต แสดงด้วยสีตามชนิดอะตอม ได้แก่ คาร์บอนสีเทา ฟอสฟอรัสสีส้ม และออกซิเจนสีแดง. ความจำเพาะเจาะจงของการจับกันของดีเอ็นเอสองสายเข้าด้วยกันนั้นขึ้นอยู่กับความจำเพาะเจาะจงของการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างเบสคู่สม ดีเอ็นเอสายเดี่ยวสองสายที่มาจับกันนั้นจะมีทิศทางสลับกัน (anti-parallel) ในโครงสร้างเกลียวคู่. ภาพประกอบวาดโดยโปรแกรม ChemDraw (PerkinElmer Informatics), The PyMOL Molecular Graphics System, Version 2.5.0 (Schrödinger, LLC.), และ Adobe Illustrator.

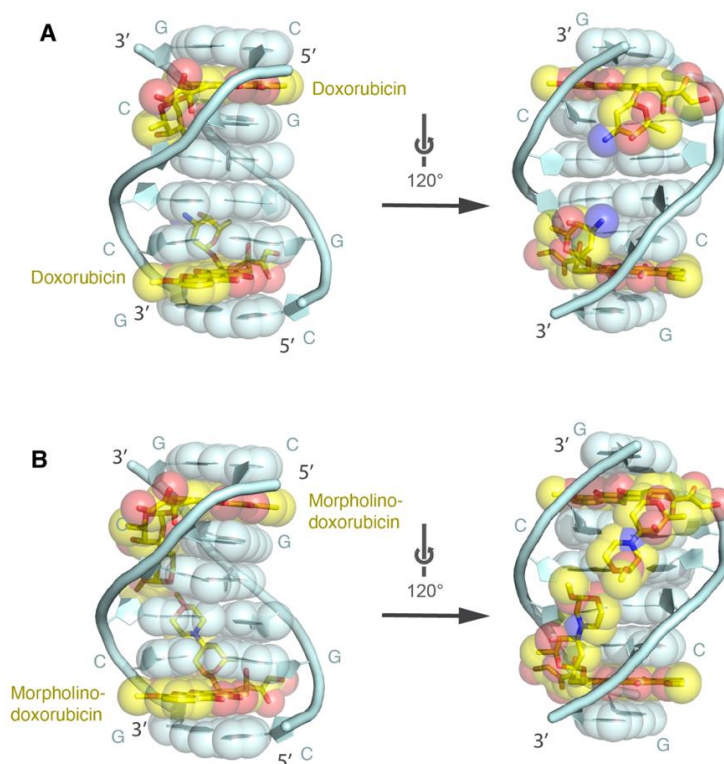
ยาต้านมะเร็งที่มีดีเอ็นเอเป็นโมเลกุลเป้าหมาย (Nucleic acid-targeting anti-cancer drugs)

ยาต้านมะเร็งหลายชนิดมีดีเอ็นเอเป็นโมเลกุลเป้าหมาย ตัวอย่างเช่น cisplatin (ภาพประกอบ 3) และอนุพันธ์เช่น carboplatin และ oxaliplatin. ยาในกลุ่มนี้เมื่อเข้าสู่เซลล์แล้วจะถูกกระตุ้นด้วยกระบวนการ aquation ทำให้เกิดเป็นโมเลกุลที่ไวต่อปฏิกิริยาและสามารถทำปฏิกิริยากับไนโตรจีนัสเบสของดีเอ็นเอได้.^(1, 2) ปฏิกิริยานี้ทำให้เกิดความเสียหายในโมเลกุลของดีเอ็นเอ (DNA adducts) โดยพบว่าความเสียหายที่เกิดขึ้นมากที่สุดได้แก่ 1,2-intrastrand d(GpG) crosslink ซึ่งเกิดจากการทำปฏิกิริยากับตำแหน่ง N7 ของเบสกวีนีนสองตำแหน่งที่อยู่ติดกันบนสายดีเอ็นเอ⁽¹⁾ (ภาพประกอบ 3B). ความเสียหายนี้ส่งผลให้โครงสร้างของดีเอ็นเอมีความผิดปกติ และขัดขวางกระบวนการถ่ายแบบดีเอ็นเอ ทำให้เซลล์ไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้ จนกว่าความเสียหายเหล่านี้จะได้รับการซ่อมแซม. นอกจากนี้หากความเสียหายที่เกิดขึ้นกับดีเอ็นเอมีมากกว่าที่จะซ่อมแซมได้ด้วยกระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอตามปกติของเซลล์ ก็จะทำให้เกิดการเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์แบบ apoptosis. ทั้งนี้เซลล์มะเร็งซึ่งเป็นเซลล์ที่เจริญเติบโตอย่างรวดเร็วผิดปกติ จะได้รับผลกระทบจากความเสียหายในดีเอ็นเอเนื่องจากยากลุ่มนี้มากกว่าเซลล์ปกติ.



ภาพประกอบ 3. โครงสร้างและกลไกการออกฤทธิ์ของ cisplatin. (A) ปฏิกิริยา aquation ทำให้ cisplatin เกิดเป็นโมเลกุลที่ไวต่อปฏิกิริยา. (B) รูปแบบความเสียหายในดีเอ็นเอที่พบมากที่สุดเมื่อใช้ cisplatin ได้แก่ 1,2-intrastrand d(GpG) crosslink ซึ่งเกิดจากการทำปฏิกิริยากับตำแหน่ง N7 ของเบสกวีนีนสองตำแหน่งที่อยู่ติดกันบนสายดีเอ็นเอ. การเกิด intrastrand d(GpG) crosslink นี้ทำให้โครงสร้างเกลียวคู่ของดีเอ็นเอมีความผิดปกติไป ซึ่งความผิดปกตินี้ขัดขวางกระบวนการถ่ายแบบดีเอ็นเอ ทำให้เซลล์ไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้. ดีเอ็นเอแสดงด้วยสีฟ้าอ่อน เบสกวีนีนที่เกิด intra-strand crosslink แสดงด้วยสีตามชนิดอะตอม ได้แก่ คาร์บอนสีชมพู ไนโตรเจนสีน้ำเงิน ออกซิเจนสีแดง และฟอสฟอรัสสีเทา (PDB: 3LPV).⁽³⁾ ภาพประกอบวาดโดยโปรแกรม ChemDraw (PerkinElmer Informatics), The PyMOL Molecular Graphics System, Version 2.5.0 (Schrödinger, LLC.), และ Adobe Illustrator.

ยาอีกกลุ่มหนึ่งที่มีดีเอ็นเอเป็นโมเลกุลเป้าหมายได้แก่ยาในกลุ่ม intercalator ซึ่งจะสอดแทรกเข้าไปในโครงสร้างเกลียวคู่ของดีเอ็นเอ โดยแทรกเข้าไประหว่างคู่เบส ตัวอย่างของยาในกลุ่ม anthracycline เช่น doxorubicin และอนุพันธ์ เป็นต้น (ภาพประกอบ 4) การจับของสารในกลุ่ม intercalator นี้ทำให้โครงสร้างของดีเอ็นเอมีความผิดปกติ และขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ DNA topoisomerase ทำให้กระบวนการตัด-ต่อสายดีเอ็นเอ (cleavage and relegation) ผิดปกติ และเกิดการขาดของสายดีเอ็นเอ ส่งผลยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ได้⁽⁴⁾



ภาพประกอบ 4. ยาต้านมะเร็งในกลุ่ม intercalator จับกับดีเอ็นเอโดยสอดแทรกเข้าไประหว่างคู่เบส. (A) Doxorubicin (PDB: 1D12),⁽⁵⁾ (B) 3'-desamino-3'-(2-methoxy-4-morpholinyl)-doxorubicin (PDB: 215D).⁽⁶⁾ ดีเอ็นเอแสดงด้วยสีฟ้าอ่อน โมเลกุลของยาแสดงด้วยสีตามชนิดอะตอม ได้แก่ คาร์บอนสีเหลือง ไนโตรเจนสีน้ำเงิน และออกซิเจนสีแดง. การจับของ doxorubicin และอนุพันธ์นี้เกิดที่ลำดับเบส 5'-ไพริมิดีน-พิวรีน-3' เช่น 5'-GpC-3'. ภาพประกอบวาดโดยโปรแกรม The PyMOL Molecular Graphics System, Version 2.5.0 (Schrödinger, LLC.) และ Adobe Illustrator.

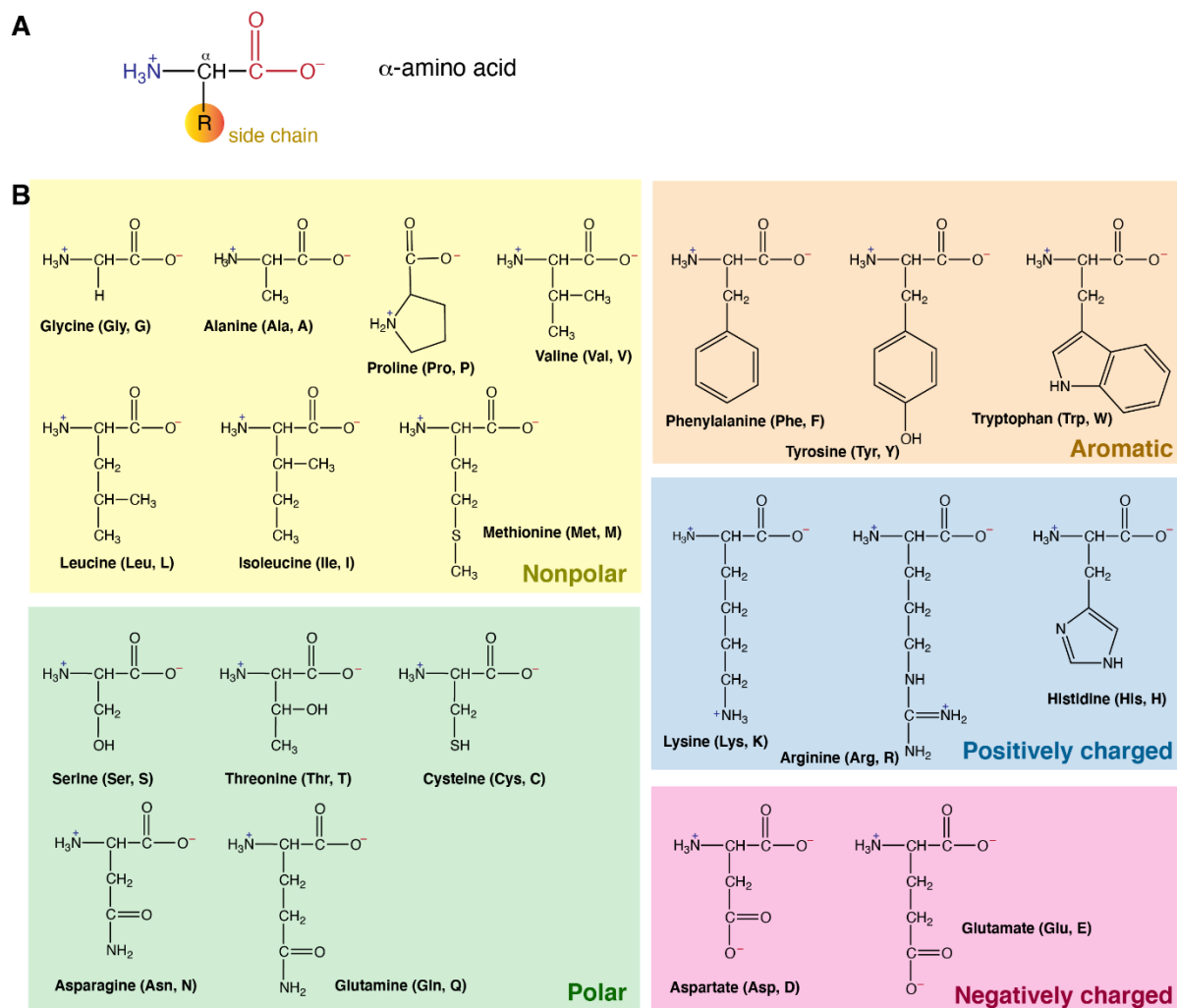
โปรตีนทำหน้าที่ในกระบวนการสำคัญต่าง ๆ ภายในเซลล์ (Proteins are molecular workhorses of the cell)

หน้าที่สำคัญอย่างหนึ่งของข้อมูลพันธุกรรมที่เก็บอยู่ในดีเอ็นเอ คือการเป็นต้นแบบในกระบวนการถอดรหัส (transcription) เพื่อสร้างอาร์เอ็นเอ ซึ่งจะถูกนำไปใช้ในกระบวนการแปลรหัส (translation) เพื่อผลิตโปรตีนต่อไป.

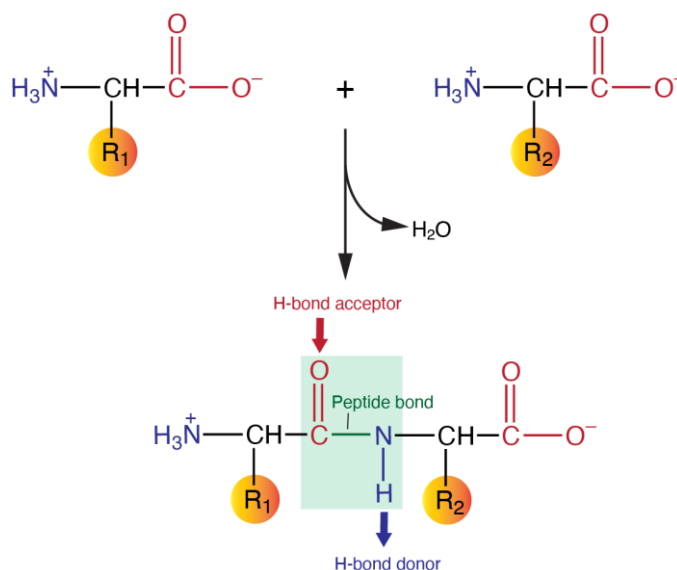
โปรตีนที่ผลิตขึ้นมาทำหน้าที่ในกระบวนการสำคัญต่าง ๆ ภายในเซลล์มากมาย อาทิเช่น เอนไซม์ที่ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาภายในเซลล์, ตัวขนส่ง (transporters) ที่ทำหน้าที่นำพาสารต่าง ๆ เข้าหรือออกจากเซลล์, ตัวรับ (receptors) บนผิวเซลล์ที่ทำหน้าที่รับสัญญาณจากภายนอกเซลล์ และตัวส่งสัญญาณที่ทำหน้าที่ส่งต่อสัญญาณนั้นผ่านกระบวนการ signal transduction. โปรตีนที่ทำหน้าที่ต่าง ๆ เหล่านี้สามารถเป็นโมเลกุลเป้าหมายของยาต้านมะเร็งได้ทั้งสิ้น เนื่องจากการยับยั้งกระบวนการทางชีวเคมีที่สำคัญภายในเซลล์เหล่านี้สามารถส่งผลให้เกิดการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ได้ดังที่ได้กล่าวในรายละเอียดต่อไป. นอกจากนี้หน้าที่ที่ได้กล่าวมาซึ่งทำให้โปรตีนเป็นโมเลกุลที่เหมาะสมที่จะเป็นเป้าหมายของยาต้านมะเร็งแล้ว โปรตีนยังทำหน้าที่สำคัญอื่น ๆ ภายในเซลล์อีกมากมาย อาทิเช่น ควบคุมการเคลื่อนไหว ควบคุมการแสดงออกของยีน หรือเป็นตัวเก็บสารอาหารหรือแร่ธาตุต่าง ๆ ภายในเซลล์ เป็นต้น.

ความสามารถของโปรตีนจะทำหน้าที่ในกระบวนการต่าง ๆ ที่ได้กล่าวมาข้างต้นนั้นขึ้นอยู่กับโครงสร้างสามมิติของโปรตีน ซึ่งถูกกำหนดโดยลำดับของกรดอะมิโน (amino acid) ที่มาต่อกันเป็นสายพอลิเพปไทด์ (polypeptide). โครงสร้างพื้นฐานของกรดอะมิโนที่พบในธรรมชาติประกอบด้วย หมู่อะมิโน (amino group) หมู่ไฮดรอกซิล (hydroxyl group) และ หมู่แขนงข้าง (side chain) เชื่อมต่ออยู่กับคาร์บอนอัลฟา (ภาพประกอบ 5A). กรดอะมิโนที่พบในธรรมชาติทั้ง 20 ชนิดนั้นมีโครงสร้างพื้นฐานเหมือนกัน โดยมีความแตกต่างกันที่หมู่แขนงข้างเท่านั้น (ภาพประกอบ 5B). โครงสร้างทางเคมีที่แตกต่างกันของหมู่แขนงข้างนี้ ทำให้กรดอะมิโนแต่ละชนิดมีสมบัติที่แตกต่างกัน ซึ่งความแตกต่างนี้เองที่ทำให้ลำดับของกรดอะมิโนในสายพอลิเพปไทด์ที่แตกต่างกันสามารถทำให้เกิดโครงสร้างสามมิติของโปรตีนที่แตกต่างกัน เกิดเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ต่าง ๆ กันในเซลล์ได้ ดังจะให้เห็นต่อไป

การรวมตัวกันของกรดอะมิโนเป็นโปรตีนนั้นเกิดโดยปฏิกิริยาคอนเดนเซชัน (condensation) (ภาพประกอบ 6). กรดอะมิโนจะถูกเชื่อมต่อกันด้วยพันธะเพปไทด์ (peptide bond) ซึ่งจัดเป็นพันธะเอไมด์ (amide bond) โดยในแต่ละหน่วยของเพปไทด์นั้นจะมีหมู่ $-NH$ ของเอไมด์ (amide $-NH$) ที่สามารถทำหน้าที่เป็นตัวให้พันธะไฮโดรเจน (hydrogen bond donor) และมีหมู่คาร์บอนิล (carbonyl group, $C=O$) สามารถทำหน้าที่เป็นตัวรับพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bond acceptor) (ภาพประกอบ 6). พันธะไฮโดรเจนที่เกิดขึ้นระหว่างหมู่ที่ทำหน้าที่เป็นตัวให้และตัวรับพันธะไฮโดรเจนเหล่านี้เป็นพื้นฐานสำคัญในการเกิดโครงสร้างทุติยภูมิ (secondary structures) ของโปรตีน.



ภาพประกอบ 5. โครงสร้างทางเคมีของกรดอะมิโนธรรมชาติ 20 ชนิด. (A) โครงสร้างพื้นฐานของกรดอะมิโนที่พบในธรรมชาติประกอบด้วย หมู่เอมิโน (amino group) หมู่ไฮดรอกซิล (hydroxyl group) และ หมู่แขนงข้าง (side chain, R group) เชื่อมต่ออยู่กับคาร์บอนอัลฟา ($\text{C}\alpha$). กรดอะมิโนที่พบในธรรมชาติทั้ง 20 ชนิดมีความแตกต่างกันที่หมู่แขนงข้าง. (B) โครงสร้างของกรดอะมิโนที่พบในธรรมชาติทั้ง 20 ชนิด จัดกลุ่มตามสมบัติทางเคมีของหมู่แขนงข้าง โครงสร้างทางเคมีที่แสดง เป็นสถานการณ์แตกตัว (protonation state) ที่ระดับ pH ภายในเซลล์. ภาพประกอบวาดโดยโปรแกรม ChemDraw (PerkinElmer Informatics) และ Adobe Illustrator.



ภาพประกอบ 6. การเกิดพันธะเพปไทด์ระหว่างกรดอะมิโนสองชนิด. การรวมตัวกันของกรดอะมิโนผ่านปฏิกิริยาคอนเดนเซชัน (condensation) กรดอะมิโนจะถูกเชื่อมต่อกันด้วยพันธะเพปไทด์ (peptide bond) ซึ่งจัดเป็นพันธะเอไมด์ (amide bond) โดยในแต่ละหน่วยของเพปไทด์นั้นจะมีหมู่ -NH ของเอไมด์ (amide -H) ที่สามารถทำหน้าที่เป็นตัวให้พันธะไฮโดรเจน (hydrogen bond donor) และมีหมู่คาร์บอนิล (carbonyl group) สามารถทำหน้าที่เป็นตัวรับพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bond acceptor). ภาพประกอบวาดโดยโปรแกรม ChemDraw (PerkinElmer Informatics) และ Adobe Illustrator.

โครงสร้างของโปรตีนนั้นสามารถแบ่งออกได้เป็นสี่ระดับ โดยโครงสร้างแต่ละระดับนั้นเกิดขึ้นจากพันธะ หรือ อันตรกิริยาทางเคมีที่แตกต่างกัน. โครงสร้างระดับแรกของโปรตีนคือโครงสร้างปฐมภูมิ (primary structure) ซึ่งหมายถึงลำดับของกรดอะมิโนที่มาเชื่อมต่อกันเป็นสายพอลิเพปไทด์ (ภาพประกอบ 7A). พันธะที่เชื่อมต่อกกรดอะมิโนเข้าด้วยกันในโครงสร้างปฐมภูมิคือ พันธะเพปไทด์ (ภาพประกอบ 6) ซึ่งจัดเป็นพันธะ โควาเลนต์ (covalent bond). พันธะโควาเลนต์มีความแข็งแรงมาก ดังนั้นโครงสร้างปฐมภูมิของสายพอลิเพปไทด์นี้จึงมีความแข็งแรง และไม่ถูกทำลายได้ง่าย ๆ นอกจากนี้จะมีตัวเร่งปฏิกิริยา เช่น สภาวะที่เป็นกรดหรือด่าง หรือเอนไซม์ในกลุ่มโปรตีเอส (proteases) เป็นต้น.

โครงสร้างระดับถัดไปคือโครงสร้างทุติยภูมิ (secondary structure) ซึ่งหมายถึงโครงสร้างสามมิติของสายพอลิเพปไทด์ในช่วงสั้น ๆ (local structure of polypeptide chain). โครงสร้างทุติยภูมินี้เกิดขึ้นเนื่องจากพันธะไฮโดรเจนระหว่างหมู่ -NH ของเอไมด์ (amide -NH) ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวให้พันธะไฮโดรเจน (hydrogen bond donor) และหมู่คาร์บอนิล (carbonyl group, C=O) ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวรับพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bond acceptor). โครงสร้างทุติยภูมิที่พบบ่อยในโปรตีนได้แก่โครงสร้างเกลียวอัลฟา (α -helix) และโครงสร้างสายเบต้า (β -strand) ซึ่งสามารถมาเรียงกันเกิดเป็นโครงสร้างแผ่นพลิทเบต้า (β -sheet or β -pleated sheet) ได้ (ภาพประกอบ 7B).

โครงสร้างระดับที่สามคือโครงสร้างตติยภูมิ (tertiary structure) ซึ่งหมายถึงโครงสร้างที่เกิดจากการม้วนพับ (folding) ของสายพอลิเพปไทด์ขึ้นเป็นโครงสร้างสามมิติ (ภาพประกอบ 7C). ภายในโครงสร้างตติยภูมินี้จะมีโครงสร้างทุติยภูมิเป็นองค์ประกอบได้หลากหลาย. อันตรกิริยาที่สำคัญที่สุดที่ทำให้เกิดการม้วน

พับของสายพอลิเพปไทด์ขึ้นเป็นโครงสร้างตติยภูมิ คือ อันตรกิริยาแบบไฮโดรโฟบิก (hydrophobic interaction) นอกจากนี้แรงแบบ non-covalent อื่น ๆ เช่น พันธะไอออนิก พันธะไฮโดรเจน แรงแดโพล (dipole interaction) และแรงแวนเดอร์วาล (van der Waals interaction) ก็มีส่วนช่วยในการรักษาเสถียรภาพของโครงสร้างตติยภูมิด้วย.

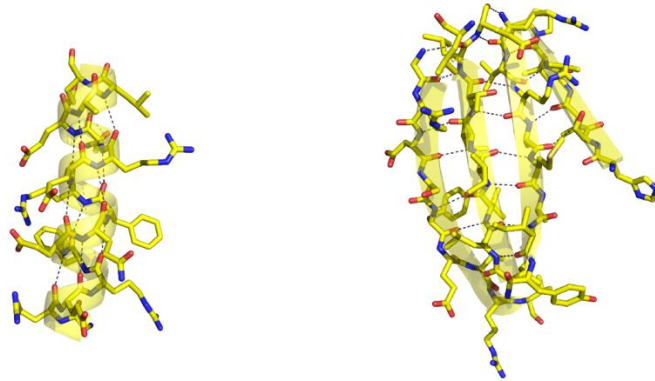
โครงสร้างระดับที่สี่ซึ่งเป็นระดับที่สูงสุดของโปรตีน คือโครงสร้างจตุรภูมิ (quaternary structure) เกิดจากการรวมตัวกันของโครงสร้างตติยภูมิของสายพอลิเพปไทด์มากกว่าหนึ่งสายขึ้นไป (ภาพประกอบ 7D). การเกิดโครงสร้างจตุรภูมินี้เกิดขึ้นจากแรงแบบ non-covalent หลายชนิด เช่น อันตรกิริยาแบบไฮโดรโฟบิก พันธะไอออนิก พันธะไฮโดรเจน แรงแดโพล และแรงแวนเดอร์วาล เป็นต้น.

ความสามารถในการทำหน้าที่ของโปรตีนภายในเซลล์นั้นเกิดจากโครงสร้างสามมิติ. โปรตีนบางชนิดทำหน้าที่เป็นโมเลกุลเดี่ยว กล่าวคือใช้โครงสร้างตติยภูมิในการทำงาน. ในขณะที่โปรตีนบางชนิดต้องมีการรวมตัวของสายพอลิเพปไทด์มากกว่าหนึ่งสายจึงจะสามารถทำหน้าที่ได้ กล่าวคือใช้โครงสร้างจตุรภูมิในการทำงานนั่นเอง. ตัวอย่างของโปรตีนที่ใช้โครงสร้างจตุรภูมิในการทำงาน เช่น โปรตีน p53 (ภาพประกอบ 7). โปรตีน p53 นี้เมื่ออยู่ในเซลล์จะพบมากในสถานะไดเมอร์ (dimer) ซึ่งมีผล cytostatic แต่ไม่สามารถกระตุ้นให้เกิดการตายของเซลล์แบบ apoptosis ได้.⁽⁷⁾ แต่เมื่อโมเลกุลของ p53 จับกันเป็น tetramer จะมีสมบัติเป็น tumor suppressor และกระตุ้นให้เซลล์เกิดการตายแบบ apoptosis ได้.⁽⁷⁾

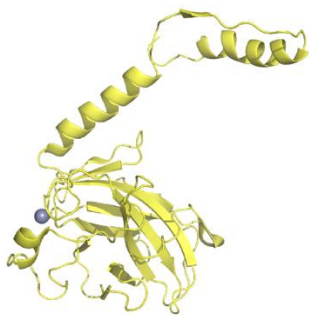
นอกจากโครงสร้างทั้งสี่ระดับของโปรตีนที่ได้กล่าวมาแล้ว โปรตีนบางชนิดยังมีอันตรกิริยาอื่น ๆ ที่จำเป็นต่อการทำหน้าที่อีกด้วย เช่น โปรตีนบางชนิดต้องการพันธะไดซัลไฟด์ (disulfide bonds) เชื่อมต่อระหว่างกรดอะมิโน cysteine สองตำแหน่ง เพื่อช่วยรักษาโครงสร้างสามมิติที่ถูกต้อง (ภาพประกอบ 8). โปรตีนบางชนิดต้องจับกับสารโมเลกุลเล็กในลักษณะ prosthetic group เพื่อการทำหน้าที่ (ภาพประกอบ 9), หรือโปรตีนบางชนิดต้องจับการกรดนิวคลีอิกเกิดเป็น nucleoprotein complex เพื่อการทำหน้าที่ (ภาพประกอบ 10) เป็นต้น.

A MEE PQSDPSVEPPLSQETFSDLWKLLPENNVLSPLPSQAMDDLMLSPDDIEQWFTEDPGPDEAPRMPEAA
 PRVAPAPAAPT PAAPAPAPSWPLSSSVPSQKTYQGSYGFRLLGFLHSGTAKSVTCTYSPALNKMFCQLAKT
 CPVQLWVDSTPPPGRVVRAMAIYKQSQHMTEVVRRCPHHERCSDSDGLAPPQHLIRVEGNLRVEYLDRN
 TFRHSVVVPYEPPEVGS DCTTIHYNMCNS SCMGGMNRRPILTIITLEDSSGNLLGRNSFEVHVCACPGR
 DRRTEENLRKKGEPHHELPPGSTKRALSNTSSSPQPKKKPLDGEYFTLQIRGRERFEMFRELNEALEL
 KDAQAGKEPGGSAHSSHLKSKKGQSTSRHKKLMFKTEGPDS

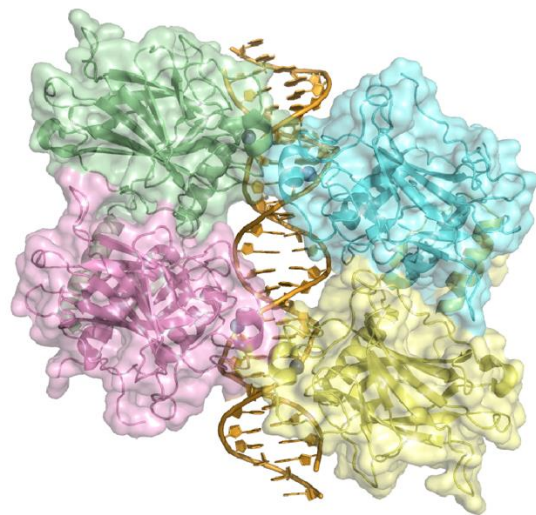
B



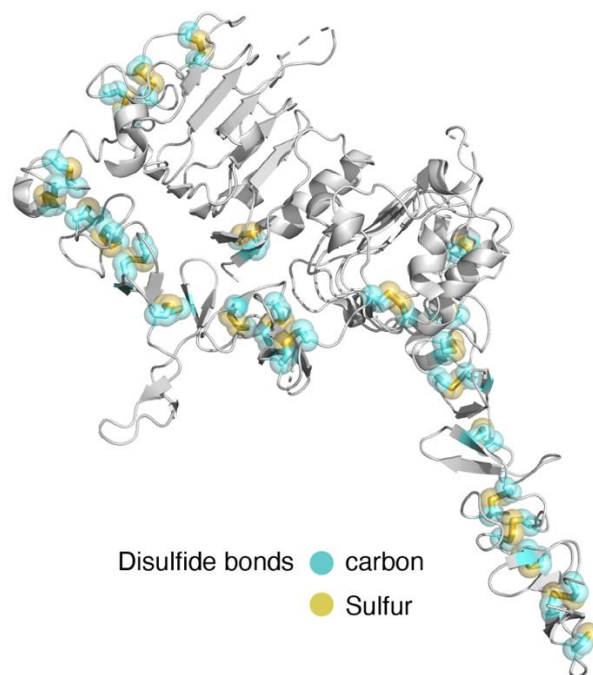
C



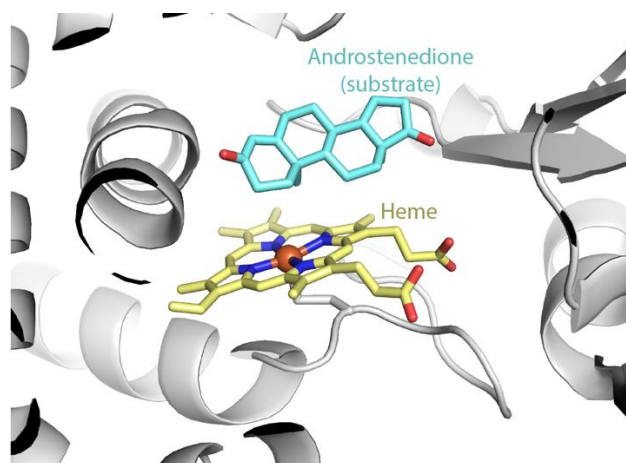
D



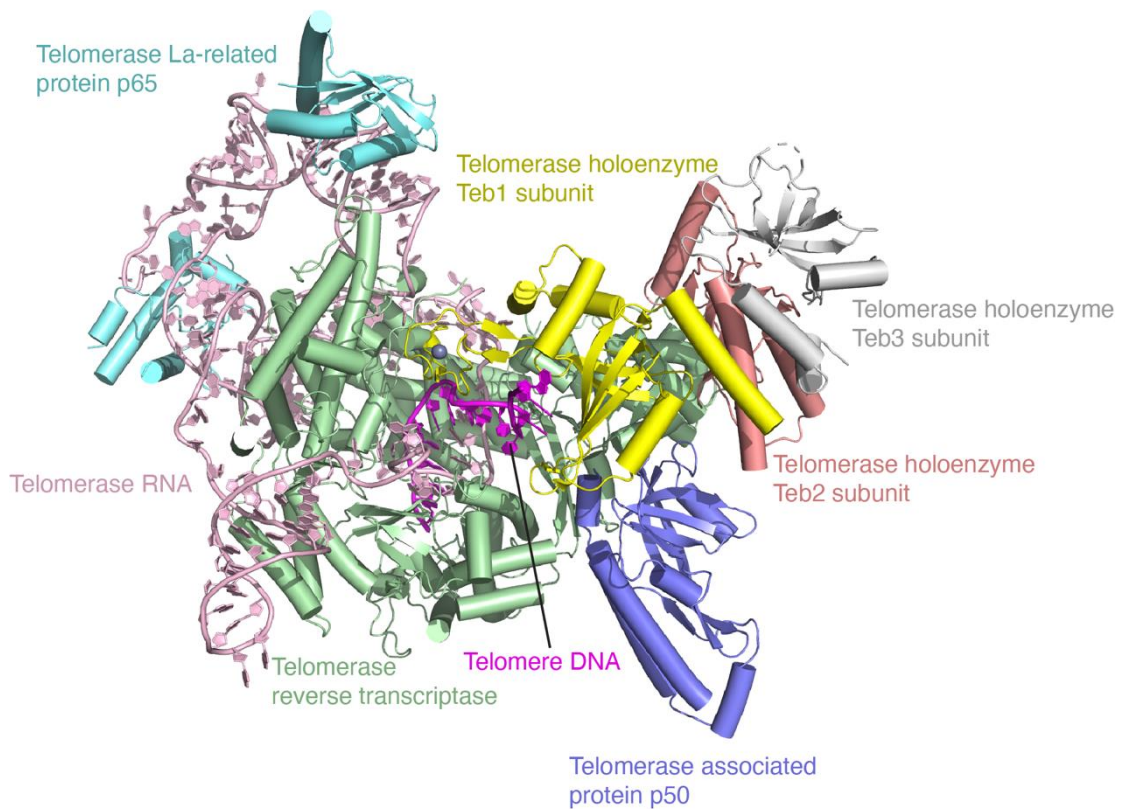
ภาพประกอบ 7. โครงสร้างของโปรตีนสามารถแบ่งออกได้เป็นสี่ระดับ. (A) โครงสร้างปฐมภูมิ (primary structure) คือลำดับของกรดอะมิโนที่มาเชื่อมต่อกันด้วยพันธะเพปไทด์เกิดเป็นสายพอลิเพปไทด์. (B) โครงสร้างทุติยภูมิ (secondary structure) คือโครงสร้างสามมิติของสายพอลิเพปไทด์ในช่วงสั้น ๆ เช่น เกลียวอัลฟา (ซ้าย) และแผ่นพลิทเบต้า (ขวา) ซึ่งเกิดขึ้นจากพันธะไฮโดรเจนระหว่างหน่วยเพปไทด์ (เส้นประสีเทา). (C) โครงสร้างตติยภูมิ (tertiary structure) เกิดจากการม้วนพับ (folding) ของสายพอลิเพปไทด์ขึ้นเป็นโครงสร้างสามมิติ, และ (D) โครงสร้างจตุรภูมิ (quaternary structure) ซึ่งเกิดจากการจับกันของสายของพอลิเพปไทด์ในช่วงมากกว่าหนึ่งสายเพื่อการทำหน้าที่. โครงสร้างที่แสดงคือโครงสร้างของโปรตีน p53 ซึ่งมีสมบัติเป็น tumor suppressor protein (PDB: 3TS8).⁽⁸⁾ ภาพประกอบวาดโดยโปรแกรม The PyMOL Molecular Graphics System, Version 2.5.0 (Schrödinger, LLC.) และ Adobe Illustrator.



ภาพประกอบ 8. โปรตีนบางชนิดต้องการพันธะไดซัลไฟด์ (disulfide bonds) เชื่อมต่อระหว่างกรดอะมิโน cysteine สองตำแหน่ง เพื่อช่วยรักษาโครงสร้างสามมิติที่ถูกต้อง. โครงสร้างของ extracellular domain ของ human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) ต้องการพันธะไดซัลไฟด์จำนวนมากเพื่อรักษาโครงสร้างสามมิติที่ถูกต้องจึงจะสามารถทำหน้าที่ได้ (PDB: 1NZ8).⁽⁹⁾ ภาพประกอบวาดโดยโปรแกรม The PyMOL Molecular Graphics System, Version 2.5.0 (Schrödinger, LLC.) และ Adobe Illustrator.



ภาพประกอบ 9. โปรตีนบางชนิดต้องจับกับสารโมเลกุลเล็กในลักษณะ prosthetic group เพื่อการทำหน้าที่. โครงสร้างของเอนไซม์อะโรมาเทส (aromatase, CYP19A1) ที่ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาการเปลี่ยน testosterone เป็น estrogen และ androstenedione เป็น estrone. เอนไซม์อะโรมาเทสต้องการหมู่ prosthetic ได้แก่ heme ในการทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยา (PDB: 3EQM).⁽¹⁰⁾ ภาพประกอบวาดโดยโปรแกรม The PyMOL Molecular Graphics System, Version 2.5.0 (Schrödinger, LLC.) และ Adobe Illustrator.

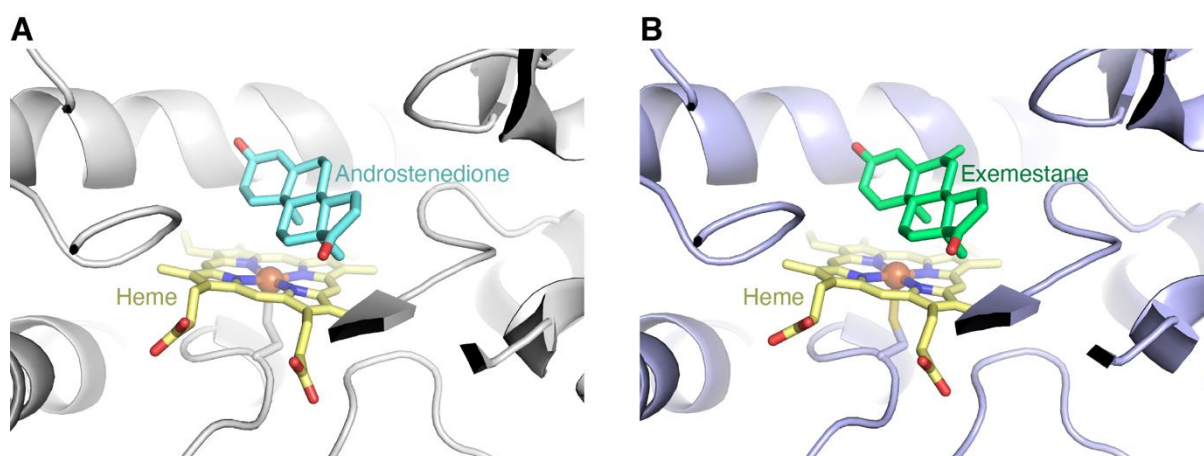


ภาพประกอบ 10. โปรตีนบางชนิดต้องจับการกรตนิวคลีอิกเกิดเป็น nucleoprotein complex เพื่อการทำหน้าที่. โครงสร้างของเอนไซม์เทโลเมอเรส (telomerase) ซึ่งทำหน้าที่ในการถ่ายแบบดีเอ็นเอบริเวณปลายโครโมโซม (telomere). การทำหน้าที่ของเอนไซม์เทโลเมอเรสนี้ต้องการการจับกันของโปรตีนหลายชนิด กับ telomerase RNA เป็น nucleoprotein complex จึงจะสามารถทำงานได้ (PDB: 7LMA).⁽¹¹⁾ ภาพประกอบวาดโดยโปรแกรม The PyMOL Molecular Graphics System, Version 2.5.0 (Schrödinger, LLC.) และ Adobe Illustrator.

ยาด้านมะเร็งที่มีโปรตีนเป้าหมายเป็นโมเลกุลเป้าหมาย (Protein-targeting anti-cancer drugs)

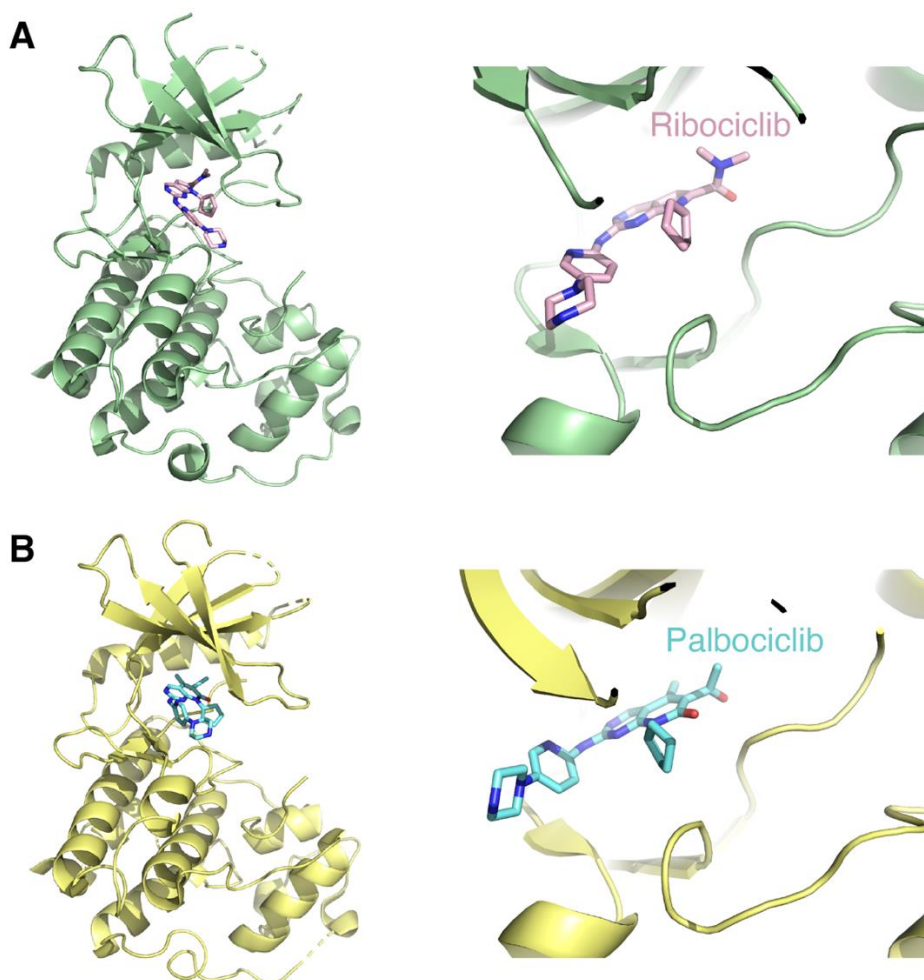
ยาด้านมะเร็งที่มีโปรตีนเป้าหมายเป็นโมเลกุลเป้าหมายมีทั้งที่เป็นสารโมเลกุลเล็ก (small-molecules) ที่ยับยั้งการทำงานของโปรตีนที่มีความจำเป็นต่อการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง เช่น ตัวยับยั้งเอนไซม์ และยาที่เป็นสารโมเลกุลใหญ่ เช่น แอนติบอดีแบบโมโนโคลน (monoclonal antibodies) ที่จับและยับยั้งการทำงานของตัวรับสัญญาณบนผิวเซลล์ (receptors) เป็นต้น. ต่อไปนี้เป็นตัวอย่างของยาด้านมะเร็งที่มีโปรตีนเป้าหมายและกลไกการทำงานแตกต่างกันออกไป.

ยาด้านมะเร็งหลายชนิดเป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ในกระบวนการที่จำเป็นต่อการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง อาทิเช่น ยาที่เป็นตัวยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส (aromatase inhibitors). เอนไซม์อะโรมาเทสเป็นเอนไซม์ในกลุ่มไซโตโครม P450 (cytochrome P450) ที่ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาการเปลี่ยน androstenedione เป็น estrone และเปลี่ยน testosterone เป็น estrogen ดังนั้นการยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส จึงสามารถยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งที่ต้องการเอสโตรเจนได้. ยาที่เป็นตัวยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส มีทั้งที่เป็นสารในกลุ่ม steroid เหมือนกับซับสเตรตของปฏิกิริยา เช่น Exemestane (ภาพประกอบ 11) และ สารที่ไม่ใช่ steroid เช่น Letrozole และ Anastrozole เป็นต้น.



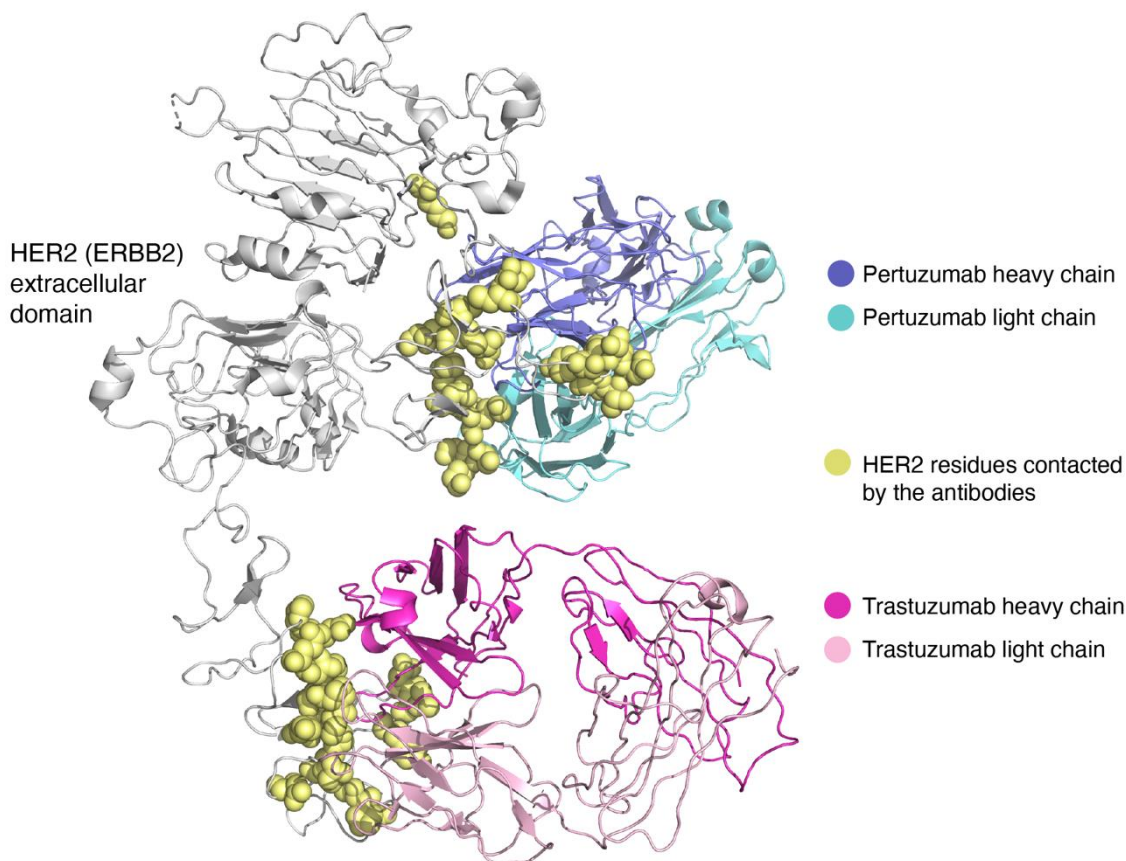
ภาพประกอบ 11. เอนไซม์อะโรมาเทส (aromatase, CYP19A1). เมื่อจับกับ (A) ซับสเตรต androstenedione (PDB: 3EQM) และ (B) ตัวยับยั้ง Exemestane ซึ่งจัดเป็นสารในกลุ่ม steroid (PDB: 3S7S).⁽¹⁰⁾ ภาพประกอบวาดโดยโปรแกรม The PyMOL Molecular Graphics System, Version 2.5.0 (Schrödinger, LLC.) และ Adobe Illustrator.

ตัวยับยั้งเอนไซม์อีกกลุ่มที่ใช้เป็นยาต้านมะเร็งอย่างแพร่หลาย คือ ตัวยับยั้งเอนไซม์ในกลุ่มไคเนส (kinase inhibitors) ซึ่งเร่งปฏิกิริยาการเติมหมู่ฟอสเฟตให้แก่โปรตีนเป้าหมายโดยใช้อะดีโนซีนไตรฟอสเฟต (adenosinetriphosphate, ATP) เป็นซับสเตรต. ตัวอย่างของยาในกลุ่มนี้ได้แก่ Ribociclib และ Palbociclib ซึ่งเป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ไคเนสที่จำเพาะกับ cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK 4/6). เอนไซม์ CDK 4/6 นี้มีบทบาทสำคัญในการควบคุมวัฏจักรการแบ่งตัวของเซลล์ (cell division cycle), ดังนั้นการยับยั้งเอนไซม์ในกลุ่มนี้จึงสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ได้



ภาพประกอบ 12. เอนไซม์ cyclin-dependent kinase 6 (CDK6) เมื่อจับกับ (A) ตัวยับยั้ง Ribociclib (PDB: 5L2T) และ (B) ตัวยับยั้ง Palbociclib (PDB: 5L2I).⁽¹²⁾ ตัวยาทั้งสองนี้จับกับเอนไซม์ในบริเวณที่เอนไซม์ใช้จับกับอะดีโนซีนไตรฟอสเฟต (adenosine triphosphate, ATP). โดยความจำเพาะเจาะจงกับ CDK4/6 ของตัวยาขึ้นกับการจับของวงแหวน piperazine ในโมเลกุลของยา กับลำดับกรดอะมิโนของ CDK4/6 ที่ไม่พบในเอนไซม์ไคเนสกลุ่มอื่น. ภาพประกอบวาดโดยโปรแกรม The PyMOL Molecular Graphics System, Version 2.5.0 (Schrödinger, LLC.) และ Adobe Illustrator.

นอกจากยาที่มีลักษณะเป็นสารโมเลกุลเล็กแล้ว ยาต้านมะเร็งบางชนิดก็เป็นสารโมเลกุลใหญ่ เช่น แอนติบอดีแบบโมโนโคลน (monoclonal antibodies) ที่สามารถจับและยับยั้งการทำหน้าที่ของตัวรับสัญญาณบนผิวเซลล์ (cell surface receptors) ทำให้เซลล์ไม่ได้รับสัญญาณการเจริญเติบโต จึงนำไปสู่การยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งได้ ตัวอย่างของยาในกลุ่มนี้ได้แก่ Trastuzumab และ Pertuzumab ซึ่งจับกับ HER2/ERBB2 ในบริเวณที่แตกต่างกัน เมื่อใช้ยาทั้งสองร่วมกันในการรักษามะเร็งเต้านมแบบ HER2-positive จึงทำให้ได้ผลการรักษาที่ดีขึ้น.⁽¹³⁾



ภาพประกอบ 13. โครงสร้าง extracellular domain ของ human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) ที่ถูกจับโดยยาในกลุ่มแอนติบอดีแบบโมโนโคลน. โครงสร้าง extracellular domain ของ (HER2/ERBB2) ที่ถูกจับโดย Trastuzumab (ชมพู) และ Pertuzumab (ฟ้า). บริเวณของ HER2 ที่จับกับแอนติบอดีแสดงด้วยสีเหลือง (PDB: 6OGE).⁽¹⁴⁾ ตัวยาทั้งสองชนิดจับกับบริเวณที่แตกต่างกันของ HER2 กล่าวคือ Trastuzumab จับบริเวณซับโดเมน 4 ในขณะที่ Pertuzumab จับบริเวณซับโดเมน 2. ภาพประกอบวาดโดยโปรแกรม The PyMOL Molecular Graphics System, Version 2.5.0 (Schrödinger, LLC.) และ Adobe Illustrator.

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Ghosh S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. *Bioorg Chem.* 2019;88:102925.
2. Muller S. DNA Damage-inducing Compounds: Unraveling their Pleiotropic Effects Using High Throughput Sequencing. *Curr Med Chem.* 2017;24(15):1558-85.
3. Todd RC, Lippard SJ. Structure of duplex DNA containing the cisplatin 1,2-(Pt(NH₃)₂)₂+·d(GpG) cross-link at 1.77 Å resolution. *J Inorg Biochem.* 2010;104(9):902-8.
4. Fox ME, Smith PJ. Long-term inhibition of DNA synthesis and the persistence of trapped topoisomerase II complexes in determining the toxicity of the antitumor DNA intercalators mAMSA and mitoxantrone. *Cancer research.* 1990;50(18): 5813-8.
5. Frederick CA, Williams LD, Ughetto G, van der Marel GA, van Boom JH, Rich A, et al. Structural comparison of anticancer drug-DNA complexes: adriamycin and daunomycin. *Biochemistry.* 1990;29(10):2538-49.
6. Gao YG, Wang AH. Crystal structures of four morpholino-doxorubicin anticancer drugs complexed with d(CGATCG) and d(CGTACG): implications in drug-DNA crosslink. *J Biomol Struct Dyn.* 1995;13(1):103-17.
7. Fischer NW, Prodeus A, Malkin D, Garipey J. p53 oligomerization status modulates cell fate decisions between growth, arrest and apoptosis. *Cell Cycle.* 2016;15(23):3210-9.
8. Emamzadah S, Tropia L, Halazonetis TD. Crystal structure of a multidomain human p53 tetramer bound to the natural CDKN1A (p21) p53-response element. *Mol Cancer Res.* 2011;9(11):1493-9.
9. Cho HS, Mason K, Ramyar KX, Stanley AM, Gabelli SB, Denney DW, Jr., et al. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature.* 2003;421(6924):756-60.
10. Ghosh D, Griswold J, Erman M, Pangborn W. Structural basis for androgen specificity and oestrogen synthesis in human aromatase. *Nature.* 2009;457(7226):219-23.
11. He Y, Wang Y, Liu B, Helmling C, Susac L, Cheng R, et al. Structures of telomerase at several steps of telomere repeat synthesis. *Nature.* 2021;593(7859):454-9.
12. Chen P, Lee NV, Hu W, Xu M, Ferre RA, Lam H, et al. Spectrum and Degree of CDK Drug Interactions Predicts Clinical Performance. *Mol Cancer Ther.* 2016;15(10):2273-81.
13. Nami B, Maadi H, Wang Z. Mechanisms Underlying the Action and Synergism of Trastuzumab and Pertuzumab in Targeting HER2-Positive Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2018;10(10).
14. Hao Y, Yu X, Bai Y, McBride HJ, Huang X. Cryo-EM Structure of HER2-trastuzumab-pertuzumab complex. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216095.

บทที่ 2

การจับตัวระหว่าง Oncoproteins และ ยาที่มุ่งเป้า สำหรับมะเร็งเต้านม (Binding of Oncoproteins & Targeted Drugs for Breast Cancer)

เรวัต พันธุ์วิเชียร

ความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์ทำให้ทราบว่าโรคมะเร็ง (cancer) เกิดขึ้นเนื่องจากการกลายพันธุ์ (mutations) ในจีโนม (genome) ของเซลล์เนื้อเยื่อ (somatic cells) ซึ่งเป็นผลสืบเนื่องมาจากปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยจากสิ่งแวดล้อมต่าง ๆ. การกลายพันธุ์ (mutations) นั้น มีทั้งที่เป็น driver-mutations ซึ่งเกิดขึ้นใน cancer-associated genes (oncogenes, tumor suppressor genes, DNA repair genes), และที่เป็น passenger-mutations. การกลายพันธุ์ชนิด activating-mutations ใน oncogenes นำมาสู่การผลิต oncoproteins ที่ทำหน้าที่ขับเคลื่อนขบวนการกำเนิดมะเร็ง (carcinogenesis) ให้ดำเนินลูกกลามต่อไป

มะเร็งเต้านม (breast cancer) เป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยที่สุดอันดับแรกในผู้หญิงทั่วโลก และเป็นสาเหตุอันดับแรกของการเสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งในผู้หญิงทั่วโลกด้วย.⁽¹⁾ ผลงานการวิจัยจีโนมของมะเร็งเต้านม (breast cancer genomes) ได้มีการตีพิมพ์เผยแพร่ในปี ค.ศ. 2012⁽²⁾ และ ค.ศ. 2015,⁽³⁾ หลังจากนั้นได้มีการศึกษาที่ต่อเนื่องออกมาเป็นจำนวนมาก ทั้งเพื่อการพัฒนายาและการรักษาใหม่ๆ, เพื่อการแยกแยะผู้ป่วยและการพยากรณ์โรคที่แม่นยำยิ่งขึ้น.

การรักษาโรคมะเร็งเต้านมในยุคแรก ๆ นั้นเป็นการรักษาที่เรียกว่าเคมีบำบัด (chemotherapy) โดยใช้ยา cytotoxic compounds, ที่ได้ถูกพัฒนาขึ้น โดยอาศัยความสามารถของยาเหล่านี้ ในการทำลายเซลล์ที่แบ่งตัวอย่างรวดเร็ว โดยไม่ต้องคำนึงว่า ยาจะมีกลไกการออกฤทธิ์เป็นเช่นไร. ความต้องการยาที่มีผลข้างเคียงน้อยลงกว่า chemotherapy และออกฤทธิ์เจาะจงต่อเซลล์มะเร็งได้มากยิ่งขึ้น ได้นำมาสู่การค้นหายารักษาโรคมะเร็งในแนวทางใหม่ โดยมีเป้าหมายแสวงหายาที่สามารถยับยั้ง oncoproteins และสามารถทดสอบการยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ ในห้องปฏิบัติการ (preclinical studies), ได้นำมาสู่พัฒนาของ “การรักษาแบบมุ่งเป้า (targeted therapies)”. ถึงแม้ว่า cytotoxic chemotherapy ยังมีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคมะเร็งเต้านม, แต่ได้มีการใช้ targeted drugs ที่เพิ่มมากขึ้น, โดยได้รับการผลักดันจากความก้าวหน้าในเทคนิคของ genome sequencing และ การจัดกลุ่มย่อยของโรคมะเร็งเต้านม โดยใช้การเปลี่ยนแปลงในระดับโมเลกุลเป็นเกณฑ์ (molecular characterization of cancers). การที่มีทางเลือกในการรักษาที่หลากหลายมากขึ้น ได้เป็นการปูทางไปสู่การดูแลรักษาที่มีความแม่นยำมากขึ้น (precision oncology), โดยนำทางเลือกต่าง ๆ เหล่านี้ มาปรับใช้ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคน.

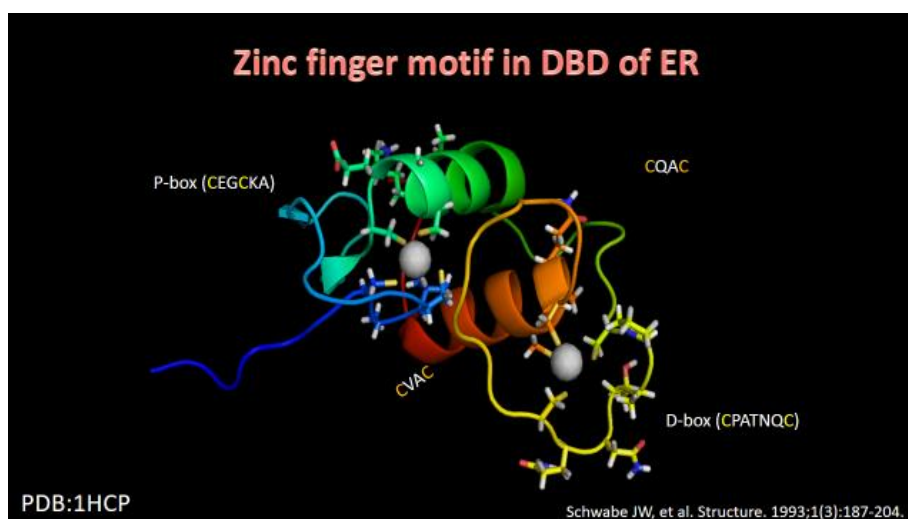
บทความนี้จะเน้นทบทวน การศึกษาด้านโครงสร้าง (structural data) ของ oncoproteins และการจับ (binding) กับ targeted drugs ที่มีการใช้รักษาในมะเร็งเต้านม, ซึ่งจะช่วยให้เข้าใจการทำงานของ oncoproteins และ targeted drugs ได้ดียิ่งขึ้น. ผู้เขียนได้ใช้ข้อมูล (structural data) จากฐานข้อมูล RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/>) และนำมาวาด (molecular visualization) ภาพประกอบคำบรรยาย ด้วย PyMOL Molecular Graphic System (Version 2.3.2) (Schrodinger, New York, NY, USA). นโยบายของ PDB นั้นได้ระบุว่า data files ที่อยู่ใน the PDB archive เป็นข้อมูลที่ให้ใช้ได้ทั่วไปเป็นสาธารณะ [CC0 1.0

Universal (CC0 1.0) Public Domain Dedication)]. โดยผู้เขียนได้อ้างอิง original authors ของ PDB structure data ที่นำมาใช้งานด้วย ตามที่ PDB แนะนำไว้.

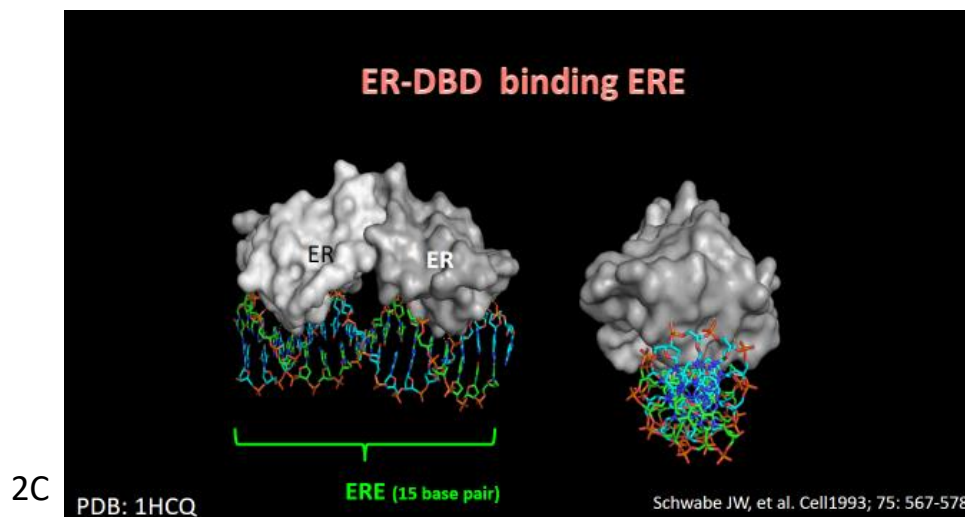
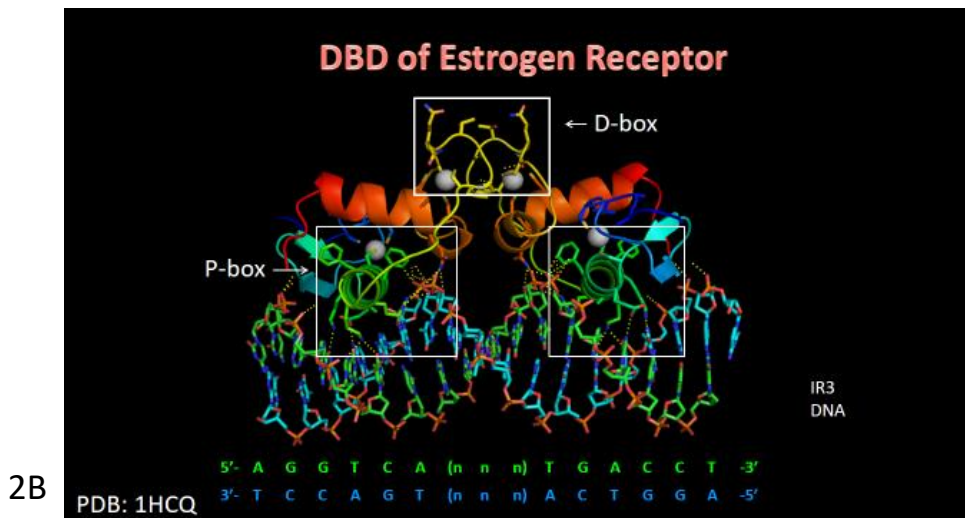
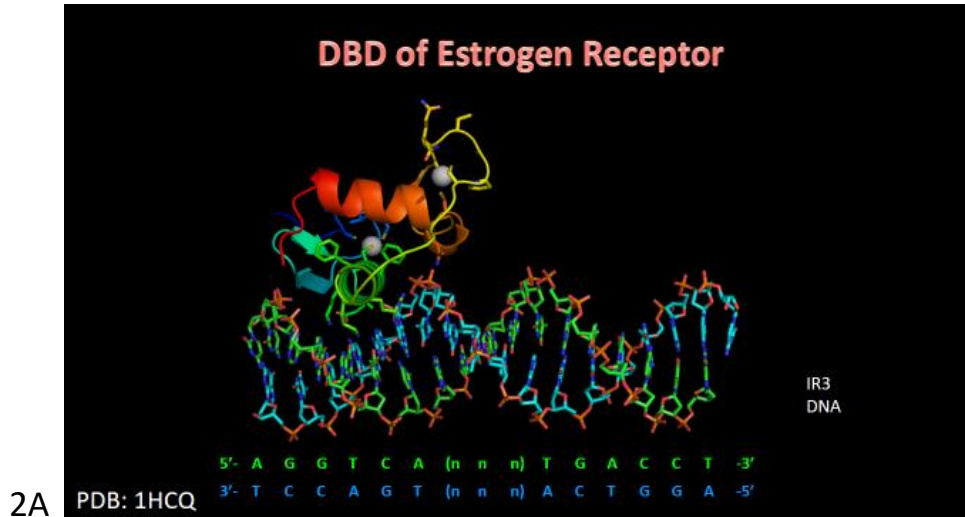
Estrogen Receptor (ER)

Estrogen receptor (ER) เป็นสมาชิกอันหนึ่งใน nuclear transcription receptor superfamily. ER สามารถถูกกระตุ้นให้ทำงานได้ด้วย ligands อันได้แก่ steroid hormones ต่าง ๆ, เช่น estrogen. Estrogen และ estrogen receptor เกี่ยวข้องกับหลายขบวนการ ได้แก่ cellular proliferation, inhibition of apoptosis, invasion และ angiogenesis. ER มี 2 isoforms (ER- α , และ ER- β). โดยทั้ง 2 isoforms พบได้ในเนื้อเยื่อต่อมเต้านมที่ปกติ (normal mammary gland) ที่อยู่รอบล้อมเนื้อเยื่อมะเร็งเต้านม, แต่เฉพาะ ER- α เท่านั้นที่พบได้ในเนื้อเยื่อมะเร็งเต้านม.

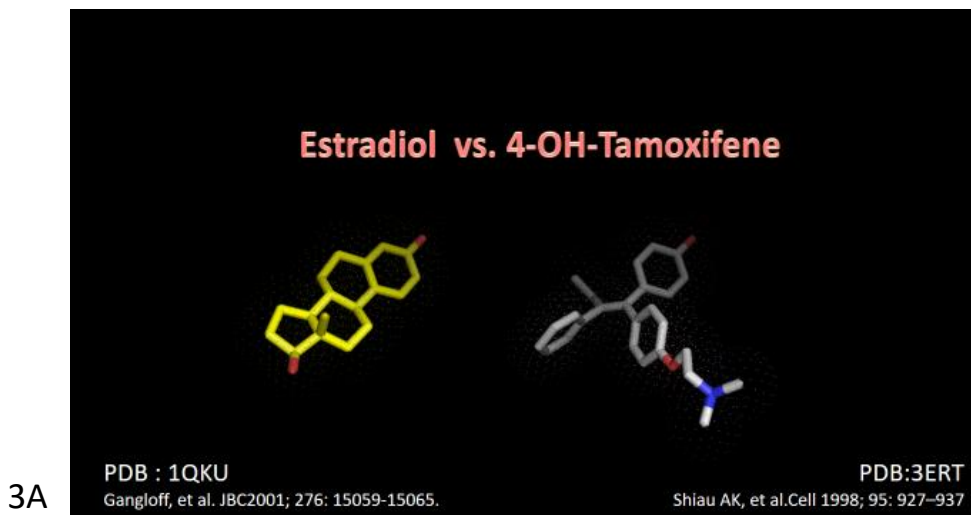
ER ประกอบด้วย 3 domains: 1 modulating N-terminal domain, 1 DNA-binding domain และ 1 C-terminal ligand-binding domain. ส่วนที่เรียกว่า modulating N-terminal domain (A/B or AF-1 domain) มีบทบาทใน ligand-independent transactivation function. ส่วน C-terminus มี 1 ligand-dependent transactivation domain (E/F or AF-2 domain) ซึ่งอยู่ทับซ้อนกับ ligand binding domain. AF-1 และ AF-2 กระตุ้น transcription ได้ทั้งเป็นอิสระต่อกัน และเสริมฤทธิ์กัน และทำงานในแบบ promoter- และ cell-specific manner. AF-1 ดูเหมือนว่ามีบทบาท transactivation function ส่วนใหญ่ใน differentiated cells. Ligand-dependent nuclear transactivation เกี่ยวข้องกับการมี ER homodimer ไปจับกับ palindromic estrogen response element (ERE) sequence ของ DNA หรือการไปจับกับ DNA-binding transcription factors อื่น ๆ, เช่น AP-1/c-Jun, c-Fos, ATF-2, Sp1 and Sp3, เพื่อทำให้เกิด ERE-independent signaling. การจับกับ Ligand (เช่น estrogen) กระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในรูปทรง (conformational change) ทำให้ในเวลาต่อมาหรือพร้อม ๆ กัน เกิดการจับ multiprotein coactivator complexes โดยอาศัย LXXLL motifs ของ coactivator complexes นั้นเอง (ดู ภาพประกอบ 1-3)



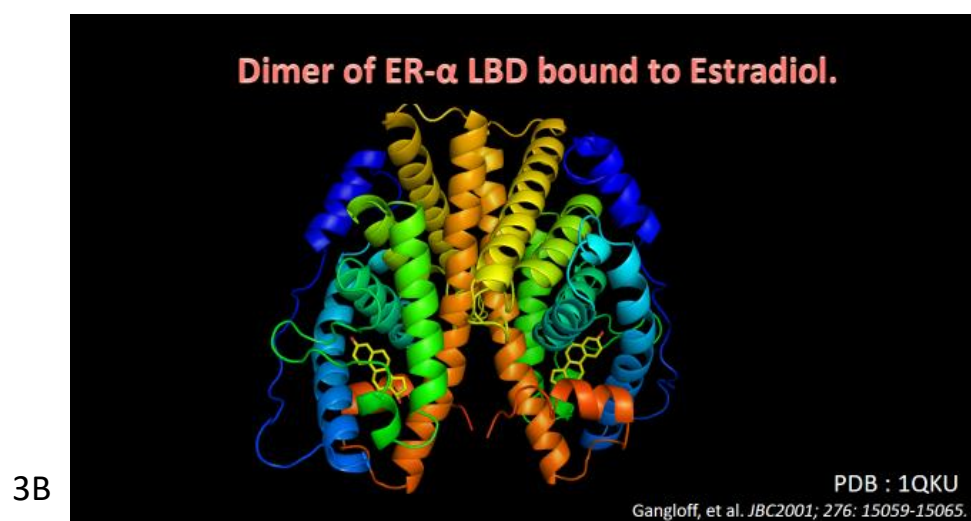
ภาพประกอบ 1. โครงสร้างของ Zinc finger motif ใน DNA binding domain (DBD) ของ ER (PDB:1HCP)⁽⁴⁾ โครงสร้างแสดง main-chain ในรูปแบบ rainbow colored cartoon, ด้าน N-terminus สีน้ำเงิน, C-terminus สีแดง, Zinc-atom ในรูป grey sphere. ภาพประกอบวาดโดย PyMOL Molecular Graphic System (Version 2.3.2) (Schrodinger, New York, NY, USA)



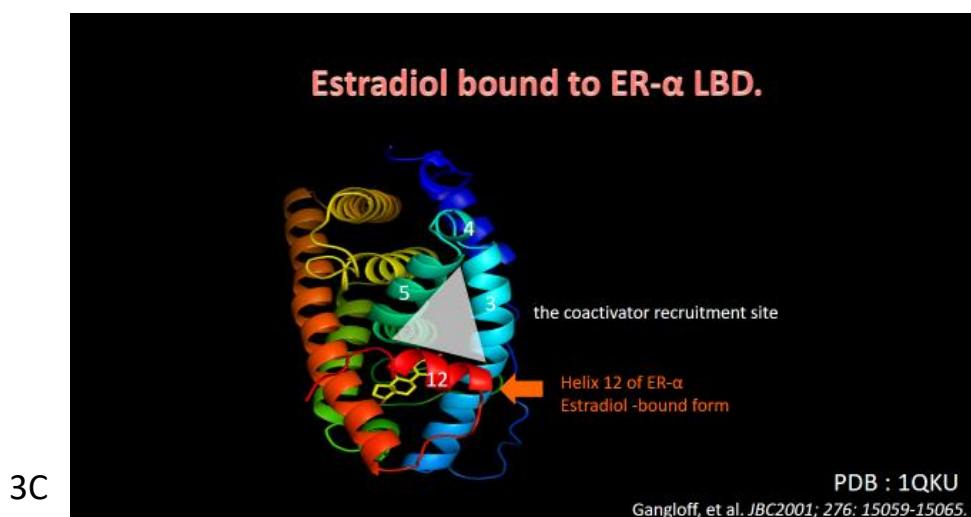
ภาพประกอบ 2. โครงสร้างของ DNA-binding domain ของ ER (ER-DBD) จับกับ DNA (ER-response element, ERE) (PDB: 1HCQ)⁽⁵⁾ ER-DBD ใช้ Zinc-finger motif P-box เพื่อจับ ERE, และใช้ Zinc-finger motif D-box ในการช่วยให้เกิด ER-dimerization. ภาพ 2A, 2B แสดง ER-DBD ในแบบ rainbow colored cartoon. ภาพ 2C แสดง ER-DBD ในแบบ surface, ให้สีเป็น เทาอ่อน และเทาเข้ม. ภาพประกอบวาดโดย PyMOL Molecular Graphic System (Version 2.3.2) (Schrodinger, New York, NY, USA)



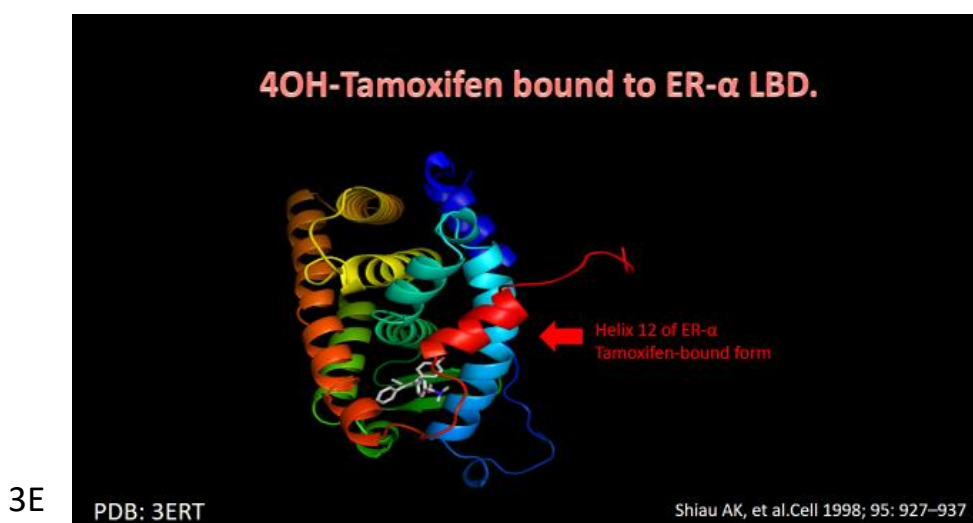
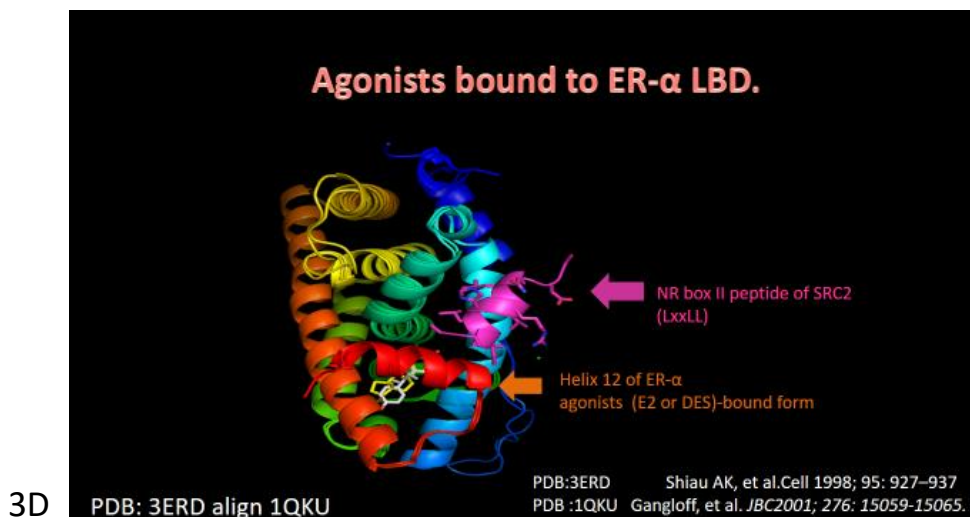
3A



3B



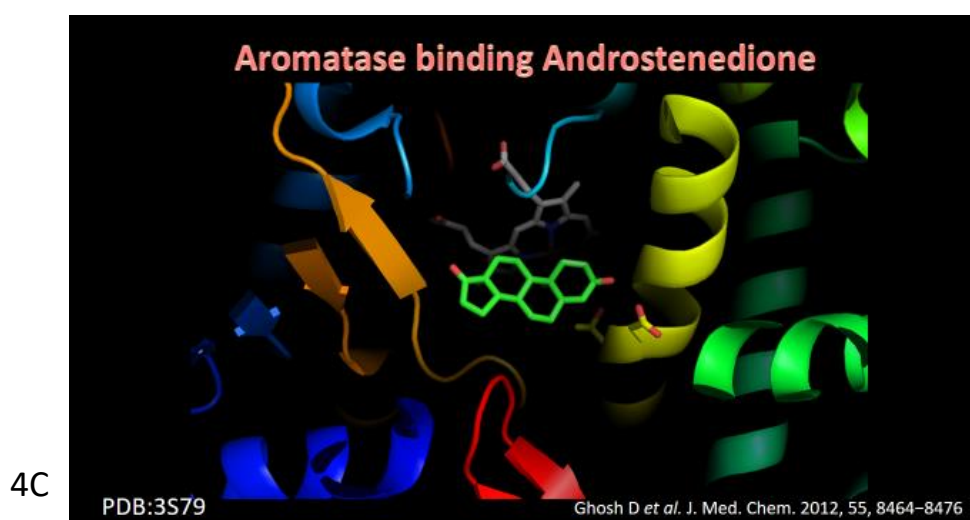
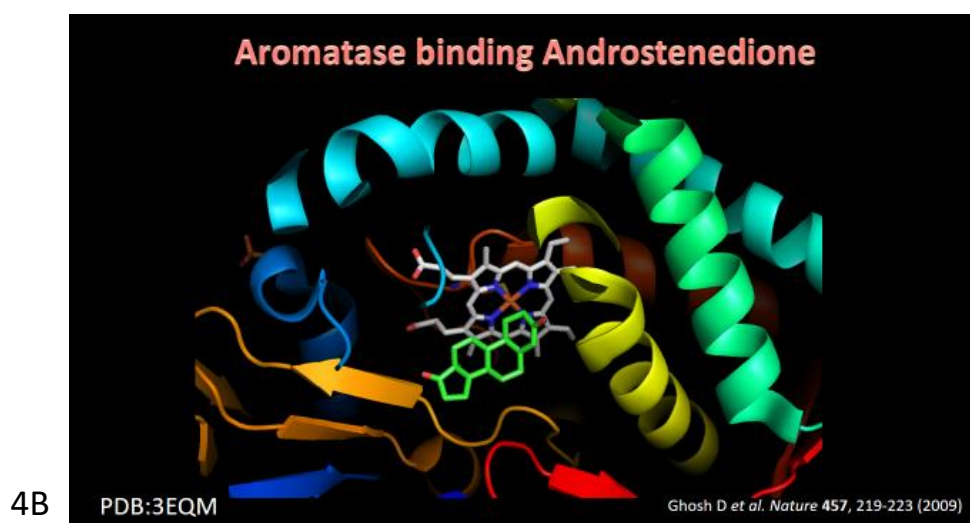
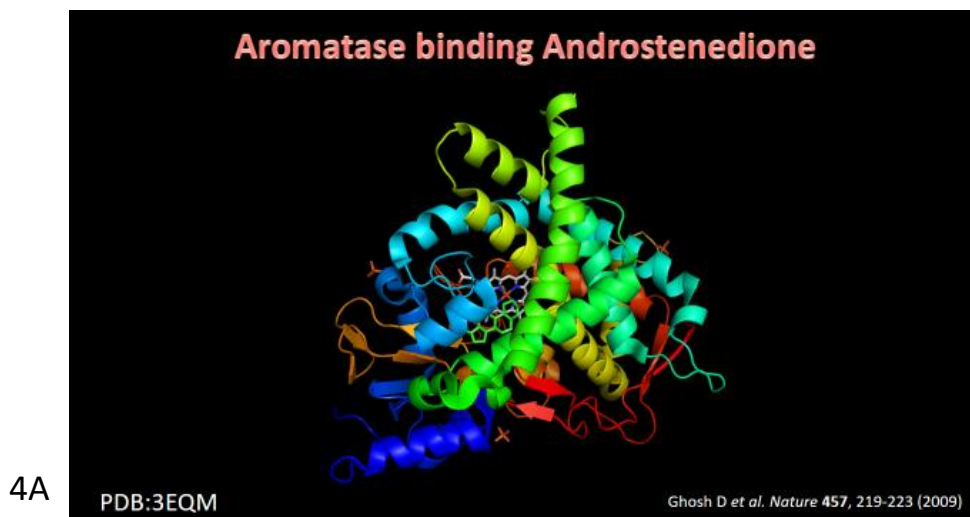
3C

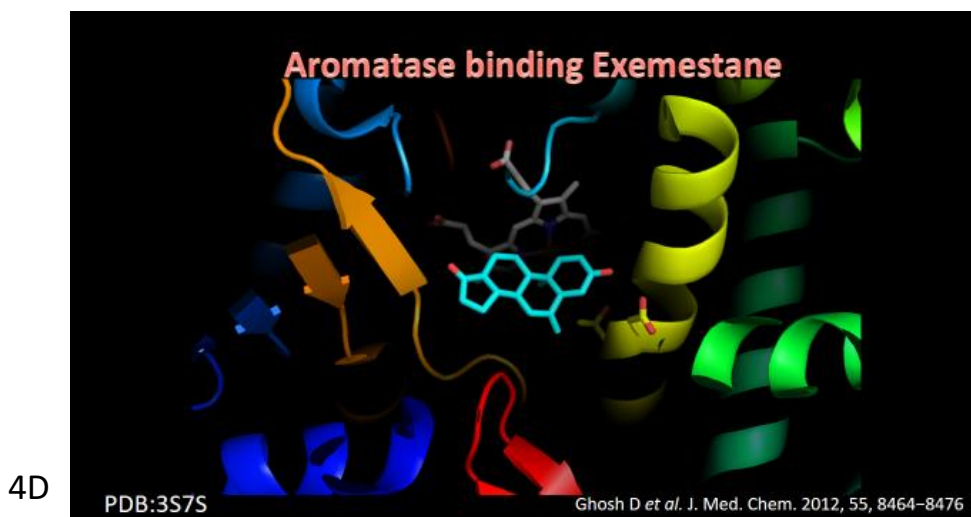


ภาพประกอบ 3. โครงสร้างของ ligand-binding domain (LBD) ของ ER- α ที่แสดงการจับกับ agonist estradiol (PDB:1QKU),⁽⁶⁾ และ agonist diethylstilbestrol (DES) ร่วมกับ coactivator (PDB:3ERD),⁽⁷⁾ และจับกับ antagonist 4OH-tamoxifen (PDB:3ERT).⁽⁷⁾ ภาพ 3A เปรียบเทียบ estradiol ที่เป็น agonist กับ 4OH-tamoxifen ที่เป็น antagonist (selective estrogen receptor modulator, SERM), ยาทั้งสองแสดงในรูป stick, oxygen atom ให้เป็นสีแดง, nitrogen atom สีน้ำเงิน, carbon atom ใน estradiol สีเหลือง แต่ใน 4OH-tamoxifen ให้เป็นสีขาว. ภาพ 3B-3E แสดง ER-LBD ในรูปแบบ rainbow colored cartoon. ภาพ 3B แสดง dimer ของ ER- α LBD ที่จับกับ estradiol. ภาพ 3C และ 3D แสดงว่าเมื่อจับกับ agonists, conformation ของ Helix-12 จะอยู่ในตำแหน่งที่เปิดโอกาสให้ coactivator มาจับที่ coactivator recruitment site ได้. ภาพ 3E แสดงว่าเมื่อจับกับ 4OH-tamoxifen จะมีการเคลื่อนที่ของ Helix-12 มาปิด coactivator recognition groove จึงทำให้ coactivator ทำงานไม่ได้. ภาพประกอบวาดโดย PyMOL Molecular Graphic System (Version 2.3.2) (Schrodinger, New York, NY, USA)

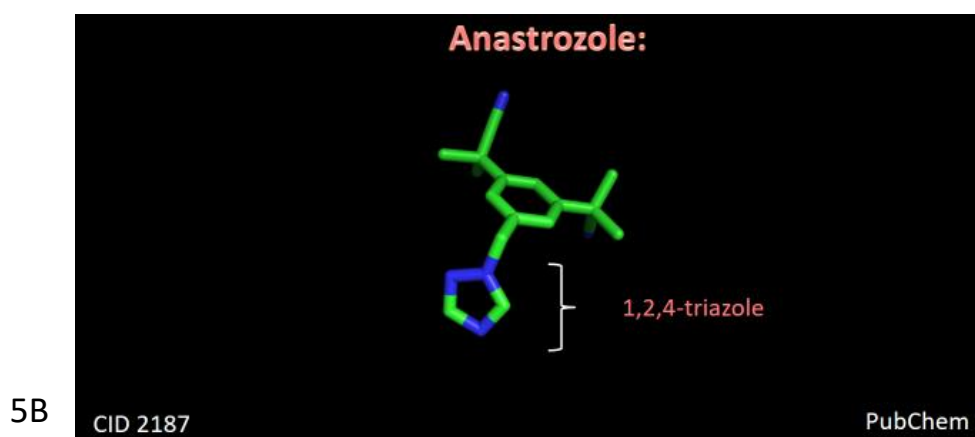
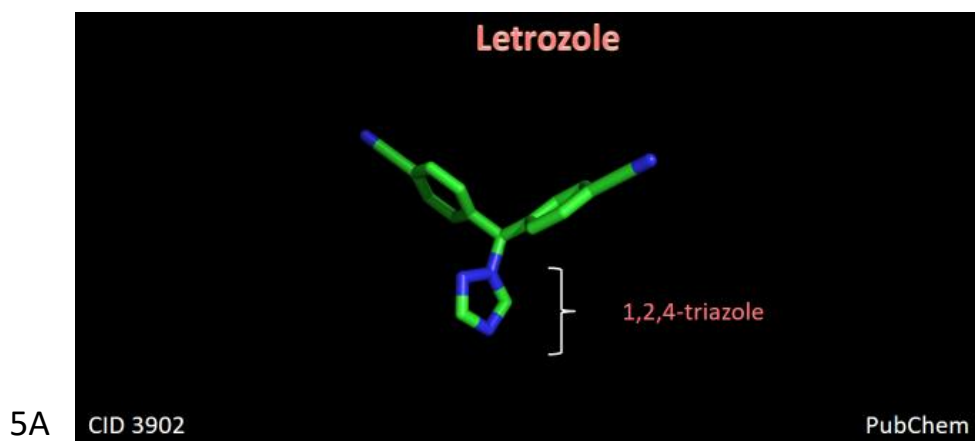
Aromatase enzyme

Aromatase เป็น cytochrome P450 monooxygenase (CYP19A1) ที่เร่งปฏิกิริยา (catalyzes) ได้อย่างแม่นยำในการเปลี่ยน C19 androgens (androstenedione และ testosterone) ไปเป็น C18 estrogens (estrone และ estradiol, ตามลำดับ). Aromatase มี heme เป็น prosthetic ที่ทำหน้าที่เป็น cofactor (ดู ภาพประกอบ 4).





ภาพประกอบ 4. โครงสร้างของ human aromatase cytochrome P450 (PDB: 3EQM,⁽⁸⁾ 3S79,⁽⁹⁾ 3S7S⁽⁹⁾) (rainbow colored cartoon, N-terminus = blue, C-terminus = red) ที่อยู่ร่วมกับ cofactor protoporphyrin IX (heme, บน) และ substrate androstenedione /inhibitor exemestane (ล่าง) วาดเป็น stick diagrams (oxygen = red, nitrogen = blue, iron = orange, carbon= white in heme, green in androstenedione, cyan in exemestane). ภาพ 4A-4C แสดง ตำแหน่งของ heme และ androstenedione ที่ขยายใหญ่มากขึ้น (zoom in) ในบริเวณ androgen-specific active site. ภาพ 4D แสดงการจับของ exemestane (steroidal aromatase inhibitor) กับ aromatase ที่บริเวณ androgen-specific active site ดังกล่าว. ภาพประกอบวาดโดย PyMOL Molecular Graphic System (Version 2.3.2) (Schrodinger, New York, NY, USA)



ภาพประกอบ 5. โครงสร้างของ non-steroidal aromatase inhibitors: letrozole (ในภาพ 5A), anastrozole (ในภาพ 5B). ยาทั้งสองมีลักษณะร่วมคือมี 1,2,4-triazole functional group อยู่ ซึ่งเป็น sp²-nitrogen containing heterocycle ที่สามารถไปจับกับ heme ได้ มีผลห้ามการทำงานของ aromatase. ภาพประกอบวาดโดย PyMOL Molecular Graphic System (Version 2.3.2) (Schrodinger, New York, NY, USA)

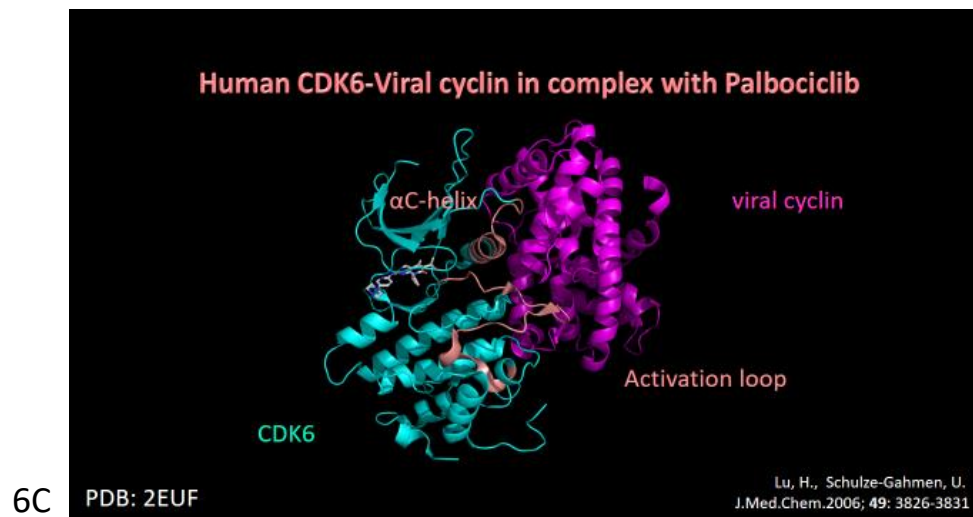
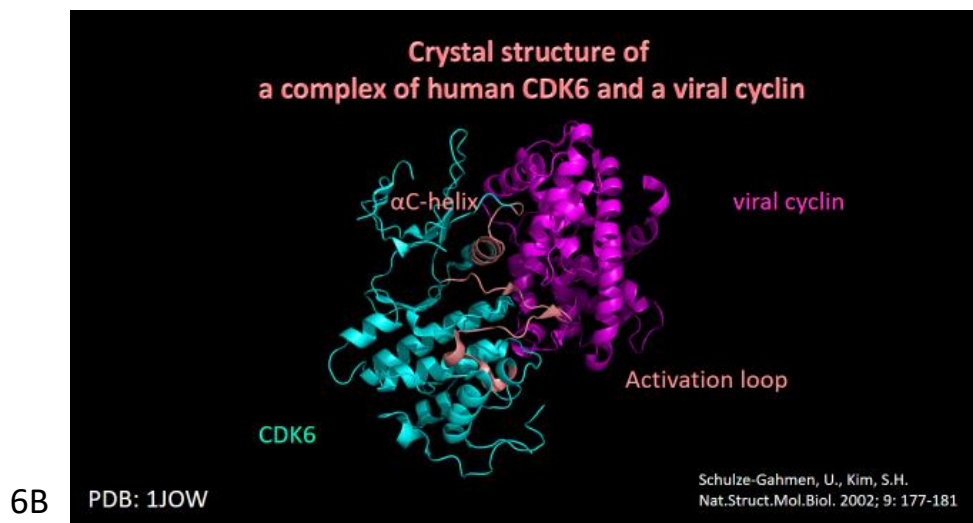
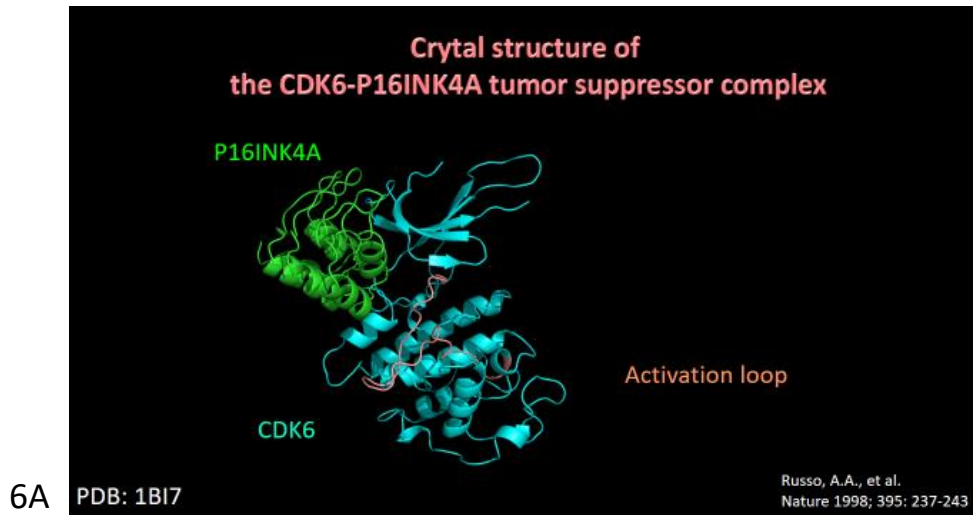
ยาในกลุ่ม aromatase inhibitors ยับยั้งปฏิกิริยาเคมีการเปลี่ยนแปลง androgens ไปเป็น estrogens, เมื่อใช้ในผู้หญิงที่ได้เข้าสู่วัยหมดประจำเดือนแล้ว (postmenopausal) มีผลให้สามารถลดระดับของ residual estrogen levels ลงไปได้มากกว่า 90%. ยาในกลุ่ม aromatase inhibitors ไม่สามารถถูกนำมาใช้ได้ (contraindication) ในผู้หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือน (premenopausal) ที่ยังไม่ได้รับการยับยั้งการทำงานของรังไข่ (ovarian suppression), เพราะว่าเมื่อ aromatase inhibitors ไปยับยั้งการสร้าง estrogens ทำให้ระดับของ estrogens ลดลง จะมี ปฏิกิริยาทางสรีรวิทยา (compensatory physiological responses) กระตุ้นให้มีการหลั่ง FSH, LH มากขึ้น ส่งผลทำให้มีการกระตุ้นให้รังไข่ผลิต estrogen เพิ่มขึ้น

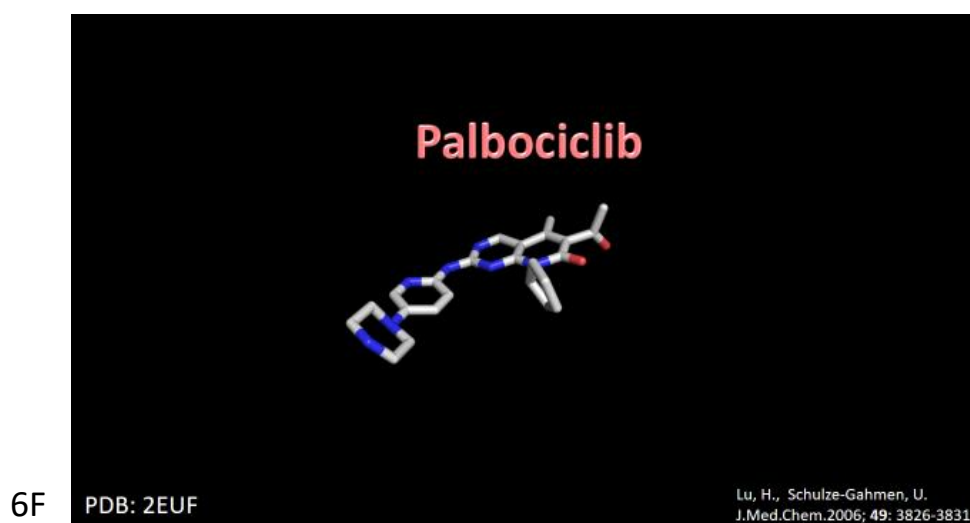
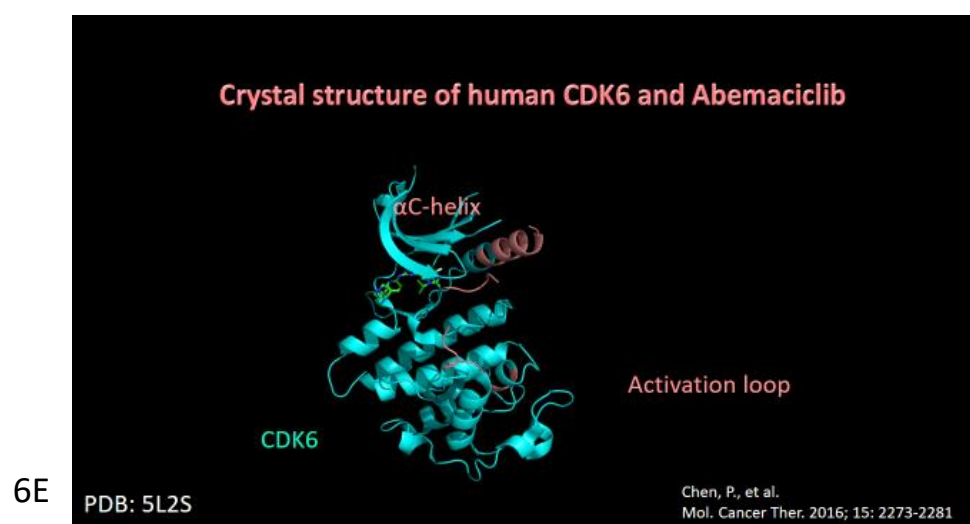
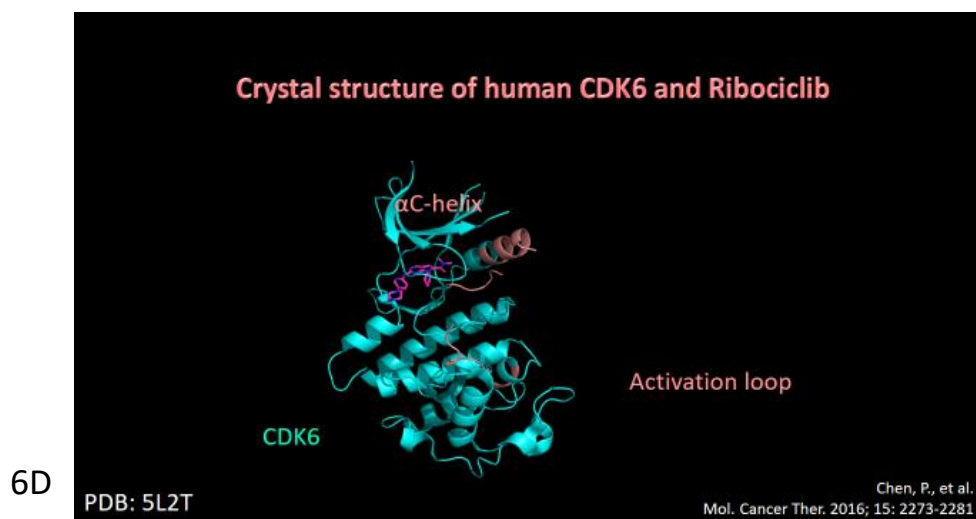
Cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6)

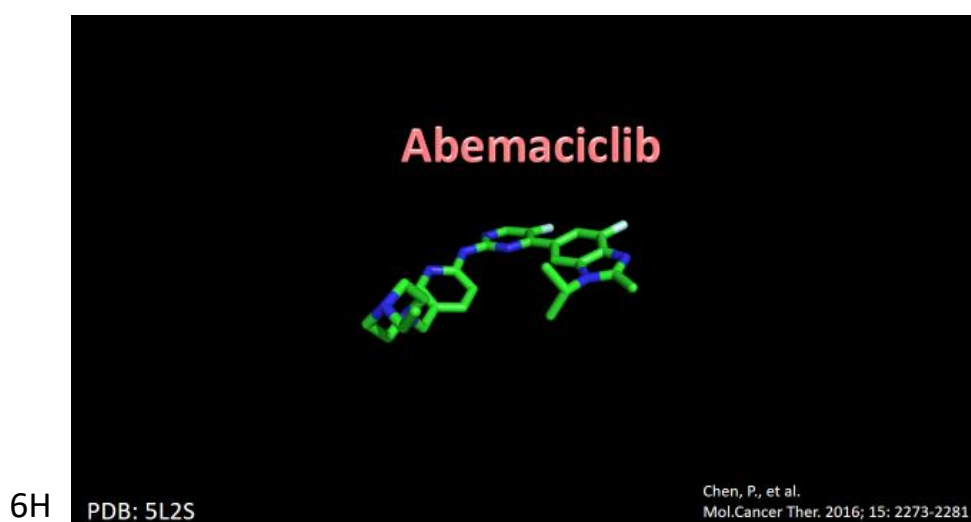
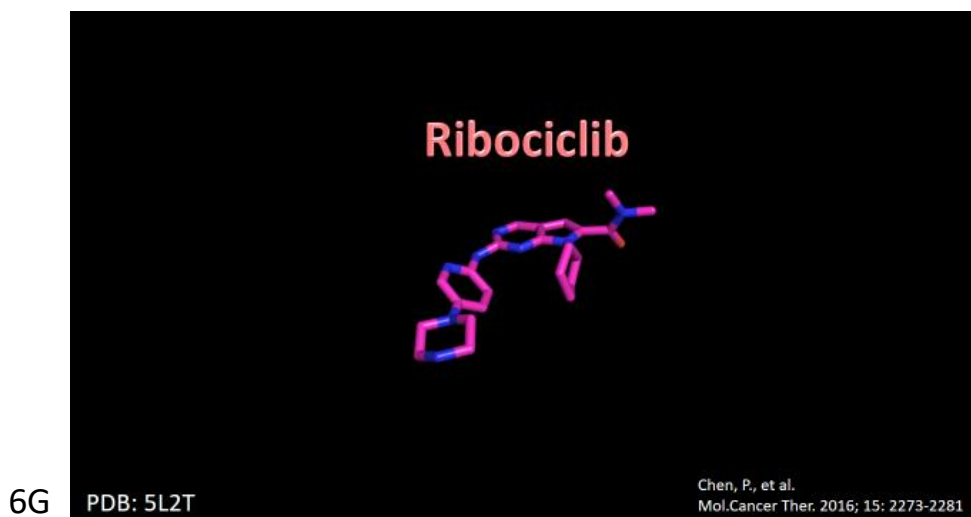
ทั้ง Cyclin-dependent kinase 4 (CDK4) และ Cyclin-dependent kinase 6 (CDK6) ต่างก็เป็น Serine/threonine-protein kinases, และทั้งคู่ทำงานได้โดยอาศัยการจับกับ cyclin D เพื่อเหนี่ยวนำให้เกิด active conformation ของ CDK4/6. Cyclin D-CDK4/6 complexes ทำหน้าที่ควบคุม cell-cycle ที่ G1/S transition โดยเร่งการทำปฏิกิริยา Phosphorylation เติมหมู่ phosphate ให้กับ retinoblastoma protein (pRB). Phosphorylation ของ RB1 protein ทำให้มีการแยกตัวของ transcription factor E2F ออกจาก RB/E2F complexes และมีผลทำให้เกิด transcription ของ E2F target genes ซึ่งทำให้เกิด cell-cycle progression ชับเคลื่อนผ่าน G1/S phase.

Cyclin-dependent kinases 4 และ 6 (CDK4/6) เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ควบคุม cell-cycle progression ในเซลล์หลายชนิด, รวมทั้งเซลล์มะเร็งเต้านมชนิด ER-positive ด้วย. ในงานวิจัยทางคลินิก, การใช้ CDK4/6 inhibitors (palbociclib, ribociclib, หรือ abemaciclib) ร่วมกับ aromatase inhibitors ใน first-line therapy หรือ fulvestrant ใน second-line therapy สำหรับมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย สามารถเพิ่ม progression-free และ overall survival ได้ทั้งในผู้ป่วย premenopausal และ postmenopausal และสามารถเลื่อนเวลาที่จะต้องเริ่มให้ cytotoxic chemotherapy ออกไปได้.⁽¹⁰⁻¹³⁾

โครงสร้างและการจับตัวระหว่าง CDK6 กับ P16INK4A, viral cyclin และ CDK4/6 inhibitors (palbociclib, ribociclib, หรือ abemaciclib) ได้แสดงใน ภาพประกอบ6.







ภาพประกอบ 6. โครงสร้างและการจับตัวของระหว่าง CDK6 กับ P16INK4A (PDB:1BI7),⁽¹⁴⁾ viral cyclin (PDB1JOW)⁽¹⁵⁾ และ CDK4/6 inhibitors: palbociclib (PDB:2EUF),⁽¹⁶⁾ ribociclib (PDB:5L2T),⁽¹⁷⁾ และ abemaciclib (PDB:5L2S)⁽¹⁷⁾ ในภาพ 6A-E, CDK6 แสดงแบบ cyan cartoon, เฉพาะส่วน α C-helix และ activation loop แสดงแบบ pink cartoon. ในภาพ 6A, P16INK4A แสดงแบบ green cartoon. ในภาพ 6B และ 6C, viral cyclin แสดงแบบ magenta cartoon. Palbociclib, ในภาพ 6C และ 6F, แสดงแบบ stick, oxygen=red, nitrogen=blue, carbon=white. Ribociclib, ในภาพ 6D และ 6G, แสดงแบบ stick แสดง carbon=magenta. Abemaciclib, ในภาพ 6E และ 6H, แสดงแบบ stick แสดง carbon=green. เปรียบเทียบภาพ 6A และ 6B จะเห็นได้ว่า P16INK4A ทำให้ CDK6 มี conformation ที่ไม่ active, ในขณะที่ cyclin ทำให้ CDK6 มี active conformation ทั้งในส่วน of α C-helix และ activation loop. CDK4/6 inhibitors (palbociclib, ribociclib, และ abemaciclib) จับกับ CDK6 ที่บริเวณ ATP-binding pocket. ภาพประกอบวาดโดย PyMOL Molecular Graphic System (Version 2.3.2) (Schrodinger, New York, NY, USA)

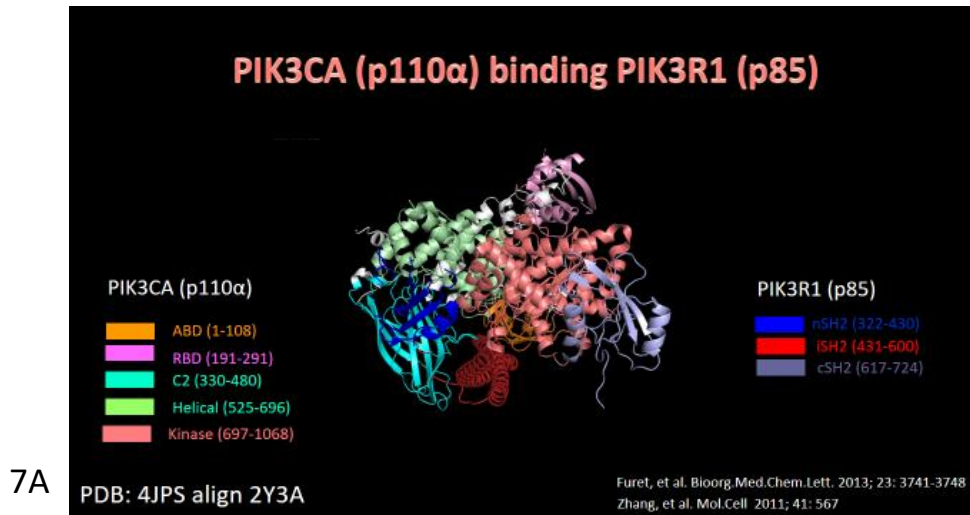
PI3KCA

PI3K/Akt/mTOR signaling pathway เป็นเส้นทางการสื่อสารภายในเซลล์ที่สำคัญอันหนึ่ง, pathway นี้มีหน้าที่ตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วย nutrients, hormones, และ growth factors; ยิ่งกว่านั้น มันยังมีบทบาทที่สำคัญมากในการเติบโตและแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง. Phosphatidylinositol-3-kinases (PI3Ks) เป็น lipid kinases ตระกูลหนึ่งที่มีความสามารถในการเร่งปฏิกิริยา phosphorylation ถ่ายโอน phosphate (gamma phosphate group) จาก ATP ไปสู่ hydroxyl group (-OH) ที่อยู่บนตำแหน่ง D 3 ของ inositol ring ใน phosphatidylinositol (PtdIns). PI3K family สามารถแบ่งออกได้เป็น 3 classes (Class I, II, III) ตามลักษณะของ structures และ substrate specificities. ในมนุษย์, Class IA PI3Ks ยังแบ่งได้ออกเป็น 2 subclasses IA และ IB, ตามลักษณะของการควบคุม activity. Class IA PI3K enzymes เป็น heterodimers ประกอบด้วย regulatory subunit (p85) และ catalytic subunit (p110). Class IA PI3K catalytic subunit (p110) มีอยู่ 3 isoforms: p110 α , p110 β และ p110 δ , ซึ่งถูกสร้างมาจาก gene *PIK3CA*, *PIK3CB* และ *PIK3CD*, ตามลำดับ. p110 isoforms เหล่านี้ทำงานร่วมกับ p85 regulatory isoforms ซึ่งมีอยู่ 5 isoforms: p85 α (และ splicing variants ของมัน p55 α and p50 α , ผลิตโดย *PIK3R1*), p85 β (ผลิตโดย *PIK3R2*) and p55 γ (ผลิตโดย *PIK3R3*).^(18, 19) พบว่า *PIK3CA* gene (ผลิต p110 α isoform) เป็น oncogene ที่ถูก mutated หรือ amplified ได้บ่อยมากในมะเร็งเต้านม และในมะเร็งอื่นๆ ของมนุษย์.^(2, 20-22) Class IA PI3Ks ใช้ PtdIns (4,5)P₂ เป็น substrate และให้ผลผลิตเป็น PtdIns(3,4,5)P₃ เกิดขึ้นที่ cell membrane ของ intact cells (in vivo).^(23, 24) PtdIns (3,4,5)P₃ ที่เกิดขึ้นเป็น binding site ให้ทั้ง Akt (PKB) และ phosphoinositide dependent protein kinase 1 (PDK1) มาเกาะกับ cell membrane ได้ และทำให้ Akt และ PDK1 ได้มาอยู่ใกล้ชิดกัน. PDK1 จึงทำการถ่ายโอน phosphate group ให้แก่ Akt ที่ threonine308 ใน activation loop, หลังจากนั้น mammalian target of rapamycin complex 2 (mTORC2) ทำการถ่ายโอน phosphate group ให้แก่ Akt ที่ serine473 ใน carboxyl-terminal hydrophobic motif.^(25, 26) Akt ที่ถูก phosphorylated ทั้ง threonine308 และ serine473 แล้ว จึงจะทำงานได้เต็มที่. Akt (PKB) เป็น serine/threonine-specific protein kinase ตัวหนึ่งที่มีบทบาทในหลายขบวนการของเซลล์ เช่น glucose metabolism, apoptosis, cell proliferation, transcription และ cell migration. mTOR เป็น serine/threonine protein kinase ตัวหนึ่งที่ทำหน้าที่ส่งต่อ phosphorylation signal ที่ผ่านมาจาก PI3K และ Akt. mTOR อยู่ในตระกูลของ Phosphatidylinositol 3-kinase-related kinases (PIKKs). mTOR นั้นสามารถมีการจับตัวกับ proteins อื่น ๆ ได้เป็น 2 complexes ได้แก่ mTORC1 and mTORC2, ซึ่งมีหน้าที่การทำงานแตกต่างกัน. mTORC1 นั้นเป็นเป้าหมายการออกฤทธิ์ (target) ของ rapamycin และ rapamycin analogs. PTEN (phosphatase and tensin homologue) เป็น dual protein/lipid phosphatase ตัวหนึ่งที่มี specific affinity กับ phosphate group ที่อยู่ในตำแหน่ง D 3 ของ inositol ring, ทำให้สามารถเปลี่ยน PtdIns (3,4,5)P₃, ซึ่งเป็นผลผลิตของ PI3Ks, ไปเป็น PtdIns (4,5)P₂.⁽²⁷⁾ PTEN จึงเป็น tumor suppressor ที่สำคัญ สามารถออกฤทธิ์ห้าม PI3K/AKT/mTOR signaling ได้.

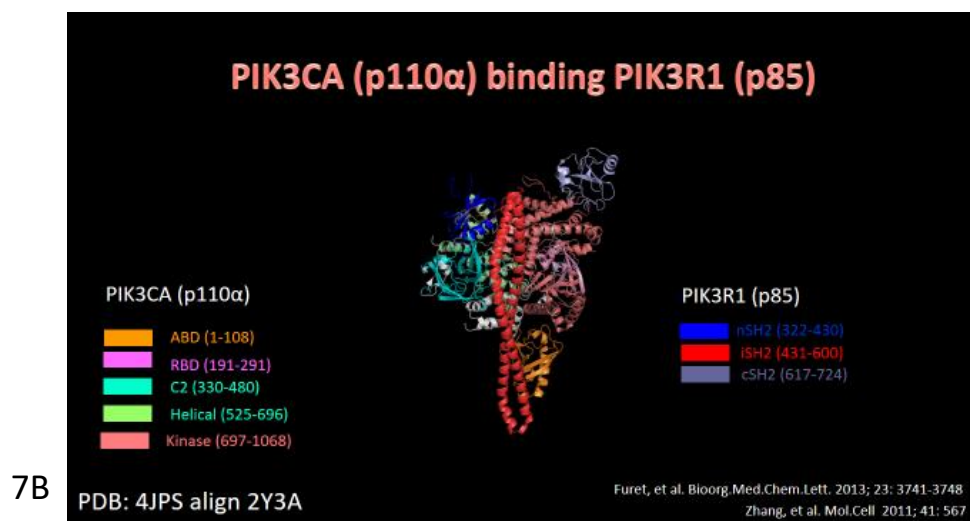
การส่งสัญญาณภายในเซลล์ผ่านทาง PI3K-AKT-mTOR signaling pathway มีบทบาทควบคุมการเติบโตของเซลล์ใน ER-positive breast cancers. พบว่าประมาณ 30 ถึง 40% ของ ER-positive tumors มี activating mutation ใน alpha isoform ของ PI3K (*PIK3CA*), ซึ่งพบได้ใน tumor หรือ cell-free plasma DNA. Alpelisib, เป็น alpha-selective PI3K inhibitor ตัวหนึ่ง, ให้ประโยชน์สามารถเพิ่ม progression-free

survival เมื่อใช้ร่วมกับ fulvestrant สำหรับ มะเร็งที่มี mutated PIK3CA แต่ไม่ได้ประโยชน์ในมะเร็งที่มี wild-type PIK3CA.^(28, 29) ยา everolimus, ซึ่งเป็น mTOR inhibitor ตัวหนึ่ง, สามารถเพิ่ม progression-free survival เมื่อใช้ร่วมกับ endocrine therapy ในผู้ป่วย ER-positive breast cancer ที่เคยได้รับการรักษามาแล้ว.⁽³⁰⁾

โครงสร้างของ PIK3CA (p110 α) และการจับตัวกับ p85 α , ATP, และ apelisib แสดงในภาพประกอบ 7.



7A



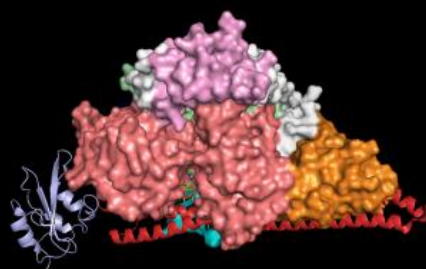
7B

PIK3CA (p110 α) binding PIK3R1 (p85) and ATP

7C

PDB: 4JPS align 2Y3A, 1E8X

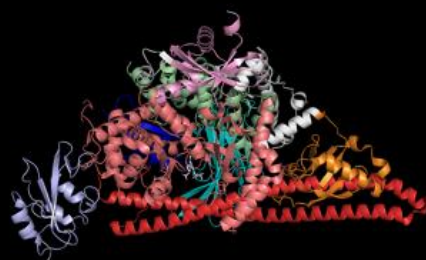
Furet, et al. *Bioorg.Med.Chem.Lett.* 2013; 23: 3741-3748
Zhang, et al. *Mol.Cell* 2011; 41: 567
Walker, et al. *Mol.Cell* 200; 6: 909

PIK3CA (p110 α) binding PIK3R1 (p85) and ATP

7D

PDB: 4JPS align 2Y3A, 1E8X

Furet, et al. *Bioorg.Med.Chem.Lett.* 2013; 23: 3741-3748
Zhang, et al. *Mol.Cell* 2011; 41: 567
Walker, et al. *Mol.Cell* 200; 6: 909

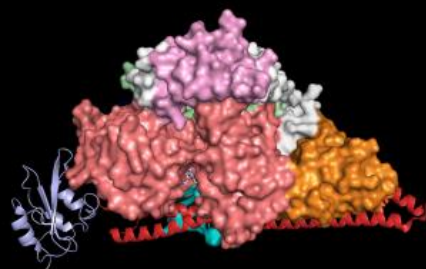
PIK3CA (p110 α) binding PIK3R1 (p85) and Alpelisib

7E

PDB: 4JPS align 2Y3A

Furet, et al. *Bioorg.Med.Chem.Lett.* 2013; 23: 3741-3748
Zhang, et al. *Mol.Cell* 2011; 41: 567

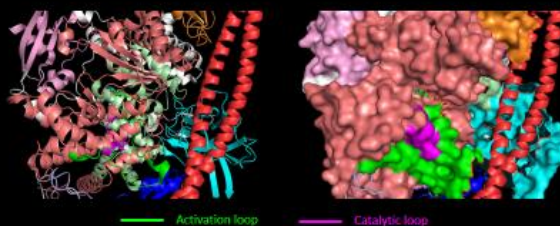
PIK3CA (p110 α) binding PIK3R1 (p85) and Alpelisib



7F PDB: 4JPS align 2Y3A

Furet, et al. Bioorg.Med.Chem.Lett. 2013; 23: 3741-3748
Zhang, et al. Mol.Cell 2011; 41: 567

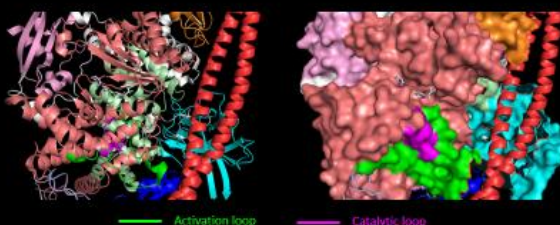
PIK3CA (p110 α) binding PIK3R1 (p85) and ATP



7G PDB: 4JPS align 2Y3A, 1E8X

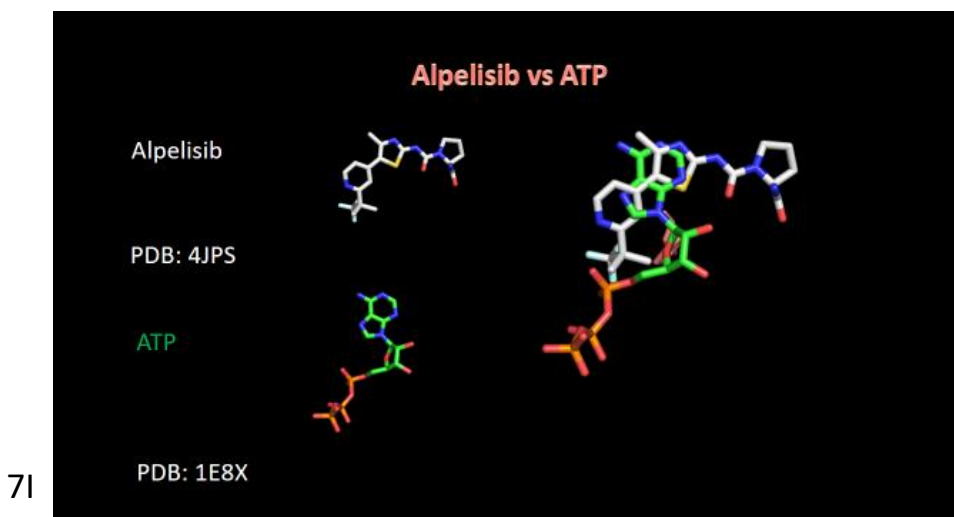
Furet, et al. Bioorg.Med.Chem.Lett. 2013; 23: 3741-3748
Zhang, et al. Mol.Cell 2011; 41: 567
Walker, et al. Mol.Cell 200; 6: 909

PIK3CA (p110 α) binding PIK3R1 (p85) and Alpelisib



7H PDB: 4JPS align 2Y3A

Furet, et al. Bioorg.Med.Chem.Lett. 2013; 23: 3741-3748
Zhang, et al. Mol.Cell 2011; 41: 567

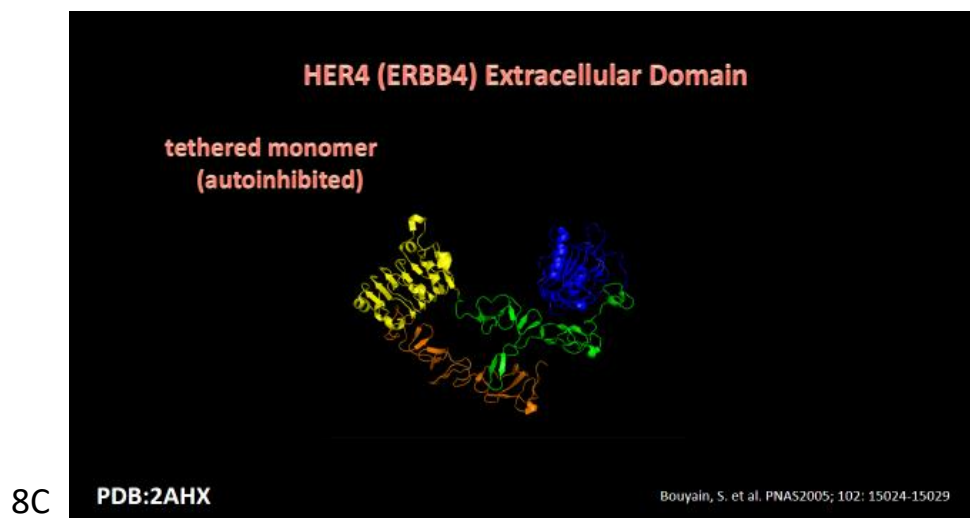
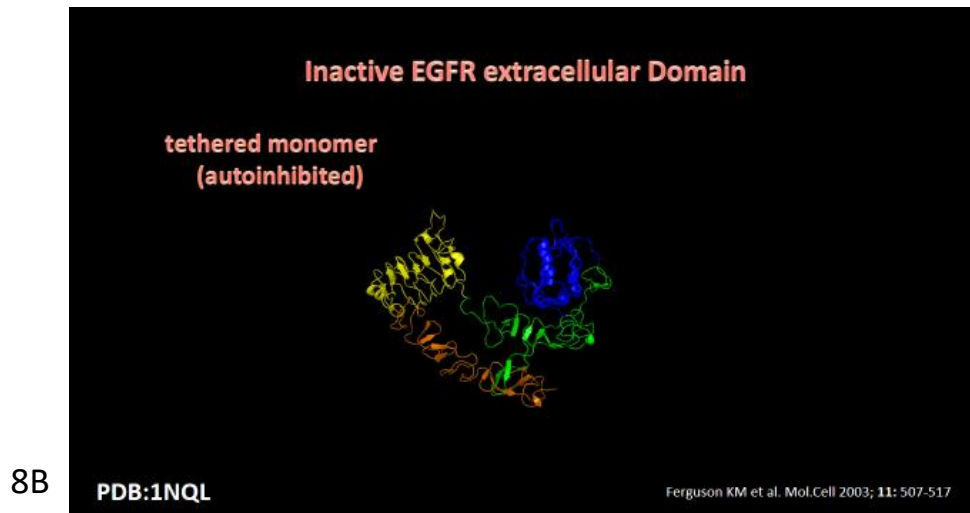
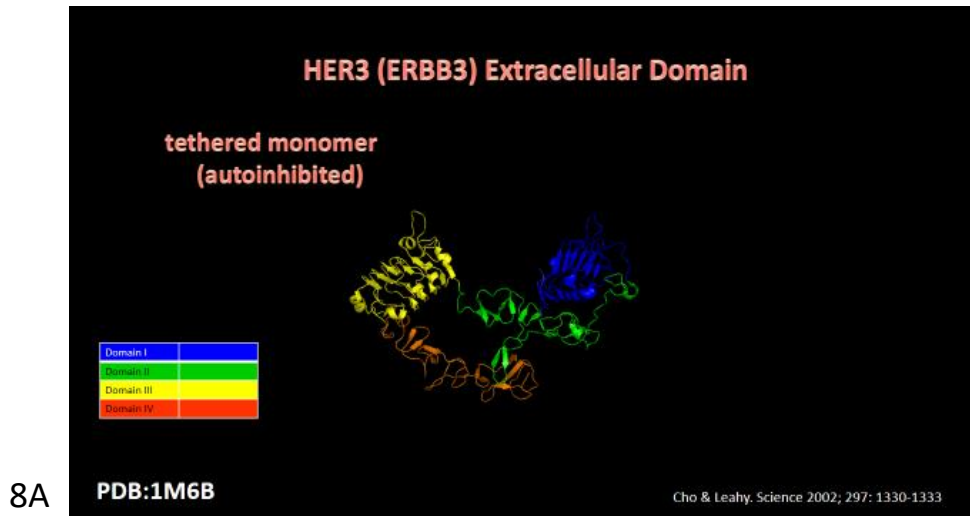


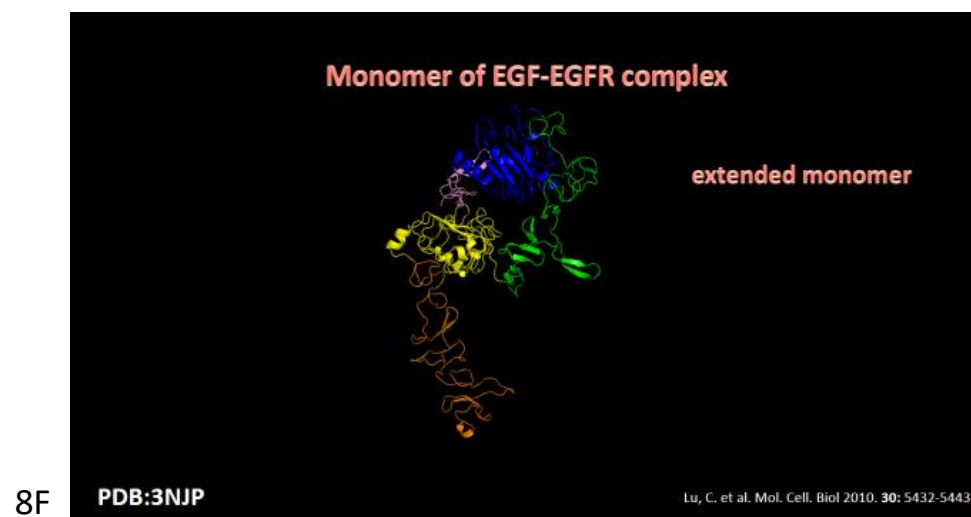
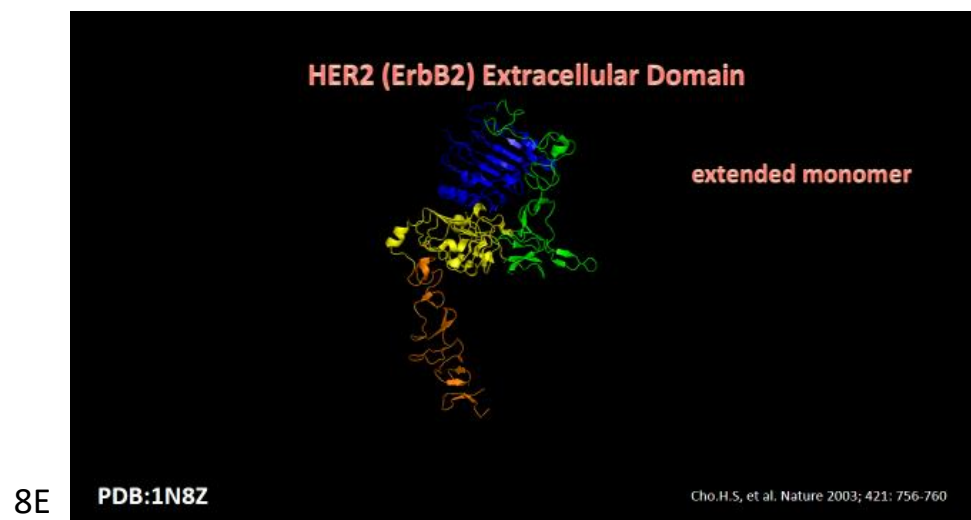
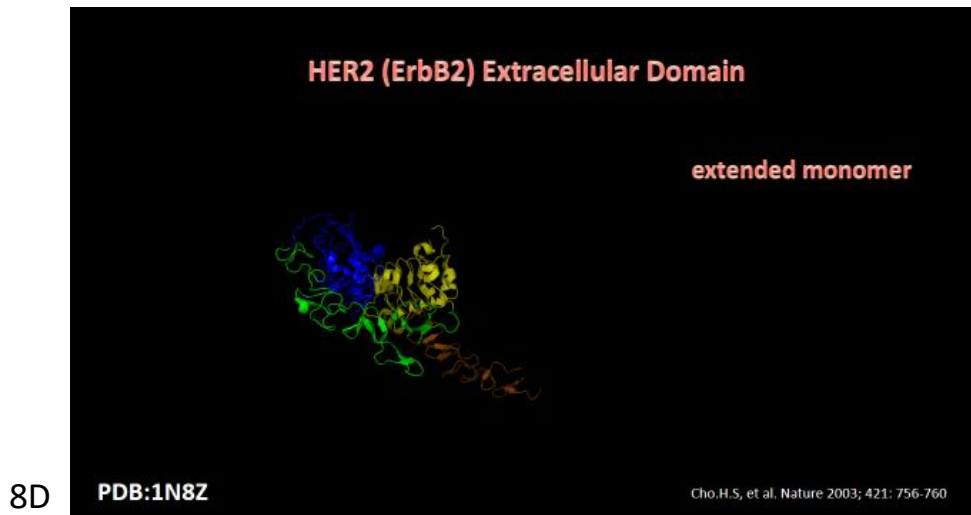
ภาพประกอบ 7. โครงสร้างของ PIK3CA (p110 α) ที่จับกับ PIK3R1 (p85) และ ATP หรือ apelisib (PDB: 4JPS,⁽³¹⁾ 2Y3A,⁽³²⁾ 1E8X⁽³³⁾) ภาพ 7A,B,C,E แสดงแบบ cartoon ให้สีตามที่ระบุในภาพ. ภาพ 7D และ 7F แสดง surface ของ PIK3CA (p110 α). ภาพ 7G และ 7H แสดง active binding site ทั้งในรูปแบบ cartoon และ surface. ภาพ 7I แสดง structure ของ apelisib และ ATP ในรูปแบบ stick. ภาพประกอบวาดโดย PyMOL Molecular Graphic System (Version 2.3.2) (Schrodinger, New York, NY, USA)

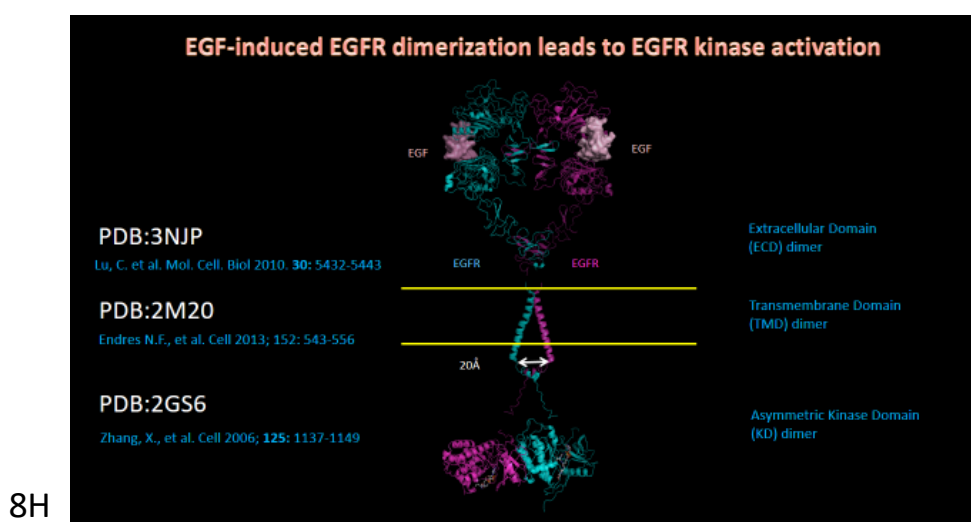
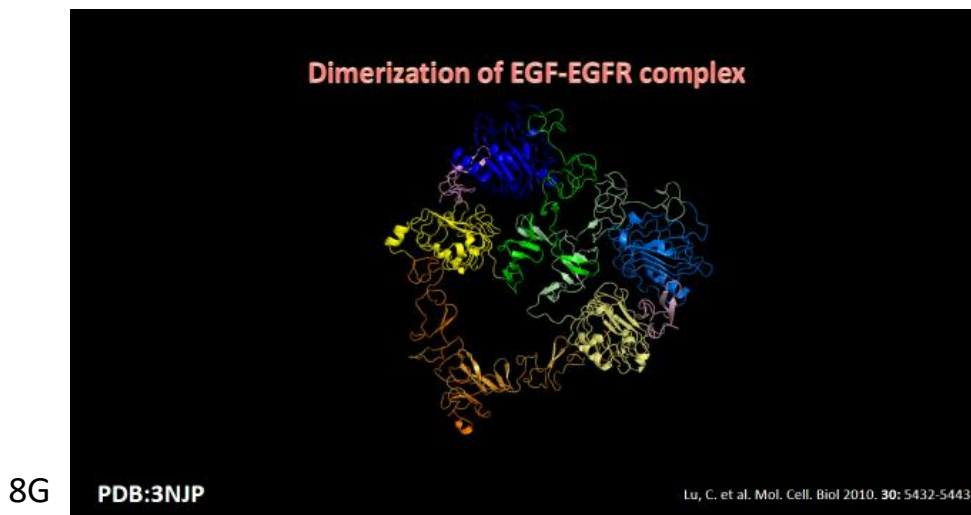
HER2

Human epithelial growth factor receptor (HER/ErbB) family ประกอบด้วย 4 receptors (EGFR/HER1, HER2, HER3, และ HER4). เมื่อ growth factor (ligand) ใน EGF family มาจับกับ receptor (HER1, HER3, และ HER4) จะเหนี่ยวนำให้ receptor นั้นมีรูปร่างเปลี่ยนไปจากเดิม (ligand-activated state) ทำให้สามารถจับกับ receptor ตัวอื่นได้ (dimerization: homodimers, heterodimers, และอาจมี higher-order oligomers ก็ได้.⁽³⁴⁻³⁶⁾ ถึงแม้ว่า HER2 ไม่จับกับ growth factor ใด ๆ ใน EGF family, รูปร่างโดยปกติของ HER2 มีความคล้ายคลึงกับรูปร่างของ ligand-activated state อยู่แล้ว จึงส่งเสริมให้เกิด dimerization โดยไม่ต้องใช้ ligand.^(37, 38) การเกิด HER dimerization/oligomerization ทำให้ HER kinase activity เพิ่มขึ้น, มีผลให้เกิด transphosphorylation มีการถ่ายโอน phosphate จาก ATP ที่จับกับ HER ตัวหนึ่ง ส่งไปให้แก่ tyrosine-residue ของ HER receptor อีกตัวหนึ่งที่อยู่ในคู่ dimer นั้น ๆ. ถึงแม้ว่า HER3 เป็น impaired kinase; แต่เมื่อถูก transphosphorylation โดย HER receptor ตัวอื่นไปแล้ว, HER3 สามารถทำหน้าที่เป็น phosphotyrosine scaffold ที่มีประสิทธิภาพ, ทำให้มีการกระตุ้น downstream signaling ที่รุนแรงได้.⁽³⁹⁾

โครงสร้างของ Extracellular domain (ECD) ของ HER family proteins แสดงในภาพประกอบ 8

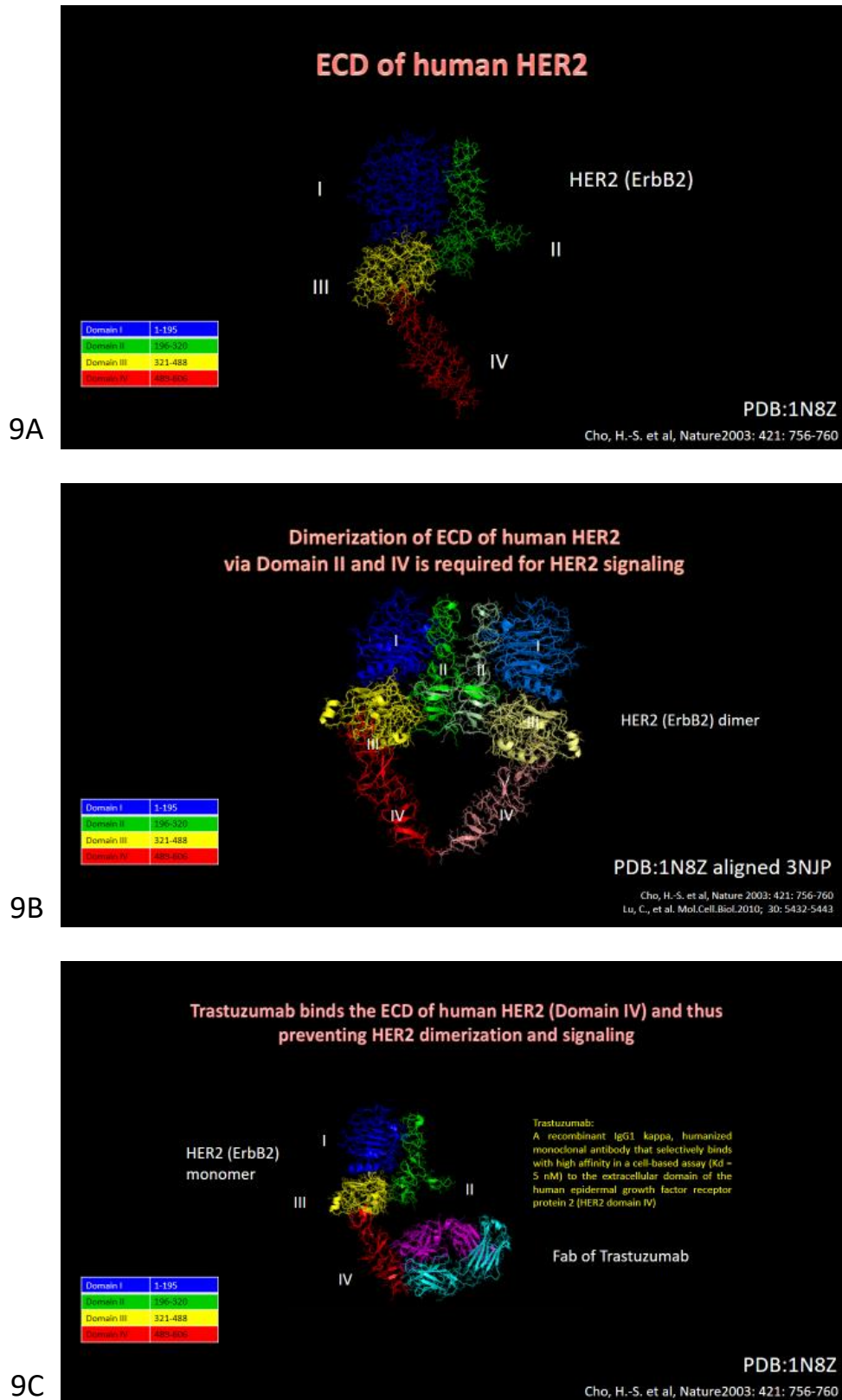


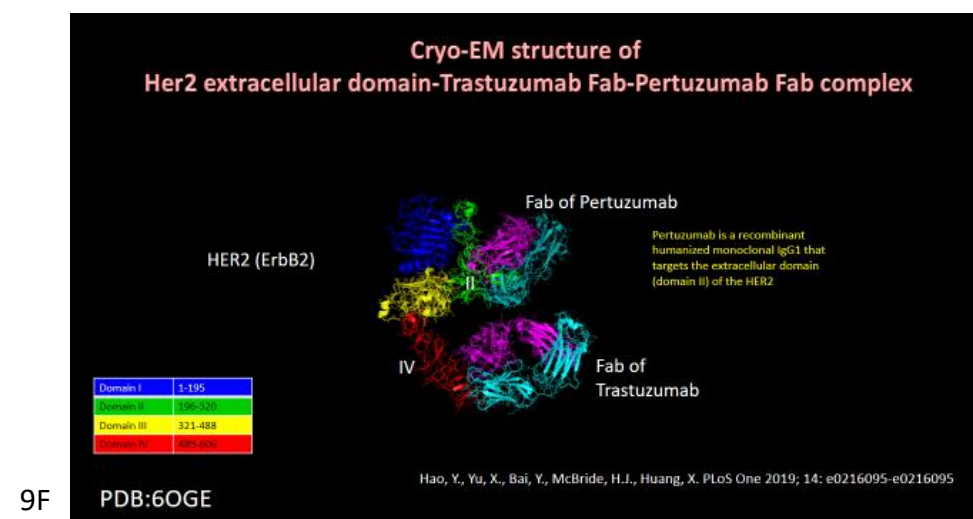
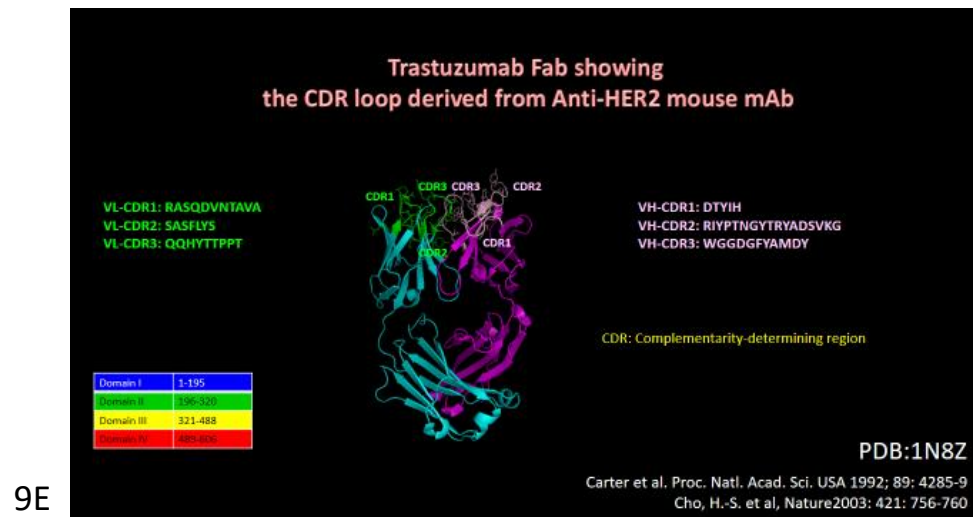
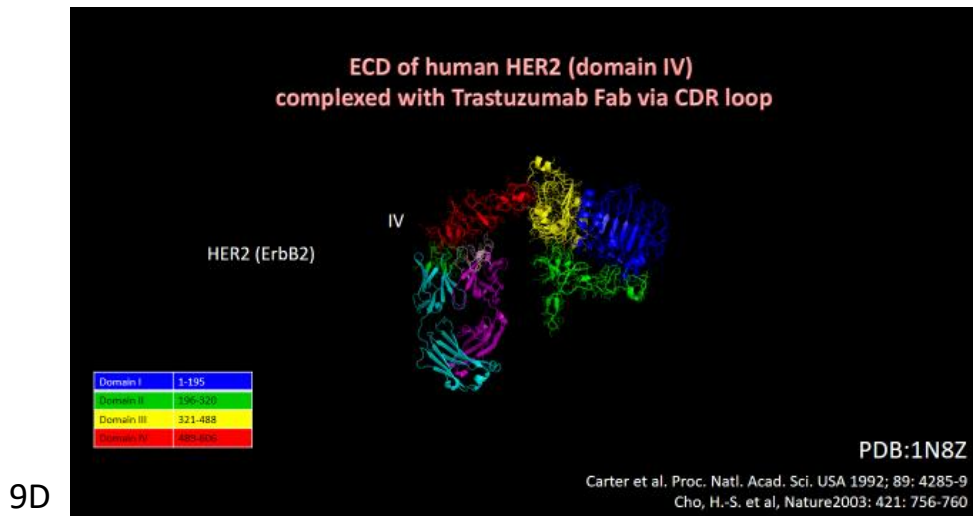


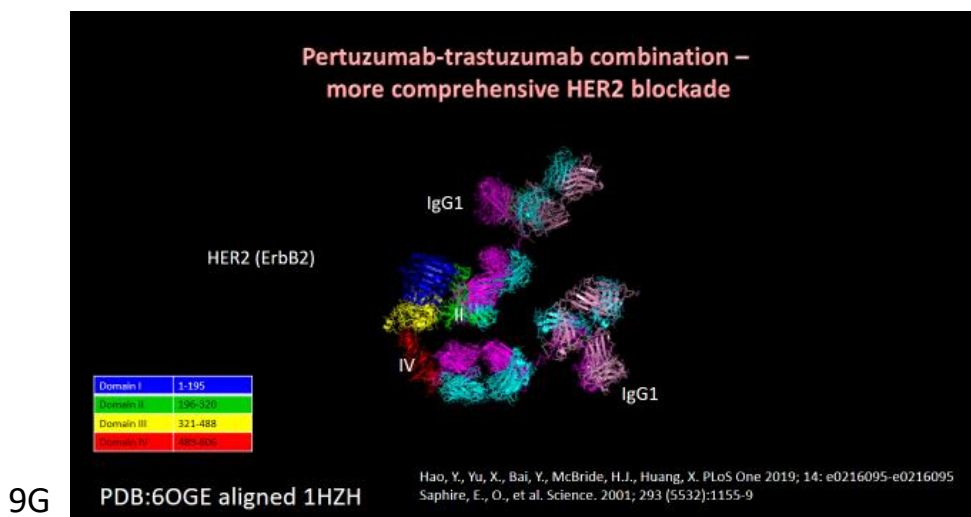


ภาพประกอบ 8. โครงสร้างของ Extracellular domain (ECD) ของ HER family proteins. ภาพ 8A-8C แสดง tethered monomer (autoinhibited) ของ HER3 (PDB: 1M6B)⁽⁴⁰⁾, EGFR (PDB: 1NQL)⁽⁴¹⁾, และ HER4 (PDB: 2AHX).⁽⁴²⁾ ภาพ 8D, 8E แสดง extended monomer ของ HER2 (PDB: 1N8Z).⁽³⁷⁾ ภาพ 8F และ 8G แสดง EGF-EGFR complex ที่อยู่ในรูป extended monomer และ dimer ตามลำดับ (PDB: 3NJP).⁽⁴³⁾ ภาพ 8H แสดง EGF-induced EGFR dimerization นำมาสู่ reorganization ใน transmembrane และ kinase domain activation (PDB: 3NJP,⁽⁴³⁾ 2M20,⁽⁴⁴⁾ 2GS6⁽⁴⁵⁾) ภาพประกอบวาดโดย PyMOL Molecular Graphic System (Version 2.3.2) (Schrodinger, New York, NY, USA)

โครงสร้างของ HER2 ECD และ binding site ของ Trastuzumab และ Pertuzumab แสดงในภาพประกอบ 9.







ภาพประกอบ 9. โครงสร้างของ HER2 ECD และ binding site ของ Trastuzumab และ Pertuzumab ภาพ 9A, 9B แสดง dimerization domain ของ HER2 (PDB: 1N8Z)⁽³⁷⁾. ภาพ 9C แสดง Trastuzumab จับกับ domain IV ของ HER2 ECD (PDB: 1N8Z)⁽³⁷⁾. ภาพ 9D, 9E แสดง complementarity determining regions บน Trastuzumab (PDB: 1N8Z)⁽³⁷⁾ นั้นได้มาจาก Anti-HER2 mouse mAb. ภาพ 9F, 9G แสดง Trastuzumab จับกับ HER2 ECD ที่ domain IV, พร้อมกับที่ Pertuzumab จับที่ domain II (PDB: 6OGE)⁽⁴⁶⁾ และการนำ full-length IgG1 (PDB: 1HZH)⁽⁴⁷⁾ มา ทับซ้อนจะให้เห็น การทำงานของ anti-HER2 mAb ได้ดียิ่งขึ้น. ภาพประกอบวาดโดย PyMOL Molecular Graphic System (Version 2.3.2) (Schrodinger, New York, NY, USA)

Trastuzumab เป็น humanized immunoglobulin G1 (IgG1) antibody ที่จับกับ extracellular domain IV ของ HER2 receptor.⁽³⁷⁾ Trastuzumab ห้าม cleavage ของ HER2 extracellular domain, แยกคู่ของ ligand-independent HER2-containing dimers ส่งผลให้เกิดการห้าม downstream signaling ได้บางส่วน, และกระตุ้น antibody-dependent, cell-mediated cytotoxicity (ADCC).⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾

Pertuzumab เป็น recombinant humanized monoclonal antibody ที่จับกับ HER2 ในบริเวณ extracellular domain II (dimerization domain); domain นี้จำเป็นสำหรับ homodimerization ของ HER2 และ heterodimerization ของ HER2 กับ ligand-bound HER3 (ligand-dependent dimerization with HER3).⁽⁵²⁾ Pertuzumab จึงขัดขวางได้ทั้ง ligand-independent HER2 signaling, และ ligand-dependent HER3-mediated signaling ได้. ในขณะที่ trastuzumab จับกับ HER2 ในบริเวณ extracellular domain IV; domain นี้จำเป็นสำหรับ homodimerization ของ HER2, และ heterodimerization ของ HER2 กับ HER3 ที่ยังไม่มี ligand มาจับ. Trastuzumab จึงขัดขวางไม่ให้เกิด ligand-independent HER2 (และ HER3) signaling ได้. ในสัตว์ทดลอง, การใช้ combined anti-HER2 blockade ด้วย pertuzumab ร่วมกับ trastuzumab ให้ผลการรักษาที่เสริมฤทธิ์กัน (synergistic effect) ต่อ HER2-positive tumors.⁽⁵³⁾

Lapatinib เป็น tyrosine kinase inhibitor ที่มีฤทธิ์ต่อทั้ง HER1 และ HER2. Lapatinib มีประสิทธิภาพทางคลินิกและได้รับอนุญาตให้ใช้ร่วมกับ capecitabine สำหรับการรักษาผู้ป่วย HER2-positive

advanced breast cancer ที่โรคได้กำเริบหลังจากเคยใช้ตำรับยาที่มี anthracycline 1 ตัว, taxane 1 ตัว, และ trastuzumab มาแล้ว.⁽⁵⁴⁾

บทสรุป

ความก้าวหน้าในการศึกษาวิจัยโครงสร้างและการทำงานของ oncoproteins ในมะเร็งเต้านม ได้นำมาสู่การพัฒนา targeted therapy สำหรับมะเร็งเต้านม และเป็นการปูทางไปสู่ precision oncology เพื่อการรักษาที่สอดคล้องกับผู้ป่วยแต่ละคนยิ่งขึ้น.

เอกสารอ้างอิง References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Cancer Genome Atlas N. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61-70.
3. Ciriello G, Gatza ML, Beck AH, Wilkerson MD, Rhie SK, Pastore A, et al. Comprehensive Molecular Portraits of Invasive Lobular Breast Cancer. *Cell.* 2015;163(2):506-19.
4. Schwabe JW, Chapman L, Finch JT, Rhodes D, Neuhaus D. DNA recognition by the oestrogen receptor: from solution to the crystal. *Structure.* 1993;1(3):187-204.
5. Schwabe JW, Chapman L, Finch JT, Rhodes D. The crystal structure of the estrogen receptor DNA-binding domain bound to DNA: how receptors discriminate between their response elements. *Cell.* 1993;75(3):567-78.
6. Gangloff M, Ruff M, Eiler S, Duclaud S, Wurtz JM, Moras D. Crystal structure of a mutant hERalpha ligand-binding domain reveals key structural features for the mechanism of partial agonism. *The Journal of biological chemistry.* 2001;276(18):15059-65.
7. Shiau AK, Barstad D, Loria PM, Cheng L, Kushner PJ, Agard DA, et al. The structural basis of estrogen receptor/coactivator recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen. *Cell.* 1998;95(7):927-37.
8. Ghosh D, Griswold J, Erman M, Pangborn W. Structural basis for androgen specificity and oestrogen synthesis in human aromatase. *Nature.* 2009;457(7226):219-23.
9. Ghosh D, Lo J, Morton D, Valette D, Xi J, Griswold J, et al. Novel aromatase inhibitors by structure-guided design. *J Med Chem.* 2012;55(19):8464-76.
10. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine.* 2018;379(20):1926-36.
11. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *The New England journal of medicine.* 2019;381(4):307-16.
12. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(1):116-24.

13. Spring LM, Wander SA, Andre F, Moy B, Turner NC, Bardia A. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future. *Lancet*. 2020;395(10226):817-27.
14. Russo AA, Tong L, Lee JO, Jeffrey PD, Pavletich NP. Structural basis for inhibition of the cyclin-dependent kinase Cdk6 by the tumour suppressor p16INK4a. *Nature*. 1998;395(6699):237-43.
15. Schulze-Gahmen U, Kim SH. Structural basis for CDK6 activation by a virus-encoded cyclin. *Nat Struct Biol*. 2002;9(3):177-81.
16. Lu H, Schulze-Gahmen U. Toward understanding the structural basis of cyclin-dependent kinase 6 specific inhibition. *J Med Chem*. 2006;49(13):3826-31.
17. Chen P, Lee NV, Hu W, Xu M, Ferre RA, Lam H, et al. Spectrum and Degree of CDK Drug Interactions Predicts Clinical Performance. *Mol Cancer Ther*. 2016;15(10):2273-81.
18. Engelman JA, Luo J, Cantley LC. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nature reviews Genetics*. 2006;7(8):606-19.
19. Thorpe LM, Yuzugullu H, Zhao JJ. PI3K in cancer: divergent roles of isoforms, modes of activation and therapeutic targeting. *Nature reviews Cancer*. 2015;15(1):7-24.
20. Bachman KE, Argani P, Samuels Y, Silliman N, Ptak J, Szabo S, et al. The PIK3CA gene is mutated with high frequency in human breast cancers. *Cancer biology & therapy*. 2004;3(8):772-5.
21. Saal LH, Holm K, Maurer M, Memeo L, Su T, Wang X, et al. PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma. *Cancer research*. 2005;65(7):2554-9.
22. Karakas B, Bachman KE, Park BH. Mutation of the PIK3CA oncogene in human cancers. *British journal of cancer*. 2006;94(4):455-9.
23. Whitman M, Downes CP, Keeler M, Keller T, Cantley L. Type I phosphatidylinositol kinase makes a novel inositol phospholipid, phosphatidylinositol-3-phosphate. *Nature*. 1988;332(6165):644-6.
24. Auger KR, Serunian LA, Soltoff SP, Libby P, Cantley LC. PDGF-dependent tyrosine phosphorylation stimulates production of novel polyphosphoinositides in intact cells. *Cell*. 1989;57(1):167-75.
25. Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, Sabatini DM. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science*. 2005;307(5712):1098-101.
26. Jacinto E, Facchinetti V, Liu D, Soto N, Wei S, Jung SY, et al. SIN1/MIP1 maintains rictor-mTOR complex integrity and regulates Akt phosphorylation and substrate specificity. *Cell*. 2006;127(1):125-37.
27. Maehama T, Dixon JE. The tumor suppressor, PTEN/MMAC1, dephosphorylates the lipid second messenger, phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate. *The Journal of biological chemistry*. 1998;273(22):13375-8.
28. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019;380(20):1929-40.

29. Andre F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2021;32(2):208-17.
30. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;366(6):520-9.
31. Furet P, Guagnano V, Fairhurst RA, Imbach-Weese P, Bruce I, Knapp M, et al. Discovery of NVP-BYL7 19 a potent and selective phosphatidylinositol-3 kinase alpha inhibitor selected for clinical evaluation. *Bioorg Med Chem Lett*. 2013;23(13):3741-8.
32. Zhang X, Vadas O, Perisic O, Anderson KE, Clark J, Hawkins PT, et al. Structure of lipid kinase p110beta/p85beta elucidates an unusual SH2-domain-mediated inhibitory mechanism. *Molecular cell*. 2011;41(5):567-78.
33. Walker EH, Pacold ME, Perisic O, Stephens L, Hawkins PT, Wymann MP, et al. Structural determinants of phosphoinositide 3-kinase inhibition by wortmannin, LY294002, quercetin, myricetin, and staurosporine. *Molecular cell*. 2000;6(4):909-19.
34. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2001;2(2):127-37.
35. Garrett TP, McKern NM, Lou M, Elleman TC, Adams TE, Lovrecz GO, et al. Crystal structure of a truncated epidermal growth factor receptor extracellular domain bound to transforming growth factor alpha. *Cell*. 2002;110(6):763-73.
36. Ogiso H, Ishitani R, Nureki O, Fukai S, Yamanaka M, Kim JH, et al. Crystal structure of the complex of human epidermal growth factor and receptor extracellular domains. *Cell*. 2002;110(6):775-87.
37. Cho HS, Mason K, Ramyar KX, Stanley AM, Gabelli SB, Denney DW, Jr., et al. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature*. 2003;421(6924):756-60.
38. Garrett TP, McKern NM, Lou M, Elleman TC, Adams TE, Lovrecz GO, et al. The crystal structure of a truncated ErbB2 ectodomain reveals an active conformation, poised to interact with other ErbB receptors. *Molecular cell*. 2003;11(2):495-505.
39. Shi F, Telesco SE, Liu Y, Radhakrishnan R, Lemmon MA. ErbB3/HER3 intracellular domain is competent to bind ATP and catalyze autophosphorylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(17):7692-7.
40. Cho HS, Leahy DJ. Structure of the extracellular region of HER3 reveals an interdomain tether. *Science*. 2002;297(5585):1330-3.
41. Ferguson KM, Berger MB, Mendrola JM, Cho HS, Leahy DJ, Lemmon MA. EGF activates its receptor by removing interactions that autoinhibit ectodomain dimerization. *Molecular cell*. 2003;11(2):507-17.
42. Bouyain S, Longo PA, Li S, Ferguson KM, Leahy DJ. The extracellular region of ErbB4 adopts a tethered conformation in the absence of ligand. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(42):15024-9.
43. Lu C, Mi LZ, Grey MJ, Zhu J, Graef E, Yokoyama S, et al. Structural evidence for loose linkage between ligand binding and kinase activation in the epidermal growth factor receptor. *Mol Cell Biol*. 2010;30(22):5432-43.
44. Endres NF, Das R, Smith AW, Arkhipov A, Kovacs E, Huang Y, et al. Conformational coupling across the plasma membrane in activation of the EGF receptor. *Cell*. 2013;152(3):543-56.
45. Zhang X, Gureasko J, Shen K, Cole PA, Kuriyan J. An allosteric mechanism for activation of the kinase domain of epidermal growth factor receptor. *Cell*. 2006;125(6):1137-49.

46. Hao Y, Yu X, Bai Y, McBride HJ, Huang X. Cryo-EM Structure of HER2 - trastuzumab-pertuzumab complex. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216095.
47. Saphire EO, Parren PW, Pantophlet R, Zwick MB, Morris GM, Rudd PM, et al. Crystal structure of a neutralizing human IGG against HIV-1: a template for vaccine design. *Science*. 2001;293(5532):1155-9.
48. Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nature medicine*. 2000;6(4):443-6.
49. Molina MA, Codony-Servat J, Albanell J, Rojo F, Arribas J, Baselga J. Trastuzumab (herceptin), a humanized anti-Her2 receptor monoclonal antibody, inhibits basal and activated Her2 ectodomain cleavage in breast cancer cells. *Cancer research*. 2001;61(12):4744-9.
50. Yakes FM, Chinratanalab W, Ritter CA, King W, Seelig S, Arteaga CL. Herceptin-induced inhibition of phosphatidylinositol-3 kinase and Akt 1s required for antibody-mediated effects on p27, cyclin D1, and antitumor action. *Cancer research*. 2002;62(14):4132-41.
51. Ghosh R, Narasanna A, Wang SE, Liu S, Chakrabarty A, Balko JM, et al. Trastuzumab has preferential activity against breast cancers driven by HER2 homodimers. *Cancer research*. 2011;71(5):1871-82.
52. Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nature reviews Cancer*. 2009;9(7):463-75.
53. Scheuer W, Friess T, Burtscher H, Bossenmaier B, Endl J, Hasmann M. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer research*. 2009;69(24):9330-6.
54. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2006;355(26):2733-43.

บทที่ 3

องค์ความรู้เกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของจีโนมในมะเร็งเต้านม (Genomics of Breast Cancers)

เรวัต พันธุ์วิเชียร

มะเร็งเต้านม (breast cancer) เป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยที่สุดอันดับแรกในผู้หญิงทั่วโลก และเป็นสาเหตุอันดับแรกของการเสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งในผู้หญิงทั่วโลกด้วย.⁽¹⁾ ในประเทศไทย, มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยอันดับที่สาม และเป็นสาเหตุอันดับที่สามของการเสียชีวิตด้วยโรคมะเร็ง ในผู้ป่วยทั้งสองเพศรวมกัน, โดยอันดับแรกได้แก่มะเร็งตับ, อันดับสองได้แก่มะเร็งปอด.⁽²⁾ การเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมส่วนใหญ่เกิดมาจากการแพร่กระจายของโรคมะเร็ง (metastatic disease). ในระยะ 20 ปีที่ผ่านมา, ได้มีความก้าวหน้าอย่างสำคัญในเทคนิคที่ใช้ศึกษาอณูชีววิทยา (molecular biology techniques), เช่น microarrays, next-generation sequencing, และ whole-exome sequencing. ความก้าวหน้าเหล่านี้ได้ทำให้นักวิจัยมีความเข้าใจในชีววิทยาของเซลล์มะเร็งได้มากยิ่งขึ้น, สามารถค้นพบความผิดปกติที่ซับซ้อนของ cancer genome ได้ (เช่น gene mutation, copy number aberrations, methylation และ translocations), และทำให้สามารถค้นพบ biomarkers ที่เกี่ยวกับ signaling pathways อันมีผลทำให้สามารถพยากรณ์การดำเนินโรค และคาดการณ์ผลของการรักษาได้อย่างล่วงหน้าและแม่นยำมากขึ้น.⁽³⁾

ในปัจจุบัน มีตำรับยาหลายขนานมากขึ้นที่สามารถนำมาใช้ สำหรับรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ทั้งในโรคระยะแรกๆและ/หรือระยะแพร่กระจาย, ทำให้แพทย์ผู้ดูแลจำเป็นต้องมีความคุ้นเคยในข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับแบบแผนการแสดงออกยีน (gene expression patterns) และการเปลี่ยนแปลงของจีโนม (genome) ทั้งในก้อนมะเร็งต้นกำเนิด (primary tumors) และในก้อนมะเร็งเต้านมที่ได้แพร่กระจายออกไป (metastatic tumors) และจำเป็นต้องมีความคุ้นเคยในการนำมาประยุกต์ใช้สำหรับผู้ป่วย ทั้งในการสังเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการและการแปลผลของ biomarkers ที่เกี่ยวข้อง, และการเลือกยาที่เหมาะสมสอดคล้อง.⁽³⁾

ในเวชปฏิบัตินั้น โรคมะเร็งเต้านมจะถูกจัดแบ่งออกได้ตาม เกณฑ์ของพยาธิวิทยา (histopathological criteria: อันประกอบด้วย grade, tumor size, และ lymph node involvement); ข้อมูลเหล่านี้จะถูกนำมาเป็นส่วนหนึ่งของการจัดระยะขั้นของโรค [tumor, node, and metastasis (TNM) staging system]. ยิ่งกว่านั้น, การตรวจด้วยวิธี immunohistochemistry (IHC) เพื่อหา protein expression ของ nuclear hormone receptors [estrogen receptor (ER), และ progesterone receptor (PR)], และ human epithelial growth factor receptor2 (HER2) เพื่อแยกแยะว่ามะเร็งเต้านมนั้นอยู่ในกลุ่มย่อย (clinical subtype) ชนิดไหน จะถูกใช้เป็นแนวทางสำหรับการรักษามะเร็งเต้านมอย่างมุ่งเป้า (targeted therapy) ต่อไป.

ในปี ค.ศ. 2000-2001 Perou และคณะ ได้รายงานผลการวิจัยที่ใช้เทคนิค complementary DNA microarrays ซึ่งทำให้สามารถวิเคราะห์ gene expression ของหลายๆพัน genes ได้พร้อม ๆ กัน, จนสามารถสร้าง เค้าโครงหรือ ภาพรวม (molecular profile/portrait) ของ gene expression ของมะเร็งเต้านมแต่ละก้อนได้, ทำให้ได้รู้ว่า โรคมะเร็งเต้านม (breast cancer) เป็นโรคมะเร็งชนิดหนึ่งที่มีความหลากหลาย (heterogeneous disease) โดยประกอบด้วย กลุ่มย่อย ๆ หลายกลุ่ม ที่มีความแตกต่างกัน ทั้งใน

แบบแผนการแสดงออกของยีน, การดำเนินของโรค-พยากรณ์โรค (prognosis), และการตอบสนองต่อการรักษา (responses to therapies).^(4, 5) ในเวลาต่อ ๆ มา คณะวิจัยชุดนี้ ได้แสดงให้เห็นว่ามะเร็งเต้านมสามารถแบ่งตาม gene expression patterns ได้เป็น 6 intrinsic subtypes: luminal A, luminal B, normal breast-like, HER2 enriched, Basal-like, และ claudin-low.⁽⁴⁻⁷⁾

ในเวลาต่อมาความก้าวหน้าของเทคนิคการตรวจ DNA sequencing ที่กระทำบนหลายๆ ตำแหน่งไปพร้อม ๆ กัน (massively parallel sequencing/next generation sequencing) ทำให้ได้มีผลงานวิจัยที่นำเทคนิคนี้มาศึกษาในเนื้อเยื่อมะเร็งเต้านมจำนวนหลายๆ ร้อยชิ้น ซึ่งทำให้ได้มีฐานข้อมูลขนาดใหญ่ของ somatic mutations ที่ก่อให้เกิดมะเร็งเต้านม.⁽⁸⁻¹¹⁾ เมื่อข้อมูลเหล่านี้ได้ถูกนำมาวิเคราะห์ร่วมกับงานวิจัยที่ศึกษาหาความเชื่อมโยงระหว่าง gene copy number aberration (CNA) กับความแปรปรวนใน gene expression,⁽¹²⁾ ก็เริ่มทำให้เห็นภาพรวมที่สลับซับซ้อนของ somatic genetic events ที่มีบทบาทสำคัญในพยาธิกำเนิด (pathogenesis) ของมะเร็งเต้านม. ต่อมา The Cancer Genome Atlas (TCGA) Network ได้ใช้การค้นคว้าวิจัยแบบองค์รวมทั้งหมด (“omics” approach) มาศึกษาเพิ่มเติมมากขึ้น โดยได้สร้างฐานข้อมูลขนาดใหญ่ของ exome sequencing (>500 exome sequences) ร่วมกับการวิจัยใน mutation/copy number/mRNA ไปพร้อม ๆ กัน (triad), ร่วมกับการตรวจ microRNA expression, DNA methylation เพื่อศึกษา epigenetic regulation, และการตรวจ proteomic profiling ด้วย reverse phase protein arrays (RPPA).⁽¹³⁾ [exomes โดยปกติหมายถึง sequences ที่ครอบคลุม exons ทั้งหมดของ protein coding genes, และรวมถึง exons ของ nonprotein coding elements เช่น microRNA หรือ lncRNA]. การวิเคราะห์ genome ของ primary breast cancer อย่างละเอียดลึกซึ้งซึ่งได้แสดงให้เห็นการเปลี่ยนแปลงในระหว่างการพัฒนาการของโรคมะเร็ง (clonal evolution) และทำให้ได้ค้นพบประมาณ 100 genes ที่ก่อโรค (disease-causing genes) และเหตุการณ์ที่ต่อเนื่องตามมา (passenger events), ทั้งที่เกิดเนื่องจากขบวนการต่าง ๆ ที่ทำให้เกิด mutation,^(9, 13-17) ซึ่งครอบคลุมความสัมพันธ์ตามอายุ (age-related deterioration), ความบกพร่องของ homologous recombination⁽¹⁸⁾ และ การเกิด mutation โดยเอนไซม์ APOBEC (apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like).^(19, 20) ในฐานข้อมูลงานวิจัยที่ตีพิมพ์ไปแล้ว, พบว่า intrinsic subtype classification ของ breast cancer ให้ข้อมูลที่แสดงความเชื่อมโยงระหว่างอณูชีววิทยา (molecular biology) และพฤติกรรมของเซลล์มะเร็งใน subtypes ต่าง ๆ และยังให้ข้อมูลที่แม่นยำกว่า clinical and phenotypic classification.^(21, 22) ลักษณะเฉพาะของ intrinsic subtypes ได้แสดงไว้ใน ตารางที่ 1.^(13, 21, 23, 24)

ตารางที่ 1. ลักษณะเฉพาะของ intrinsic subtypes ในมะเร็งเต้านม (13, 21, 23, 24)

	Molecular subtypes				
Clinical criteria	Luminal A	Luminal B	HER2-enriched	Basal-like (or TNBC)	Claudin-low (or TNBC)
Histologic grade	Low	High	High	High	High
IHC markers	ER+; PR+; HER2-	ER+; PR+/-; HER2+/-	ER-; PR-; HER2+	ER-; PR-; HER2-	ER-; PR-; HER2-
Cytokeratins	CK8/18+	CK8/18+; EGFR+/-	CK5/6+/-; EGFR+/-;	CK5/6+; EGFR+; high VEGF expression	CK5/6+/-; EGFR+/-
Frequency	50–60%	10–20%	15-20%	10–20%	12–14%
Prognosis	Good	Intermediate/Poor	Poor	Poor	Poor
Genetic profile	ER-related genes and low proliferation [Low Ki67 (<14%)]	ER-related genes and High proliferation [High Ki67 (>14%)]	HER2-related genes and high proliferation	CKs, P-cadherin, CAV1/2, CD44, KIT	Low cell–cell junction genes (low expression of claudins) and high immune response genes
DNAd Mutations ⁽¹³⁾	PIK3CA (49%); TP53 (12%); MAP3K1 (14%); GATA (14%)	PIK3CA (32%); TP53 (32%); MAP3K1 (5%)	PIK3CA (42%); TP53 (75%); PIK3R1 (8%)	PIK3CA (7%); TP53 (84%)	No data
Protein expression ⁽¹³⁾	High estrogen signaling; High MYB; RPPA reactive subtypes	Less estrogen signaling; High FOXM1 and MYC; RPPA reactive subtypes	High protein and phosphoprotein expression of EGFR and HER2	High expression of DNA repair proteins, PTEN and INPP4B loss signature (pAKT)	No data
Targeted Treatment ⁽²⁴⁾	SERMs (tamoxifen) and AIs CDK4/6 inhibitors		HER2 target therapy	PARP-1 inhibitors (BRCA1/2 mutation)	—
New treatment targets on clinical trials	PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors, histone deacetylase inhibitors		PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors, neratinib, HSP90	EGFR inhibitor, PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors,	—

AI, hormonal aromatase inhibitor; CK, cytokines; EGFR, epidermal growth factor receptor; ER, estrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC immunohistochemistry; PARP-1, poly [ADP-ribose] polymerase 1; PR, progesterone receptor; SERMs, selective estrogen receptor modulators; TNBC, triple negative breast cancer; VEGF, vascular endothelial growth factor.

ในกรณีที่ไม่สามารถส่งตรวจ gene expression profile เพื่อหา intrinsic subtypes ได้, เราอาจทดแทนด้วย การตรวจ immunohistochemistry (IHC) เพื่อหา ER, PR, Ki-67 และ HER2, ร่วมกับการใช้ in situ hybridization of HER2 ในกรณีที่จำเป็น.⁽²⁵⁾ ต่อมาได้มีการเสนอว่า progesterone receptor (PR) expression ในระดับปานกลางหรือระดับสูง ที่พบร่วมกับ estrogen receptor (ER) สามารถถูกนำมาใช้เป็น ‘คำนิยามทดแทน’ (surrogate definition) ของมะเร็งเต้านมชนิด ‘Luminal A-like’ ได้; โดยเสนอแนะว่าใน ‘Luminal A-like’ subtype นั้น IHC ต้องพบ ER+/PR>20%/Ki-67<14%/HER2-.⁽²⁶⁾ การวัดระดับของ Ki-67 เพื่อใช้เป็นดัชนีของการแบ่งตัว (proliferation) มีความสำคัญในคำนิยามนี้ด้วย.⁽²⁵⁾ การใช้ markers ทั้ง PR และ Ki-67 จำเป็นต้องมีการควบคุมคุณภาพ (quality control); แต่การวัด Ki-67 ในปัจจุบันนี้ ยังไม่ได้เป็นมาตรฐานเดียวกันในระหว่างห้องปฏิบัติการต่าง ๆ.^(27, 28) รายละเอียดของการใช้ clinicopathological

surrogate definition, ซึ่งก็คือการตรวจทางพยาธิคลินิกที่ให้ความหมายเช่นเดียวกับ intrinsic subtypes นั้น , ได้แสดงไว้ใน ตารางที่ 2.⁽²⁹⁾

ตารางที่ 2. Intrinsic subtypes และ clinicopathologic surrogate definition.⁽²⁹⁾

Intrinsic subtype	Clinicopathologic surrogate definition
Luminal A	'Luminal A-like' all of: ER and PR positive (PR cut-point of $\geq 20\%$), HER2 negative, Ki-67 'low' (<14%) Recurrence risk 'low' based on multi-gene-expression assay (if available)
Luminal B	'Luminal B-like (HER2 negative)' ER positive HER2 negative and at least one of: Ki-67 'high' (>14%) PR 'negative or low' (PR cut-point of <20%) Recurrence risk 'high' based on multi-gene-expression assay (if available) 'Luminal B-like (HER2 positive)' ER positive HER2 over-expressed or amplified Any Ki-67 Any PR
HER2 enriched (HER2 Overexpression)	'HER2 positive (non-luminal)' HER2 over-expressed or amplified ER and PR absent
'Basal-like'	'Triple negative (ductal)' ER and PR absent HER2 negative (80% overlap between 'triple-negative' and intrinsic 'basal-like' subtype)
(ER=estrogen receptor, PR= progesterone receptor, HER2= human epithelial growth factor receptor2)	

ยิ่งกว่านั้น, ในกรณีมะเร็งเต้านมที่ถูกเรียกว่า “triple-negative breast cancer (TNBC)”- กล่าวคือตรวจไม่พบ protein expression ของ nuclear hormone receptors [estrogen receptor (ER), และ progesterone receptor (PR)], และ human epithelial growth factor receptor2 (HER2)-ก็ยังสามารถถูกแบ่งย่อยออกได้อีกโดยใช้ genomic alterations, gene expression profiles, histology, และ immune markers.⁽³⁰⁻³⁵⁾ โดยในปี ค.ศ. 2011, Lehmann และคณะ ได้ศึกษา gene expression profiles ใน TNBC และพบว่า TNBC สามารถถูกแบ่งออกได้เป็น 6 subtypes: Basal-like 1 (BL1), Basal-like 2 (BL2), Immunomodulatory (IM), Mesenchymal-like (M), Mesenchymal stem-like (MSL), และ Luminal androgen receptor (LAR).⁽³¹⁾ ต่อมาในปี ค.ศ. 2016, Lehmann และคณะ ได้รายงานผลการวิจัยที่ใช้ histopathological quantification และ laser-capture microdissection แล้วค้นพบว่า transcripts ใน immunomodulatory (IM) และ mesenchymal stem-like (MSL) subtypes ที่ได้ค้นพบมาก่อนนั้น เป็น

ผลมาจาก infiltrating lymphocytes และ tumor-associated stromal cells, ตามลำดับ. ดังนั้น, Lehmann และคณะ จึงได้ปรับปรุงเปลี่ยน TNBC molecular subtypes จาก 6 (TNBCtype) เป็น 4 (TNBCtype-4) tumor-specific subtypes (BL1, BL2, M และ LAR) และได้แสดงให้เห็นว่า 4 subtypes เหล่านี้มีความแตกต่างกันใน diagnosis age, grade, local และ distant disease progression และ histopathology.⁽³²⁾ ความรู้ใหม่ๆเหล่านี้ได้ทำให้มีความเข้าใจโรคมะเร็ง triple-negative breast cancer มากยิ่งขึ้น และมีคุณค่าทั้งด้านการพยากรณ์โรคและการทำนายผลการรักษา (prognostic และ predictive value).⁽³⁵⁻³⁸⁾

ในความรู้ดังกล่าวมาแล้ว ที่สำคัญอย่างยิ่งคือความรู้เกี่ยวกับ tumor genomic alterations และ gene expression profiles ที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนมาตรฐานการดูแลในโรคมะเร็งเต้านมระยะแรก. ชุดตรวจ genomic assays ที่มีจำหน่ายและสามารถนำมาใช้ตรวจหา gene-expression profiles ได้แก่ MammaPrint (Agendia, Amsterdam, the Netherlands),⁽³⁹⁾ Oncotype DX (Genomic Health, Redwood City, CA),⁽⁴⁰⁾ Breast Cancer Index (Biotheranostics, San Diego, CA),⁽⁴¹⁾ EndoPredict (Myriad Genetics, Salt Lake City, UT),⁽⁴²⁾ Predictor Analysis of Microarray 50 (PAM50) (NanoStringTechnologies, Seattle, WA).⁽⁴³⁾ ชุดตรวจ gene expression profile assays เหล่านี้ (ดังแสดงใน ตารางที่ 3.) ช่วยให้ทำนาย recurrence risk ได้มากกว่าที่ลักษณะทางคลินิกและพยาธิวิทยาสามารถทำนายได้ และช่วยให้สามารถปรับ adjuvant therapy สำหรับโรคมะเร็งเต้านมชนิด HR-positive/HER2-Negative ที่อยู่ในระยะขั้นแรก ได้ละเอียดครบถ้วนยิ่งขึ้น.⁽⁴⁴⁾

ตารางที่ 3. Gene Expression Signature assays ที่สามารถนำมาใช้สำหรับการตัดสินใจในการรักษา มะเร็งเต้านมชนิด HR-positive/HER2-Negative ระยะแรกๆ (early stage HR-positive/HER2-Negative breast cancers)⁽³⁹⁻⁴⁴⁾

Signature (Reference)	Number of genes	Target Patient Cohort/Clinical application	Risk category
MammaPrint ⁽³⁹⁾	70	Stage I or II, lymph-node-negative or lymph-node-positive, ER+ or ER- Estimates 10-year metastasis-free survival	poor-prognosis and good-prognosis
OncotypeDX ⁽⁴⁰⁾	21	Stage I or II, lymph-node-negative, ER+, treated with tamoxifen Estimates rates of distant recurrence at 10 years	Low, intermediate and high risk
Breast Cancer Index ⁽⁴¹⁾	5 and 2 genes ratio	Stage I, II, and III, lymph-node-negative, ER+, treated with tamoxifen Estimates metastatic risk and efficacy of prolonged hormonal therapy	Low and high risk
EndoPredict ⁽⁴²⁾	11	Stage I or II, lymph-node-negative or lymph-node-positive, ER+ and HER2-negative, treated with hormonal therapy only Predicts local and metastatic relapse during hormonal therapy	Low and high risk
PAM50 ⁽⁴³⁾	50	Stage I or II, lymph-node-negative or lymph-node-positive, ER+, treated by hormonal therapy Predicts 10-year metastasis-free survival	Low, intermediate and high risk

ในขณะที่การตรวจ gene-expression profiling ให้ประโยชน์อย่างชัดเจนในการพยากรณ์โรค เพื่อใช้เป็นแนวทางสำหรับการดูแลรักษา มะเร็งเต้านมระยะแรกๆ (early-stage breast cancer), บทบาทการตรวจหา tumor genomics ใน มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (metastatic breast cancer, mBC) ก็ได้พัฒนาไปอย่างรวดเร็ว. ความสำเร็จในช่วงเวลาใกล้ๆนี้ของ PARP inhibitors ในการรักษา มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มี deleterious germline BRCA1/2-mutation, และ phosphoinositide 3-kinase (PI3K)

inhibitor ในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มี PIK3CA-mutated hormone receptor (HR)-positive ได้แสดงให้เห็นบทบาทของ genomic testing เพื่อใช้เป็นแนวทางในการดูแลมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย.^(37, 38, 45) ยิ่งกว่านั้น, มีหลักฐานการวิจัยมากขึ้นที่ชี้ให้เห็นความสำคัญของ tumor genomics ในการตอบสนองและการต่อการรักษาด้วย.^(46, 47)

Genomic Landscape ของ Metastatic Breast Cancer (mBC)

ความก้าวหน้าของเทคโนโลยี next-generation sequencing ทำให้นักวิจัยสามารถมุ่งศึกษาหา ลักษณะของ genomic alterations ที่เกิดใน metastatic breast cancer tumors (mBC) ได้. เป็นที่ยอมรับกันว่าการเปลี่ยนแปลงด้าน molecular changes สามารถเกิดขึ้นได้ตลอดในระหว่างการดำเนินโรค. พบว่ามีความแตกต่างในสถานะของ ER, PR และ HER2 receptors ที่เกิดขึ้นหลังจากได้รับ neoadjuvant chemotherapy⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾ และมีความแตกต่างเช่นนี้ในระหว่างคู่ของ primary และ metastatic lesions ด้วย,⁽⁵¹⁻⁵³⁾ โดยมีอัตราความแตกต่าง (discordance rates) อยู่ที่ 10% ถึง 30%.⁽⁵²⁾ ความแตกต่างของ gene expression ระหว่าง primary และ metastatic tumors ก็ได้รับการยืนยันด้วยการวิจัยที่ใช้ Predictor Analysis of Microarray 50 assay (PAM50), โดยพบ discordance rate อยู่ที่ 36.9%.⁽⁵³⁾ ในทำนองเดียวกัน, genomic alterations ใน metastatic breast cancer และใน early-stage breast cancer ก็มีความแตกต่างกัน, ซึ่งความแตกต่างนั้นครอบคลุมการเกิดขึ้นของ driver genomic alterations ที่ไม่พบใน primary disease อันอาจใช้เป็น potential treatment targets ได้.⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾ **ตารางที่ 4.** สรุปความถี่ของ oncogenic driver genes ที่พบบ่อย ๆ ใน primary early-stage breast cancer จากงานวิจัยที่ทำโดย The Cancer Genome Atlas⁽¹³⁾ เปรียบเทียบกับใน metastatic breast cancer จากการศึกษาวิจัยต่าง ๆ.^(55, 57) **ตารางที่ 4.** สะท้อนให้เห็นว่าในบรรดา breast cancer subtypes ที่ต่างกันนั้น ก็ยังมี genomic pathway alterations ที่ถูกใช้ร่วมกันด้วย. ต่อไปจะบรรยายถึงความถี่ของ genomic mutations ใน metastatic breast cancer ที่แบ่งตาม clinical subtypes.

ตารางที่ 4. ความถี่ของ common oncogenic driver genes ที่พบใน primary และ metastatic breast cancers^(13, 55, 57)

Gene	Primary			Metastatic					
	The Cancer Genome Atlas ⁽¹³⁾			Razavi et al. ⁽⁵⁵⁾			Angus et al. ⁽⁵⁷⁾		
	ER+ /HER2- (n = 330)	ER- /HER2+ (n = 75)	TNBC (n = 86)	ER+ /HER2- (n = 679)	HER2+ (n = 145)	TNBC (n = 81)	ER+ /HER2- (n = 279)	HER2+ (n = 77)	TNBC (n = 58)
PIK3CA	43.9	30.7	10.5	38.6	37.9	13.6	45.9	45.5	19.0
TP53	20.6	54.7	79.1	29.7	55.2	90.1	31.5	58.4	79.3
GATA3	13.6	10.7	0.0	18.7	11.0	0.0	13.6	10.4	5.2
CDH1	9.1	2.7	1.2	18.3	11.7	1.2	12.2	3.9	8.6
ESR1	-	-	-	17.4	6.9	0.0	19.0	13.0	0.0
KMT2C	-	-	-	10.9	5.5	2.5	10.8	11.7	10.3
MAP3K1	10.9	2.7	0.0	9.1	2.8	0.0	7.9	7.8	1.7
ARID1A	-	-	-	7.8	2.8	7.4	8.2	9.1	5.2
AKT1Anastrozole	3.3	1.3	1.2	7.1	0.0	2.5	7.2	3.9	1.7
PTEN	4.8	0.0	1.2	7.1	3.4	11.1	14.0	5.2	13.8
ERBB2 ^a	-	-	-	6.3	6.9	0.0	5.4	6.5	5.2
TBX3	3.3	0.0	1.2	6.2	4.1	0.0	7.5	2.6	0.0
FOXA1	-	-	-	5.6	5.5	0.0	6.1	7.8	3.5
NCOR1	3.9	1.3	1.2	5.3	2.8	4.9	6.1	6.5	6.9
NF1	3.3	1.3	2.3	5.2	11.0	6.2	11.1	9.1	8.6
MAP2K4	5.8	1.3	1.2	4.3	2.1	0.0	7.9	10.4	1.7
BRCABcCyCo	-	-	-	4.0	3.4	2.5	6.1	10.4	3.5
ATM	-	-	-	3.7	4.8	3.7	6.1	6.5	3.5
CBFB	2.1	0.0	1.2	3.5	0.7	1.2	2.9	1.3	0.0
RUNX1	4.5	1.3	0.0	3.5	5.5	2.5	1.8	0.0	1.7
RB1	0.9	1.3	4.7	3.4	0.0	11.1	3.6	3.9	8.6
BRCA1	-	-	-	2.5	2.1	3.7	2.2	6.5	1.7
SF3B1	2.1	1.3	0.0	2.5	0.7	1.2	-	-	-
CTCF	3.3	1.3	1.2	2.4	0.0	0.0	-	-	-
PTPRD	2.4	2.7	2.3	1.9	4.1	4.9	-	-	-
CDKN1B	1.5	0.0	0.0	1.5	0.7	1.2	4.3	0.0	6.9
CHEK2	-	-	-	1.5	2.8	1.2	-	-	-
PALB2	-	-	-	1.3	0.7	2.5	-	-	-
GPS2	1.2	1.3	1.2	1.2	0.0	0.0	2.2	2.6	0.0
PIK3R1	2.7	5.3	1.2	1.2	2.8	7.4	-	-	-
NTRK1	-	-	-	0.9	0.7	1.2	-	-	-

NOTE. Data are presented as percentages.

Abbreviations: ER, estrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; TNBC, triple-negative breast cancer.

^aMutation only, excluding amplification.

Genomic Alterations ใน Metastatic HR-Positive Breast Cancer (HR-positive mBC)

Overexpression ของ estrogen receptor และ การกระตุ้น downstream signaling pathway ที่สืบเนื่อง เป็นลักษณะประจำตัวของ hormone receptor (HR)-positive breast cancer. การใช้ยาที่ออกฤทธิ์ต้าน estrogen (antiestrogen therapy) ในแบบใช้ยาขนานเดียวหรือ หลายขนานร่วมกัน ยังเป็นมาตรฐานของการรักษาชุดแรก (first-line setting) สำหรับ HR-positive mBC. HR-positive breast cancers ในขั้นระยะแพร่กระจาย (metastatic disease) มี mutation ของ estrogen receptor 1 gene,

ESR1, เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน คือพบได้ประมาณ 20% ในมะเร็งระยะแพร่กระจาย แต่พบได้น้อยกว่า 5% ในมะเร็งระยะแรก.^(47, 57) ESR1 gene มีรหัสสำหรับผลิต estrogen receptor, และ mutation ที่ตำแหน่ง ligand-binding domain ของ estrogen receptor มีผลทำให้ mutant estrogen receptor สามารถทำงานได้เองโดยไม่ต้องอาศัยการกระตุ้นด้วย estrogen จึงทำให้กระตุ้น downstream signaling ได้ตลอดเวลา, ซึ่งนำมาสู่การติด ต่อการรักษาด้วย endocrine-based therapies.⁽⁴⁶⁾ PIK3CA mutations, มีผลให้เกิดการกระตุ้น PI3K/AKT pathway, นำมาสู่ความผิดปกติในการควบคุม cellular functions.⁽⁵⁸⁾ PIK3CA mutations ถูกพบได้ทั้งใน primary และ metastatic lesions ในความถี่ที่ใกล้เคียงกัน และถูกพบได้ในทุก subtypes ในความถี่ที่แตกต่างกันไป.^(13, 55, 57) การค้นพบว่า PIK3CA mutation ใน primary และ metastatic lesions เกิดขึ้นในความถี่ที่ใกล้เคียงกัน สอดคล้องกับบทบาทของ PIK3CA ในฐานะที่เป็น oncogenic driver gene อันหนึ่ง ในการทำให้เกิด malignant transformation จึงถูกพบได้ตั้งแต่ใน primary tumors. PIK3CA mutation ถูกพบได้ใน subtypes ต่าง ๆ ของมะเร็งเต้านม ในความถี่ที่แตกต่างกันไป, โดยใน HR-positive breast cancer มีความถี่สูงสุด อยู่ที่ 40% ของ tumors ทั้งในโรครยะแรกๆ และระยะแพร่กระจาย.^(13, 55, 57) ยิ่งกว่านั้น, AKT1 และ PTEN ซึ่งอยู่ใน PI3K/AKT pathway ก็มี mutations ที่พบได้ใน HR-positive mBC ด้วย. เช่นเดียวกับ PIK3CA, mutations เหล่านี้ถูกพบได้บ่อยสูงสุดใน HR-positive mBC. แต่ที่ไม่เหมือน PIK3CA mutation ก็คือ AKT1 และ PTEN mutations ถูกพบได้บ่อย ๆ ในมะเร็งระยะแพร่กระจายทุก subtypes, บ่งชี้ว่า mutations เหล่านี้อาจได้เกิดขึ้นมาโดยขบวนการรักษาและขบวนการลุกลามของโรค. สำหรับ genomic alterations อื่น ๆ ที่พบได้บ่อยใน HR-positive breast cancer เช่น CDH1, GATA3, KMT2C, MAP3K1, MAP2K4, NF1, และ ERBB2, ก็ถูกพิจารณาว่ามีส่วนร่วมในฐานะเป็น potential driver mutations, เป็นกลไกของการติด ต่อการรักษา หรือ เป็นตัวบ่งชี้พยากรณ์โรค (prognostic markers).⁽⁵⁹⁻⁶²⁾ เนื่องจาก mutations เหล่านี้พบได้มากขึ้นในมะเร็งระยะแพร่กระจาย, มันจึงอาจถูกนำมาใช้เป็นโอกาสในการพัฒนา targeted therapy รุ่นใหม่ๆ สำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้. Mutations ของ ERBB2 gene, ซึ่งมีรหัสสำหรับผลิต HER2 protein, ก็ถูกพบได้มากขึ้นใน metastatic HR-positive breast cancer เมื่อเทียบกับ early-stage disease.^(55, 57) ทำนองเดียวกัน, NF1 loss-of-function mutations, มีผลกระตุ้น mitogen-activated protein kinase pathway activity และนำมาสู่การติด ต่อการรักษา,⁽⁶³⁾ ก็ถูกพบได้บ่อยใน mBCs.^(13, 55, 57) สำหรับ TP53 mutations นั้น ก็ถูกพบได้ใน HR-positive breast cancer แต่พบได้ในความถี่ที่น้อยกว่าที่พบใน subtypes อื่น ๆ พบได้ประมาณ 20% ใน early-stage disease และ 30% ใน metastatic disease.^(13, 55, 57)

Genomic Alterations ใน Metastatic HER2-Positive Breast Cancer (HER2-positive mBC)

HER2 protein ถูกผลิตโดย ERBB2 gene, และ ERBB2 amplification เป็นลักษณะประจำตัวของ HER2-positive breast cancer. ความสำคัญของ ERBB2 amplification เป็นที่ยอมรับกันอย่างดีแล้ว และสามารถใช้เป็น predictive biomarker เพื่อทำนายประโยชน์จากการรักษาด้วย HER2-directed therapies ในมะเร็งเต้านมระยะแรกๆ (early stage) และระยะแพร่กระจาย (mBC) ด้วย. นอกเหนือจาก ERBB2 amplification ที่กล่าวมาแล้ว, ERBB2 hotspot mutations ก็เกิดขึ้นได้ด้วย. Activating ERBB2 mutations สามารถเกิดการกระตุ้น mitogen-activated protein kinase pathway อันมีผลทำให้เกิด cell growth และ differentiation ที่ผิดปกติแปรปรวนไป.⁽⁶⁴⁾ การนำข้อมูล ERBB2 hotspot mutations มาใช้ในการการดูแลผู้ป่วยนั้น ยังต้องรอให้มีการศึกษาเพิ่มเติม, โดยเฉพาะเมื่อการวิจัยเร็วๆ นี้บ่งชี้ว่า ERBB2 hotspot mutations พบได้มากขึ้นในมะเร็งระยะแพร่กระจาย เมื่อเทียบกับมะเร็งระยะแรกๆ.⁽⁶⁵⁾ มีการวิจัยที่

แสดงให้เห็นว่าประมาณ 50% ของ HER2-positive breast cancer ก็มี expression ของ hormone receptors (ER, PR) ด้วยในระดับต่าง ๆ กัน, จึงเป็นไปได้ว่ากลุ่มผู้ป่วย HR-Positive Breast Cancer และกลุ่มผู้ป่วย HER2-Positive Breast Cancer มี genomic alterations ที่ถูกใช้ร่วมกัน, มีพยาธิกำเนิดร่วมกัน.⁽⁶⁶⁾ ดังจะเห็นได้จากการที่พบว่าความถี่ของ ERBB2, NF1, ESR1, PI3KCA, GATA3, และ ATM mutations มีความใกล้เคียงกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม และเพิ่มมากขึ้นใน มะเร็งระยะแพร่กระจาย เมื่อเทียบกับ มะเร็งระยะแรกๆ.^(13, 55, 57) TP53 mutations ถูกพบได้ใน HER2-positive breast cancer ที่ประมาณ 55% ทั้งใน early-stage และ ใน metastatic disease.^(13, 55, 57) การแพร่กระจายไปที่สมอง (brain metastasis) ยังคงเป็นปัญหาสำคัญของผู้ป่วยที่มี HER2-positive mBC. มีการศึกษาพบว่า HER2-positive mBC brain metastases มี mutations ที่แตกต่างไปจาก primary tumor. Mutations เหล่านี้ที่สำคัญ ได้แก่ BRAF, FGFR2, EGFR, และ KIT.^(67, 68) Mutations เหล่านี้มีโอกาสถูกใช้เพื่อพัฒนาเป็น therapeutic targets อันใหม่ ๆ สำหรับรักษา brain metastasis ใน HER2-positive mBC.

Genomic Alterations ใน Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (Metastatic TNBC)

Triple-negative breast cancer (TNBC), เป็น breast cancer subtype ที่มีลักษณะประจำตัวคือการไม่มี expression ของ estrogen receptor, progesterone receptor, และ HER2 expression, เป็น subtype ที่มีพยากรณ์โรคแยกว่า subtypes อื่น ๆ. แม้ว่าจะได้มีการอนุมัติเมื่อเร็ว ๆ นี้ให้ใช้ immune checkpoint blockade ใน metastatic TNBC, การดื้อยาก็เกิดขึ้นอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้, และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่ดี.⁽³⁶⁾ การวิจัยที่ใช้ genomic profiling ใน TNBC ได้แสดงให้เห็นว่ามี genetic alterations หลายอย่างที่เกิดขึ้นใน TNBC ในความถี่ที่สูงกว่าใน subtypes อื่น ๆ. TP53 tumor suppressor gene mutations ถูกพบได้ในมากกว่า 50% ของ metastatic TNBC tumors และอาจสูงไปถึง 90% ในบางรายงาน.⁽⁵⁵⁾ TP53 mutations ถูกพบได้บ่อยใน early-stage TNBC ด้วย, พบประมาณ 70% ถึง 80%.^(13, 57) Targeted therapy ที่สามารถฟื้นฟู ให้ TP53 protein กลับมาทำงานได้เป็นปกติ ยังเป็นความต้องการอันหนึ่งที่สำคัญอย่างยิ่งแต่ยังไม่สำเร็จ. นอกเหนือไปจาก TP53 mutations ที่กล่าวมาแล้ว, mutations อื่น ๆ ที่พบได้ใน metastatic TNBC ได้แก่ PIK3CA, RB1, และ PTEN แต่พบในความถี่ที่น้อยกว่าของ TP53 อย่างมาก.^(13, 55, 57)

Homologous recombination system ได้รับความสนใจในฐานะที่มีศักยภาพถูกใช้ เป็น therapeutic target อันหนึ่งใน TNBC. Homologous recombination มีความสำคัญอย่างมากในการแก้ไข DNA double-strand breaks ให้เป็นปกติ เพื่อให้ DNA ดำรงสภาพเดิมไว้ได้. Germline mutations ของ BRCA1/2, ซึ่งทำให้เกิด homologous recombination deficiency (HRD), ถูกพบได้ใน 10% ถึง 20% ของ TNBC, และ somatic mutations ของ BRCA1/2 ถูกพบได้ใน 3% ถึง 5% of TNBC.⁽⁶⁹⁾ ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันว่า BRCA1/2 wild-type tumors สามารถแสดง HRD ได้ โดยเป็นผลเนื่องจากมี genetic หรือ epigenetic mutations อื่น ๆ ใน homologous recombination machinery, จึงเรียกว่ามี BRCAness.⁽⁷⁰⁾ มี somatic mutations หลายอันที่สามารถทำให้เกิด HRD ได้, เช่น BRCA1/2, RAD51, PALB2, ATR, CHK1, WEE1, และ PLK1.⁽⁷⁰⁻⁷²⁾ โดย mutations เหล่านี้ถูกพบได้ใน mBC ทุก subtypes แต่ในความถี่ที่ ต่ำ ๆ.

Microsatellite Instability และ Tumor Mutational Burden

นอกเหนือจาก genomic alterations ต่าง ๆ ที่กล่าวมาแล้ว, การตรวจค้นหา tumor microsatellite instability (MSI) อันเกิดขึ้นจากความบกพร่องใน DNA mismatch repair ก็ได้ถูกนำมาใช้เป็นมาตรฐานการดูแลผู้ป่วย metastatic solid tumors. ผู้ป่วยที่ก้อนมะเร็งมี MSI ก็เป็นผู้ป่วยที่เหมาะสมกับการรักษาด้วย immune checkpoint inhibitor, เช่น pembrolizumab.⁽⁷³⁾ การตรวจทางคลินิก เพื่อค้นหา MSI ประกอบด้วย การตรวจโดย immunohistochemistry และ polymerase chain reaction สำหรับ 4 proteins ของ mismatch repair pathway: MSH2, MSH6, MLH1, and PMS2. MSI ได้รับยืนยันว่ามีอยู่จริงในมะเร็งเต้านม แต่ในความถี่ที่น้อยกว่าในมะเร็งชนิดอื่น ๆ. มีอยู่หนึ่งงานวิจัยที่ได้รายงานว่าจะสามารถตรวจพบ MSI ได้ใน 0.9% ของ primary TNBC.⁽⁷⁴⁾ ในอีกหนึ่งงานวิจัยที่ศึกษาชิ้นเนื้อมะเร็งของกลุ่มผู้ป่วยใน The Cancer Genome Atlas Network พบว่ามี MSI ใน 1.53% ของ breast cancer ทุก subtypes.⁽⁷⁵⁾

นอกเหนือจาก MSI ที่กล่าวมาแล้ว, tumor mutational burden (TMB), ซึ่งวัดจำนวนทั้งหมดของ somatic coding mutations ที่เกิดขึ้นในมะเร็งแต่ละก้อน, ก็กำลังอยู่ในช่วงพัฒนาเพื่อใช้เป็น predictive biomarker สำหรับการรักษามะเร็งด้วย immune checkpoint inhibitor.^(76, 77) TMB ถูกวัดและนำเสนอเป็น จำนวนของ mutations ที่เกิดขึ้นใน 1,000,000 bases (megabase) ของ DNA. การมี TMB ที่เพิ่มมากขึ้นนั้น โดยทฤษฎี ก็น่าจะเป็นผลให้เกิดมี tumor-specific mutant epitopes ที่มากขึ้น จนถูกรับรู้ได้ด้วย ระบบภูมิคุ้มกัน (immune system). งานวิจัยที่ศึกษาระดับของ TMB ระหว่าง primary และ metastatic breast cancers ก็ยังให้ผลที่มีความขัดแย้งกัน. มีหนึ่งงานวิจัยรายงานไว้ใน กลุ่ม HR-positive breast cancer มี TMB เพิ่มขึ้นได้บ้างใน mBC เมื่อเทียบกับ primary tumors, แต่ไม่พบความแตกต่างเช่นนี้ใน subtypes อื่น ๆ.⁽⁵⁵⁾ ในขณะที่อีกหนึ่งงานวิจัยรายงานไว้ในกลุ่ม HR-positive breast cancer และกลุ่ม TNBC มี TMB เพิ่มมากขึ้นใน mBC เมื่อเทียบกับ early-stage disease.⁽⁵⁶⁾ การศึกษาเกี่ยวกับ TMB ยังอยู่ในระยะค้นคว้าวิจัย ยังไม่ได้ถูกนำมาใช้เป็นประจำในเวชปฏิบัติ. ในผู้ป่วยแต่ละคนนั้น tumor genome อาจไม่คงที่ มีความเปลี่ยนแปลงไม่เหมือนกัน (genomic discrepancies/genomic evolution) ในระหว่าง primary และ metastatic tumors,^(57, 78, 79) ในระหว่าง primary tumor และ brain metastases,^(67, 68, 80) ในระหว่างก่อนและหลังจากการติดต่อ การรักษา, และแม้แต่ภายในก้อนมะเร็งเดียวกัน.⁽⁸¹⁾

การมี genomic evolution ตามที่กล่าวมา ส่วนหนึ่งอาจเป็นผลมาจาก การรักษาที่ได้กลายเป็นแรงกดดันให้มีการคัดเลือก tumor clones ที่ทนทาน ต่อดังกล่าวการรักษา เพื่อให้เซลล์มะเร็งเหล่านั้นอยู่รอดต่อไปได้. การตรวจ genomic testing เป็นระยะ ๆ อาจเหมาะสมในบางสถานการณ์, เช่นที่เวลามีโรคกำเริบ ในขณะที่ได้รับการรักษาบางอย่าง. ยิ่งกว่านั้น, การวิจัยขนาดใหญ่ที่กล่าวมาแล้ว ใช้ผู้ป่วยจำนวนมากเพื่อค้นหา genomic incidence สามารถให้ภาพรวมได้, แต่การวิจัยเหล่านี้มีความแตกต่างกันในชนิดของการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ, ตำแหน่งและเวลาที่ทำ biopsies, และ sequencing methods. การมีข้อมูลปัจจุบันที่เกี่ยวกับ somatic mutation data ของ mBC ในผู้ป่วยแต่ละคน สามารถใช้เป็นแนวทางในการเลือก targeted therapy บางอัน, เช่น PI3K inhibitors, และยังสามารถช่วยบ่งบอกกลไกของการดื้อยาได้. สุดท้าย, ข้อมูลที่เกี่ยวกับ tumor genomic alterations ของผู้ป่วยแต่ละคน ยังให้โอกาสผู้ป่วยในการเข้าร่วมใน molecular- และ genetic-driven clinical trials เช่น, งานวิจัยระดับคลินิกที่เกี่ยวกับ ESR1-mutated breast cancer.⁽⁸²⁻⁸⁴⁾

การส่งตรวจเพื่อค้นหา Genomic Alterations

การใช้ Tumor Tissue Testing

การตรวจ sequencing เพื่อค้นหา germline mutations สามารถใช้เนื้อเยื่อปกติที่ยังไม่เป็นโรครได้, แต่การค้นหา somatic mutation ต้องใช้เนื้อเยื่อมะเร็งเท่านั้น. ความก้าวหน้าในเทคโนโลยีของ next generation sequencing (NGS) ทำให้สามารถทำการตรวจ sequencing ของ genes จำนวนมาก ๆ ได้ อย่างถูกต้องแม่นยำ ในเวลาไม่นาน. มี NGS platforms อยู่หลายแบบ สำหรับวัตถุประสงค์ที่ต่างกัน, เช่น whole-genome และ whole-exome sequencing, targeted genome profiling, transcriptome/RNA sequencing, และอื่น ๆ . ในปัจจุบัน, การตรวจ tumor genomic mutations ด้วย NGS เป็นการตรวจที่ ทำกันอยู่บ่อย ๆ. การตรวจ NGS ที่ทำบ่อยที่สุดเพื่อใช้ประกอบการดูแลผู้ป่วย คือ targeted genome profiling, ซึ่งเป็นการ sequencing เฉพาะกลุ่ม ของ oncogenes ที่สนใจ, โดยเฉพาะ oncogenes ที่มี targeted therapies มารองรับ. ในปัจจุบันมีบริษัทเอกชนและสถาบันการศึกษาหลายแห่งให้บริการตรวจ oncogenic panel NGS testing. ตัวอย่างของแหล่งที่ให้บริการตรวจ oncogene sequencing เช่น Foundation One (Foundation Medicine, Cambridge, MA), OncoPrint (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA), CANCERPLEX (KEW, Cambridge, MA), Caris Molecular Intelligence (Caris Life Science, Irving, TX), Tempus (Tempus Labs, Chicago, IL), MSK-IMPACT (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY), และ OmniSeq Advance (Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY). ในปัจจุบัน MSK-IMPACT และ FoundationOne assays ได้รับการรับรองจาก คณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (FDA), และ Caris assay นั้น FDA ได้จัดให้เป็น Breakthrough Device. Oncogenes ที่ถูกตรวจโดยชุดตรวจต่าง ๆ เหล่านั้น อาจเป็น oncogenes ที่พบเฉพาะในมะเร็งจากบาง ตำแหน่ง (disease site specific) เช่นพบได้เฉพาะในมะเร็งเต้านมแต่ไม่พบในมะเร็งชนิดอื่นเลย หรือพบได้ ทั่วไปในมะเร็งหลายชนิด. จำนวนของ genes ในแต่ละ assay อาจไม่เท่ากัน อาจมีตั้งแต่ 20 ไปจนมากกว่า 400. MSI และ TMB testing ก็มักถูกรวมอยู่ใน NGS oncogene panels. ขณะที่เลือก sequencing service, เราควรตรวจสอบเพื่อให้มั่นใจว่า genes ที่สนใจนั้นมีอยู่ในรายชื่อ genes ที่จะถูกตรวจใน assay นั้น ๆ. ยิ่งกว่านั้น, ควรมีความระมัดระวังในการแปลผลลัพธ์ของ sequencing ด้วย. ในขณะที่ sequencing reports มักจะให้คำ อธิบายมาด้วย, แต่เราควรตระหนักไว้ว่า mutations ต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นภายในแต่ละ gene ที่สนใจอยู่นั้น สามารถให้ผลกระทบต่อหน้าที่ของ gene ได้ไม่เหมือนกัน. ตัวอย่างเช่น, ใน PIK3CA gene พบว่ามีมากกว่า 10 point mutations ที่แตกต่างกัน; แต่ใน mutations เหล่านี้ มีบาง mutations, เช่น E542K, เท่านั้นที่ได้รับการตรวจสอบแล้วว่าเป็น gain-of-function mutations ที่มีผลกระทบต่อ tumor biology, ในขณะที่ mutations อื่น ๆ มีผลเป็น neutral คือเท่ากับ wild-type, หรือยังสรุปไม่ได้ (inconclusive).⁽⁸⁵⁾ เราควรตระหนักไว้ด้วยอีกว่า targeted therapies ที่มีประสิทธิภาพในมะเร็งบางชนิดนั้น อาจใช้ไม่ได้ผลในมะเร็งชนิดอื่น ๆ. นอกเหนือจาก tumor somatic mutations ที่กล่าวมาแล้ว, tumor sequencing อาจตรวจพบ pathogenic germline variants โดยไม่ได้คาดการณ์มาก่อน (incidental), ซึ่ง สามารถมีผลกระทบต่อ ทั้งผู้ป่วยและครอบครัวได้อย่างมาก. มีหนึ่งงานวิจัย ได้รายงานอัตราการตรวจพบ incidental pathogenic germline variant ใน tumor NGS อยู่ที่ 2.3%.⁽⁸⁶⁾ เมื่อตรวจพบ pathogenic germline variants ควรมีการปรึกษา medical genetics และควรมีการตรวจ potential germline testing เพิ่มเติมให้แก่สมาชิกในครอบครัว.

การใช้ Plasma testing (Liquid Biopsies)

Sequencing โดยทั่วไปมักทำโดยใช้ tumor tissue, ซึ่งมีขีดจำกัดอยู่ที่ความเสี่ยงในการทำ biopsy เพื่อให้ได้ tissue และการต้องหา tissue ให้เพียงพอต่อการ sequencing. การค้นพบว่าการสลายตัว tumor cells ใน tissues ทำให้มีการปลดปล่อย cell-free tumor DNA (cfDNA) เข้าสู่กระแสเลือด, จึงทำให้มีความพยายามที่จะพัฒนา sequencing ที่ใช้ cfDNA ที่อยู่ใน plasma มาใช้ประโยชน์. Targeted NGS sequencing ของ plasma cfDNA ได้รับการนำเสนอทั้งเป็นการตรวจเพื่อใช้ทดแทน tumor tissue sequencing และ เป็นการตรวจเสริมเพื่อเพิ่มความไวในการตรวจ. การใช้ประโยชน์ cfDNA sequencing ได้รับการศึกษาอย่างดีแล้วใน metastatic non-small cell lung cancer. การศึกษาวิจัย (prospective study) เปรียบเทียบ tissue sequencing กับ cfDNA sequencing โดยใช้บริการตรวจ cfDNA ของบริษัทเอกชน (Guardant360; Guardant Health) ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอด (non-small cell lung cancer) ระยะแพร่กระจาย ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน ได้พบความสอดคล้อง (concordance rate) ในอัตราที่สูงสำหรับการค้นหา actionable mutations.⁽⁸⁷⁾ ความไว (sensitivity) ของ cfDNA sequencing นั้นขึ้นกับปริมาณของ tumor DNA ที่ถูกปล่อยเข้าสู่กระแสเลือด, ซึ่งอยู่ภายใต้อิทธิพลของ ชนิดของมะเร็ง, ปริมาณของมะเร็ง, และการรักษาที่ได้รับ. ได้มีการเสนอแนะว่า cfDNA sequencing อาจถูกนำมาใช้เพื่อแก้ปัญหาเรื่อง tumor heterogeneity ได้; โดย cfDNA ใน plasma มีศักยภาพที่จะเป็นแหล่งรวบรวม genomic alterations ของ tumors ที่อยู่ในตำแหน่งต่าง ๆ ในขณะที่ tissue sequencing จะให้เฉพาะข้อมูลของ tumor ในบริเวณ biopsy เท่านั้น.⁽⁸⁸⁾ ชุดตรวจเบื้องต้น (screening kit) เพื่อใช้ค้นหา PIK3CA mutations ด้วยการตรวจจาก plasma cfDNA ได้รับการอนุมัติจาก FDA ให้ใช้ได้. ถ้าตรวจไม่พบ mutations จากการตรวจด้วย plasma, ก็ควรพิจารณาตรวจด้วย tumor tissue ต่อไป. การใช้ cfDNA sequencing ควรได้รับการพิจารณานำมาใช้ เมื่อมีข้อบ่งชี้ว่าควรตรวจ sequencing แต่ การทำ tissue biopsy มีความเสี่ยงสูงเกินไปหรือไม่เหมาะสมกับผู้ป่วยรายนั้น ๆ. ถึงแม้ว่า ความก้าวหน้าใน sequencing techniques ทำให้สามารถตรวจหา key genomic alterations ได้, ก่อนที่จะเลือกตัดสินใจ ส่งตรวจ sequencing, ควรมีการพิจารณาอย่างรอบคอบเสียก่อนว่า มีความจำเป็นต้องใช้ข้อมูล sequencing มาร่วมในการดูแลรักษาผู้ป่วยหรือไม่ และ ข้อมูลนั้นมีผลต่อการวางแผนในขบวนการรักษาอย่างไร. ถึงแม้ว่าราคาค่าใช้จ่ายในการตรวจ sequencing ได้ลดลงมาแล้ว, ผลกระทบต่อฐานะทางการเงินของผู้ป่วย ก็ต้องได้รับการพิจารณาด้วย. ยิ่งกว่านั้น, การอนุมัติให้ใช้ targeted therapy มักมีการอนุมัติให้ใช้ชุดตรวจที่คู่กันด้วย (associated approved assays), เราควรใช้ข้อมูลเหล่านี้ในการจัดลำดับความสำคัญว่าจะเลือกใช้ assays อันไหนด้วย. สุดท้าย, จำเป็นต้องมีการประเมินอย่างรอบคอบว่า, มีหลักฐานมากน้อยเพียงใด ในการนำข้อมูลของ genomic alterations ที่ได้พบโดย sequencing มาใช้สำหรับการวางแผนการรักษา.

การแปลผลการตรวจ Genomic Mutations

เนื่องจากมีแหล่งให้บริการ sequencing อยู่หลายแห่ง ทั้งโดยบริษัทเอกชนและสถาบันการศึกษา, รูปแบบการรายงานผลก็อาจแตกต่างกันไป, การเปรียบเทียบและแปลผลของ genomics จึงอาจไม่ใช่เรื่องง่าย. Genomic alterations อันใหม่ๆที่ไม่เคยรู้จักมาก่อนอาจพบโดยบังเอิญ, และมีความซับซ้อน, เช่นการพบ mutation อันใหม่ของ oncogene ที่รู้จักกันอยู่แล้ว หรือเป็นของ gene ใหม่ด้วย. ดังได้กล่าวมาแล้ว, มันสำคัญที่ต้องแยกแยะระหว่าง neutral variants ที่ไม่มีความสำคัญ ออกจาก pathologic mutations ที่มีความสำคัญทางคลินิก. ยิ่งกว่านั้น, บางทีก็พบ actionable mutations (mutations ที่มี targeted drugs

ใช้รักษาได้) หลายอันเกิดร่วมกัน โดยไม่มีแนวทางที่ชัดเจนว่าควรเลือกใช้อันไหนก่อนหลังอย่างไร. ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการวิเคราะห์อย่างเป็นระบบเกี่ยวกับความสำคัญของ genomic mutations ที่ได้ตรวจพบ. มีฐานข้อมูลสาธารณะอื่นที่ช่วยเหลือในการแปลผลของ specific genomic alterations ซึ่งได้แก่ OncoKB (<http://oncokb.org>),⁽⁸⁹⁾ ซึ่งเป็นฐานข้อมูลขนาดใหญ่ที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งวิทยาและการรักษา โดยเป็นฐานข้อมูลที่มีหลักฐานการวิจัยสนับสนุน ที่ครอบคลุมแต่ละ somatic mutations และ structural alterations โดยให้ข้อมูลผลกระทบที่เกี่ยวข้องตั้งแต่ในระดับเซลล์, ในระดับผู้ป่วย และข้อมูลเกี่ยวกับการรักษา ตลอดจนคำแนะนำการดูแลรักษาผู้ป่วย ที่ได้มาจาก เอกสารกำกับยาที่ออกโดย คณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (FDA), และคำแนะนำของ National Comprehensive Cancer Network, เป็นต้น. ฐานข้อมูล OncoKB นี้ถูกจัดแบ่งเป็นหมวดหมู่ตั้งแต่ gene, ชนิดของการเปลี่ยนแปลง (alterations), ชนิดของมะเร็ง (cancer types), และการจะนำมาใช้ประโยชน์ให้แก่ผู้ป่วย ทั้งในการรักษา, การวินิจฉัย, การพยากรณ์โรค. OncoKB ใช้ระบบการแบ่งระดับของหลักฐานเพื่อนำมาใช้ในการรักษา (therapeutic levels) ออกเป็น 4 ระดับ (level 1-4), แล้วนำมาใช้ เพื่อบรรยายว่า การจะนำแต่ละ mutations มาใช้ประโยชน์เป็น predictive biomarkers สำหรับใช้ทำนายผลการรักษาของยาต่าง ๆ นั้น มีข้อมูลหลักฐานอยู่ในระดับใด. หลักฐานระดับ 1 (level 1) หมายถึง biomarkers ที่มีหลักฐานความน่าเชื่อถือมากที่สุด, ซึ่งได้แก่บรรดา actionable mutations ที่ได้รับการยอมรับจาก FDA ว่ามี FDA-approved therapy ที่สอดคล้องเข้าคู่กัน. นอกเหนือจาก actionable mutations ที่กล่าวมาแล้ว, OncoKB ยังจัดแบ่ง mutations ที่ได้รับการศึกษายืนยันแล้วว่ามีผลให้เกิดการต้านทานอย่างจำเพาะต่อ targeted therapies อันใดอันหนึ่ง โดยแบ่งออกเป็น 2 ระดับ (level resistance 1-2) ตามความน่าเชื่อถือของหลักฐาน. หลักฐานการดื้อยาระดับ 1 (level resistance 1) หมายถึง biomarkers ที่มีหลักฐานความน่าเชื่อถือมากที่สุดในการทำนายการดื้อต่อ FDA-approved drugs, ยกตัวอย่างเช่น RAS mutation ในมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย (metastatic colorectal cancers) และ EGFR T790M mutation ในมะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย (metastatic non-small cell lung cancer). จนถึง ณ ขณะนี้เขียนบทความนี้, OncoKB ได้ให้คำบรรยายไว้แก่ 682 genes ที่เกิดมี 5665 alterations ที่พบใน 124 cancer types, โดยประกอบด้วย 43 genes ของ therapeutic level 1, 17 genes ของ therapeutic level 2, 26 genes ของ therapeutic level 3, 23 genes ของ therapeutic level 4, และ 14 genes ของ therapeutic level resistance 1/resistance 2.⁽⁸⁹⁾ ในทำนองเดียวกัน, คณะทำงาน Translational Research and Precision Medicine Working Group ของ European Society for Medical Oncology (ESMO) ได้นำเสนอระบบที่ใช้การจัดหมวดหมู่ของ molecular alterations ตามหลักฐานที่มีอยู่ เพื่อเป็นเค้าโครงสำหรับการจัดระดับขั้นของ genomic alterations และการจะนำมาใช้ประโยชน์แก่ผู้ป่วย; โดยเรียกระบบนี้ว่า ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT) classification. ESCAT คือ เค้าโครงที่ถูกออกแบบมาเพื่อช่วยแพทย์ด้านมะเร็งวิทยา ให้สามารถแปลผลของ gene sequencing panel ได้โดยสามารถจัดลำดับความสำคัญของ targets (gene mutations/genomic alterations) ที่มีศักยภาพที่จะนำมาใช้ประโยชน์ให้แก่ผู้ป่วย. ระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานใน ESCAT ทุกแบ่งเป็น ระดับขั้นต่าง ๆ (tiers) ตามข้อมูลปัจจุบันของยาที่ได้รับการอนุมัติจากองค์กรต่าง ๆ ที่กำกับควบคุมอยู่ (regulatory approvals), ตลอดจน ข้อมูลในระดับผู้ป่วย และข้อมูลจากห้องทดลอง. ระดับขั้น I (Tier I) เป็นระดับขั้นที่อยู่สูงสุดและบ่งชี้ว่า genetic target นั้นได้รับการนำมาใช้ประโยชน์ในทางเวชปฏิบัติอยู่เป็นประจำ โดยมีคำแนะนำการรักษาที่เจาะจง (specific therapy recommendation) ที่สอดคล้องคู่ไปกับการเปลี่ยนแปลงของ gene นั้น.⁽⁹⁰⁾ ตารางที่ 5. แสดงการจัดระบบตามหลักฐานเพื่อนำมาใช้ในการรักษา (therapeutic levels) ของ OncoKB เปรียบเทียบกับระบบ

ของ ESCAT และความสัมพันธ์กับมาตรฐานการดูแลรักษาผู้ป่วย. ระบบของทั้ง OncoKB และ ESCAT ได้ให้แนวทางที่สอดคล้องไปในทิศทางเดียวกันสำหรับการแยกแยะ mutations และให้คำแนะนำที่มีหลักฐานรองรับ (evidence-based clinical guidance). เมื่อเวลาไปมีหลักฐานใหม่ปรากฏเข้ามา, อาจมีผลทำให้ลำดับตำแหน่ง (ranking) ของ mutation หนึ่งๆ ใน OncoKB และ ESCAT เปลี่ยนไปได้. การที่ OncoKB (<http://oncokb.org>)⁽⁸⁹⁾ มีลักษณะเป็น webbase ทำให้สามารถเพิ่มเติมข้อมูลใหม่ๆ ได้บ่อยและเข้าถึงได้ง่าย. ตารางที่ 6. ได้แสดงรายชื่อของ genomic alterations ในมะเร็งเต้านมที่ได้ถูกจัดลำดับโดย ESCAT⁽⁹¹⁾ และ OncoKB (<http://oncokb.org>) เมื่อ ก.ค. พ.ศ. 2563).^(3, 89)

ตารางที่ 5. Therapeutic levels ที่เสนอโดย OncoKB เปรียบเทียบกับ ESCAT^(3, 89, 90)

	OncoKB Therapeutic Levels of Evidence ⁽⁸⁹⁾	ESCAT ⁽⁹⁰⁾
Standard of Care	Level 1: FDA-recognized biomarker predictive of response to an FDA-approved drug in this indication	Tier I-A: Prospective, randomized clinical trials with clinically meaningful improvement of a survival end point
	Level 2A: Standard care biomarker predictive of response to an FDA-approved drug in this indication	Tier I-B: Prospective, non-randomized clinical trials with results in clinically meaningful benefit as defined by ESMO MCBS 1.1
	Level 2B: Standard care biomarker predictive of response to an FDA-approved drug in another indication	Tier I-C: Clinical trials across tumor types or basket clinical trials show clinical benefit across tumor types
Investigational	Level 3A: Compelling clinical evidence supports predictive of response to a drug in this indication, but neither drug nor biomarker are standard of care	Tier II-A: Retrospective studies with clinically meaningful benefit
	Level 3B: Standard care or investigational biomarker predictive of response to an FDA-approved or investigational drug in another indication, but neither drug nor biomarker are standard of care	Tier II-B: Prospective clinical trial(s) with increased responsiveness, but no data currently available on survival end points
Hypothetical	Level 4: Compelling biological evidence supports the biomarker as being predictive of response to a drug, but neither drug nor biomarker are standard of care.	Tier III-A: Clinical benefit (as tiers I and II above) but in a different tumor type
		Tier III-B: Similar predicted functional impact as an already studied tier I abnormality, but does not have associated supportive clinical data
		Tier IV-A: Preclinical evidence in vitro or in vivo models

ตารางที่ 6. Genomic Alterations ที่พบบ่อยในมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย แสดงเปรียบเทียบตำแหน่งที่ถูกจัดวางไว้ในระบบของ OncoKB และ ESCAT^(3, 89, 91)

Genomic Alteration	OncoKB Ranking ⁽⁸⁹⁾	ESCAT Ranking ⁽⁹¹⁾	FDA-Approved Therapies in mBC
ERBB2 amplification	Level 1	Tier I-A	Various ^a
Germline BRCA1/2 mutations	Level 2	Tier I-A	Olaparib, talazoparib
PIK3CA mutations	Level 1	Tier I-A	Alpelisib
Microsatellite instability	Level 1	Tier I-C	Pembrolizumab
NTRK translocations	Level 1	Tier I-C	Larotrectinib, entrectinib
ESR1 mutations	Level 3A	Tier II-A	—
PTEN loss	Level 4	Tier II-A	—
AKT1 mutations	Level 3A	Tier II-B	—
ERBB2 mutations	Level 3A	Tier II-B	—
MDM2	N/A	Tier III-A	—
Somatic BRCA1/2 mutations	N/A	Tier III-A	—
ERBB3 mutations	N/A	Tier III-B	—
ARID1A/B	Level 4 (for ARID1A)	Tier IV-A	—
ATR/ATM/PALB2	Level 4	Tier IV-A	—
CDH1	N/A	Tier IV-A	—
IGF1R	N/A	Tier IV-A	—
INPP4B loss	N/A	Tier IV-A	—
MAP2K4/MAP3K1	N/A	Tier IV-A	—
MT4	N/A	Tier IV-A	—
MYC	N/A	Tier IV-A	—
NF1	Level 4	Tier IV-A	—
PIK3R1	N/A	Tier IV-A	—
RUNX1/CBFB	N/A	Tier IV-A	—
SF3B1	N/A	Tier IV-A	—
TP53	N/A	Tier IV-A	—

Abbreviations: ESCAT, European Society for Medical Oncology Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets; FDA, U.S. Food and Drug Administration; mBC, metastatic breast cancer; N/A, not applicable. ^aTrastuzumab, pertuzumab, lapatinib, neratinib, ado-trastuzumab emtansine, and fam-trastuzumab deruxtecan -nxki are approved in ERBB2-amplified mBC in different settings

การประยุกต์ใช้ข้อมูล Genomic Alterations in Metastatic Breast (mBC)⁽³⁾

ERBB2 Amplification: Tier IA (ESCAT), Level 1 (OncoKB)

HER2 protein ถูกผลิตโดย ERBB2 gene. ERBB2 amplification บ่งชี้ถึงการมีจำนวน copy number ของ ERBB2 gene ที่เพิ่มขึ้น. ถึงแม้ว่า NGS สามารถตรวจพบ ERBB2 amplification ได้, แต่ในเวชปฏิบัติเรามักค้นหา ERBB2 amplification โดยผ่านการตรวจหา HER2 protein overexpression ด้วย immunohistochemistry (IHC) เป็นหลัก, และตรวจหา ERBB2 amplification โดยตรงด้วย fluorescence in situ hybridization ในกรณีการตรวจด้วย IHC ให้ผลที่คลุมเครือไม่ชัดเจน. การตรวจพบ ERBB2 amplification บ่งชี้ (ทำนาย) ว่าจะได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์ต่อ HER2 protein โดยตรง

(HER2-directed therapy หรือที่เรียกว่า HER2-targeted therapy). มีข้อควรระวังไว้ว่า ในบางครั้งผลการตรวจด้วย fluorescence in situ hybridization และ IHC อาจขัดแย้งไม่เป็นไปในทิศทางเดียวกัน. งานวิจัยเมื่อเร็วๆ นี้ พบว่า fluorescence in situ hybridization อาจตรวจไม่พบ amplification ใน 15.9% ของ tumors ที่ตรวจพบ HER2 overexpression ด้วย IHC ที่มีผลตรวจเป็น 3+.⁽⁹²⁾ กลไกอื่น ๆ ของการเกิด HER2 overexpression มีอยู่, เช่น chromosome 17 aneuploidy, ซึ่งอธิบายการพบมี HER2 positivity (overexpression) โดยไม่มี ERBB2 amplification.⁽⁹³⁾ งานวิจัยระดับคลินิก (clinical trials) จำนวนมาก ได้ยืนยันบทบาทของยาขนานต่าง ๆ ในกลุ่ม HER2-directed therapies ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็น ERBB2/HER2-amplified breast cancer ในสถานการณ์ต่าง ๆ. การใช้ตำรับยาที่ประกอบด้วย Trastuzumab, pertuzumab, และ docetaxel ร่วมกัน 3 ขนาน ได้แสดงให้เห็นว่าสามารถเพิ่ม overall survival ได้มากขึ้น เมื่อเทียบกับการใช้ยา trastuzumab ร่วมกับ docetaxel, ทำให้ตำรับยาสูตรนี้ได้รับการยอมรับให้เป็น ตำรับยามาตรฐานสูตรแรก (standard first-line therapy) สำหรับ ERBB2/HER2-amplified mBC.^(94, 95) HER2-directed therapies อื่น ๆ ได้แก่ tyrosine kinase inhibitors lapatinib และ neratinib⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾ ตลอดจนยาในกลุ่ม antibody-drug conjugates เช่น ado-trastuzumab emtansine และ fam-trastuzumab deruxtecan-nxki, ซึ่งยาตัวหลังนี้เป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่อ HER2 ตัวล่าสุดที่ FDA อนุญาตให้ใช้ได้.⁽⁹⁹⁻¹⁰¹⁾

PIK3CA: Tier IA (ESCAT), Level 1 (OncoKB)

PIK3CA gene มีรหัส nucleotide สำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีชื่อว่า Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha isoform).⁽¹⁰²⁾ PIK3CA mutation ที่เป็น gain-of-function mutation สามารถกระตุ้น downstream signaling cascades ได้หลายเส้นทาง, เช่น PI3K/AKT/mTOR pathway ที่กระตุ้น cell survival และ proliferation.⁽¹⁰³⁾ การวิจัยในห้องปฏิบัติการพบว่า, ใน PIK3CA-mutated breast cancers, PI3K inhibitors เมื่อใช้เป็นยาตัวเดียวมีฤทธิ์ปานกลาง แต่ก็สามารถกระตุ้น estrogen receptor-dependent cellular signaling ให้เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ. การใช้ PI3K inhibition ร่วมกับ fulvestrant (ที่ออกฤทธิ์เป็น antiestrogen) แล้วมีฤทธิ์เสริมกันในร่างกาย (synergistic in vivo), บ่งชี้ว่าการใช้ PI3K inhibitors ใน PIK3CA-mutated tumors ช่วยทำให้สามารถเอาชนะการดื้อยาต่อการรักษาด้วย antiestrogen ได้.⁽¹⁰⁴⁾ ได้มีงานวิจัย phase III randomized SOLAR-I ที่ศึกษาการใช้ยา alpelisib ที่เป็น PI3K inhibitor ตัวหนึ่งร่วมกับ fulvestrant เปรียบเทียบกับการใช้ fulvestrant อย่างเดียว ในผู้ป่วยที่เป็น HR-positive, HER2-negative mBC ที่เคยได้ endocrine therapy มาก่อนแล้วมีโรคกำเริบขึ้น.^(45, 105) งานวิจัยนี้ได้รายงานว่า การใช้ยา alpelisib ร่วมกับ fulvestrant ได้ให้ progression-free survival (PFS) ที่ดีกว่า เมื่อเทียบกับ การใช้ fulvestrant อย่างเดียว, ทำให้ FDA อนุญาตให้ใช้ alpelisib ใน HR-positive mBC ได้.^(45, 105) ข้อมูลเหล่านี้ได้ชี้ให้เห็นความสำคัญของการตรวจหา PI3KCA mutation ในผู้ป่วยที่มี HR-positive mBC ที่โรคได้กำเริบขณะได้รับ first-line endocrine therapy. นอกเหนือจาก alpelisib ที่กล่าวมาแล้ว, ยังมี PI3K inhibitors ตัวอื่น ๆ ที่กำลังอยู่ในการพัฒนาเพื่อนำมาใช้ด้วย.^(106, 107) เป็นที่น่าสนใจที่ PI3KCA mutations นั้นไม่สามารถใช้เป็น predictive biomarker เพื่อช่วยทำนายผลการรักษาของยาต่าง ๆ ที่ออกฤทธิ์ใน PI3K/AKT/mTOR pathway ได้ทุกตัว. ในงานวิจัย phase II ของการใช้ยา PI3K inhibitor ที่ชื่อ taselisib ร่วมกับ fulvestrant ในผู้ป่วยที่มีมะเร็งเต้านมชนิด HR-positive, HER2-negative disease พบว่าการออกฤทธิ์ของยานี้ ไม่ขึ้นกับผู้ป่วยมี PIK3CA mutation หรือไม่.⁽¹⁰⁸⁾ ข้อมูลคล้าย ๆ กัน ก็ได้ถูกรายงานจาก งานวิจัยที่ชื่อ FAKTION trial ที่ศึกษาการใช้ยา AKT inhibitor ที่ชื่อ capivasertib ร่วมกับ fulvestrant

ในผู้ป่วยที่มี HR-positive mBC, ซึ่งพบว่ามียาทำให้ได้ PFS ดีขึ้น โดยไม่ขึ้นกับว่าผู้ป่วยมี PIK3CA mutation หรือไม่.⁽¹⁰⁹⁾ ยิ่งกว่านั้น, งานวิจัยแบบ retrospective analysis ที่ศึกษา PIK3CA mutation status ใน cfDNA จากกลุ่มผู้ป่วยของ BOLERO-2 trial, ซึ่งศึกษาการใช้ mTOR inhibitor ที่ชื่อ everolimus ร่วมกับ aromatase inhibitor ที่ชื่อ exemestane เปรียบเทียบกับการใช้ยาหลอก (placebo) ร่วมกับ exemestane ในผู้ป่วย HR-positive, HER2-negative mBC, พบว่าผลดีต่อ PFS เนื่องจาก everolimus ไม่ขึ้นกับว่าผู้ป่วยมี PIK3CA mutation หรือไม่.⁽¹¹⁰⁾

MSI: Tier IC (ESCAT), Level 1 (OncoKB)

Pembrolizumab, เป็น PD-1 antibody ตัวหนึ่ง, ที่ได้รับการอนุญาตให้ใช้สำหรับมะเร็งชนิดต่าง ๆ ที่อยู่ในระยะแพร่กระจาย ที่มี microsatellite instability (MSI), โดยได้รวมมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายเข้าไว้ด้วย. การอนุญาตเช่นนี้ถูกเรียกว่าเป็น tumoragnostic approval คือเป็นการอนุญาตโดยคำนึงถึง cancer's genetic และ ลักษณะของ molecular biology เป็นหลัก โดยไม่ได้คำนึงว่า ชนิดของมะเร็ง หรือต้นกำเนิดของมะเร็งนั้น ๆ มาจากอวัยวะใด. การอนุมัติเช่นนี้มีรากฐานมาจากการวิจัยในผู้ป่วยมะเร็งที่มี microsatellite instability (MSI-solid tumors) เป็นจำนวน 149 คน ที่ได้มาจาก 5 clinical trials ในแบบ uncontrolled, multicohort, multicenter, single-arm, โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่. ในผู้ป่วยเหล่านี้, มีคนไข้ 2 คนที่เป็นมะเร็งเต้านม ระยะแพร่กระจาย และทั้งคู่มีผลการรักษาด้วย Pembrolizumab เป็น partial response (ระยะเวลาตอบสนองนาน 7.6 เดือน และ 15.9 เดือน).⁽⁷³⁾ ดังได้กล่าวมาแล้ว, อุบัติการณ์ (incidence) ของ MSI ในมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (mBC) อยู่ในอัตราที่ต่ำเมื่อเทียบกับในมะเร็ง solid tumors อื่น ๆ. การใช้ Pembrolizumab ถือได้ว่าเป็นการรักษาที่มีเหตุผล มีหลักฐานรองรับเมื่อใช้ในผู้ป่วยที่เป็น MSI mBC. อย่างไรก็ตาม, เนื่องจากมีตำรับยาหลายขนานให้เลือกใช้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย, การจัดลำดับการรักษาด้วยยาตัวไหน ก่อนหลังอย่างไร จึงจะเหมาะสมที่สุด ยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป.

NTRK Fusion: Tier IC (ESCAT), Level 1 (OncoKB)

NTRK1, NTRK2, และ NTRK3 genes มีรหัส nucleotides สำหรับผลิต Trk proteins, ที่อยู่ในตระกูล transmembrane tropomyosin receptor kinase (Trk), อันได้แก่ Trk-A, Trk-B, และ Trk-C, ตามลำดับ. Fusion ของ NTRK gene ที่กระตุ้นให้มี active Trk protein function ต่อเนื่องตลอดเวลา, มีผลให้เป็น oncogenic driver อันหนึ่ง.⁽¹¹¹⁾ Larotrectinib, เป็น TRK inhibitor ตัวหนึ่ง, ได้รับอนุมัติจาก FDA ให้ใช้รักษาใน NTRK fusion-positive cancers. การอนุมัติเช่นนี้มีรากฐานจาก งานวิจัย early-phase clinical trial ที่มีผู้ป่วยจำนวน 55 คนที่เป็น NTRK fusion-positive cancers, โดยมี 1 คนเป็นมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (mBC). Larotrectinib เมื่อใช้ใน NTRK fusion-positive cancers ให้อัตราการตอบสนองโดยรวม overall response rate (ORR) ที่ 75%, (Partial Response 62%, Complete Response 13%), แต่ในผู้ป่วย 1 รายที่เป็น NTRK fusion-positive mBC นั้น ไม่ได้ผลจากการรักษา (Progressive Disease).⁽¹¹²⁾ Entrectinib, TRK inhibitor อีกตัวหนึ่ง, ก็ได้รับอนุญาตให้ใช้ใน NTRK fusion-positive cancers ด้วย. การร่วมวิเคราะห์ของงานวิจัย ALKA, STARTRK-1, and STARTRK-2 single-arm studies ในผู้ป่วยที่มี NTRK gene fusion ได้รวบรวมผู้ป่วย 11% (6 คน) ที่เป็น mBC และมีผลการตอบสนอง ORR ที่ 83%.⁽¹¹³⁾ เป็นที่น่าสังเกต, ในบรรดามะเร็งเต้านม subtypes ต่าง ๆ, NTRK fusions พบได้บ่อยที่สุดใน secretory breast

carcinoma และ mammary analog secretory carcinoma.⁽¹¹⁴⁾ ยิ่งกว่านั้น, พบว่า NTRK มีการ fusion กับ fusion partners ได้หลากหลาย และไม่ทุกคู่ของ fusion ที่เกิดขึ้นจะมีผลก่อให้เกิดมะเร็ง (oncogenic). การตรวจทานกับ ฐานข้อมูลเช่น OncoKB เพื่อยืนยันว่า fusion นั้น ๆ มี oncogenic activity หรือไม่ จึงเป็นสิ่งสำคัญก่อนตัดสินใจใช้ TRK inhibitors. ยิ่งกว่านั้น, การตรวจพบ hotspot mutations ของ NTRK1 ที่ G595R และ NTRK3 ที่ G623R, ซึ่งถูกจัดเป็น level resistance 2 ในฐานข้อมูล OncoKB, บ่งชี้ว่ามีโอกาสต่อการรักษาด้วยยา larotrectinib.⁽¹¹²⁾ NTRK fusions ใน mBC เกิดขึ้นในความถี่ที่ต่ำ; มี 1 งานวิจัยที่ได้ศึกษาในผู้ป่วย 12,214 รายที่เป็น mBC พบว่า 0.13% ของ tumors มี NTRK gene fusions.⁽¹¹⁵⁾ การจะเลือกใช้ยาอะไรก่อนหลังอย่างไร ใน NTRK fusion-positive mBC ยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป.

BRCA1/2: Germline Tier IA, Somatic Tier IIIA (ESCAT), Level 2 (OncoKB)

Germline mutations ของ BRCA1 หรือ BRCA2 ทำให้เกิด homologous recombination deficiency (HRD). PARP enzymes มีความสำคัญและจำเป็นสำหรับขบวนการซ่อมแซม DNA single-strand break. Tumors ที่มี germline mutations อันก่อให้เกิด HRD ทำให้ต้องพึ่งพาอาศัย PARP enzymes เป็นอย่างมากในซ่อมแซม DNA.^(31, 116) ดังนั้น, การห้ามการทำงานของ PARP enzymes ก่อผลทำให้มีการดำรงอยู่ของ DNA single-strand breaks ที่ไม่ได้รับการซ่อมแซม ซึ่งในที่สุดทำให้เกิด cell death โดย synthetic lethality. งานวิจัย phase III OlympiAD trial ได้ศึกษา olaparib, ที่เป็น PARP inhibitor ตัวหนึ่ง, เปรียบเทียบกับการใช้เคมีบำบัด 1 ขนาน ตามที่แพทย์ผู้รักษาเลือก ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น HER2-negative mBC ที่มี germline BRCA1/2 mutations. ผู้ป่วยส่วนใหญ่ของงานวิจัยนี้ (77%) เคยได้รับเคมีบำบัดมาแล้ว (prior chemotherapy) สำหรับรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย. งานวิจัยนี้ได้แสดงให้เห็นว่า กลุ่มที่ได้ยา olaparib มี progression free survival (PFS) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้เคมีบำบัด (7.0 เดือน vs. 4.2 เดือน; hazard ratio, 0.58; $p < .001$). ค่า overall response rate (ORR) ของกลุ่มที่ได้ olaparib เป็น 59.9% เมื่อเทียบกับ 28.8% ของกลุ่มที่ได้เคมีบำบัด.⁽³⁸⁾ โดยอาศัยข้อมูลการวิจัยนี้, olaparib จึงได้รับการอนุญาตจาก FDA ให้ใช้สำหรับผู้ป่วย HER2-negative mBC ที่มี germline BRCA1/2 mutations ในผู้ป่วยที่เคยได้รับเคมีบำบัดมาก่อนแล้ว ไม่ว่าจะเป็นการรักษาแบบ neoadjuvant, adjuvant, หรือในการรักษามะเร็งระยะแพร่กระจาย.⁽¹¹⁷⁾ ในทำนองเดียวกัน, งานวิจัย phase III EMBRACA trial ได้ศึกษา talazoparib, ที่เป็น PARP inhibitor อีกตัวหนึ่ง, เปรียบเทียบกับการใช้เคมีบำบัด 1 ขนาน ตามที่แพทย์ผู้รักษาเลือก ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น mBC ที่มี germline BRCA1/2 mutations. ในกลุ่มที่ได้ยา talazoparib, ประมาณ 35% ของผู้ป่วยได้รับ talazoparib เป็นยาขนานแรกสำหรับมะเร็งระยะแพร่กระจาย, ผู้ป่วยส่วนใหญ่ เคยได้รับยาอื่น ๆ มาแล้ว 1 หรือ 2 ขนานสำหรับมะเร็งระยะแพร่กระจาย. กลุ่มที่ได้ยา talazoparib มีค่าของ median PFS เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้เคมีบำบัด (8.6 เดือน vs. 5.6 เดือน; hazard ratio, 0.54; $p < .0001$).⁽³⁷⁾ โดยอาศัยข้อมูลการวิจัยนี้, talazoparib จึงได้รับการอนุญาตจาก FDA ให้ใช้สำหรับ HER2-negative mBC ที่มี germline BRCA1/2 mutations, โดยไม่ต้องคำนึงว่า เคยได้รับเคมีบำบัดมาก่อนหรือไม่.⁽¹¹⁸⁾ การเปรียบเทียบโดยอ้อม (indirect comparison) ของยา olaparib กับ talazoparib บ่งว่ายาทั้งคู่ให้ประโยชน์เหมือนกัน แต่มีรูปแบบผลข้างเคียงที่แตกต่างกัน.⁽¹¹⁹⁾ PARP inhibitors เป็น การรักษาอย่างมุ่งเป้า (targeted therapy) อันหนึ่งในผู้ป่วย mBC ที่มี germline BRCA1/2 mutations. บทบาทของ PARP inhibitors สำหรับผู้ป่วย mBC ที่มี somatic BRCA1/2 mutations กำลังอยู่ในขั้นการวิจัย. การวิจัยที่ศึกษาการใช้ PARP inhibitors ในมะเร็งรังไข่ (ovarian cancer) บ่งชี้ว่า ได้ประโยชน์จากการรักษาเหมือนกัน ทั้งในผู้ป่วยที่มี germline และ somatic BRCA

mutations.⁽¹²⁰⁻¹²²⁾ ยิ่งกว่านั้น, การวิจัยหนึ่งที่ศึกษา niraparib, PARP inhibitor อีกตัวหนึ่ง, ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ ได้แสดงให้เห็นว่า ยานี้ให้ผลการรักษาได้ ทั้งในผู้ป่วยที่มี germline BRCA1/2 mutations และผู้ป่วยที่ไม่มี germline BRCA1/2 mutations แต่เป็น HRD-positive tumors (HRD-positive ร่วมกับ somatic BRCA mutation, หรือ HRD-positive ร่วมกับ wild-type BRCA).⁽¹²³⁾ มีหลายงานวิจัย (ClinicalTrials.gov identifiers: NCT03990896, NCT03286842, and NCT04053322) ที่กำลังศึกษาประสิทธิภาพของ PARP inhibitors ใน mBC ที่ไม่มี germline BRCA1/2 mutations. ควรสนับสนุนให้ผู้ป่วยสมัครเข้าร่วมการวิจัยเหล่านี้เพื่อที่จะเข้าใจบทบาทของ PARP inhibitors ในการรักษาผู้ป่วย mBC ที่มี HRD และ somatic BRCA mutations.

ERBB2 Mutation: Tier IIB (ESCAT), Level 3A (OncoKB)

มีหลาย activating ERBB2 mutations ได้รับการค้นพบใน mBC ทุก subtypes และน่าจะเป็น driver mutations ใน mBC. Mutations เหล่านี้อาจเกิดขึ้นที่ extracellular domain, transmembranedomain, หรือ tyrosine kinase domains, นำมาสู่การกระตุ้น HER2 signaling pathways, แม้ว่าจะไม่มี ERBB2 amplification.⁽¹²⁴⁻¹²⁶⁾ การศึกษาในหลอดทดลองบ่งว่า บาง kinase domain mutations และ extracellular mutations ที่กระตุ้น HER2 signaling อาจมีการเพิ่มความไว (sensitivity) ต่อ HER2-directed therapy.^(126, 127) มีหลาย ERBB2 mutations ที่ tyrosine kinase inhibitor binding site, เช่น L755S, ได้รับการศึกษาในหลอดทดลองว่าสัมพันธ์กับการดื้อต่อ tyrosine kinase inhibitor.⁽¹²⁸⁾ ในงานวิจัย phase II trial ที่ศึกษา neratinib, ซึ่งเป็น irreversible pan-HER tyrosine kinase inhibitor, สำหรับการรักษา ERBB2-mutated, nonamplified mBC ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาแล้วหลายขนาน พบว่าให้ประโยชน์ทางคลินิกที่อัตรา 36%.⁽¹²⁹⁾ ในทำนองเดียวกัน, ในงานวิจัย phase II trial อีกอันหนึ่งที่ศึกษา neratinib ใน ERBB2-mutated mBC ได้รายงานว่าเป็นประโยชน์ทางคลินิกที่อัตรา 31% (90% CI, 13%–55%), โดยมี complete response 1 คน, partial response 1 คน, และ stable diseases 3 คน.⁽¹³⁰⁾ งานวิจัย phase II multihistology trial (SUMMIT) ได้ศึกษา neratinib สำหรับรักษามะเร็งต่าง ๆ ในระยะแพร่กระจาย (advanced solid tumors) ที่มี somatic ERBB2/3 mutations. งานวิจัยนี้ได้รวบรวมผู้ป่วย 25 คนที่เป็น mBC ที่เป็น ERBB2 mutations และได้รายงาน ORR ที่ 32% (95% CI, 15%–54%).⁽¹³¹⁾ ในปัจจุบัน, neratinib ได้รับ การอนุมัติจาก FDA ให้ใช้เฉพาะใน early-stage breast cancer ที่มี ERBB2/HER2 amplification. ควรมีการสนับสนุนงานวิจัยต่าง ๆ ที่ศึกษาความสำคัญของ ERBB2 mutation ใน mBC และ targeted therapy ที่เหมาะสม.

ESR1 Mutation: Tier IIA (ESCAT), Level 3A (OncoKB)

มีหลาย ๆ activating ESR1 mutations ถูกพบได้ใน mBC, โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เคยได้รับ antiestrogen therapy มาก่อน, พบว่าบาง mutations มีผล เพิ่มการต่อการรักษาด้วย endocrine therapy.⁽¹³²⁾ การวิจัย ผลกระทบของ การตรวจพบ ESR1 mutation จาก plasma cfDNA ได้รับการศึกษาใน 2 phase III clinical trials, ที่ชื่อ SoFEA และ PALOMA3. ใน SoFEA trial, fulvestrant พร้อมกับมี anastrozole หรือไม่มี anastrozole ได้ถูกเปรียบเทียบกับ exemestane ในการรักษา advanced, HR-positive breast cancer.⁽¹³³⁾ ผู้ป่วยที่มี ESR1 mutations ที่ได้รับ fulvestrant มี PFS ที่ดีกว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ exemestane (hazard ratio, 0.52; 95% CI, 0.30 –0.92). ผู้ป่วยที่มี wild-type ESR1 มี PFS ใกล้เคียงกัน

ไม่ว่าจะใช้ยาชนิดใดที่มีอยู่ในการวิจัยนี้⁽⁸³⁾ ใน PALOMA3 trial, ที่ศึกษาการใช้ palbociclib ร่วมกับ fulvestrant เปรียบเทียบกับการใช้ fulvestrant อย่างเดียว ในผู้ป่วย HR-positive mBC, พบว่าไม่มีความแตกต่างใน PFS ระหว่าง ESR1 wild-type และ ESR1- mutated mBCs.⁽⁸³⁾ ในปัจจุบัน, ยังไม่มี targeted therapies สำหรับ ESR1-mutated mBC, แต่ ESR1 status (ESR1-mutated) อาจบ่งชี้ถึงการมี tumor resistance ต่อการใช้ aromatase inhibitors. การรักษาที่เหมาะสมสำหรับ ESR1-mutated mBC กำลังอยู่ในขั้นตอนการวิจัย. มีการนำยาใหม่ๆ มาศึกษา, อันได้แก่ งานวิจัยที่ศึกษา novel nonsteroidal selective estrogen receptor modulators, เช่น lasofoxifene เปรียบเทียบกับการใช้ fulvestrant, สำหรับรักษา HR-positive mBC ที่มี ESR1 mutation (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03781063).

PTEN Mutation: Tier IIA (ESCAT), Level 4 (OncoKB)

Oncogenic PTEN mutations, ที่ทำให้ PTEN ไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ, นำมาสู่การกระตุ้น downstream signaling ของ AKT/mTOR pathway, ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ cellular functions. ในงานวิจัย phase II randomized trial (PAKT trial) ที่ศึกษาการใช้ caphosertib (AZD5363), เป็น AKT inhibitor ตัวหนึ่ง, ร่วมกับ paclitaxel เปรียบเทียบกับการใช้ paclitaxel อย่างเดียว สำหรับรักษาผู้ป่วย metastatic TNBC ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน. ในงานวิจัย PAKT trial, การใช้ caphosertib ร่วมกับ paclitaxel, เมื่อเปรียบเทียบกับ paclitaxel อย่างเดียว, ให้ผลเพิ่ม PFS ได้อย่างชัดเจนใน PIK3CA/AKT1/PTEN-altered tumors (hazard ratio, 0.30; PFS, 9.3 เดือน vs. 3.7 เดือน) เมื่อเทียบกับ intent-to-treat population (hazard ratio, 0.74; PFS, 5.9 เดือน vs. 4.2 เดือน).⁽¹³⁴⁾ เป็นที่น่าสังเกต, งานวิจัยนี้ยังได้แสดงให้เห็นว่า mutations ต่าง ๆ ที่อยู่ใน PIK3CA/AKT1/PTEN pathway ไม่ได้เป็น mutually exclusive, กล่าวคือ สามารถเกิด พร้อม ๆ กันได้.⁽¹³⁴⁾ ในงานวิจัย phase II trial (LOTUS trial) ที่ศึกษาการใช้ ipatasertib, AKT inhibitor อีกตัวหนึ่ง, ร่วมกับ paclitaxel เป็นแบบยาขนานแรก (first-line setting), เปรียบเทียบกับการใช้ยาหลอก (placebo) ร่วมกับ paclitaxel, ในผู้ป่วย locally advanced หรือ metastatic TNBC. Ipatasertib ร่วมกับ paclitaxel ให้ผลเพิ่ม PFS ได้อย่างชัดเจนใน PIK3CA/AKT/PTEN-altered tumors (hazard ratio, 0.44; PFS, 9.0 เดือน vs. 4.9 เดือน) เมื่อเทียบกับ intent-to-treat population (hazard ratio, 0.60; PFS, 6.2 เดือน vs. 4.9 เดือน).⁽¹³⁵⁾ เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ใน PIK3CA/AKT1/PTEN pathway สามารถเกิด พร้อม ๆ กันได้, ทำให้ยังมีคำถามที่รอการวิจัยเพิ่มเติมอยู่ คือ การเปลี่ยนแปลงอันใดที่เกิดขึ้นใน pathway นี้ ที่มีผลก่อให้เกิดมะเร็ง (oncogenic) ได้มากที่สุด และการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ เหล่านี้ตอบสนองต่อ targeted therapy ได้เท่ากันหรือไม่.

AKT1 Mutations: Tier IIB (ESCAT), Level 3A (OncoKB)

ดังได้กล่าวมาแล้ว, การใช้ caphosertib (AZD5363) ร่วมกับ paclitaxel ให้ผลดีใน PIK3CA/AKT1/PTEN-altered metastatic TNBC.⁽¹³⁴⁾ Caphosertib ยังถูกศึกษาใน advanced solid tumors ที่มี AKT1 E17K activating mutations. งานวิจัยนี้ได้รับรวมผู้ป่วย 20 คนที่มี HR-positive mBC ร่วมกับ ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิดอื่น ๆ, ส่วนใหญ่เคยได้รับการรักษามาก่อนแล้วหลายๆ ขนาน. ค่า median PFS เป็น 5.5 เดือน (95% CI, 2.9 months – 6.9 months) ในผู้ป่วย HR-positive mBC.⁽¹³⁶⁾ งานวิจัยทางคลินิกที่ศึกษา AKT inhibitors อื่น ๆ และการนำมาใช้ร่วมกับยาอื่น ๆ กำลังดำเนินอยู่. Ipatasertib, AKT inhibitor ตัวหนึ่ง, ร่วมกับ paclitaxel กำลังถูกศึกษาในผู้ป่วย PIK3CA/AKT1/PTEN-altered advanced breast

cancer (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03337724). อีกรงานวิจัยได้ศึกษา ipatasertib ร่วมกับ palbociclib และ fulvestrant เปรียบเทียบกับการใช้ placebo ร่วมกับ palbociclib และ fulvestrant ในผู้ป่วย HR-positive, HER2-negative mBC ก็กำลังดำเนินอยู่ (IPATunity150; ClinicalTrials.gov identifier:NCT04060862). ในขณะนี้ ข้อมูลการวิจัยเกี่ยวกับการใช้ AKT inhibitors สำหรับ mBC ที่มี genetic lesions ภายใน PI3K/AKT/mTOR pathway มีน้ำหนักที่น่าเชื่อถือแล้ว. การเข้าร่วม clinical trials ที่ศึกษาประสิทธิภาพของยาเหล่านี้ควรได้รับการพิจารณาโดยผู้ป่วย.

Other ESCAT Tier III and IV Genetic Alterations

MDM2 amplifications และ ERBB3 mutations ถูกจัดอยู่ใน tier III genomic mutations สำหรับ mBC; tier III mutations เป็นได้ทั้ง กรณีมียาที่ถูกนำมาใช้กับผู้ป่วยมะเร็งชนิดอื่น ที่มี mutations นั้น ๆ แล้ว ได้ประโยชน์ หรือ กรณี mutations นั้น ๆ เกิดใน genes ที่อยู่ร่วมตระกูลเดียวกับ tier I genes แต่ยั้งขาดข้อมูลหลักฐานทางคลินิกสนับสนุนจึงถูกจัดเป็น tier III.^(90, 91) MDM2 ห้ามการทำงานของ p53 และมีการพบ MDM2 gene amplification ในประมาณ 50% ของ liposarcomas. การนำ MDM2 inhibitors มาศึกษาใน liposarcoma กำลังอยู่ใน early-phase clinical trials.⁽¹³⁷⁾ ERBB3 มีรหัส nucleotide สำหรับผลิต HER3 protein; ความสำคัญของ ERBB3 mutations และผลตอบสนองต่อการใช้ inhibitors ยังต้องมีการวิจัยต่อไป. ESCAT tier IV genomic alterations มีอยู่เป็นจำนวนมาก, ซึ่งรวม genes ที่อาจทำให้เกิด HRD, เช่น ATR/ATM/PALB2. บทบาทของ genes เหล่านี้ในการนำมาใช้ดูแลผู้ป่วยยังอยู่ในขั้นการวิจัยเท่านั้น.

บทสรุป

ความรู้เกี่ยวกับ tumor genomic alterations และ gene expression profiles ใน primary breast cancer ได้ทำให้เกิดความรู้เกี่ยวกับ intrinsic subtypes ของมะเร็งเต้านม ซึ่งนำมาสู่การพัฒนาชุดตรวจหา gene expression profiling ที่สามารถประเมิน recurrent risk ซึ่งได้ให้ประโยชน์อย่างชัดเจนในการพยากรณ์โรค และใช้เพื่อปรับการดูแลรักษามะเร็งเต้านมระยะแรก ๆ ในผู้ป่วยแต่ละคน (early-stage breast cancer) ให้ดียิ่งขึ้น. การอนุมัติให้ใช้ alpelisib และ PARP inhibitors สำหรับรักษา mBC ที่มี PIK3CA mutations และ germline BRCA1/2 mutations, เรียงตามลำดับ, ได้เน้นให้เห็นถึงความสำคัญของการใช้ข้อมูลจาก mBC genomics มาประกอบการเลือกใช้ยารักษาให้แก่ผู้ป่วย. ผู้ป่วยที่มีการตรวจพบ MSI and NTRK fusions ก็มียาใหม่ๆที่มีการอนุญาตให้ใช้ในแบบ tumoragnostic approval รอรับ. ในขณะที่ oncogene sequencing assays มีบริการให้แล้ว, การเลือกใช้และการแปลผล จำเป็นต้องมีความระมัดระวัง. เป็นที่ยอมรับกันว่า ตำรับยาขนานแรกๆ ที่ถูกใช้รักษาผู้ป่วย mBC มีหลักฐานการวิจัยทางคลินิก phase III สนับสนุนอยู่แล้ว, การตรวจ tumor genomics จึงควรถูกใช้ในเวลาที่เหมาะสม เพื่อช่วยชี้แนวทางในการรักษา. ยิ่งไปกว่านั้น, ยังไม่ชัดเจนว่าอย่างไรคือ ลำดับที่เหมาะสมของการใช้ตำรับยา ในกรณีผู้ป่วย mBC มี actionable mutations หลายอัน. สุดท้าย, เมื่อเร็ว ๆ นี้ มีงานวิจัยที่ได้ทำให้เห็นภาพรวมของ genomic landscape ใน mBC ซึ่งก่อให้เกิดความรู้ความเข้าใจในชีวิตวิทยาของ mBC และเปิดเผยให้เห็น potential therapeutic targets ใหม่ ๆ ที่จำเป็นต้องได้รับการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม. มี genomic targets หลายอันที่มีโอกาสถูกพัฒนาต่อไปได้ เนื่องจากมีหลักฐานต่าง ๆ สนับสนุนบ้างแล้ว. การเข้าร่วมในงานวิจัย biomarker-and genomic-driven clinical trials ควรได้รับการสนับสนุนเมื่อเหมาะสม.

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Ferlay J EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/764-thailand-fact-sheets.pdf>].
3. Li A, Schleicher SM, Andre F, Mitri ZI. Genomic Alteration in Metastatic Breast Cancer and Its Treatment. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2020;40:1-14.
4. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747-52.
5. Sorlie 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2001;98(19):10869-74.
6. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qaqish BF, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC genomics.* 2006;7:96.
7. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Molecular oncology.* 2011;5(1):5-23.
8. Shah SP, Roth A, Goya R, Olumi A, Ha G, Zhao Y, et al. The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple-negative breast cancers. *Nature.* 2012;486(7403):395-9.
9. Stephens PJ, Tarpey PS, Davies H, Van Loo P, Greenman C, Wedge DC, et al. The landscape of cancer genes and mutational processes in breast cancer. *Nature.* 2012;486(7403):400-4.
10. Banerji S, Cibulskis K, Rangel-Escareno C, Brown KK, Carter SL, Frederick AM, et al. Sequence analysis of mutations and translocations across breast cancer subtypes. *Nature.* 2012;486(7403):405-9.
11. Ellis MJ, Ding L, Shen D, Luo J, Suman VJ, Wallis JW, et al. Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition. *Nature.* 2012;486(7403):353-60.
12. Curtis C, Shah SP, Chin SF, Turashvili G, Rueda OM, Dunning MJ, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature.* 2012;486(7403):346-52.
13. Cancer Genome Atlas N. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61-70.
14. Nik-Zainal S, Alexandrov LB, Wedge DC, Van Loo P, Greenman CD, Raine K, et al. Mutational processes molding the genomes of 21 breast cancers. *Cell.* 2012;149(5):979-93.
15. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature.* 2013;500(7463):415-21.
16. Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, Ramakrishna M, Glodzik D, Zou X, et al. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature.* 2016;534(7605):47-54.
17. Nik-Zainal S, Morganella S. Mutational Signatures in Breast Cancer: The Problem at the DNA Level. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2017;23(11):2617-29.
18. Davies H, Glodzik D, Morganella S, Yates LR, Staaf J, Zou X, et al. HRDetect is a predictor of BRCA1 and BRCA2 deficiency based on mutational signatures. *Nature medicine.* 2017;23(4):517-25.

19. Burns MB, Lackey L, Carpenter MA, Rathore A, Land AM, Leonard B, et al. APOBEC3B is an enzymatic source of mutation in breast cancer. *Nature*. 2013;494(7437):366-70.
20. Swanton C, McGranahan N, Starrett GJ, Harris RS. APOBEC Enzymes: Mutagenic Fuel for Cancer Evolution and Heterogeneity. *Cancer Discov*. 2015;5(7):704-12.
21. Eroles P, Bosch A, Perez-Fidalgo JA, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer treatment reviews*. 2012;38(6):698-707.
22. Rivenbark AG, O'Connor SM, Coleman WB. Molecular and cellular heterogeneity in breast cancer: challenges for personalized medicine. *The American journal of pathology*. 2013;183(4):1113-24.
23. De Abreu FB, Schwartz GN, Wells WA, Tsongalis GJ. Personalized therapy for breast cancer. *Clinical genetics*. 2014;86(1):62-7.
24. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 2019;321(3):288-300.
25. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(10):736-50.
26. Prat A, Cheang MC, Martin M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(2):203-9.
27. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(22):1656-64.
28. Luporsi E, Andre F, Spyratos F, Martin PM, Jacquemier J, Penault-Llorca F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast cancer research and treatment*. 2012;132(3):895-915.
29. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(9):2206-23.
30. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nature reviews Cancer*. 2004;4(10):814-9.
31. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121(7):2750-67.
32. Lehmann BD, Jovanovic B, Chen X, Estrada MV, Johnson KN, Shyr Y, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157368.
33. Rampurwala M, Wisinski KB, O'Regan R. Role of the androgen receptor in triple-negative breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2016;14(3):186-93.
34. Liu MC, Pitcher BN, Mardis ER, Davies SR, Friedman PN, Snider JE, et al. PAM50 gene signatures and breast cancer prognosis with adjuvant anthracycline- and taxane-based chemotherapy: correlative analysis of C9741 (Alliance). *NPJ Breast Cancer*. 2016;2.
35. Chan JJ, Tan TJY, Dent RA. Are There Any Clinically Relevant Subgroups of Triple-Negative Breast Cancer in 2018? *J Oncol Pract*. 2018;14(5):281-9.
36. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;379(22):2108-21.
37. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Goncalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *The New England journal of medicine*. 2018;379(8):753-63.

38. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2019;30(4):558-66.
39. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2002;347(25):1999-2009.
40. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;351(27):2817-26.
41. Ma XJ, Salunga R, Dahiya S, Wang W, Carney E, Durbecq V, et al. A five-gene molecular grade index and HOXB13:IL17BR are complementary prognostic factors in early stage breast cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(9):2601-8.
42. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17(18):6012-20.
43. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(22):2783-90.
44. Hamdan D, Nguyen TT, Leboeuf C, Meles S, Janin A, Bousquet G. Genomics applied to the treatment of breast cancer. *Oncotarget*. 2019;10(46):4786-801.
45. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019;380(20):1929-40.
46. Robinson DR, Wu YM, Vats P, Su F, Lonigro RJ, Cao X, et al. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. *Nat Genet*. 2013;45(12):1446-51.
47. Chandralapaty S, Chen D, He W, Sung P, Samoila A, You D, et al. Prevalence of ESR1 Mutations in Cell-Free DNA and Outcomes in Metastatic Breast Cancer: A Secondary Analysis of the BOLERO-2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016;2(10):1310-5.
48. van de Ven S, Smit VT, Dekker TJ, Nortier JW, Kroep JR. Discordances in ER, PR and HER2 receptors after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer treatment reviews*. 2011;37(6):422-30.
49. Parinyanitikul N, Lei X, Chavez-MacGregor M, Liu S, Mittendorf EA, Litton JK, et al. Receptor status change from primary to residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and analysis of survival outcomes. *Clin Breast Cancer*. 2015;15(2):153-60.
50. Niikura N, Tomotaki A, Miyata H, Iwamoto T, Kawai M, Anan K, et al. Changes in tumor expression of HER2 and hormone receptors status after neoadjuvant chemotherapy in 21,755 patients from the Japanese breast cancer registry. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2016;27(3):480-7.
51. Lindstrom LS, Karlsson E, Wilking UM, Johansson U, Hartman J, Lidbrink EK, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2601-8.
52. Schrijver W, Suijkerbuijk KPM, van Gils CH, van der Wall E, Moelans CB, van Diest PJ. Receptor Conversion in Distant Breast Cancer Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(6):568-80.
53. Lluch A, Gonzalez-Angulo AM, Casadevall D, Eterovic AK, Martinez de Duenas E, Zheng X, et al. Dynamic clonal remodelling in breast cancer metastases is associated with subtype conversion. *European journal of cancer*. 2019;120:54-64.
54. Yates LR, Knappskog S, Wedge D, Farmery JHR, Gonzalez S, Martincorena I, et al. Genomic Evolution of Breast Cancer Metastasis and Relapse. *Cancer cell*. 2017;32(2):169-84 e7.

55. Razavi P, Chang MT, Xu G, Bandlamudi C, Ross DS, Vasan N, et al. The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers. *Cancer cell*. 2018;34(3):427-38 e6.
56. Bertucci F, Ng CKY, Patsouris A, Droin N, Piscuoglio S, Carbuccion N, et al. Genomic characterization of metastatic breast cancers. *Nature*. 2019;569(7757):560-4.
57. Angus L, Smid M, Wilting SM, van Riet J, Van Hoeck A, Nguyen L, et al. The genomic landscape of metastatic breast cancer highlights changes in mutation and signature frequencies. *Nat Genet*. 2019;51(10):1450-8.
58. Stemke-Hale K, Gonzalez-Angulo AM, Lluch A, Neve RM, Kuo WL, Davies M, et al. An integrative genomic and proteomic analysis of PIK3CA, PTEN, and AKT mutations in breast cancer. *Cancer research*. 2008;68(15):6084-91.
59. Corso G, Veronesi P, Sacchini V, Galimberti V. Prognosis and outcome in CDH1-mutant lobular breast cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2018;27(3):237-8.
60. Gustin JP, Miller J, Farag M, Rosen DM, Thomas M, Scharpf RB, et al. GATA3 frameshift mutation promotes tumor growth in human luminal breast cancer cells and induces transcriptional changes seen in primary GATA3 mutant breast cancers. *Oncotarget*. 2017;8(61):103415-27.
61. Gala K, Li Q, Sinha A, Razavi P, Dorso M, Sanchez-Vega F, et al. KMT2C mediates the estrogen dependence of breast cancer through regulation of ERalpha enhancer function. *Oncogene*. 2018;37(34):4692-710.
62. Xue Z, Vis DJ, Bruna A, Sustic T, van Wageningen S, Batra AS, et al. MAP3K1 and MAP2K4 mutations are associated with sensitivity to MEK inhibitors in multiple cancer models. *Cell Res*. 2018;28(7):719-29.
63. Creighton CJ, Hilger AM, Murthy S, Rae JM, Chinnaiyan AM, El-Ashry D. Activation of mitogen-activated protein kinase in estrogen receptor alpha-positive breast cancer cells in vitro induces an in vivo molecular phenotype of estrogen receptor alpha-negative human breast tumors. *Cancer research*. 2006;66(7):3903-11.
64. Kamaruzman NI, Aziz NA, Poh CL, Chowdhury EH. Oncogenic Signaling in Tumorigenesis and Applications of siRNA Nanotherapeutics in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(5).
65. Christgen M, Bartels S, Radner M, Raap M, Rieger L, Christgen H, et al. ERBB2 mutation frequency in lobular breast cancer with pleomorphic histology or high-risk characteristics by molecular expression profiling. *Genes Chromosomes Cancer*. 2019;58(3):175-85.
66. Lal P, Tan LK, Chen B. Correlation of HER-2 status with estrogen and progesterone receptors and histologic features in 3,655 invasive breast carcinomas. *Am J Clin Pathol*. 2005;123(4):541-6.
67. De Mattos-Arruda L, Ng CKY, Piscuoglio S, Gonzalez-Cao M, Lim RS, De Filippo MR, et al. Genetic heterogeneity and actionable mutations in HER2-positive primary breast cancers and their brain metastases. *Oncotarget*. 2018;9(29):20617-30.
68. de Oliveira Taveira M, Nabavi S, Wang Y, Tonellato P, Esteva FJ, Cantley LC, et al. Genomic characteristics of trastuzumab-resistant Her2-positive metastatic breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143(7):1255-62.
69. Hahnen E, Hauke J, Engel C, Neidhardt G, Rhiem K, Schmutzler RK. Germline Mutations in Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2017;12(1):15-9.
70. Hoppe MM, Sundar R, Tan DSP, Jeyasekharan AD. Biomarkers for Homologous Recombination Deficiency in Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(7):704-13.
71. Byrum AK, Vindigni A, Mosammamarast N. Defining and Modulating 'BRCAness'. *Trends Cell Biol*. 2019;29(9):740-51.
72. Saini P, Li Y, Dobbstein M. Wee1 is required to sustain ATR/Chk1 signaling upon replicative stress. *Oncotarget*. 2015;6(15):13072-87.

73. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2019;25(13):3753-8.
74. Kurata K, Kubo M, Kai M, Mori H, Kawaji H, Kaneshiro K, et al. Microsatellite instability in Japanese female patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer*. 2020;27(3):490-8.
75. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, Miya J, Wing MR, Chen HZ, et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol*. 2017;2017.
76. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *The New England journal of medicine*. 2015;372(26):2509-20.
77. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, Patel SP, Frampton GM, Miller V, et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther*. 2017;16(11):2598-608.
78. Ng CKY, Bidard FC, Piscuoglio S, Geyer FC, Lim RS, de Bruijn I, et al. Genetic Heterogeneity in Therapy-Naive Synchronous Primary Breast Cancers and Their Metastases. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2017;23(15):4402-15.
79. Schrijver W, Selenica P, Lee JY, Ng CKY, Burke KA, Piscuoglio S, et al. Mutation Profiling of Key Cancer Genes in Primary Breast Cancers and Their Distant Metastases. *Cancer research*. 2018;78(12):3112-21.
80. Tyran M, Carbuccia N, Garnier S, Guille A, Adelaide J, Finetti P, et al. A Comparison of DNA Mutation and Copy Number Profiles of Primary Breast Cancers and Paired Brain Metastases for Identifying Clinically Relevant Genetic Alterations in Brain Metastases. *Cancers (Basel)*. 2019;11(5).
81. Kato T, Park JH, Kiyotani K, Ikeda Y, Miyoshi Y, Nakamura Y. Integrated analysis of somatic mutations and immune microenvironment of multiple regions in breast cancers. *Oncotarget*. 2017;8(37):62029-38.
82. Laine M, Fanning SW, Chang YF, Green B, Greene ME, Komm B, et al. Lasofoxifene as a potential treatment for therapy-resistant ER-positive metastatic breast cancer. *Breast cancer research : BCR*. 2021;23(1):54.
83. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, Hrebien S, Garcia-Murillas I, Beaney M, et al. Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(25):2961-8.
84. UNICANCER. PALbociclib and Circulating Tumor DNA for ESR1 Mutation Detection (PADA-1) [Internet]. 2017 [updated June 21, 2021; cited 2021 June 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03079011>.
85. Shimoi T, Hamada A, Yamagishi M, Hirai M, Yoshida M, Nishikawa T, et al. PIK3CA mutation profiling in patients with breast cancer, using a highly sensitive detection system. *Cancer Sci*. 2018;109(8):2558-66.
86. Meric-Bernstam F, Brusco L, Daniels M, Wathoo C, Bailey AM, Strong L, et al. Incidental germline variants in 1000 advanced cancers on a prospective somatic genomic profiling protocol. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2016;27(5):795-800.
87. Leigh NB, Page RD, Raymond VM, Daniel DB, Divers SG, Reckamp KL, et al. Clinical Utility of Comprehensive Cell-free DNA Analysis to Identify Genomic Biomarkers in Patients with Newly Diagnosed Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2019;25(15):4691-700.
88. Chung JH, Pavlick D, Hartmaier R, Schrock AB, Young L, Forcier B, et al. Hybrid capture-based genomic profiling of circulating tumor DNA from patients with estrogen receptor-positive metastatic breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2017;28(11):2866-73.
89. Chakravarty D, Gao J, Phillips SM, Kundra R, Zhang H, Wang J, et al. OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base. *JCO Precis Oncol*. 2017;2017.

90. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2018;29(9):1895-902.
91. Condorelli R, Mosele F, Verret B, Bachelot T, Bedard PL, Cortes J, et al. Genomic alterations in breast cancer: level of evidence for actionability according to ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2019;30(3):365-73.
92. Payandeh M, Sadeghi M, Sadeghi E, Janbakhsh A. Is There any Concordance between of IHC with FISH in HER2-Positive Breast Cancer Patients? *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2017;11(1):43-8.
93. Nassar A, Khour A, Radhakrishnan R, Radhakrishnan A, Cohen C. Correlation of HER2 overexpression with gene amplification and its relation to chromosome 17 aneuploidy: a 5-year experience with invasive ductal and lobular carcinomas. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(9):6254-61.
94. Swain SM, Kim SB, Cortes J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2013;14(6):461-71.
95. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;372(8):724-34.
96. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2006;355(26):2733-43.
97. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, Moy B, Iwata H, Harvey VJ, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(3):367-77.
98. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(12):1688-700.
99. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;367(19):1783-91.
100. Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(7):689-99.
101. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2020;382(7):610-21.
102. Gymnopoulos M, Elsliger MA, Vogt PK. Rare cancer-specific mutations in PIK3CA show gain of function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(13):5569-74.
103. Bader AG, Kang S, Zhao L, Vogt PK. Oncogenic PI3K deregulates transcription and translation. *Nature reviews Cancer*. 2005;5(12):921-9.
104. Bosch A, Li Z, Bergamaschi A, Ellis H, Toska E, Prat A, et al. PI3K inhibition results in enhanced estrogen receptor function and dependence in hormone receptor-positive breast cancer. *Sci Transl Med*. 2015;7(283):283ra51.
105. Andre F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2021;32(2):208-17.

106. Patnaik A, Appleman LJ, Tolcher AW, Papadopoulos KP, Beeram M, Rasco DW, et al. First-in-human phase I study of copanlisib (BAY 80-6946), an intravenous pan-class I phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors and non-Hodgkin's lymphomas. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2016;27(10):1928-40.
107. Roche H-L. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs Placebo + Palbociclib + Fulvestrant in Patients With PIK3CA-Mutant, Hormone Receptor-Positive, Her2-Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer [Internet]. 2019 [updated June 24, 2021; cited 2021 July 14]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04191499?term=NCT04191499&draw=2&rank=1>.
108. Dickler MN, Saura C, Richards DA, Krop IE, Cervantes A, Bedard PL, et al. Phase II Study of Taselisib (GDC-0032) in Combination with Fulvestrant in Patients with HER2-Negative, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2018;24(18):4380-7.
109. Jones RH, Casbard A, Carucci M, Cox C, Butler R, Alchami F, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(3):345-57.
110. Moynahan ME, Chen D, He W, Sung P, Samoila A, You D, et al. Correlation between PIK3CA mutations in cell-free DNA and everolimus efficacy in HR(+), HER2(-) advanced breast cancer: results from BOLERO-2. *British journal of cancer*. 2017;116(6):726-30.
111. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open*. 2016;1(2):e000023.
112. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *The New England journal of medicine*. 2018;378(8):731-9.
113. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *The Lancet Oncology*. 2020;21(2):271-82.
114. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(12):731-47.
115. Ross JS, Chung J, Elvin JE, Vergilio JA, Ramkissoon S, Suh J, et al. Abstract P2-09-15: NTRK fusions in breast cancer: Clinical, pathologic and genomic findings. *Cancer research*. 2018;78:P2-09.
116. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, Covington KR, Contreras A, Fuqua SA, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2015;21(7):1688-98.
117. Caulfield SE, Davis CC, Byers KF. Olaparib: A Novel Therapy for Metastatic Breast Cancer in Patients With a BRCA1/2 Mutation. *J Adv Pract Oncol*. 2019;10(2):167-74.
118. Guney Eskiler G. Talazoparib to treat BRCA-positive breast cancer. *Drugs Today (Barc)*. 2019;55(7):459-67.
119. McCrea C, Hettle R. Indirect treatment comparison of the efficacy and safety of olaparib 300 mg tablets BID and talazoparib 1 mg once daily in the treatment of patients with germline BRCA-mutated (gBRCA) HER2-negative metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15_suppl):e12570-e.
120. Oza AM, Tinker AV, Oaknin A, Shapira-Frommer R, McNeish IA, Swisher EM, et al. Antitumor activity and safety of the PARP inhibitor rucaparib in patients with high-grade ovarian carcinoma and a germline or somatic BRCA1 or BRCA2 mutation: Integrated analysis of data from Study 10 and ARIEL2. *Gynecol Oncol*. 2017;147(2):267-75.
121. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, Scott CL, Giordano H, Sun J, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(1):75-87.

122. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(8):852-61.
123. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(22):2154-64.
124. Bose R, Kavuri SM, Searleman AC, Shen W, Shen D, Koboldt DC, et al. Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer. *Cancer Discov*. 2013;3(2):224-37.
125. Wang T, Xu Y, Sheng S, Yuan H, Ouyang T, Li J, et al. HER2 somatic mutations are associated with poor survival in HER2-negative breast cancers. *Cancer Sci*. 2017;108(4):671-7.
126. Greulich H, Kaplan B, Mertins P, Chen TH, Tanaka KE, Yun CH, et al. Functional analysis of receptor tyrosine kinase mutations in lung cancer identifies oncogenic extracellular domain mutations of ERBB2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(36):14476-81.
127. Wang SE, Narasanna A, Perez-Torres M, Xiang B, Wu FY, Yang S, et al. HER2 kinase domain mutation results in constitutive phosphorylation and activation of HER2 and EGFR and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Cancer cell*. 2006;10(1):25-38.
128. Kancha RK, von Bubnoff N, Bartosch N, Peschel C, Engh RA, Duyster J. Differential sensitivity of ERBB2 kinase domain mutations towards lapatinib. *PLoS One*. 2011;6(10):e26760.
129. Ma CX, Bose R, Gao F, Freedman RA, Pegram MD, Blackwell K, et al. Phase II trial of neratinib for HER2 mutated, non-amplified metastatic breast cancer (HER2mut MBC). *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(15_suppl):516-.
130. Ma CX, Bose R, Gao F, Freedman RA, Telli ML, Kimmick G, et al. Neratinib Efficacy and Circulating Tumor DNA Detection of HER2 Mutations in HER2 Nonamplified Metastatic Breast Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2017;23(19):5687-95.
131. Hyman DM, Piha-Paul SA, Won H, Rodon J, Saura C, Shapiro GI, et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. *Nature*. 2018;554(7691):189-94.
132. Toy W, Weir H, Razavi P, Lawson M, Goepfert AU, Mazzola AM, et al. Activating ESR1 Mutations Differentially Affect the Efficacy of ER Antagonists. *Cancer Discov*. 2017;7(3):277-87.
133. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, Dodwell D, Cameron D, Hayward L, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(10):989-98.
134. Schmid P, Abraham J, Chan S, Wheatley D, Brunt AM, Nemsadze G, et al. Capivasertib Plus Paclitaxel Versus Placebo Plus Paclitaxel As First-Line Therapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: The PAKT Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(5):423-33.
135. Kim SB, Dent R, Im SA, Espie M, Blau S, Tan AR, et al. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(10):1360-72.
136. Hyman DM, Smyth LM, Donoghue MTA, Westin SN, Bedard PL, Dean EJ, et al. AKT Inhibition in Solid Tumors With AKT1 Mutations. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(20):2251-9.
137. Dembla V, Somaiah N, Barata P, Hess K, Fu S, Janku F, et al. Prevalence of MDM2 amplification and coalterations in 523 advanced cancer patients in the MD Anderson phase 1 clinic. *Oncotarget*. 2018;9(69):33232-43.

บทที่ 4

การรักษาสำหรับมะเร็งเต้านมชนิด ER-Positive, HER2-Negative (Endocrine and Targeted therapies for ER-Positive, HER2-Negative Breast Cancer)

เรวัต พันธวิชัย

มะเร็งเต้านมเป็นโรคหนึ่งที่มีความหลากหลายมาก ประกอบด้วย กลุ่มย่อยชนิดต่าง ๆ (subtypes) ที่มีความแตกต่างในการดำเนินโรค, การตอบสนองต่อการรักษา, และผลกระทบต่อผู้ป่วย.⁽¹⁾ การใช้ Gene expression assays สามารถค้นหา intrinsic breast cancer subtypes ได้อย่างแม่นยำได้ดีที่สุด;⁽³⁻⁵⁾ อย่างไรก็ตาม, การตรวจด้วย immunohistochemistry (IHC) เพื่อหา hormone receptors [estrogen receptor (ER) และ progesterone receptor (PR)], Ki-67, และ human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) ได้ถูกนำมาใช้ในทางคลินิกเพื่อเป็นการตรวจทดแทน (clinicopathologic surrogate definition) สำหรับระบุ breast cancer subtypes ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม.⁽⁶⁾ ส่วนใหญ่ของผู้หญิงที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านม เป็นมะเร็งชนิด **hormone receptor-disease**, หรือ **luminal-like subtypes**, โดยอาจเป็น ชนิด **Luminal A-like** (ER-positive และ PR-positive, HER2-negative, Ki-67-low) หรือ ชนิด **Luminal B-like** ที่เป็น **Luminal B-like/HER2-negative**: ER-positive, HER2-negative, และอย่างน้อยมีอีก 1 อย่าง คือ Ki-67-high หรือ PR-negative หรือ low; และที่เป็น **Luminal B-like/HER2-positive**: ER-positive, HER2-positive. เนื่องจากมีความหลากหลายในระหว่างห้องปฏิบัติการทางพยาธิวิทยา, ค่าของ Ki-67 ที่มีค่าตั้งแต่ 20% ขึ้นไป ได้รับการพิจารณาว่าเป็น high Ki-67, แต่ผู้เชี่ยวชาญบางคนได้ใช้ค่า cut point ที่น้อยกว่า (เช่น Ki-67 ที่ 14) หรือใช้ผลการตรวจของ multigene-expression assay ช่วยตัดสินใจ, ถ้าตรวจได้; ในทำนองเดียวกัน, ค่าของ PR ที่น้อยกว่า 20% ได้ถูกใช้ บ่งว่าเป็น ค่าของ low progesterone receptor และถูกจัดอยู่ในกลุ่ม **Luminal B subtypes**.⁽⁶⁾

มะเร็งเต้านมชนิดที่เมื่อตรวจด้วย IHC แล้ว พบมี ER-positive และ HER2-negative (ER-positive/HER2-negative; หลังจากนั้น ในบทความนี้จะเรียกอย่างสั้นๆว่า ER-positive breast cancers) เป็นมะเร็งเต้านมชนิดที่พบบ่อยที่สุด, โดยพบได้ในประมาณใน 65% ของมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 50 ปี และพบได้ 75% ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า.⁽⁷⁾ Estrogen receptor (ER) เป็นสมาชิกอันหนึ่งใน nuclear transcription receptor superfamily. ER สามารถถูกกระตุ้นให้ทำงานได้ด้วย steroid hormones, เช่น estrogen. Estrogen และ estrogen receptor (ER) เกี่ยวข้องกับหลายขบวนการ ได้แก่ cellular proliferation, inhibition of apoptosis, invasion และ angiogenesis. ER มี 2 isoforms (ER- α , และ ER- β). โดยทั้ง 2 isoforms พบได้ในเนื้อเยื่อต่อมเต้านมที่ปกติ (normal mammary gland) ที่อยู่รอบล้อมเนื้อเยื่อมะเร็งเต้านม, แต่เฉพาะ ER- α เท่านั้นที่พบได้ในเนื้อเยื่อมะเร็งเต้านม. ได้เป็นเวลามากกว่า 30 ปีแล้วที่ ER-positive breast cancer ได้เป็นตัวอย่างหลักของมะเร็งที่ใช้การรักษาอย่างมุ่ง

เป้าหมาย (targeted drug approaches) แล้วได้ผลดี. กล่าวคือใช้ ER- α -positive expression เป็น biomarker ที่สำคัญของการเลือกใช้ hormonal therapy (estrogen-focused therapies). Hormonal therapy สำหรับ ER-positive tumors มีผลทำให้มีการสร้าง estrogen หดไป/น้อยลง, ยับยั้งการทำงานของ ER signaling, ส่งผลทำให้มีการสลายตัวของ ER, หรือก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงใน ER-regulated signaling หรือ proliferation pathways.

ลักษณะทางพยาธิวิทยาและพันธุกรรมของ ER-Positive Tumors

มะเร็งเต้านมชนิด ER-positive ก็มีความหลากหลาย. มะเร็งเหล่านี้มีความแตกต่างกันในระดับของ ER expression, PR expression (ซึ่งถูกกระตุ้นด้วย ER), histologic grade, ระดับของการแบ่งตัว (วัดด้วย Ki-67 labeling index), แบบแผนของ gene expression, ตลอดจนชนิดและความถี่ของ genomic alterations ที่เกิดร่วม. ลักษณะต่าง ๆ เหล่านี้มีความเชื่อมโยงสัมพันธ์กัน และเอาไปใช้ประโยชน์ในการวางแผนรักษาให้แก่ผู้ป่วยได้ (ตารางที่ 1).⁽⁸⁾ มะเร็งที่เป็น low-grade (well-differentiated) tumors มี ER และ PR expression ที่สูงกว่า, และมีอัตราการแบ่งตัวที่น้อยกว่า, ในขณะที่ intermediate- และ high-grade tumors อาจมีระดับของ ER ที่ต่ำกว่า และอาจไม่มี PR expression, และมีอัตราการแบ่งตัวที่สูงกว่า.⁽⁹⁾ ส่วนใหญ่ของมะเร็งเต้านมชนิด ER-positive tumors เป็น ductal histologic subtype (ductal carcinoma); อย่างไรก็ตาม, มีอยู่ 15% ที่เป็น lobular subtype (lobular carcinoma), ซึ่งเกี่ยวข้องกับ การไม่มี expression ของ cell-adhesion protein E-cadherin, มีผลทำให้มีการขาดหายไปของ cell cohesion แล้วทำให้เซลล์มะเร็งเติบโตในแบบ “แถวเรียงหนึ่ง” [“single-file” pattern]. Histologic subtypes ที่ไม่ค่อยได้พบกัน, เช่น cribriform และ tubular carcinomas, มีลักษณะประจำตัวที่ไม่เปลี่ยนแปลงเลย คือ มี ER expression ในระดับสูง, เป็น low grade, และมี prognosis ดีมาก.⁽¹⁰⁾ ประมาณ 8 to 10% ของ ER-positive/HER2-negative breast cancers เกิดขึ้นเนื่องจากพันธุกรรมโดยมี germline mutations ใน hereditary cancer genes; เช่น CHEK2 gene (พบได้ 1% ของผู้ป่วย) และ genes ที่เกี่ยวข้องกับ homologous recombination, เช่น BRCA1 (2%), BRCA2 (2%), ATM (0.5–1%), และ PALB2 (0.5–1%).⁽¹¹⁾ ความชุกชุม (prevalence) ของ hereditary mutations ใน ER-positive breast cancers มีค่าสูงสุดในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปี (พบได้ประมาณ 15%) และลดลงอย่างต่อเนื่องไปพร้อมกับอายุที่มากขึ้น (พบประมาณ 10% ในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุระหว่าง 40 ถึง 60 ปี และพบประมาณ 5% ในกลุ่มที่อายุมากกว่า 70 ปี). ในผู้ที่มี germline mutations ของ BRCA1 ส่วนใหญ่ของมะเร็งที่เกิดขึ้นเป็นชนิด triple-negative ซึ่งไม่มี expression ของทั้ง ER, PR, และ HER2, แต่ในผู้ที่มี germline mutations ของ BRCA2, PALB2, CHEK2, และ ATM นั้น ส่วนใหญ่ของมะเร็งเต้านมที่เกิดขึ้นเป็นชนิด ER-positive/HER2-neg, เป็นเช่นเดียวกับมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยทั่วไป (sporadic cases).^(12, 13) ยาที่ใช้สำหรับรักษามะเร็งเต้านมอันเนื่องมาจากพันธุกรรมที่อยู่ในระยะแรก (early-stage hereditary breast cancers) ก็ไม่ได้แตกต่างไปจากยาที่ใช้สำหรับมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยทั่วไป. เช่นเดียวกับมะเร็งเต้านมทั่วไป (sporadic cancers), มะเร็งเต้านมอันเนื่องมาจากพันธุกรรม (hereditary breast cancers) สามารถได้รับการรักษาด้วย breast-conserving surgery และ radiation

therapy, แต่ผู้ป่วยหลายคน ที่เป็นมะเร็งเต้านมอันเนื่องมาจากพันธุกรรม เลือกที่จะรักษาด้วย mastectomy (ร่วมกับ contralateral mastectomy ด้วย) แทนที่จะเลือกใช้ breast conservation เพื่อป้องกัน มะเร็งที่เกิดขึ้นใหม่เป็นอันดับที่สอง (second breast cancer).⁽¹⁴⁾

การตรวจ genomic sequencing และ RNA expression profiling ของ genes ที่มีบทบาทสำคัญใน tumor pathogenesis และ prognosis ได้เป็นหลักฐานสนับสนุนยืนยันว่า pathobiologic heterogeneity ของ ER-positive tumors มีความสัมพันธ์กับ grade, proliferation, และ patterns ของ gene expression (ตารางที่ 1).^(8, 15, 16) ER-positive cancers ที่เป็น genomic luminal A, ซึ่งเป็น lower-risk signatures, สัมพันธ์กับ strongly ER-positive, PR-positive, lower grade, proliferation ที่น้อย, และมีพยากรณ์ที่ดี; luminal B, ซึ่งเป็น higher-risk signatures, สัมพันธ์กับ expression ที่ลดลงของ ER, PR, หรือของทั้ง ER และ PR, higher grade, และ proliferation ที่มากกว่า, และมีพยากรณ์ที่ไม่ดี มีโอกาสโรคกำเริบมากกว่า (ตารางที่ 1).^(8,17,18) การตรวจ genomic assays, เช่นการตรวจด้วย 21-gene recurrence score, 70-gene assay, และ 50-gene intrinsic subtype, มีแนวโน้มให้ผลที่สอดคล้องใกล้เคียงกันไปทิศทางเดียวกัน เมื่อใช้ทำนาย ความเสี่ยงที่โรคจะกำเริบ (recurrence risk) ของ ER-positive tumors, แต่ให้ความสอดคล้องอย่างหลวมๆกับการประเมินทางพยาธิวิทยา.⁽¹⁹⁻²¹⁾ การประเมินทางพยาธิวิทยา ในด้าน grade, ER และ PR status, และ proliferation ที่ประเมินด้วย Ki-67 labeling สามารถนำมาเป็นการตรวจเพื่อใช้ทดแทน genomic assays ได้ในระดับหนึ่ง,⁽²²⁾ แต่ค่า cut points/thresholds สำหรับ Ki-67 ยังไม่ได้ถูกปรับให้เป็นมาตรฐานเดียวกัน,⁽¹⁷⁾ และการประเมิน tumor grade ก็ยังมีปัญหาในทำนองเดียวกัน.⁽²³⁾

ตารางที่ 1. ความสัมพันธ์ระหว่าง Tumor Subtypes, Pathological Features, Genomic Biomarkers, และผลลัพธ์ใน Early-Stage, Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. ^{(8, 15-18)*}

Variable	Luminal A Subtype	Spectrum between Luminal A and Luminal B	Luminal B Subtype
Pathological grade	1 (low); well differentiated	2 (intermediate); moderately differentiated	3 (high); poorly differentiated
ER expression	+++	++ to +++	+ to ++
PR expression	++ to +++	0 to +++	0 to ++
Ki-67 proliferation index (%)	<10	10 to 20	>20
21-Gene recurrence score† (OncotypeDX)	<11	11 to 25	>25
Other genomic signatures‡	Lower	Lower to higher	Higher
Recurrence risk	Lower	Lower to higher	Higher
Effect of endocrine therapy (regardless of stage)	+++	++ to +++	++ to +++
Effect of chemotherapy (may depend on stage)	0	0 to +	+++

* Intrinsic subtypes luminal A and luminal B are at opposite ends of a spectrum of relationships among histologic grade, estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) expression, measures of tumor proliferation, genomic signatures, and treatment effects. These relationships, which are not necessarily direct or linear, suggest that the likely benefit of adjuvant endocrine and chemotherapeutic treatment depends on the tumor subtype. The number of plus signs indicates the relative degrees of ER and PR expression and treatment effect.

† The 21-gene recurrence score ranges from 0 to 100, with higher scores indicating a greater chemotherapeutic benefit and lower scores indicating a lower risk of recurrence in the absence of chemotherapy.

‡ Other genomic signatures include the 70-gene signature (MammaPrint), the Breast Cancer Index, EndoPredict, and the Genomic Grade Index

ปัจจัยเสี่ยง (Prognostic Factors)

การนำข้อมูลของ anatomical stage (tumor size และ nodal status) ผนวกเข้ากับ tumor grade และ genomic signatures ช่วยให้สามารถพยากรณ์โรคของ ER-positive breast cancers ได้ละเอียดยิ่งขึ้น.⁽²⁴⁻²⁸⁾ ก้อนเนื้องอกที่ขนาดเล็ก ที่มีลักษณะของ luminal A และไม่มีการแพร่กระจายเข้าต่อมน้ำเหลือง เป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงน้อยที่สุด ที่โรคจะกำเริบกลับมาใหม่ (recurrence). การมีระดับที่เพิ่มขึ้นใน anatomical stage และ biologic risk factors เช่น grade, proliferation, ER expression, และ genomic signatures มีผลเพิ่มความเสี่ยงของการกำเริบกลับมาใหม่ (recurrence). ปัจจัยเสี่ยงของ metastatic recurrence ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงของ local และ regional recurrence (ภายหลังการผ่าตัดและรังสีรักษา) ด้วย.⁽²⁹⁻³¹⁾ ก้อนมะเร็งในผู้หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนที่อายุน้อยกว่า 40 ปี มักจะมีระดับของ ER ที่น้อยกว่า, มี tumor grade ที่สูงกว่า, มี genomic signatures ที่แย่กว่า, เมื่อเทียบกับ

ก่อนมะเร็งในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่อายุมากกว่า. ลักษณะเหล่านี้, ร่วมกับ higher stage ขณะได้รับการวินิจฉัย และการที่รังไข่ยังทำงานได้ต่อไป, เป็นสาเหตุหลักที่อธิบายว่าทำไมมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยอายุน้อยจึงมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี.^(9, 18, 32) อัตราของ recurrence ของ ER-positive cancers มีค่าที่ค่อนข้างคงที่เป็นเวลาหลายปี, และมะเร็งอาจกำเริบกลับมาใหม่ได้ภายในช่วงระยะเวลาที่ยาวนานหลายปี. อย่างน้อย 50% ของ recurrences เกิดขึ้นที่ 5 ปีภายหลังการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านม, และการกำเริบภายหลังจาก 10 ปีไปแล้ว ก็ยังเป็นสิ่งที่พบได้อยู่ เนื่อง ๆ.^(33, 34) ปัจจัยเสี่ยงสำหรับ early recurrence (เกิดขึ้นใน 5 ปี ภายหลังจากการวินิจฉัย) และสำหรับ late recurrence (เกิดขึ้นหลังจาก 5 ปี ภายหลังการวินิจฉัย) มีลักษณะเหมือนกันเป็นส่วนใหญ่ ได้แก่ higher nodal และ tumor stage, higher grade, และ adverse genomic assays.^(18, 34-36)

การรักษาเสริมหลังการผ่าตัด (Adjuvant Treatment)

การรักษาด้วย Adjuvant Endocrine Therapy (Estrogen-focused therapies)

การรักษาเสริมหลังการผ่าตัดมะเร็งเต้านมระยะแรก ด้วยยาที่ออกฤทธิ์ต้านการทำงานของ estrogen หรือระดับการสร้าง estrogen (เรียกรวมว่า adjuvant endocrine therapy) เป็นเวลานาน 5 ถึง 10 years เป็นมาตรฐานการรักษาที่แพทย์ได้แนะนำและปฏิบัติให้แก่ผู้ป่วยเกือบทุกคนที่เป็น มะเร็งเต้านมชนิด ER-positive เพื่อป้องกัน การแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น ๆ (metastatic disease), การกำเริบเฉพาะที่ (local-regional recurrence), และการเกิดมีมะเร็งที่เต้านมด้านตรงข้าม (contralateral tumors).⁽³⁷⁾ Endocrine therapy มีประสิทธิภาพในมะเร็งเต้านมชนิด luminal A และ luminal B.⁽³⁸⁾ การรักษาเป็นระยะเวลานาน 5 ปี ด้วย tamoxifen, ซึ่งเป็นยาตัวหนึ่งที่ยออกฤทธิ์แบบ selective estrogen receptor modulator (SERM), ได้เป็นมาตรฐานของการดูแลรักษา, โดยได้ผลทั้งใน ผู้หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือน (premenopausal) และผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน (postmenopausal), ทำให้สามารถลดได้ทั้ง distant และ local-regional recurrence ได้ 10 ถึง 30% เมื่อ ER expression อยู่ในระดับปานกลาง และลด recurrence ได้ 40 ถึง 50% เมื่อ ER expression อยู่ในระดับสูง, โดยให้ผลการคุ้มครองหลังจากหยุดใช้ยาไปแล้ว (carryover effects) ได้อีก 15 ปีขึ้นไป.⁽³⁷⁾ แม้ในกลุ่มมะเร็งที่มีความเสี่ยงน้อยกว่า ก่อนมะเร็งขนาดเล็กกว่า 1 cm, และไม่มี การแพร่กระจายเข้าสู่ต่อมน้ำเหลือง การให้ adjuvant endocrine therapy ก็ให้ผลการรักษาที่ดีขึ้น.⁽³⁹⁾ Tamoxifen นั้นถูก metabolized ได้ด้วย hepatic enzyme CYP2D6, แต่ genotypic variation ใน CYP2D6 ไม่ได้มีผลกระทบต่อประโยชน์ของการรักษาด้วย tamoxifen, ดังนั้นจึงไม่ได้แนะนำให้ตรวจหา genotypic variation ใน CYP2D6.⁽⁴⁰⁾

ระดับของ ER expression เป็นปัจจัยสำคัญที่กำหนดว่าจะเกิดประโยชน์จากการใช้ endocrine therapy หรือไม่. ผู้ป่วยที่ก่อนมะเร็งเต้านมตรวจไม่พบทั้ง ER และ PR ไม่ได้ประโยชน์จากการรักษาด้วย adjuvant endocrine treatment.⁽³⁷⁾ พบว่าประมาณ 1% ของมะเร็งเต้านมที่ถูกจัดว่าเป็น ER-negative แต่ มี PR-positive, อาจเนื่องมาจาก มี ER expression อยู่ในระดับที่ต่ำกว่าจะพบได้จากการตรวจด้วย IHC; มะเร็งกลุ่มนี้ให้ผลการรักษาที่อยู่ระหว่าง กลุ่มที่มีทั้ง ER-positive, PR-positive และกลุ่มที่มี ER-negative, PR-negative.⁽⁴¹⁾ มะเร็งเต้านมที่มี ER expression ในระดับต่ำมาก (ตรวจ IHC

staining พบเพียง 1 ถึง 10% ของ tumor cells), ซึ่งพบได้ประมาณ 2 ถึง 3% ของ hormone receptor-positive cancers, อาจยังมี การตอบสนองต่อ endocrine treatment ได้บ้าง, แม้ว่าส่วนน้อยของมะเร็งกลุ่มนี้เท่านั้นที่มี genomic signatures ที่เป็นลักษณะประจำตัวของ ER-positive cancers, และ endocrine treatment ให้ประโยชน์ได้น้อยลงเมื่อมี ER expression อยู่ในระดับต่ำ ๆ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มี ER expression ในระดับสูง.^(37, 42-44)

เมื่อเร็ว ๆ นี้, ได้มีการนำยาใหม่ๆ เข้ามาใช้ใน adjuvant endocrine treatment ด้วย. ยาในกลุ่ม aromatase inhibitors ยับยั้งปฏิกิริยาเคมีการเปลี่ยนแปลง androgens ไปเป็น estrogens, เมื่อใช้ในผู้หญิงที่ได้เข้าสู่วัยหมดประจำเดือนแล้ว (postmenopausal) มีผลให้สามารถลดระดับของ residual estrogen levels ลงไปได้มากกว่า 90%. ยาในกลุ่ม aromatase inhibitors ไม่สามารถถูกนำมาใช้ได้ (contraindication) ในผู้หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือน (premenopausal) ที่ยังไม่ได้รับการยับยั้งการทำงานของรังไข่ (ovarian suppression), เพราะว่าเมื่อ aromatase inhibitors ไปยับยั้งการสร้าง estrogens ทำให้ระดับของ estrogens ลดลง จะมี ปฏิกิริยาทางสรีรวิทยา (compensatory physiological responses) กระตุ้นให้มีการหลั่ง FSH, LH มากขึ้น ส่งผลให้มีการกระตุ้นให้รังไข่ผลิต estrogen เพิ่มขึ้น. การใช้ยา aromatase inhibitor สามารถลดความเสี่ยงของการกำเริบ (risk of recurrence) ได้มากกว่าการใช้ยา tamoxifen นาน 5 ปี, ดังนั้นส่วนใหญ่ของ ผู้หญิง postmenopausal ควรพิจารณาใช้ aromatase inhibitor treatment ทั้งในแบบ เริ่มใช้ aromatase inhibitor ตั้งแต่แรก (upfront strategy) หรือเริ่มใช้หลังจากได้ใช้ tamoxifen มาเป็นเวลานาน 2 ถึง 3 ปีแล้ว (“switch” strategy).⁽⁴⁵⁾ ในกรณีผู้หญิงตรวจพบว่าเป็นมะเร็งเต้านมระยะขั้นที่ (stage) I หรือ IIA ซึ่งเป็นระยะขั้นที่พบบ่อยที่สุดในประเทศที่มีการใช้ screening mammography อยู่เป็นประจำ การรักษาด้วย aromatase inhibitors ให้ประโยชน์ที่เพิ่มขึ้นในระดับปานกลาง เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วย tamoxifen อย่างเดียว; โดยพบว่า aromatase inhibitors สามารถลด recurrence ลงไปได้อีก 3% และลด mortality ลงไปได้อีก 2% ที่เวลา 10 ปี. การรักษาด้วย aromatase inhibitors ให้ประโยชน์ที่สูงเพิ่มขึ้นในกรณีที่ใช้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่มากขึ้น (ทั้งในแง่ stage หรือ pathobiologic features),⁽⁴⁶⁾ และเมื่อใช้รักษามะเร็งเต้านมชนิด lobular cancers.⁽⁴⁷⁾ การขยายระยะเวลาการรักษาเพิ่มจาก 5 ปี เป็น 10 ปี (extended strategy) ด้วย tamoxifen⁽⁴⁸⁾ หรือ aromatase inhibitors^(49, 50) ก็สามารถลดความเสี่ยงของ recurrence ได้เพิ่มขึ้น, เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยระยะเวลา 5 ปี. ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่มากขึ้นสำหรับ late recurrence, เนื่องจากว่ามีมะเร็งแพร่กระจายเข้าต่อมน้ำเหลือง หรือก้อนมะเร็งมีลักษณะทางชีวภาพที่แย่ (adverse biologic features), น่าจะเป็นผู้ที่ประโยชน์ได้สูงสุดจากการขยายเวลาของ endocrine therapy; อย่างไรก็ตาม, การขยายเวลาการรักษาด้วย aromatase inhibitor ออกไปในช่วงปีที่ 8 ถึงปีที่ 10 น่าจะให้ประโยชน์อย่างมากก็ได้แค่ได้ผลปานกลาง.^(51, 52) การตัดสินใจขยายเวลาการรักษาออกไปนั้นควรให้ผู้ป่วยมีส่วนเลือก โดยมีการให้ข้อมูลของ ค่าความเสี่ยงของ recurrence ที่คาดว่าจะเกิดขึ้นภายหลังปีที่ 5, และผลข้างเคียงที่ได้เกิดขึ้นแล้วจนถึงปัจจุบัน (ตารางที่ 2).⁽⁵³⁾

การรักษาด้วย chemotherapy ทำให้เกิด premature ovarian failure ได้บ่อย ๆ, โดยเฉพาะในผู้หญิงที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป. ในการศึกษาต่าง ๆ ที่เป็น retrospective analyses, ผู้หญิงที่เป็น

ER-positive breast cancer และไม่มีประจำเดือนหลังจากได้รับเคมีบำบัด (chemotherapy-induced amenorrhea) มีพยากรณ์โรค (prognosis) ที่ดีกว่าผู้ที่ยังคงมีประจำเดือนตามปกติ, บ่งชี้ว่า ประโยชน์ส่วนหนึ่งของ chemotherapy ในผู้หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือน น่าจะมาจากการที่ chemotherapy ไปมีผลทำให้รังไข่ไม่ทำงาน.⁽⁵⁴⁾ ในการศึกษาต่าง ๆ ที่เป็น prospective studies แสดงให้เห็นว่า การยับยั้งการทำงานของรังไข่ (ovarian suppression) ด้วยการให้ gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist therapy สามารถลดความเสี่ยงของ recurrence ได้ เมื่อใช้ร่วมกับ tamoxifen หรือ aromatase inhibitor, โดยเฉพาะเมื่อใช้ในผู้หญิงอายุที่น้อยกว่า 40 ปี และผู้ที่มี higher-stage cancer หรือมี tumor biologic features ที่แย่ (luminal B, lower ER expression, และ higher grade และ Ki-67 proliferation index).^(55, 56) เช่นเดียวกับในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน, ในผู้หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนที่ได้รับ ovarian suppression, aromatase inhibitors อาจลดความเสี่ยงของ recurrence ได้ดีกว่า tamoxifen. ในทางตรงกันข้าม, ในกลุ่มผู้หญิงที่มี ER-positive tumors ที่มีพยากรณ์โรคที่ดีมาก ๆ ตัวอย่างเช่น stage I, low-grade tumors ที่ไม่ได้ใช้ chemotherapy การใช้ ovarian suppression ร่วมด้วย ได้ประโยชน์เพิ่มอย่างจำกัดในการลดการกำเริบ, เมื่อเทียบกับการใช้ tamoxifen เพียงอย่างเดียว.⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾ มันเป็นเรื่องที่ทำนายที่เดียวในการจะมั่นใจในสถานะของ menopause ในผู้หญิงที่ได้รับ adjuvant therapy, เพราะว่า GnRH agonists บางครั้งก็ทำได้แค่ระงับการทำงานของรังไข่ไว้อย่างไม่สมบูรณ์ (incomplete ovarian suppression), โดยเฉพาะในผู้หญิงอายุน้อยที่ไม่ได้รับเคมีบำบัด, และเพราะว่าผู้หญิงที่มีการขาดประจำเดือนหลังได้รับเคมีบำบัด (chemotherapy-induced amenorrhea) ในเวลาต่อมา รังไข่อาจมีการฟื้นตัวกลับมาทำงานใหม่ได้อีก.⁽⁵⁸⁾ ถ้าไม่แน่ใจในว่ารังไข่ยังทำงานได้มากหรือน้อยเพียงใด (กล่าวคือไม่แน่ใจว่ารังไข่ยังทำงานได้ในแบบ premenopausal หรือ postmenopausal), การใช้ ovarian suppression ด้วย GnRH agonist therapy หรือ ovarian ablation ด้วย surgical oophorectomy ก็ช่วยให้มั่นใจเพิ่มขึ้นว่า ผู้ป่วยได้เข้าสู่สภาวะที่มี postmenopausal endocrine function แล้ว หรือควรพิจารณาหันไปเลือกใช้ tamoxifen-based treatment แทนที่ aromatase inhibitor therapy.

การใช้ adjuvant endocrine therapy มีผลข้างเคียงได้หลากหลายอย่าง, หลายอันเป็นผลข้างเคียงที่เรื้อรัง, โดยมีตั้งแต่ปัญหาที่พบบ่อย ๆ ซึ่งกระทบชีวิตประจำวัน, ไปจนถึงผลข้างเคียงที่พบได้น้อยมากแต่รุนแรง(ตารางที่ 2). Tamoxifen และ aromatase inhibitors ให้รูปแบบของผลข้างเคียงที่ต่างกัน ซึ่งอาจมีผลต่อการเลือกตัดสินใจว่าจะใช้ยาตัวไหน. ยาทั้งคู่ ทำให้เกิด menopausal vasomotor symptoms เช่น hot flashes และ night sweats, มีผลรบกวนการนอน sleep และ fatigue. การดูแลในแบบ nonhormonal management ประกอบด้วยการใช้ยา oxybutynin, gabapentin, antidepressants เช่น venlafaxine หรือ citalopram, ซึ่งไม่น่าจะไปมีผลต่อ tamoxifen metabolism, และการใช้ยานอนหลับ (hypnosis), ตลอดจนการปรับ lifestyle เพื่อหลีกเลี่ยงสิ่งที่มีภาวะกระตุ้นอาการดังกล่าว.⁽⁵⁹⁾ การใช้ tamoxifen ให้ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นน้อย (rare risks) แต่สำคัญ ได้แก่ มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก และ deep-vein thrombosis, ในขณะที่ aromatase inhibitors ส่งผลที่มากกว่าต่ออาการต่างในระบบ genitourinary และ กระดูกและข้อ, เช่น ปวดข้อ และ กระดูกผุ. ผลข้างเคียงต่าง ๆ, โดยเฉพาะ hot flashes และ arthralgias, ร่วมกับสภาวะเดิมที่มีอยู่แล้วและสถานะทางสังคมเศรษฐกิจ, เป็นสาเหตุหลักสำหรับความ

ไม่ต่อเนื่องในการรักษา.^(60, 61) การให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วย เกี่ยวกับผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการที่สามารถบรรเทาอาการได้ อาจช่วยเหลือให้ผู้ป่วยมีอาการน้อยลงได้. ยาในกลุ่ม aromatase inhibitors จำนวน 3 ตัวที่ได้รับอนุญาตให้ใช้ ได้แก่ anastrozole, letrozole, และ exemestane มีประสิทธิภาพเท่า ๆ กันและมีรูปแบบผลข้างเคียงที่เหมือนกัน. อย่างไรก็ตาม, ผู้หญิงที่ใช้ aromatase inhibitor ตัวหนึ่งแล้วเกิดมีผลข้างเคียงที่รุนแรง (unacceptable side-effect profile), การเปลี่ยนเป็นยาเป็น aromatase inhibitor อีกตัวหนึ่ง⁽⁶⁰⁾ หรือเปลี่ยนเป็น tamoxifen น่าจะเป็นสิ่งที่เหมาะสม; ในขณะที่การออกกำลังกาย, การใช้ยา duloxetine, หรือการฝังเข็ม (acupuncture) อาจช่วยลดอาการในระบบ musculoskeletal ได้.⁽⁶²⁾ เมื่อใช้ร่วมกับ adjuvant endocrine therapy, bisphosphonates เช่น zoledronic acid ช่วยบรรเทาปัญหากระดูกพรุน (osteoporosis) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม และอาจช่วยลดความเสี่ยงของการกำเริบ (risk of recurrence) ในผู้หญิง postmenopausal และในผู้ที่ได้รับ GnRH agonists.^(63, 64) การใช้ยาที่ระงับการทำงานของรังไข่ (ovarian suppression) ทำให้ส่วนใหญ่ของอาการที่สืบเนื่องจาก endocrine therapy มีความรุนแรงขึ้น, โดยเฉพาะ hot flashes และ night sweats, bone health, และ sexual health.^(65, 66) การใช้ topical estrogens สามารถบรรเทาอาการของ vaginal atrophy และทำให้ sexual functioning ดีขึ้น แต่อาจทำให้มีการดูดซึม estrogens เข้าสู่กระแสโลหิตได้เล็กน้อยเป็นการชั่วคราว.⁽⁶⁷⁾ ผู้ป่วยบางคนรายงานว่ามีความเครียดกังวลในการคิดตัดสินใจ ทำให้มีคุณภาพชีวิตแย่ลงหลังจากการใช้ทั้ง endocrine therapy และ chemotherapy.^(68, 69) การตรวจทางด้านneuropsychiatric testing ในผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะเป็นปกติ, และไม่ค่อยไปกระทบความสามารถในกิจกรรมประจำวัน. อาการผลข้างเคียงต่าง ๆ โดยทั่วไป มักจะบรรเทาตกลงเมื่อเวลาผ่านไป.⁽⁵⁹⁾ ในกรณีที่ประโยชน์การรักษาไม่มากนัก, แพทย์จำเป็นต้องพิจารณาระหว่าง ผลข้างเคียงที่ผู้ป่วยแจ้ง กับผลประโยชน์ที่อาจเกิดขึ้นจากการรักษา.

การรักษาด้วย Adjuvant Chemotherapy

ความเข้าใจเกี่ยวกับ tumor heterogeneity และการมี RNA expression-based genomic assays ให้ใช้เพื่อประเมินความเสี่ยงของ recurrence ได้กระตุ้นให้มีการหันกลับมาประเมิน บทบาทของ adjuvant chemotherapy สำหรับ ER-positive breast cancer. ที่ผ่านมายังเคยไม่มี meta-analyses หรือ traditional biomarker studies ที่ได้บรรยายถึงลักษณะของ tumors ที่จำเป็นต้องใช้ chemotherapy, เนื่องจากการใช้ chemotherapy ดูเหมือนจะให้ประโยชน์แก่มะเร็งในทุกๆระยะขั้นของโรค (stages) และทุกชนิดย่อย (subtypes). อย่างไรก็ตาม, ความเข้าใจที่ลึกซึ้งเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่าง ER expression, grade, และ degree of proliferation (ตารางที่ 1) ได้นำมาสู่การพัฒนา genomic tools ที่ทำให้สามารถระบุขอบเขตบทบาทของ adjuvant chemotherapy ได้ดีกว่าแต่ก่อน.⁽¹⁸⁾ การศึกษาแบบ prospective, randomized trials ได้แสดงให้เห็นว่า การนำเอา chemotherapy เข้ามาใช้ร่วมกับ endocrine therapy (ในรูปแบบ sequential) ไม่ได้ให้ประโยชน์ ในกลุ่มผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มี node-negative, ER-positive tumors ที่มี low-risk genomic signatures, ซึ่งได้แก่มีค่าของ 21-gene recurrence score เท่ากับ 25 หรือ น้อยกว่า (≤ 25) ในกรณีตรวจด้วย 21-Gene Assay (OncotypeDX), หรือมีค่าเป็น "low"

risk ในกรณีที่ตรวจด้วย 70-gene assay (MammaPrint).^(23, 70-72) ใน 21-Gene Assay (OncotypeDX), recurrence score เริ่มจาก 0 ถึง 100, ค่า scores ที่สูงกว่า บ่งชี้ว่าน่าจะได้ประโยชน์ของ chemotherapy เพิ่มขึ้น และค่า scores ที่น้อยกว่า บ่งชี้ว่า มีความเสี่ยงของ recurrence น้อยแม้ว่าจะไม่ได้ chemotherapy. ในทำนองเดียวกัน, chemotherapy ไม่ได้ลดความเสี่ยงของ recurrence ในกลุ่มผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มี ER-positive breast cancers และมีมะเร็งแพร่ไปที่ต่อมน้ำเหลืองเป็นจำนวนเล็กน้อย (1- 3 positive lymph nodes, N1 status) และมี low-risk genomic profile (เช่น มีค่า recurrence score ≤ 25).^(73, 74) การตรวจด้วย Genomic assays ยังสามารถ ช่วยพยากรณ์โรคในกลุ่มผู้ป่วยหญิงวัยก่อนหมดประจำเดือน, ซึ่งรวมผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 40 ปี ด้วย, โดยไม่ต้องคำนึงถึงว่ามีการแพร่กระจายมาที่ต่อมน้ำเหลืองหรือไม่.⁽⁷⁵⁾ การนำเอา chemotherapy เพิ่มเข้ามาใช้ร่วมกับ endocrine therapy (ในแบบ sequential) สามารถช่วยลดความเสี่ยงได้ในระดับปานกลาง ในกลุ่มผู้ป่วยหญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนที่ ก้อนมะเร็งมี low-risk genomic profiles และอาจไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง (N0 status)⁽⁷¹⁾ หรือมีการกระจายไปเป็นจำนวนเล็กน้อย (1- 3 positive lymph nodes, N1 status). ในกลุ่มผู้ป่วยหญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนที่กล่าวมาแล้ว, การที่ chemotherapy ส่งผลให้ความเสี่ยงของ recurrence ลดลงได้ อาจมีสาเหตุส่วนใหญ่เนื่องมาจาก การที่ chemotherapy ไปมีผลต่อรังไข่ ทำให้รังไข่ไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ แล้วเกิดสภาวะหมดประจำเดือนถาวร (chemotherapy-induced menopause),⁽⁷⁶⁾ ซึ่งบ่งชี้ว่า ส่วนใหญ่ของความเสี่ยงที่ลดลงไปนั้นอาจทำให้เกิดได้ด้วยการทำให้รังไข่ไม่ทำงาน (ovarian suppression). ในทางตรงกันข้าม, adjuvant chemotherapy ที่ใช้ตำรับยาที่ประกอบด้วย taxanes และ alkylators, และ ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง high-risk cases, ก็ใช้ anthracyclines ด้วย, เป็นการรักษาที่จำเป็น สำหรับ ผู้หญิงที่มีก้อนมะเร็งขนาดใหญ่มากกว่า 1 cm, node-positive disease, หรือทั้งสองกรณี, ที่ก้อนมะเร็งมีลักษณะของ higher-risk genomic features (เช่น, ค่า recurrence score of >25).⁽⁷⁷⁾ การใช้ chemotherapy ไม่ค่อยมีความจำเป็นต้องใช้ ในผู้ป่วยที่ ER-positive tumors ที่โรคอยู่ใน ระยะขั้นต่ำที่สุด (ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของก้อน <1 cm และ node-negative) หรือในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมาก ๆ (>75 ปี), เนื่องจากว่า chemotherapy ไม่น่าจะไปสามารถมีผลอย่างมาก ต่อ risk reduction หรือ survival (ตารางที่ 3 และ 4).

การรักษาเสริมก่อนผ่าตัด (Neoadjuvant Therapy)

การรักษาด้วยยาก่อนได้รับการผ่าตัด [ที่เรียกว่า neoadjuvant (preoperative) therapy] สามารถช่วยให้การผ่าตัดได้ผลลัพธ์ที่ดีเพิ่มขึ้นได้ จึงนิยมใช้ในกรณีผู้ป่วยมีก้อนมะเร็งเต้านมขนาดใหญ่, มีการแพร่กระจายเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองแล้ว, หรือในทั้งสองกรณี. ER-positive tumors อาจตอบสนองต่อ neoadjuvant chemotherapy, แต่การตอบสนองที่เป็น pathological complete response (pCR) นั้น พบได้น้อย; เมื่อแบ่งย่อยลงไป พบว่า ในมะเร็งเต้านมชนิด luminal B หรือมะเร็งที่มี genomic score สูงๆ มี pCR เกิดขึ้นได้บ่อยครั้งมากกว่าที่พบในมะเร็งเต้านมชนิด luminal A หรือมะเร็งที่มี genomic score ต่ำๆ.^(78, 79) ในอดีต, neoadjuvant endocrine therapy ถูกนำมาใช้เฉพาะ ในผู้หญิงที่มีอายุมาก หรือผู้หญิงที่ไม่เหมาะสมกับการได้รับ chemotherapy. การใช้ neoadjuvant endocrine therapy เป็นเวลานานอย่าง

น้อย 6 เดือน ทำให้ได้ clinical response ในอัตราที่สูง และทำให้สามารถทำการผ่าตัดเต้านมในแบบ breast-conserving surgery ได้สำเร็จในผู้ป่วยที่แพทย์เคยพิจารณาไว้ในตอนแรกว่าจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดเต้านมออกทั้งเต้า (mastectomy), อย่างไรก็ตาม การตอบสนองที่เป็นแบบ CPR นั้น พบได้น้อย.^(80, 81) การรักษาด้วย neoadjuvant endocrine therapy ในผู้ป่วยที่มี lower-grade, luminal A-like cancers สามารถให้อัตราการตอบสนอง (clinical response rates) ที่ใกล้เคียงกับ อัตราการตอบสนองที่เกิดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย neoadjuvant chemotherapy.^(82, 83) การคัดเลือกผู้ป่วยสำหรับ neoadjuvant treatment อาจปรับให้เหมาะสมเป็นรายบุคคลไป โดยอาศัยข้อมูลของ genomic risk scores ที่ได้จาก core biopsies; tumors ที่มี low recurrence scores มักจะตอบสนองได้ดีต่อ neoadjuvant endocrine therapy, ในขณะที่ tumors ที่มี higher scores จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย neoadjuvant chemotherapy.^(79, 84, 85) ก้อนมะเร็งที่มีการตอบสนองที่ดี คือก้อนมะเร็งมีขนาดยุบลงอย่างมาก (substantial down-staging) ด้วยการให้ neoadjuvant endocrine treatment และเมื่อได้รับการผ่าตัด ก้อนมะเร็งที่ถูกผ่าตัดออกมาก็ยังมี strongly ER-positive และ low Ki-67 levels; มะเร็งกลุ่มนี้มีพยากรณ์โรคในระยะยาวที่ดีมาก, แม้ว่าจะไม่ได้รับเคมีบำบัด.⁽⁸⁶⁾

การประเมิน ลักษณะทางพยาธิวิทยาคลินิก (โดยใช้ tumor grade, size, และ nodal status) และลักษณะทางชีวภาพ (biologic features) ของ tumor (ด้วย multigene assays) สามารถนำมาใช้เพื่อปรับการรักษา adjuvant therapy ให้เหมาะสมกับในผู้ป่วยหญิงแต่ละคนที่มี ER-positive breast cancer (ตารางที่ 3, ตารางที่ 4). การเพิ่มระดับใน stage หรือมีลักษณะทางชีวภาพ (biologic features) ที่รุนแรงยิ่งขึ้น เป็นสัญญาณเตือนว่า มีความเสี่ยงของ recurrence ที่มากขึ้นแม้ว่าจะได้รับ adjuvant treatments. มะเร็งที่อยู่ใน Lower-stage ที่มี low-risk biologic features ไม่จำเป็นต้องใช้ chemotherapy; การรักษาให้ผลเป็นที่น่าพอใจเมื่อใช้ adjuvant treatment เป็นเวลานาน 5 ปี โดยใช้ tamoxifen หรือ aromatase inhibitor. กรณีที่มี ระดับของ anatomical stage สูงขึ้น หรือลักษณะทางชีวภาพที่รุนแรงมากขึ้น, มีประโยชน์มากขึ้นจากการการใช้ adjuvant endocrine therapy ที่เข้มข้นขึ้น, ได้แก่การใช้ aromatase inhibitor แทนที่ tamoxifen ไปเลยตั้งแต่แรก, หรือการใช้aromatase ก่อนหรือตามหลัง tamoxifen, การขยายเวลาของ adjuvant endocrine therapy ไปมากกว่า 5 ปี, และการใช้ ovarian suppression. การพบมะเร็งแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง (Nodal status) เป็นดัชนีที่ดีมากในการบ่งชี้ความเสี่ยงของ recurrence แต่มันไม่ได้บอกว่า ต้องให้เคมีบำบัด แก่ทุกรายของผู้ป่วย. สำหรับผู้ป่วยที่เป็น stage 1 or 2, ER-positive breast cancers, การรู้ข้อมูลเกี่ยวกับ stage, grade, การมีหรือไม่มี lymphovascular invasion, และ genomic score ช่วยให้แพทย์และผู้ป่วย สามารถประเมินประโยชน์ของเคมีบำบัดได้อย่างแม่นยำ,^(18, 25, 28, 71) ทำให้มีข้อมูลสามารถตัดสินใจเลือกใช้เคมีบำบัดได้,^(87, 88) และในผู้ป่วยส่วนใหญ่, สามารถหลีกเลี่ยงการใช้ adjuvant chemotherapy ได้, ซึ่ง adjuvant chemotherapy จะให้ประโยชน์เฉพาะมะเร็งที่มี higher-risk genomic signatures.

ER-positive tumors ที่มี higher stage (กล่าวคือมี extensive nodal involvement, stage III cancers, หรือทั้งสองอย่าง) โดยทั่วไปมีความเสี่ยงที่สูงมากพอ ที่สมควรได้รับ chemotherapy, โดยไม่ต้องคำนึงว่าผลของ genomic testing เป็นเช่นไร. บทบาทของ chemotherapy ใน biologically

favorable, higher-stage cancers ยังไม่ได้รับการศึกษา, แต่เป็นไปได้ที่ว่า อย่างดีที่สุด ผลก็จะเป็นไปในระดับปานกลาง.⁽⁸⁹⁾ ผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งมีทั้ง ER-positive และ HER2-positive (พบได้ใน 10% ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมด)⁽⁷⁾ สมควรได้รับ HER2-directed therapies ร่วมกับ chemotherapy แล้วตามด้วย adjuvant endocrine treatments.

เกือบทั้งหมดของมะเร็งเต้านมในผู้ชาย (99%) เป็น ER-positive. การตัดสินใจในกระบวนการรักษาในมะเร็งเต้านมในผู้ชาย อาศัยหลักการตัดสินใจเช่นเดียวกับในผู้หญิง, แต่ tamoxifen เป็นยาที่ถูกแนะนำให้ใช้สำหรับมะเร็งเต้านมของผู้ชาย.⁽⁹⁰⁾

ตารางที่ 2. ผลข้างเคียงที่สำคัญอันเนื่องจากการรักษาในมะเร็งชนิด ER-Positive⁽⁵³⁾

Agent/Regimen	Mechanisms	Common Toxicities (>10%) ^a	Uncommon Toxicities (≤10%) ^a
Endocrine Therapy			
Tamoxifen	- Selective estrogen receptor modulator (SERM)	- Hot flashes (42.9%)	- Uterine cancer (0%- 2.7% increase compared with no-tamoxifen control; risk increases with age) - Thromboembolic disease (2.5% increase compared with letrozole control)
Aromatase inhibitor (letrozole, anastrozole, or exemestane)	- Inhibit conversion of androgens to estrogen	- Arthralgias or myalgias (commonly joint stiffness/discomfort) (34.7%; 3.3% grade 3 and above)	- Osteoporosis-related bone fracture (2.7% increase compared with tamoxifen control; risk increases with age)
Cytotoxic Chemotherapy			
Docetaxel/cyclophosphamide	- Docetaxel: disrupts mitosis by inhibiting microtubule function - Cyclophosphamide: alkylating agent, disrupts DNA replication	- Asthenia (>75%; 3% grade 3 and above) - Edema (34%) - Myalgias (33%) - Myelosuppression (anemia: 5% - 6%, neutropenia: 62%, thrombocytopenia: 1%)	- Febrile neutropenia (8%)
Adriamycin/cyclophosphamide (AC)	- Adriamycin: disrupts DNA replication through multiple mechanisms - Cyclophosphamide: alkylating agent, disrupts DNA replication	- Asthenia (>75%; 4% grade 3 and above) - Nausea (82%) - Myelosuppression (anemia: 8%, neutropenia: 58%, thrombocytopenia: 1%)	- Leukemia, adriamycin-related (0.2%) - Cardiac mortality, eg, adriamycin-related (rate ratio 1.61 compared with no anthracycline; risk increases with age and cardiac risk factors) - Febrile neutropenia (2.5%)
Adriamycin/cyclophosphamide/paclitaxel (AC-T)	As above for AC plus: - Paclitaxel: disrupts mitosis by inhibiting microtubule function	As above for AC plus: Sensory neuropathy (15% grade 1) • 3%-4% grade 2 and above	- As above for AC, with slightly higher risk of febrile neutropenia - Febrile neutropenia (3%-4%)

^aGrading refers to Common Terminology Criteria for Adverse Events, where toxicity is graded on a scale of 1 (least severe) to 5 (most severe). This is not an exhaustive list of toxicities but rather a list of the most common or the most serious toxicities encountered in clinical practice.

^bTrials in which no patients received growth factor support to increase neutrophil counts.

ตารางที่ 3. ผลงานวิจัยแบบ Prospective ที่ศึกษา Genomic Risk Scores เพื่อการตัดสินใจ
เลือกใช้ Chemotherapy ใน Early-Stage, Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast
Cancer^{(53)a}

	21-Gene Assay (OncotypeDX)							70-Gene Assay (MammaPrint)	
	TAILORx ^(70,71)	TAILORx ⁽⁷¹⁾	TAILORx ⁽⁷¹⁾	TAILORx ⁽⁷¹⁾	WGSG PlanB ⁽⁶²⁾	RxPONDER ⁽⁷⁴⁾	RxPONDER ⁽⁷³⁾	MINDACT ⁽⁷²⁾	MINDACT ⁽⁷²⁾
Total patients, No.	1619	6711	6711	1389	348	5,083	TBD	1550	1550
Score category ^b	Low (≤10)	Intermediate (11-25)	Intermediate (11-25)	High (≥ 26)	Low (≤11)	Low-intermediate (≤ 25)	High (≥ 26)	Clinical high risk/ MammaPrint low risk	Clinical high risk/ MammaPrint low risk
Long-term outcome	96.8% 9-y Distant recurrence- free interval (± 0.7 SE)	94.5% 9-y Distant recurrence- free interval (± 0.5 SE) ^c	95.0% 9-y Distant recurrence- free interval (± 0.5 SE) ^c	86.8% 9-y Distant recurrence- free interval (±1.7 SE)	98.4% 3-y Disease- free survival (95% CI, 97.0%-99.8%)	Postmenopause: 5-year IDFS 91.6% vs. 91.9% (95% CI 0.78-1.22) Premenopause: 5-year IDFS 94.2% vs. 89.0% (95% CI 0.38-0.76)	Not yet reported	94.4% 5-y Distant recurrence-free survival (95% CI, 92.3% - 95.9%)	95.9% 5-y Distant recurrence-free survival (95% CI, 94.0%- 97.2%)
Chemo Rx receipt of Included patients	No	No (by randomization)	Yes (by randomization)	Yes	No	Randomized ^d	Yes	No (by randomization)	Yes (by randomization)
Nodal status of Included patients	N0	N0	N0	N0	N0-N1	N1	N1	N0-N1	N0-N1

Abbreviations: HR, hormone receptor; MINDACT, Microarray in Node-Negative and 1 to 3 Positive Lymph Node Disease May Avoid Chemotherapy; N1, 1-3 positive lymph nodes; RxPONDER, Rx for Positive Node, Endocrine Responsive Breast Cancer; TAILORx, Trial Assigning Individualized Options for Treatment; TBD, to be determined; WGSG, West German Study Group

^a In these prospective studies, genomic biomarkers were used to stratify patients into low risk, intermediate risk, or high risk. None of the low-risk patients received chemotherapy, while all of the high-risk patients received chemotherapy. Those who were at intermediate risk were randomized to chemotherapy or no chemotherapy. Of note, all patients were HR+/ERBB2⁻ except in the MINDACT study, where 9.5% of patients had other breast cancer subtypes. All HR+ patients received adjuvant endocrine therapy.

^b Scale from 0 to 100, with 0 being the best prognosis and 100 being the worst prognosis.

^c In TAILORx, there was no significant benefit for chemotherapy with scores ≤25 in the overall treatment population. However, there was some suggestion of chemotherapy benefit for women ≥50 years old with scores 21-25, possibly caused by chemotherapy-mediated ovarian suppression, which should be discussed with patients.

^d Chemotherapy vs no chemotherapy.

ตารางที่ 4. การจัดแบ่งความเสี่ยงด้วยลักษณะทางพยาธิวิทยาคลินิก และ RNA Expression-based Genomic Assays เพื่อใช้ในการตัดสินใจเลือก Adjuvant Treatment สำหรับผู้หญิงที่อายุ 50 หรือน้อยกว่า ที่เป็น Early-Stage, Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer⁽⁹¹⁾

	Clinicopathological Features	RNA Expression-based Genomic Assays
Low Risk: No benefit from the addition of chemotherapy to ET	T < 2.0 cm, node-negative, grade 1 T < 1.0 cm, node-negative, grade 2 T ≤ 0.5 cm, node-negative, grade 3	NA
	Other node-negative	Oncotype Recurrence Score <15
	T = 2.1–3.0 cm, node-negative, grade 1 T = 1.1–2.0 cm, node-negative, grade 2 T = 0.6–1.0 cm, node-negative, grade 3	MammaPrint Low Score
High Risk: Addition of chemotherapy to ET is recommended	Node-negative	Oncotype Recurrence Score >15*
	1–3 positive nodes	Any Oncotype Recurrence Score or MammaPrint Score**
	≥ 4 positive nodes	Assay is not recommended

Abbreviations: ET, endocrine therapy; HR, hormone receptor; T, tumor size; N, lymph node; NA, not applicable.

*For patients with negative nodes and Oncotype Recurrence Score > 25, benefit from the addition of chemotherapy to endocrine therapy unequivocal; for patients with negative nodes and Recurrence Score 16–25, benefit from the addition of chemotherapy to endocrine therapy unclear if the result of chemotherapy-induced ovarian suppression.

**For patients with 1–3 positive nodes and Oncotype Recurrence Score ≤ 25 or MammaPrint Low Score, benefit from the addition of chemotherapy to endocrine therapy unclear if the result of chemotherapy-induced ovarian suppression.

Note: If multiparameter gene assay is not available, endocrine therapy without chemotherapy may be chosen when all clinicopathologic features are favorable: pT1pN0 grade 1–2 tumor with both estrogen receptor and progesterone receptor positive in at least 50% cells and Ki-67 < 20% and age > 40.

การดื้อ (Resistance) ต่อ Endocrine Therapies

มีหลายสาเหตุปัจจัยที่มีส่วนทำให้เกิดการดื้อต่อการรักษาด้วย endocrine therapies แล้วส่งผลให้มี tumor recurrence หรือ progression ขึ้น. การใช้ antiestrogens, โดยเฉพาะยาในกลุ่ม aromatase inhibitors, ทำให้เกิดแรงกดดันอย่างเจาะจง (selective pressure) ที่ทำให้เกิด acquired mutations ใน ligand-binding domain ของ estrogen receptor (ER), ซึ่งพบได้ในประมาณ 50% ของ recurrent หรือ progressing ER-positive cancers.⁽⁹²⁻⁹⁴⁾ Mutations ชนิดที่เป็น gain-of-function ที่เกิดใน ER gene (ESR1) ทำให้ ER ทำงานได้ต่อเนื่องได้โดยไม่ต้องอาศัย estrogen binding, ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงใน ER-based transcription, และสัมพันธ์กับการได้ประโยชน์ที่น้อยลงจากการรักษาด้วย aromatase inhibitors ที่กำลังใช้อยู่, แม้วางยังได้ประโยชน์จากการรักษาด้วย selective ER degraders (SERDs).^(95, 96) Genomic alterations ที่พบใน metastatic ER-positive cancers มีมากกว่าที่พบใน primary tumors, ซึ่งรวม acquired mutations ใน HER2, AKT1, และ genes อื่น ๆ ด้วย.^(97, 98) ส่วนน้อยของ recurrent cancers มีการหายไปของ ER expression.⁽⁹⁹⁾ การเกิดมี epigenetic reprogramming ของ ER transcription, up-regulation ของ FOXA1, cyclin D, c-myc, และการเปลี่ยนแปลงใน expression ของ receptor tyrosine kinases สามารถลดประสิทธิภาพของการรักษาด้วย antiestrogens และส่งเสริม signaling pathways ที่เกี่ยวข้องกับ cell proliferation และ metastasis.⁽¹⁰⁰⁾

การใช้ Endocrine Therapy สำหรับ Metastatic Cancer

Metastatic ER-positive breast cancer มีการแสดงออกของโรคได้หลากหลาย; ตำแหน่ง recurrence ที่พบได้บ่อย ๆ ได้แก่กระดูกและไขกระดูก, ต่อม้ำเหลือง, ปอดและเยื่อหุ้มปอด, ตับ, และผิวหนัง. การแพร่กระจายไปยังสมองและไขสันหลัง (central nervous system metastasis) ในผู้ป่วย ER-positive breast cancers นั้นพบได้น้อยกว่า ที่พบในมะเร็งเต้านมชนิดอื่น ๆ. มะเร็งเต้านมชนิด lobular cancers มักแพร่กระจายไปยัง serosal surfaces, ทำให้เกิด pleural effusions, abdominal carcinomatosis, และ gastrointestinal tract infiltration. โดยทั่วไปในผู้ป่วย ER-positive breast cancers ที่โรคอยู่ในระยะแพร่กระจาย, การรักษาด้วย endocrine therapy เป็นอันดับแรก (1st-line therapy) ถือได้ว่าเป็นการดูแลรักษาที่เป็นมาตรฐาน, แต่ในผู้ป่วยระยะแพร่กระจายที่มีอาการมาก ๆ และมี visceral crisis จำเป็นต้องใช้ chemotherapy ก่อนตั้งแต่แรก. การเลือกใช้ยาอะไรนั้นขึ้นอยู่กับว่าผู้ป่วยเคยได้ adjuvant endocrine treatment อะไรมาก่อนแล้วหรือไม่ (ตารางที่ 5).⁽⁸⁾ ยาแต่ละขนานมักถูกใช้ต่อเนื่องจนกระทั่งมี tumor progression เกิดขึ้น แล้วจึงมีการเปลี่ยนเป็นยาขนานใหม่; ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะได้รับการยามาแล้วหลายขนานต่อเนื่องเป็นลำดับกันจนกระทั่งก้อนมะเร็งเกิดสภาวะไม่ตอบสนอง (refractory) ต่อ endocrine-based therapies แล้วจึงมีการใช้เคมีบำบัดให้แก่ผู้ป่วย. ผู้หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือน (premenopausal) ที่เป็น ER-positive cancer ระยะแพร่กระจาย ควรได้รับ ovarian suppression, ซึ่งสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้. การรักษาด้วยการใช้ยา aromatase inhibitor หรือ tamoxifen มีประโยชน์ในการควบคุมมะเร็งระยะแพร่กระจาย และสามารถนำมาใช้อีกครั้งได้ในผู้ที่ได้เคยใช้ยานี้มาแล้ว, โดยเฉพาะถ้าเคยได้ใช้และได้หยุดไปเป็นเวลานานมากกว่า 1 ปีก่อนหน้า. Fulvestrant, ยาตัวหนึ่งในกลุ่ม SERD ที่จับกับ ER แล้วทำให้ ER ไม่สามารถทำงานได้และสลายตัวถูกทำลายไป, มีประสิทธิภาพในการรักษามะเร็งที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย tamoxifen หรือ aromatase inhibitor,⁽¹⁰¹⁾ และยังมีประสิทธิภาพในผู้ป่วยที่มี ESR1 mutations ด้วย.⁽⁹⁶⁾ การใช้ร่วมกับ aromatase inhibitor, fulvestrant อาจเพิ่มอัตราการรอดชีวิต, โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่ไม่เคยได้รับ adjuvant endocrine therapy มาก่อน.⁽¹⁰²⁾

ตารางที่ 5. การใช้ Endocrine Treatment และ Targeted Therapy สำหรับ ER-Positive, Metastatic Breast Cancer.^{(8)*}

Variable	Endocrine Treatment†		Targeted Therapy
	Early-Stage Disease Untreated or Treated with Adjuvant Tamoxifen	Early-Stage Disease Treated with Adjuvant Aromatase Inhibitor, with or without Tamoxifen	
1 st -line therapy	Aromatase inhibitor	Fulvestrant	CDK4/6 inhibitor
2 nd -line therapy	Fulvestrant	Tamoxifen, aromatase inhibitor, or fulvestrant	Alpelisib (if <i>PIK3CA</i> mutation is present) or everolimus
3 rd -line therapy and beyond	Chemotherapy or any one of the following (with targeted therapy if not already given): tamoxifen, aromatase inhibitor, or fulvestrant‡	Tamoxifen, aromatase inhibitor, or fulvestrant (with targeted therapy if not already given) or chemotherapy‡	

* For patients with visceral crisis from metastatic breast cancer, initial treatment with chemotherapy is an option, with endocrine-based treatments initiated after a therapeutic response to the chemotherapy has been observed.

† Premenopausal women with metastatic breast cancer should undergo ovarian suppression, followed by the same treatment approach that is used for postmenopausal women.

‡ In selected cases — typically, indolent tumors with minimal visceral disease — ongoing endocrine therapy, including progestins (e.g., megestrol or medroxyprogesterone) or estrogens, reintroduction of antiestrogens, or withdrawal of estrogen therapy may be effective.

การใช้ Targeted Therapies สำหรับ Metastatic Cancer

Cyclin-dependent kinases 4 และ 6 (CDK4/6) เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ควบคุม cell-cycle progression ในเซลล์หลายชนิด, รวมทั้งเซลล์มะเร็งเต้านมชนิด ER-positive ด้วย. ในงานวิจัยทางคลินิก, การใช้ CDK4/6 inhibitors (palbociclib, ribociclib, หรือ abemaciclib) ร่วมกับ aromatase inhibitors ใน first-line therapy หรือ fulvestrant ใน second-line therapy สำหรับมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย สามารถเพิ่ม progression-free และ overall survival ได้ทั้งในผู้ป่วย premenopausal และ postmenopausal และสามารถเลื่อนเวลาที่จะต้องเริ่มให้ cytotoxic chemotherapy ออกไปได้.⁽¹⁰³⁻¹⁰⁶⁾ การใช้ endocrine therapy ร่วมกับ CDK4/6 inhibition มีประสิทธิภาพเท่ากับการใช้ chemotherapy เมื่อใช้เป็น first-line treatment สำหรับมะเร็งระยะแพร่กระจาย และเมื่อใช้เป็น neoadjuvant treatment ด้วย.^(106, 107) การดื้อยาต่อการรักษาด้วย CDK4/6 inhibition พบว่าเกิดขึ้นโดยมี RB1 loss หรือมี genomic changes ใน growth factor และ cell regulatory pathways อื่น ๆ.⁽¹⁰⁸⁾ งานวิจัยทางคลินิกขนาดใหญ่หลายงานที่ศึกษา การใช้ CDK4/6 inhibitors ร่วมกับ endocrine therapy เพื่อเป็น adjuvant treatment ในผู้ป่วย high-risk, early-stage breast cancer ได้ให้ผลที่แตกต่างกันไป ไม่เป็นทิศทางเดียวกัน. การใช้ abemaciclib ร่วมกับ endocrine therapy สามารถลดความเสี่ยงของ recurrence ในระหว่าง การติดตาม (follow-up) นาน 1 ถึง 2 ปี ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี high-risk ที่มีการกระจายเข้าต่อมน้ำเหลืองแล้ว, โดยผู้ป่วยเกือบทุกคนในงานวิจัยนี้ได้รับ adjuvant chemotherapy ก่อนเริ่ม adjuvant endocrine therapy.⁽¹⁰⁹⁾ อย่างไรก็ตาม, งานวิจัยทำนองเดียวกัน พบว่าการใช้ palbociclib ร่วมกับ endocrine therapy ไม่สามารถลดความเสี่ยงของ recurrence ได้.⁽¹¹⁰⁾ การติดตามงานวิจัยเหล่านี้ในเวลาที่ยาวขึ้นอีก และการศึกษาผลงานวิจัยอื่น ๆ ที่คล้ายๆกันซึ่งกำลังดำเนินอยู่ จะช่วยให้สามารถ ระบุขอบเขตประโยชน์ของ CDK4/6 inhibitors ต่อการดำเนินโรค (natural history) ของ

ER-positive, early-stage breast cancer ได้. CDK4/6 inhibitor treatment ให้ผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้อง เม็ดโลหิตขาวต่ำ (neutropenia), ท้องร่วง, อ่อนเพลีย, และในกรณีนาน ๆ ครั้ง ก็มีปอดอักเสบ (pneumonitis) ได้.

การใช้ targeted therapies อื่น ๆ เพิ่มเติม สามารถเพิ่มการควบคุมโรค ใน refractory, ER-positive breast cancers และมีกฏที่ใช้ร่วมกับ sequential lines ของ endocrine treatment หลังจากรักษาด้วย CDK4/6 inhibitors แล้ว. การส่งสัญญาณภายในเซลล์ผ่านทาง phosphatidylinositol 3-kinase–AKT–mammalian target of rapamycin (PI3K–AKT–mTOR) มีบทบาทควบคุมการเติบโตของเซลล์ใน ER-positive breast cancers. พบว่าประมาณ 30 ถึง 40% ของ ER-positive tumors มี activating mutation ใน alpha isoform ของ PI3K (PIK3CA), ซึ่งพบได้ใน tumor หรือ cell-free DNA. Alpelisib, เป็น alpha-selective PI3K inhibitor ตัวหนึ่ง, ให้ประโยชน์สามารถเพิ่ม progression-free survival เมื่อใช้ร่วมกับ fulvestrant สำหรับ มะเร็งที่มี mutated PIK3CA แต่ไม่ได้ประโยชน์ในมะเร็งที่ wild-type PIK3CA.^(111, 112) ยา everolimus, ซึ่งเป็น mTOR inhibitor ตัวหนึ่ง, สามารถเพิ่ม progression-free survival เมื่อใช้ร่วมกับ endocrine therapy ในผู้ป่วย ER-positive breast cancer ที่เคยได้รับการรักษามาแล้ว.⁽¹¹³⁾ ยา alpelisib และ everolimus สามารถทำให้เกิด ผื่นที่ผิวหนัง, ท้องร่วง, ระดับน้ำตาลสูง (hyperglycemia), และเยื่ออักเสบ. ในผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจายบางรายที่โรคดำเนินไปอย่างช้า ๆ (indolent), การนำ antiestrogen therapies กลับมาใช้ก็หลังจากที่เคยใช้และหยุดพักไปแล้ว หรือการใช้ low-dose estrogen หรือ progestins สามารถให้ประโยชน์ได้ (ตารางที่ 5). เมื่อก่อนมะเร็งไม่ตอบสนองต่อ endocrine treatment แล้ว, การใช้ palliative chemotherapy สามารถให้ประโยชน์แก่ผู้ป่วยได้อย่างชัดเจน, และผู้ป่วยหญิงส่วนใหญ่ได้รับการรักษาหลายชุด (multiple lines) ในแบบใช้ยาเคมีบำบัดทีละตัว (single agents), ตามลำดับกันไป (sequential), เช่น capecitabine, taxanes และ microtubule inhibitors ตัวอื่น ๆ, alkylators, หรือ antimetabolites, หรือ anthracyclines.⁽¹¹⁴⁾

ยา poly(adenosine diphosphate–ribose) polymerase (PARP) inhibitors, อันได้แก่ olaparib และ talazoparib, แต่ละตัวนั้นให้ประโยชน์ที่สูง โดยให้ clinical response rates ได้มากกว่า 60% ในผู้ป่วย ER-positive breast cancers ที่มี germline BRCA1, BRCA2, หรือ PALB2 mutations.⁽¹¹⁵⁻¹¹⁷⁾ ยารุ่นใหม่ ๆ ที่เพิ่งค้นพบ, เช่น next-generation SERDs, AKT inhibitors, และยาอื่น ๆ, ได้ให้ความหวังใหม่ ๆ แก่การรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย. Sacituzumab govitecan, ซึ่งเป็น anti-Trop-2–specific antibody–drug conjugate, ให้ response rate ที่ 30% ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ที่เคยได้รับการรักษาด้วย endocrine และ chemotherapy มาแล้ว.⁽¹¹⁸⁾ งานวิจัยที่ศึกษา immunotherapy ใน ER-positive breast cancer กำลังดำเนินอยู่. เมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งเต้านมชนิดอื่น ๆ, ER-positive breast cancers, โดยเฉพาะใน luminal A cancers, มีลักษณะที่มี mutation ในก้อนมะเร็งน้อยกว่า (smaller tumor mutation burden), มีระดับของ tumor-infiltrating lymphocytes ที่น้อยกว่า, ระดับ expression ของ programmed death 1 และ ligand ของมัน (PD-1 and PD-L1) ที่น้อยกว่า, และมี DNA mismatch repair deficiency ที่น้อยกว่า ลักษณะ

ต่าง ๆ เหล่านี้ ถ้ามีมาก ๆ ก็สามารถทำนายได้ว่า จะได้ประโยชน์จากการรักษาด้วย checkpoint inhibitor-based immunotherapy.^(119, 120)

บทสรุป

มะเร็งเต้านมเป็นปัญหาสาธารณสุขที่ทั่วโลกให้ความสนใจ. กล่าวโดยรวม, ความรู้ความเข้าใจที่มากขึ้นเกี่ยวกับชีววิทยาของมะเร็งเต้านมชนิด ER-positive ร่วมกับการตรวจวินิจฉัยใหม่ ๆ, ยาขนานใหม่ ๆ, และความเข้าใจที่มากขึ้นเกี่ยวกับผลข้างเคียงของการรักษา และการมีเครื่องมือในการประเมินผลข้างเคียงเหล่านั้น, ทำให้วงการแพทย์ในปัจจุบัน สามารถปรับการรักษาให้สอดคล้องเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคน เพื่อทำให้ผู้ป่วยได้รับผลของการรักษาที่ดีที่สุดสำหรับมะเร็งเต้านมชนิด ER-positive ซึ่งมีความหลากหลายและพบได้บ่อยที่สุด.

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.
2. Hugh J, Hanson J, Cheang MC, Nielsen TO, Perou CM, Dumontet C, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(8):1168-76.
3. Wallden B, Storhoff J, Nielsen T, Dowidar N, Schaper C, Ferree S, et al. Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay. *BMC Med Genomics*. 2015;8:54.
4. Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z, et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(2):339-45.
5. Jensen MB, Laenkholm AV, Nielsen TO, Eriksen JO, Wehn P, Hood T, et al. The Prosigna gene expression assay and responsiveness to adjuvant cyclophosphamide-based chemotherapy in premenopausal high-risk patients with breast cancer. *Breast cancer research: BCR*. 2018;20(1):79.
6. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(9):2206-23.
7. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(5).
8. Burstein HJ. Systemic Therapy for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2020;383(26):2557-70.
9. Clark GM, Osborne CK, McGuire WL. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1984;2(10):1102-9.
10. Colleoni M, Rotmensz N, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, Luini A, Veronesi P, et al. Outcome of special types of luminal breast cancer. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(6):1428-36.

11. Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, Patel G, Kidd J, Brown KL, et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. *Cancer*. 2017;123(10):1721-30.
12. Tung NM, Garber JE. BRCA1/2 testing: therapeutic implications for breast cancer management. *British journal of cancer*. 2018;119(2):141-52.
13. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkas K, Roberts J, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *The New England journal of medicine*. 2014;371(6):497-506.
14. Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ, Robson ME, Bedrosian I, Dietz JR, et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(18):2080-106.
15. Cancer Genome Atlas N. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61-70.
16. Desmedt C, Zoppoli G, Gudem G, Pruneri G, Larsimont D, Fornili M, et al. Genomic Characterization of Primary Invasive Lobular Breast Cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(16):1872-81.
17. Ades F, Zardavas D, Bozovic-Spasojevic I, Pugliano L, Fumagalli D, de Azambuja E, et al. Luminal B breast cancer: molecular characterization, clinical management, and future perspectives. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(25):2794-803.
18. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(23):3726-34.
19. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2009;360(8):790-800.
20. Prat A, Parker JS, Fan C, Cheang MCU, Miller LD, Bergh J, et al. Concordance among gene expression-based predictors for ER-positive breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(11):2866-73.
21. Bartlett JM, Bayani J, Marshall A, Dunn JA, Campbell A, Cunningham C, et al. Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(9).
22. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, Wale C, Salter J, Quinn E, et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(32):4273-8.
23. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kates RE, Shak S, Clemens M, et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(20):2341-9.
24. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(11):1829-34.
25. Tang G, Cuzick J, Costantino JP, Dowsett M, Forbes JF, Crager M, et al. Risk of recurrence and chemotherapy benefit for patients with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: recurrence score alone and integrated with pathologic and clinical factors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(33):4365-72.
26. Sestak I, Buus R, Cuzick J, Dubsy P, Kronenwett R, Denkert C, et al. Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(4):545-53.
27. Weiss A, King TA, Hunt KK, Mittendorf EA. Incorporating Biologic Factors into the American Joint Committee on Cancer Breast Cancer Staging System: Review of the Supporting Evidence. *Surg Clin North Am*. 2018;98(4):687-702.

28. Dowsett M, Turner N. Estimating Risk of Recurrence for Early Breast Cancer: Integrating Clinical and Genomic Risk. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(9):689-92.
29. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, Paik S, Shak S, Costantino JP, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(10):1677-83.
30. Mamounas EP, Liu Q, Paik S, Baehner FL, Tang G, Jeong JH, et al. 21-Gene Recurrence Score and Locoregional Recurrence in Node-Positive/ER-Positive Breast Cancer Treated With Chemo-Endocrine Therapy. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(4).
31. Woodward WA, Barlow WE, Jaggi R, Buchholz TA, Shak S, Baehner F, et al. Association Between 21-Gene Assay Recurrence Score and Locoregional Recurrence Rates in Patients With Node-Positive Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2020;6(4):505-11.
32. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong YN, Edge SB, et al. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(27):3308-14.
33. Ruhstaller T, Giobbie-Hurder A, Colleoni M, Jensen MB, Ejlersen B, de Azambuja E, et al. Adjuvant Letrozole and Tamoxifen Alone or Sequentially for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the BIG 1-98 Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(2):105-14.
34. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *The New England journal of medicine*. 2017;377(19):1836-46.
35. Mauriac L, Keshaviah A, Debled M, Mouridsen H, Forbes JF, Thurlimann B, et al. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2007;18(5):859-67.
36. Sestak I, Dowsett M, Zabaglo L, Lopez-Knowles E, Ferree S, Cowens JW, et al. Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(19):1504-11.
37. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771-84.
38. van 't Veer LJ, Yau C, Yu NY, Benz CC, Nordenskjold B, Fornander T, et al. Tamoxifen therapy benefit for patients with 70-gene signature high and low risk. *Breast cancer research and treatment*. 2017;166(2):593-601.
39. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(20):4141-9.
40. Hayes DF, Rae JM. Pharmacogenomics and Endocrine Therapy in Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(6):525-8.
41. Li Y, Yang D, Yin X, Zhang X, Huang J, Wu Y, et al. Clinicopathological Characteristics and Breast Cancer-Specific Survival of Patients With Single Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *JAMA Netw Open*. 2020;3(1):e1918160.
42. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(5):1474-81.
43. Iwamoto T, Booser D, Valero V, Murray JL, Koenig K, Esteva FJ, et al. Estrogen receptor (ER) mRNA and ER-related gene expression in breast cancers that are 1% to 10% ER-positive by immunohistochemistry. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(7):729-34.

44. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(12):1346-66.
45. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015;386(10001):1341-52.
46. Viale G, Regan MM, Dell'Orto P, Mastropasqua MG, Maiorano E, Rasmussen BB, et al. Which patients benefit most from adjuvant aromatase inhibitors? Results using a composite measure of prognostic risk in the BIG 1-98 randomized trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22(10):2201-7.
47. Metzger Filho O, Giobbie-Hurder A, Mallon E, Gusterson B, Viale G, Winer EP, et al. Relative Effectiveness of Letrozole Compared With Tamoxifen for Patients With Lobular Carcinoma in the BIG 1-98 Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(25):2772-9.
48. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9869):805-16.
49. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Galow J, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *The New England journal of medicine*. 2016;375(3):209-19.
50. Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, Jeong JH, Geyer CE, Jr., Rastogi P, et al. Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in postmenopausal breast cancer (NRG Oncology/NSABP B-42): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(1):88-99.
51. Gnant M, Fitzal F, Rinnerthaler G, Steger GG, Greil-Ressler S, Balic M, et al. Duration of Adjuvant Aromatase-Inhibitor Therapy in Postmenopausal Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2021;385(5):395-405.
52. Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Duijm-de Carpentier M, Putter H, van den Bosch J, et al. Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer; Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05). *Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(1).
53. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 2019;321(3):288-300.
54. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE, Jr., Costantino JP, Pajon ER, Fehrenbacher L, et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2010;362(22):2053-65.
55. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Lang I, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;379(2):122-37.
56. Pagani O, Francis PA, Fleming GF, Walley BA, Viale G, Colleoni M, et al. Absolute Improvements in Freedom From Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results From TEXT and SOFT. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(12):1293-303.
57. Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, Fetting JH, Cella D, Wagner LI, et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(35):3948-58.
58. Dowsett M, Lonning PE, Davidson NE. Incomplete Estrogen Suppression With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists May Reduce Clinical Efficacy in Premenopausal Women With Early Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(14):1580-3.
59. Faubion SS, Loprinzi CL, Ruddy KJ. Management of Hormone Deprivation Symptoms After Cancer. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(8):1133-46.

60. Henry NL, Azzouz F, Desta Z, Li L, Nguyen AT, Lemler S, et al. Predictors of aromatase inhibitor discontinuation as a result of treatment-emergent symptoms in early-stage breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(9):936-42.
61. Chirgwin JH, Giobbie-Hurder A, Coates AS, Price KN, Ejlertsen B, Debled M, et al. Treatment Adherence and Its Impact on Disease-Free Survival in the Breast International Group 1-98 Trial of Tamoxifen and Letrozole, Alone and in Sequence. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(21):2452-9.
62. Gupta A, Henry NL, Loprinzi CL. Management of Aromatase Inhibitor-Induced Musculoskeletal Symptoms. *JCO Oncol Pract*. 2020;16(11):733-9.
63. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Knauer M, Moik M, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26(2):313-20.
64. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2015;386(10001):1353-61.
65. Bernhard J, Luo W, Ribí K, Colleoni M, Burstein HJ, Tondini C, et al. Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase 3 randomised trials. *The Lancet Oncology*. 2015;16(7):848-58.
66. Ribí K, Luo W, Bernhard J, Francis PA, Burstein HJ, Ciruelos E, et al. Adjuvant Tamoxifen Plus Ovarian Function Suppression Versus Tamoxifen Alone in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: Patient-Reported Outcomes in the Suppression of Ovarian Function Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(14):1601-10.
67. Melisko ME, Goldman ME, Hwang J, De Luca A, Fang S, Esserman LJ, et al. Vaginal Testosterone Cream vs Estradiol Vaginal Ring for Vaginal Dryness or Decreased Libido in Women Receiving Aromatase Inhibitors for Early-Stage Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(3):313-9.
68. Ferreira AR, Di Meglio A, Pistilli B, Gbenou AS, El-Mouhebb M, Dauchy S, et al. Differential impact of endocrine therapy and chemotherapy on quality of life of breast cancer survivors: a prospective patient-reported outcomes analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2019;30(11):1784-95.
69. Wagner LI, Gray RJ, Sparano JA, Whelan TJ, Garcia SF, Yanez B, et al. Patient-Reported Cognitive Impairment Among Women With Early Breast Cancer Randomly Assigned to Endocrine Therapy Alone Versus Chemoendocrine Therapy: Results From TAILORx. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(17):1875-86.
70. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(21):2005-14.
71. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;379(2):111-21.
72. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(8):717-29.
73. Jasem J, Fisher CM, Amini A, Shagisultanova E, Rabinovitch R, Borges VF, et al. The 21-Gene Recurrence Score Assay for Node-Positive, Early-Stage Breast Cancer and Impact of RxPONDER Trial on Chemotherapy Decision-Making: Have Clinicians Already Decided? *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(4):494-503.
74. Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, Gralow JR, Albain KS, Hayes D, et al. Abstract GS3-00: First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder). *Cancer research*. 2021;81(4 Supplement):GS3-00-GS3-.

75. Poorvu PD, Gelber SI, Rosenberg SM, Ruddy KJ, Tamimi RM, Collins LC, et al. Prognostic Impact of the 21-Gene Recurrence Score Assay Among Young Women With Node-Negative and Node-Positive ER-Positive/HER2-Negative Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(7):725-33.
76. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, et al. Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019;380(25):2395-405.
77. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, Asmar L, Geyer CE, Jr., Jacobs SA, et al. Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(23):2647-55.
78. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(15):1796-804.
79. Prat A, Galvan P, Jimenez B, Buckingham W, Jeiranian HA, Schaper C, et al. Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy Using Core Needle Biopsy Samples with the Prosigna Assay. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016;22(3):560-6.
80. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(22):5108-16.
81. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, Gadd MA, Ellisen LW, Isakoff SJ, et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(11):1477-86.
82. Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba JR, Arcusa Lanza A, Chacon JI, et al. Chemotherapy (CT) and hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(12):3069-74.
83. Palmieri C, Cleator S, Kilburn LS, Kim SB, Ahn SH, Beresford M, et al. NEOCENT: a randomised feasibility and translational study comparing neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in ER-rich postmenopausal primary breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2014;148(3):581-90.
84. Bear HD, Wan W, Robidoux A, Rubin P, Limentani S, White RL, Jr., et al. Using the 21-gene assay from core needle biopsies to choose neoadjuvant therapy for breast cancer: A multicenter trial. *J Surg Oncol*. 2017;115(8):917-23.
85. Iwata H, Masuda N, Yamamoto Y, Fujisawa T, Toyama T, Kashiwaba M, et al. Validation of the 21-gene test as a predictor of clinical response to neoadjuvant hormonal therapy for ER+, HER2-negative breast cancer: the TransNEOS study. *Breast cancer research and treatment*. 2019;173(1):123-33.
86. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(19):1380-8.
87. Levine MN, Julian JA, Bedard PL, Eisen A, Trudeau ME, Higgins B, et al. Prospective Evaluation of the 21-Gene Recurrence Score Assay for Breast Cancer Decision-Making in Ontario. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(10):1065-71.
88. Albanell J, Svedman C, Gligorov J, Holt SD, Bertelli G, Blohmer JU, et al. Pooled analysis of prospective European studies assessing the impact of using the 21-gene Recurrence Score assay on clinical decision making in women with oestrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early-stage breast cancer. *European journal of cancer*. 2016;66:104-13.
89. Coates AS, Colleoni M, Goldhirsch A. Is adjuvant chemotherapy useful for women with luminal a breast cancer? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(12):1260-3.

90. Giordano SH. Breast Cancer in Men. *The New England journal of medicine*. 2018;378(24):2311-20.
91. Vaz-Luis I, Francis PA, Di Meglio A, Stearns V. Challenges in Adjuvant Therapy for Premenopausal Women Diagnosed With Luminal Breast Cancers. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2021;41:1-15.
92. Toy W, Shen Y, Won H, Green B, Sakr RA, Will M, et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nat Genet*. 2013;45(12):1439-45.
93. Jeselsohn R, Yelensky R, Buchwalter G, Frampton G, Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM, et al. Emergence of constitutively active estrogen receptor-alpha mutations in pretreated advanced estrogen receptor-positive breast cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2014;20(7):1757-67.
94. Fribbens C, Garcia Murillas I, Beaney M, Hrebien S, O'Leary B, Kilburn L, et al. Tracking evolution of aromatase inhibitor resistance with circulating tumour DNA analysis in metastatic breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2018;29(1):145-53.
95. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, Hrebien S, Garcia-Murillas I, Beaney M, et al. Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(25):2961-8.
96. Turner NC, Swift C, Kilburn L, Fribbens C, Beaney M, Garcia-Murillas I, et al. ESR1 Mutations and Overall Survival on Fulvestrant versus Exemestane in Advanced Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: A Combined Analysis of the Phase III SoFEA and EFECT Trials. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2020;26(19):5172-7.
97. Nayar U, Cohen O, Kapstad C, Cuoco MS, Waks AG, Wander SA, et al. Acquired HER2 mutations in ER(+) metastatic breast cancer confer resistance to estrogen receptor-directed therapies. *Nat Genet*. 2019;51(2):207-16.
98. Bertucci F, Ng CKY, Patsouris A, Droin N, Piscuoglio S, Carbuccion N, et al. Genomic characterization of metastatic breast cancers. *Nature*. 2019;569(7757):560-4.
99. Hoefnagel LD, Moelans CB, Meijer SL, van Slooten HJ, Wesseling P, Wesseling J, et al. Prognostic value of estrogen receptor alpha and progesterone receptor conversion in distant breast cancer metastases. *Cancer*. 2012;118(20):4929-35.
100. Nardone A, De Angelis C, Trivedi MV, Osborne CK, Schiff R. The changing role of ER in endocrine resistance. *Breast*. 2015;24 Suppl 2:S60-6.
101. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10063):2997-3005.
102. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, et al. Overall Survival with Fulvestrant plus Anastrozole in Metastatic Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019;380(13):1226-34.
103. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;379(20):1926-36.
104. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019;381(4):307-16.
105. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(1):116-24.
106. Spring LM, Wander SA, Andre F, Moy B, Turner NC, Bardia A. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future. *Lancet*. 2020;395(10226):817-27.

107. Cottu P, D'Hondt V, Dureau S, Lerebours F, Desmoulins I, Heudel PE, et al. Letrozole and palbociclib versus chemotherapy as neoadjuvant therapy of high-risk luminal breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2018;29(12):2334-40.
108. Wander SA, Cohen O, Gong X, Johnson GN, Buendia-Buendia JE, Lloyd MR, et al. The Genomic Landscape of Intrinsic and Acquired Resistance to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Patients with Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *Cancer Discov*. 2020;10(8):1174-93.
109. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(34):3987-98.
110. Mayer EL, Dueck AC, Martin M, Rubovszky G, Burstein HJ, Bellet-Ezquerria M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2021;22(2):212-22.
111. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019;380(20):1929-40.
112. Andre F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2021;32(2):208-17.
113. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;366(6):520-9.
114. Seah DS, Luis IV, Macrae E, Sohl J, Litsas G, Winer EP, et al. Use and duration of chemotherapy in patients with metastatic breast cancer according to tumor subtype and line of therapy. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(1):71-80.
115. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *The New England journal of medicine*. 2017;377(6):523-33.
116. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Goncalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *The New England journal of medicine*. 2018;379(8):753-63.
117. Tung NM, Robson ME, Ventz S, Santa-Maria CA, Nanda R, Marcom PK, et al. TBCRC 048: Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations in Homologous Recombination-Related Genes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(36):4274-82.
118. Kalinsky K, Diamond JR, Vahdat LT, Tolaney SM, Juric D, O'Shaughnessy J, et al. Sacituzumab govitecan in previously treated hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer: final results from a phase I/II, single-arm, basket trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2020;31(12):1709-18.
119. Barroso-Sousa R, Jain E, Cohen O, Kim D, Buendia-Buendia J, Winer E, et al. Prevalence and mutational determinants of high tumor mutation burden in breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2020;31(3):387-94.
120. Noske A, Mobus V, Weber K, Schmatloch S, Weichert W, Kohne CH, et al. Relevance of tumour-infiltrating lymphocytes, PD-1 and PD-L1 in patients with high-risk, nodal-metastasised breast cancer of the German Adjuvant Intergroup Node-positive study. *European journal of cancer*. 2019;114:76-88.

บทที่ 5

การรักษาแบบมุ่งเป้าสำหรับมะเร็งเต้านมชนิด HER2-Positive ระยะแพร่กระจาย (Targeted therapies for metastatic HER2-Positive Breast Cancer)

เรวัต พันธุ์วิเชียร
อัญชลี ตันติเวทเรืองเดช

มะเร็งเต้านม (breast cancer) เป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยที่สุดอันดับแรกในผู้หญิงทั่วโลก และเป็นสาเหตุอันดับแรกของการเสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งในผู้หญิงทั่วโลกด้วย.⁽¹⁾ มะเร็งเต้านมชนิดที่มี amplification และ/หรือ overexpression ของ human epidermal growth factor receptor 2 (HER2; ErbB2/neu) (เรียกสั้นๆว่า HER2-positive BC) พบได้ประมาณ 20–25% ของมะเร็งทุกชนิดเต้านมทุกชนิดรวมกัน. HER2-positive BC มีการดำเนินโรคที่รุนแรง แพร่กระจายได้เร็ว จึงทำให้มีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี.^(2, 3) การพัฒนาของการรักษาที่มุ่งเป้าไปยัง HER2 (ที่เรียกกันว่า HER2 directed therapies หรือ HER2 targeted therapies) ได้ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงครั้งใหญ่ในความรู้ความเข้าใจ และกระบวนการดูแลรักษา ตลอดจนผลของการรักษาที่ได้เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่เป็น HER2-positive BC. ในระยะเวลา 5 ปีที่ผ่านมา, มีหลายตัวยาที่เป็น HER2 targeted agents, รวมถึง tyrosine kinase inhibitors (TKI) ต่าง ๆ, ได้รับการอนุมัติให้ใช้สำหรับ HER2-positive BC. บทความนี้จะเป็นการทบทวนยาต่าง ๆ ที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้สำหรับ metastatic HER2-positive BC, งานวิจัยสำคัญที่เกี่ยวข้อง, และการนำมาใช้ในเวชปฏิบัติ.^(4, 5)

HER2-positive breast cancer

HER2 (ERBB2) เป็น oncogene ที่อยู่ใน long arm of chromosome 17.^(6, 7) HER2 oncogene มี coding sequence สำหรับผลิต HER2 [erbB-2 (neu)] oncoprotein ซึ่งเป็นสมาชิกตัวหนึ่งที่อยู่ในตระกูลของ human epidermal growth factor receptor (HER) family, อันประกอบไปด้วย epidermal growth factor receptor (EGFR)/HER1, HER2, HER3, และ HER4; โดย HER2 oncoprotein มีหน้าที่ควบคุม cell growth, survival differentiation, และ migration.⁽⁶⁻⁸⁾ HER2 extracellular domain (ECD) ไม่มีการจับ ligand ใด ๆ ที่รู้จักกันอยู่แล้ว (known ligand), และถูกกระตุ้นได้ด้วยการจับ ECD ของสมาชิกใน HER family ได้เป็น homo หรือ heterodimers (HER2-HER2, HER2-HER1, HER2-HER3, HER2-HER4).^(6, 7) การเกิดมี HER ECD dimers เหล่านี้มีผลทำให้เกิด phosphorylation ของ tyrosine residues ในบริเวณ cytoplasmic tails ซึ่งทำให้กลายเป็น docking sites (“ท่าเทียบ”) ให้ proteins ที่เกี่ยวข้องมาจับ แล้วมีผลกระตุ้น phosphatidylinositol triphosphate kinase (PI3K) และ mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways, ทำให้มี cell cycle progression และ proliferation.^(6, 7) ในมะเร็งเต้านม, ความผิดปกติของ HER2 ที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ overexpression และ amplification, ซึ่งสามารถตรวจได้ด้วย immunohistochemistry (IHC) และ fluorescence in-situ

hybridization (FISH), ตามลำดับ.^(9, 10) คำนิยามของ “HER2 positivity” ได้มีการปรับปรุงในช่วงเวลาที่ผ่านมามีความชัดเจนรัดกุมมากขึ้น, เพื่อให้มีความแม่นยำมากขึ้น และช่วยให้ทำให้ประสิทธิภาพการรักษาดีขึ้น. คำแนะนำที่ใช้อยู่ในปัจจุบันขอ ASCO/College of American Pathologists guidelines ได้ระบุไว้ว่า HER2+ tumors คือมะเร็งที่ตรวจพบ 3+ ด้วยการตรวจ IHC, คือมีการย้อมติดสีครบเส้นรอบวงของเซลล์ (complete circumferential membrane staining), ติดสีเข้มชัดเจน (เห็นได้ชัดเจนด้วยการใช้เลนซ์ low-power objective), และพบได้ในมากกว่า 10% ของ tumor cells; ในกรณีของการตรวจด้วย in situ hybridization, คำนิยาม positive ในกรณีตรวจด้วย single-probe คือมีค่าเฉลี่ยของ HER2 copy number เท่ากับ อย่างน้อย 6.0 signals/cell (≥ 6), หรือ กรณีตรวจด้วย dual-probe HER2/CEP17 (chromosome enumeration probe 17) ratio เท่ากับ 2.0 หรือมากกว่า (≥ 2) โดยมีค่าเฉลี่ยของ HER2 copy number เท่ากับ 4.0 signals/cell หรือมากกว่า (≥ 4). ถ้าพบ dual-probe HER2/CEP17 ratio เท่ากับน้อยกว่า 2.0, แต่ค่าเฉลี่ยของ HER2 copy number เท่ากับ 6.0 signals/cell หรือมากกว่า, กรณีนี้ก็ควรพิจารณาว่าเป็น HER2 overexpressing.⁽⁹⁾ ในกรณีที่การตรวจ IHC หรือ FISH ให้ผลกำกวม (equivocal), ได้มีความพยายามที่จะพัฒนาใช้เทคนิค quantitative RT-PCR, หรือ droplet digital PCR เพื่อให้ได้ alternative HER2 tests ที่มีความแม่นยำ, มีความสอดคล้องเป็นอย่างสูงกับผลการตรวจด้วย IHC และ FISH, และ คุ่มค่าใช้จ่าย (cost effectiveness).⁽¹¹⁻¹⁵⁾

HER2-targeted therapies

Trastuzumab เป็น recombinant IgG1 kappa, humanized monoclonal antibody ที่สามารถจับ HER2 ECD ได้อย่างเจาะจง (anti-HER2 mab).^(7, 16, 17) Trastuzumab จับที่ extracellular domain IV ของ HER2 มีผลป้องกัน activation ของ HER2.⁽¹⁸⁾ ยิ่งกว่านั้น, กลไกอื่น ๆ ที่ได้รับการนำเสนอเพื่ออธิบายประสิทธิภาพ ของ Trastuzumab ได้แก่ การยับยั้ง intracellular signaling pathways ต่าง ๆ, การเพิ่มการสลายตัวของ HER2, และการกระตุ้น immune response ด้วย antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC).⁽¹⁹⁾ Trastuzumab ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในผู้ป่วยตั้งแต่ ค.ศ. 1998 และได้เป็น HER2 directed therapy ตัวแรกที่ได้รับอนุมัติให้ใช้รักษา HER2-positive BC.⁽²⁰⁾ ตั้งแต่นั้นมา, ยาในกลุ่ม anti-HER2 mabs อีกหลายตัวก็ได้รับการอนุมัติ ได้แก่ pertuzumab ซึ่งเป็น anti-HER2 mab อีกตัวหนึ่ง ที่สามารถจับ HER2 extracellular domain II,^(21, 22) และยาที่เป็น antibody-drug conjugates (ADCs) เช่น ado-trastuzumab emtansine⁽²³⁾ และ fam-trastuzumab deruxtecan.⁽²⁴⁾ เมื่อเร็ว ๆ นี้ Margetuximab, ซึ่งเป็น Fc-engineered anti-HER2 mAb, ก็ได้รับการอนุมัติ; ยานี้ จับกับ HER2 ECD ได้เช่นเดียวกับ Trastuzumab และส่งผลทำให้มี antiproliferative effects ได้คล้ายๆกัน. Margetuximab เป็น anti-HER2 mAb ที่ถูกดัดแปลงในบริเวณ Fc-portion ทำให้สามารถจับกับ stimulatory receptor FcγR IIIA (CD16A) ได้ดีขึ้น และกระตุ้น CD16-mediated cytotoxicity.^(25, 26) ยาในกลุ่ม small molecule TKIs เป็นอีกแนวทางการรักษาสำหรับผู้ป่วย HER2-positive BC ทั้งในระยะ early stage หรือ advanced stage. Afatinib เป็นยาตัวหนึ่งที่เป็น irreversible inhibitor ต่อ EGFR, HER2, และ HER4 ที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในมะเร็งปอดที่มี EGFR mutations.⁽²⁷⁾ Afatinib เป็นหนึ่งใน TKIs กลุ่มแรก ๆ ที่มี

การวิจัยในมะเร็งเต้านม และงานวิจัย phase 1–2 trials ให้ผลที่น่าจะเป็นความหวังได้ แต่ในเวลาต่อมา งานวิจัย phase 3 trials พบว่าไม่มีประสิทธิภาพ.⁽²⁸⁻³¹⁾ Lapatinib, neratinib, pyrotinib, และ tucatinib เป็น small molecule TKIs ที่ให้ผลการรักษาที่ดีในงานวิจัย phase 3 trials ที่ทำใน HER2-positive BC.⁽³²⁻³⁴⁾ TKIs เหล่านี้ ได้แสดงให้เห็นว่ามีประสิทธิภาพ ทั้งใน การใช้เป็นยาขนานเดี่ยว (monotherapy) หรือใช้ร่วมกับเคมีบำบัด, และร่วมกับ HER2 directed agents ตัวอื่น ๆ ในโรคระยะแพร่กระจาย.⁽³²⁻³⁴⁾ การวิจัยต่าง ๆ ได้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีโรคกำเริบขณะที่ใช้ยา trastuzumab อาจได้ประโยชน์จากการใช้ยา HER2 directed TKI โดยมีหรือไม่มี trastuzumab ร่วมด้วย.^(33, 34) ประสิทธิภาพนี้อาจเนื่องมาจากกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน โดย TKI ไปออกฤทธิ์ที่ HER2 kinase domain ทำให้ TKI เอาชนะกลไกต่าง ๆ ของการติดต่อยา trastuzumab ได้.⁽³⁵⁾

Trastuzumab เมื่อใช้เป็นยาขนานเดี่ยว (monotherapy) มีประสิทธิภาพน้อย แต่การใช้ร่วมกับเคมีบำบัด สามารถเสริมเพิ่มประสิทธิภาพได้อย่างมาก, จึงทำให้ โดยทั่วไป trastuzumab จึงถูกใช้ร่วมกับ chemotherapy.^(36, 37) เมื่อใช้ trastuzumab ไปจนถึงช่วงที่โรคกำเริบ, การนำยาอื่น ๆ ที่ถูกจัดเป็น anti-HER2 drugs ที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ได้แล้ว, เช่น pertuzumab, trastuzumab-emtansine (T-DM1), และ lapatinib, มาใช้รักษาแก่ผู้ป่วย ก็ทำให้ผู้ป่วยได้ median overall survival (OS) อยู่ที่ประมาณ 5 ปี, และมีอยู่ประมาณ 30%-40% ของผู้ป่วยยังมีชีวิตอยู่ที่ 8 ปี.⁽³⁸⁾

ถึงแม้ว่าได้มีความก้าวหน้าในการรักษาผู้ป่วย metastatic HER2-positive BC ไปมากแล้ว, ยังมีสิ่งที่จะต้องค้นคว้าพัฒนาอีกหลายอย่าง. ยกตัวอย่างเช่น, ลำดับของการรักษาด้วยยา HER2-targeted therapies ที่มีอยู่ในปัจจุบันนั้น ก็ยังไม่รู้ว่าลำดับใดก่อนหลังอย่างไรจึงจะเหมาะสมให้ผลดีที่สุด, คำตอบนี้ขึ้นกับว่า ผู้ป่วยเคยได้รับยาเหล่านี้สำหรับ adjuvant treatment หรือไม่, relapse-free interval ของผู้ป่วย ยาวนานเพียงใด, ประโยชน์ที่ได้รับจาก metastatic treatment ก่อนหน้านี้ มีมากน้อยเพียงใด, ปริมาณมะเร็งที่ได้เกิดขึ้นในผู้ป่วย, ความชอบของผู้ป่วยและผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต, ยาที่มีใช้และราคาของยาในแต่ละประเทศ. สุดท้าย, ยังมีความจำเป็นอย่างมากในการพัฒนา predictive biomarkers สำหรับใช้ในมะเร็งเต้านมชนิด HER2-positive ระยะแพร่กระจาย.

ตำรับยาขนานแรก (FIRST-LINE TREATMENT OPTIONS)

Pertuzumab, Trastuzumab, และ Chemotherapy

การใช้ตำรับยาที่ประกอบด้วย trastuzumab และ pertuzumab และยาเคมีบำบัด 1 ขนาน ควรใช้เป็น ตำรับยาขนานแรก (1st-line) สำหรับรักษาผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เป็น metastatic HER2-positive BC. Pertuzumab เป็น monoclonal antibody ตัวหนึ่งที่จับกับ HER2 extracellular domain II, มีผลไปยับยั้งการ dimerization ของ HER2 กับ HER receptors ตัวอื่น ๆ. เมื่อใช้ pertuzumab ร่วมกับ trastuzumab มีผลทำให้มีการระงับยับยั้ง signaling ที่ครอบคลุมมากกว่าข้างขวายิ่งขึ้น.^(21,22,39) Pertuzumab ได้รับการอนุมัติให้ใช้ได้ เนื่องจากผลการวิจัยของ CLEOPATRA trial.⁽⁴⁰⁻⁴³⁾ งานวิจัยนี้เป็น phase III trial ที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ trastuzumab และ docetaxel ร่วมกับ pertuzumab หรือ trastuzumab และ docetaxel ร่วมกับ ยาหลอก (placebo) ในฐานะตำรับยาขนานแรก (first-line

treatment) ในผู้ป่วยจำนวน 808 คนที่เป็น metastatic HER2-Positive BC. เป็นที่น่าสังเกต, มีเพียง 10% ของผู้ป่วยในการวิจัยนี้เคยได้รับ (neo)adjuvant treatment ด้วย trastuzumab ในขณะที่เป็นมะเร็งระยะแรก (early disease) มาแล้ว, และผู้ป่วยกลุ่มย่อยนี้ จะเข้าร่วมการวิจัยนี้ได้ ต้องมีช่วงเวลาอย่างน้อยที่สุด 12 เดือนระหว่างการสิ้นสุดของ (neo)adjuvant trastuzumab treatment และการวินิจฉัยมะเร็งแพร่กระจาย (metastasis).

ผลการวิจัยของ CLEOPATRA trial ได้แสดงให้เห็นว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ pertuzumab ร่วมด้วย มี progression-free survival (PFS) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ placebo (median 18.7 vs 12.4 months, hazard ratio [HR] 0.68; 95% CI, 0.58 to 0.80).⁽⁴²⁾ Overall Response Rate (ORR) ในกลุ่มที่ได้ placebo เท่ากับ 69.3%, เปรียบเทียบกับ 80.2% ในกลุ่มที่ได้ pertuzumab ร่วมด้วย.⁽⁴²⁾ เป็นที่น่าสังเกต, กลุ่มที่ได้ pertuzumab ร่วมด้วย มี complete response เกิดขึ้นใน 5.5% ของผู้ป่วย. ภายหลังจากการติดตามผู้ป่วยไปประมาณ 100 เดือน, กลุ่มที่ได้ pertuzumab ร่วมด้วย มี overall survival (OS) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ placebo (HR, 0.69; $P < .001$); กลุ่มที่ได้ pertuzumab มีค่า median OS เท่ากับ 57.1 เดือน เปรียบเทียบกับ 40.8 เดือนในกลุ่ม placebo; อัตรา 8-year landmark OS เท่ากับ 37% ในกลุ่ม pertuzumab และ 23% ในกลุ่ม placebo, และ 16% ของกลุ่มที่ได้ pertuzumab เปรียบเทียบกับ 10% ของกลุ่มที่ได้ placebo ยังไม่มีโรคกำเริบ.⁽⁴³⁾ ดังนั้น, การห้ามการทำงานของ HER2 ด้วย anti-HER2 mab 2 ขนาน (dual blockade) อันได้แก่ trastuzumab และ pertuzumab จึงได้รับการอนุมัติจาก US Food and Drug Administration (FDA) และ European Medicines Agency (EMA) ให้ใช้เป็น first-line therapy สำหรับผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมชนิด HER2-positive ระยะแพร่กระจายตั้งแต่แรกพบ (de novo metastatic HER2-positive BC) หรือผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมชนิด HER2-positive ที่โรคได้กำเริบขึ้น ภายหลังจากได้หยุด anti-HER2 adjuvant treatment ไปแล้วอย่างน้อยที่สุด 12 เดือน.

มีจุดสำคัญหลายอันใน CLEOPATRA trial ที่ควรให้ความสนใจ. อันดับแรก, ใน CLEOPATRA trial นั้นใช้ docetaxel เป็น chemotherapy backbone; ตั้งแต่นั้นมา, ยาเคมีบำบัดตัวอื่น ๆ ก็ได้ถูกศึกษาในประเด็นนี้ด้วย, เช่น paclitaxel, nab-paclitaxel, หรือ vinorelbine, และพบว่าให้ผลใกล้เคียงกัน; ดังนั้น, ยาเหล่านี้ที่อยู่ในกลุ่ม microtubule-targeted antimitotic cytotoxic drugs เป็นยาที่ได้รับการยอมรับให้ใช้ได้.^(44, 45) อันดับที่สอง, ส่วนใหญ่ (ประมาณ 90%) ของผู้ป่วยที่ได้เข้าร่วมการวิจัยใน CLEOPATRA trial ไม่เคยได้รับ (neo)adjuvant treatment ด้วย trastuzumab ในขณะที่เป็นมะเร็งระยะแรก (early disease) มาก่อน.^(41, 42) อย่างไรก็ตาม, ประสิทธิภาพของตำรับยานานนี้ ปรากฏว่าไม่ได้ด้อยลงในผู้ที่เคยได้รับ (neo)adjuvant treatment ด้วย trastuzumab มาก่อน, แม้ว่าจะมี early relapse เกิดขึ้นก็ตาม.^(41, 42, 46) สิ่งนี้สอดคล้องกับ ผลการวิจัยใน PHEREXA trial, ซึ่ง pertuzumab ถูกใช้ร่วมกับ trastuzumab และ capecitabine ในผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจาย ที่เคยได้รับการรักษาด้วย trastuzumab-based therapy มาแล้ว.⁽⁴⁷⁾ เป็นที่ควรบันทึกไว้ว่า ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับบทบาทของ pertuzumab ในผู้ป่วยที่เคยได้รับ adjuvant treatment ด้วย pertuzumab หรือ T-DM1 มาก่อน. การใช้ pertuzumab ร่วมกับ trastuzumab และ chemotherapy ควรได้รับการพิจารณาในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่โรคได้

กำเริบภายหลังการได้ ยา anti-HER2 therapy ครั้งสุดท้าย เป็นเวลามากกว่า 12 เดือนไปแล้ว.⁽⁵⁾ อีกหนึ่งประเด็นที่สำคัญ คือ ใน CLEOPATRA trial นั้นไม่ได้อนุญาตให้ใช้ maintenance endocrine therapy. ดังนั้น, บทบาทของ endocrine therapy ในกรณีนี้ยังเป็นสิ่งที่ไม่มีข้อมูล. อย่างไรก็ตาม, ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิดที่มี HER2-positive ร่วมกับ hormone receptor (HR)-positive ซึ่งได้ประโยชน์การรักษาด้วย first-line chemotherapy ร่วมกับ anti-HER2 therapy แล้ว, มันก็มีเหตุผลที่จะใช้ endocrine therapy ร่วมกับ anti-HER2 therapy เพื่อเป็น maintenance therapy หลังจากหยุด chemotherapy ไปแล้ว.⁽⁴⁸⁾ สุดท้าย, ในผู้ป่วยที่ได้มี complete remission เกิดขึ้นแล้ว, ระยะเวลาที่เหมาะสมในการใช้ maintenance anti-HER2 therapy ยังเป็นสิ่งที่ไม่มีข้อมูล. การหยุด anti-HER2 therapy อาจได้รับการพิจารณาในเฉพาะในผู้ป่วยบางรายเท่านั้น, โดยเฉพาะในกรณีที่สามารถกลับมาให้ยาใหม่ได้ เมื่อมีโรคกำเริบกลับมาใหม่อีก.⁽⁴⁸⁾

HER2 Blockade และ Endocrine Therapy

ก่อนมะเร็งเต้านมชนิด HER2-positive BC ที่มี expression ของ hormone receptor (HER2-positive/HR-positive BC) พบได้ประมาณ 50% ของ HER2-positive BC ทั้งหมด.⁽⁴⁹⁾ การมี HER2-positive ร่วมกับ HR-positive สัมพันธ์กับการต่อต่อการรักษาด้วย endocrine therapy.⁽⁵⁰⁾ พบว่ามีปฏิสัมพันธ์ (cross-talk) ระหว่าง HER2- และ HR-signaling pathways, และการยับยั้ง HER2 pathway อาจจะทำให้ผู้ป่วยกลับมาตอบสนองต่อ endocrine therapy ได้.^(51, 52) TANDEM และ eLEcTRA trials เป็นสองการวิจัยแรกๆ ที่ตรวจสอบสมมุติฐานดังกล่าว และได้พบว่า การใช้ trastuzumab ร่วมกับ aromatase inhibitor (AI), เปรียบเทียบกับการใช้ aromatase inhibitor (AI) อย่างเดียว, ในผู้ป่วย metastatic HER2-positive/HR-positive BC สามารถเพิ่ม PFS เมื่อใช้แบบ first-line treatment ได้.^(53, 54) ประโยชน์ที่ชัดเจนต่อ overall survival (OS) ยังไม่ได้มีรายงานออกมา.

ประโยชน์ของการใช้ HER2 targeted drugs 2 ชนิด (dual HER2 blockade) ร่วมกับการใช้ endocrine therapy ก็ได้รับการวิจัยด้วย.^(55, 56) ใน phase II PERTAIN trial ได้มีการสุ่มแบ่งผู้ป่วย 258 คน ออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 129 คน; กลุ่มแรกได้รับ first-line trastuzumab ร่วมกับ pertuzumab และ aromatase inhibitor 1 ตัว, กลุ่มที่สองได้รับ trastuzumab ร่วมกับ aromatase inhibitor 1 ตัว. ประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มได้รับ induction taxane-based chemotherapy ก่อนเริ่มใช้ aromatase inhibitor, เป็นไปตามการตัดสินใจของแพทย์ผู้ดูแล. การวิจัยนี้ได้แสดงให้เห็นว่า กลุ่มที่ได้ dual blockade ได้ PFS ที่ดีกว่า (median 18.9 เดือน เปรียบเทียบกับ 15.8 เดือน, HR, 0.65; $P = .007$).⁽⁵⁵⁾ ยิ่งกว่านั้น, งานวิจัย phase III ALTERNATIVE trial ได้มีการสุ่มแบ่งผู้ป่วย 355 คน ที่มีโรคกำเริบหลังจากได้ endocrine therapy และ trastuzumab, ให้ได้รับ aromatase inhibitor ร่วมกับ lapatinib และ trastuzumab หรือ aromatase inhibitor ร่วมกับ anti-HER2 agent 1 ตัว (ได้แก่, lapatinib หรือ trastuzumab). งานวิจัยนี้ได้แสดงให้เห็นประโยชน์ของ dual HER2 blockade; โดยพบว่า median PFS เป็น 11 เดือน ในกลุ่มที่ได้ dual HER2 blockade (lapatinib และ trastuzumab) เปรียบเทียบกับ 5.6 เดือน ในกลุ่มที่ได้ trastuzumab (HR, 0.62; $P = .006$). ค่า median PFS ในกลุ่มที่ได้ lapatinib เท่ากับ 8.3 เดือน.⁽⁵⁶⁾ บนพื้นฐานของข้อมูลเหล่านี้, การใช้ dual HER2 blockade ร่วมกับ endocrine therapy ควรได้รับการพิจารณาใช้เป็น การรักษาแบบ first-line ในผู้ป่วยที่ได้รับการพิจารณาอย่างถี่ถ้วนแล้วว่าไม่เหมาะสมที่จะได้รับ chemotherapy และ/หรือ มีปริมาณเนื้องอกมีจำนวนน้อย ๆ (low tumor burden) เช่นกรณี มี bone metastasis เพียง 1 ตำแหน่ง เป็นต้น.

ตำรับยาขนานที่สอง (SECOND-LINE TREATMENT OPTIONS)

T-DM1

ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีโรคกำเริบมากขึ้น หลังจากได้รับการรักษาด้วย ตำรับยาขนานแรก ที่ใช้ trastuzumab ร่วมกับ chemotherapy หรือ pertuzumab ร่วมกับ trastuzumab และ chemotherapy, การรักษาด้วย T-DM1 เพียงขนานเดียว (monotherapy) ก็ควรได้รับการพิจารณาใช้เป็นการรักษาขนานที่สอง อันเป็นมาตรฐาน (standard second-line therapy). T-DM1 เป็น antibody drug conjugate (ADC) ตัวหนึ่งที่ได้นำ trastuzumab ที่เป็น anti-HER2 mab เชื่อมโยงเข้ากับ DM1 (derivative of maytansine) ที่มีฤทธิ์ cytotoxic activity โดยการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ microtubule, มีผลทำให้ยา T-DM1 ถูกนำเข้าสู่ภายในเซลล์ได้อย่างเจาะจงเฉพาะในเซลล์ที่มี HER2-overexpression.⁽²³⁾ โดยมีตัวเชื่อมที่เสถียร (stable linker) กระทำหน้าที่เชื่อม DM1 เข้ากับ trastuzumab; เฉลี่ยมี 3.5 molecules ของ DM1 ต่อ 1 molecule ของ trastuzumab. งานวิจัย EMILIA phase III trial ได้ประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ T-DM1, เปรียบเทียบกับการรักษาด้วย lapatinib ร่วมกับ capecitabine ซึ่งเป็น standard second-line regimen ในขณะนั้น, ในผู้ป่วย 991 คนที่เป็น metastatic HER2-positive BC. ผู้ป่วยต้องได้มีโรคกำเริบหลังจากรับการรักษามะเร็งระยะแพร่กระจายด้วย trastuzumab ร่วมกับยาในตระกูล taxane, หรือโรคกำเริบภายในไม่เกิน 6 เดือนหลังจากเสร็จสิ้นการรักษาด้วย adjuvant trastuzumab สำหรับมะเร็งระยะแรก (early-stage disease). การรักษาด้วย T-DM1 ให้ผลเพิ่ม PFS และ OS ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ. ค่า median PFS เป็น 9.6 เดือน ในกลุ่มที่ได้ T-DM1 เปรียบเทียบกับ 6.4 เดือน ในกลุ่มที่ได้ lapatinib ร่วมกับ capecitabine (HR, 0.65; $P < .001$), และ ค่า median OS เป็น 29.9 เดือน ในกลุ่มที่ได้ T-DM1 เปรียบเทียบกับ 25.9 เดือน ในกลุ่มที่ได้ lapatinib ร่วมกับ capecitabine (HR, 0.75; $P < .001$).^(23, 57) อัตราการตอบสนอง (Objective Response Rate, ORR) ในกลุ่มที่ได้ T-DM1 group (44%) มีค่าสูงกว่าในกลุ่มที่ได้ lapatinib-capecitabine (31%).⁽⁵⁷⁾ อัตราการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง [grade ≥ 3 adverse events (AEs)] และผลข้างเคียงที่ทำให้ต้องลดขนาดยาลง พบได้น้อยกว่าในกลุ่มที่ได้ T-DM1.⁽²³⁾

ประโยชน์ของ T-DM1 ในการใช้เป็นตำรับยาขนานที่สาม (third-line setting) ก็ได้รับการศึกษาด้วย. ในงานวิจัย TH3RESA phase III trial, การรักษาด้วย T-DM1 เพิ่ม PFS และ OS ได้มากขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วย trastuzumab และ chemotherapy ที่เลือกตามการตัดสินใจของแพทย์ (physician's choice) ในผู้ป่วยจำนวน 602 คนที่เป็น HER2-positive BC ที่ได้รับการรักษาด้วย anti-HER2 therapy มาแล้ว 2 ขนาน, ได้แก่ trastuzumab และ lapatinib.⁽⁵⁸⁾ ค่า Median PFS เป็น 6.2 เดือน ในกลุ่มที่ได้ T-DM1 เปรียบเทียบกับ 3.3 เดือน ในกลุ่ม trastuzumab และ chemotherapy (HR, 0.53; $P < .001$); ค่า Median OS เป็น 22.7 เดือน เปรียบเทียบกับ 15.8 เดือน (HR, 0.68; $P < .001$).⁽⁵⁹⁾ โดยอาศัยผลการวิจัยของ EMILIA และ TH3RESA trials, T-DM1 ได้รับการอนุมัติให้ใช้โดย FDA และ EMA ในปี ค.ศ. 2013.

มีจุดที่สำคัญหลายอันที่ควรให้ความสนใจในการวิจัยเกี่ยวกับ T-DM1. อันดับแรก, EMILIA และ TH3RESA trials ได้ถูกดำเนินการวิจัยในช่วงเวลา ก่อนที่ pertuzumab ถูกนำมาใช้ในแบบการรักษาขนานแรก. อย่างไรก็ตาม, ได้มี observational studies ที่แสดงให้เห็นว่า T-DM1 สามารถออกฤทธิ์ได้ในผู้ป่วยที่ได้เคยได้รับการรักษาด้วย pertuzumab-trastuzumab-chemotherapy มาแล้ว.⁽⁶⁰⁾ อันดับสอง, ถึงแม้ว่าในปัจจุบันยังไม่มี predictive biomarker ที่ได้รับการตรวจสอบยืนยันอย่างครบถ้วนแล้ว, ระดับที่สูงของ HER2 protein (3+ เปรียบเทียบกับ 2+) หรือ ERBB2 mRNA expression, หรือการไม่มี HER2 intratumor heterogeneity, อาจช่วยให้สามารถคัดเลือกผู้ป่วยสำหรับการใช้ T-DM1 ได้ดีขึ้น.⁽⁶¹⁾ อันดับสาม, T-DM1 ก็เคยถูกนำมาศึกษาในการใช้เป็นยารักษาขนานแรก ใน MARIANNE phase III trial. ในการวิจัยนี้, กลุ่มที่ได้รับ T-DM1 ร่วมกับ หรือ ไม่รวมกับ pertuzumab มีค่า PFS ไม่ได้แยกว่า แต่ก็ไม่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ trastuzumab ร่วมกับยาในตระกูล taxane (14.1 เดือน เทียบกับ 13.7 เดือน; HR, 0.91; $P = .31$).^(62, 63) อย่างไรก็ตาม, ขณะปัจจุบัน ยังไม่มีข้อมูล ของการวิจัยที่ศึกษา T-DM1 monotherapy หรือ T-DM1 ร่วมกับ pertuzumab เปรียบเทียบกับ trastuzumab, pertuzumab, และยาในตระกูล taxane (ที่ถูกจัดว่าเป็น standard 1st -line treatment ในปัจจุบัน). ดังนั้น, T-DM1 จึงได้รับการจัดโดย National Comprehensive Cancer Network ให้เป็น first-line treatment อันหนึ่ง, แม้ว่าจะไม่ได้เป็นตำรับยาที่ถูกเลือกเป็นอันแรก, แต่ ESO-ESMO ABC5 ไม่ได้ยอมรับที่จะให้เป็น first-line treatment, แต่อาจเลือกใช้ T-DM1 เฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับ การพิจารณาอย่างรอบคอบแล้วว่า ไม่เหมาะสมกับ การรักษาที่เป็นมาตรฐาน(อันได้แก่, trastuzumab, pertuzumab, และยาในตระกูล taxane), ตลอดจนผู้ที่กังวลอย่างมากเกี่ยวกับผลข้างเคียงในด้าน ผมร่วงรุนแรง (alopecia) หรือ ผลต่อระบบประสาท (neurotoxicity).⁽⁶⁴⁾ T-DM1 สามารถถูกนำมาใช้เป็นการรักษาขนานแรก (first-line treatment) ในกรณีที่มีโรคกำเริบเร็ว (early relapse) หลัง anti-HER2 (neo)adjuvant therapy (< 6-12 เดือน). อย่างไรก็ตาม, ในผู้ป่วยที่โรคกำเริบเร็ว หลังจากได้รับการรักษาด้วย trastuzumab โดยไม่ได้ใช้ pertuzumab ร่วม, การรักษาด้วยการใช้ pertuzumab ร่วมกับ trastuzumab และยา docetaxel (CLEOPATRA regimen) ควรได้รับการพิจารณานำมาใช้ มากกว่า T-DM1.⁽⁴⁶⁾

ตำรับยาภายหลังจากการรักษาด้วย TRASTUZUMAB, PERTUZUMAB, และ T-DM1 แล้ว

ในปัจจุบัน, ยังไม่มีแนวทางการรักษา (therapeutic algorithm) ที่ชัดเจนสำหรับผู้ป่วย metastatic HER2-positive BC ที่ได้มีโรคกำเริบขึ้นหลังจากได้รับการรักษาด้วย trastuzumab, pertuzumab, และ T-DM1 มาแล้ว. โชคดี, ที่ได้มียาใหม่ ๆ หลายตัว ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในสถานการณ์นี้ และควรได้รับการพิจารณานำมาใช้, ถึงแม้ว่า, ยังไม่รู้ว่าควรจัดลำดับก่อนหลังอย่างไรจึงจะให้ผลดีที่สุด. ดังนั้น การตัดสินใจเลือกใช้ยาตัวไหน ก่อนข้างซบซ้อน และต้องพิจารณาลักษณะของผู้ป่วย, โรคประจำตัวต่าง ๆ ของผู้ป่วย, ผลข้างเคียงจากการรักษาก่อนหน้านี้, ช่วงเวลาที่โรคกำเริบ, ตำแหน่งของ metastasis, ความชอบของผู้ป่วย, และราคา.

Tucatinib

Tucatinib เป็นยา tyrosine kinase inhibitor (TKI) ชนิดรับประทาน ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง kinase domain ของ HER2 ได้อย่างเจาะจงมาก และยับยั้ง HER1 ได้เพียงเล็กน้อย, ลักษณะเช่นนี้อาจเป็นตัวกำหนดรูปแบบของผลข้างเคียง.⁽⁶⁵⁾ งานวิจัย phase II trial HER2CLIMB ได้ศึกษาการใช้ tucatinib ร่วมกับ trastuzumab และ capecitabine ในผู้ป่วยจำนวน 612 คน ที่เป็น metastatic HER2-positive BC ที่เคยได้รับการรักษาด้วย trastuzumab, pertuzumab, และ T-DM1.⁽³³⁾ ผู้ป่วยที่มีมะเร็งแพร่กระจายไปยังสมองสามารถเข้าร่วมการวิจัยนี้ได้ ยกเว้นผู้ที่ต้องได้รับการรักษาเฉพาะที่ ให้แก่มะเร็งที่แพร่มาซึ่งสมองอย่างทันที (เช่น ผ่าตัด หรือ รังสีรักษา). ข้อควรสังเกต, ในการวิจัยนี้ ผู้ป่วยทุกคนต้องได้รับการตรวจ brain magnetic resonance imaging ว่าเป็นข้อมูลเบื้องต้น เมื่อเข้าร่วมการวิจัย. ผู้ป่วยถูกสุ่มเป็น 2 กลุ่ม ให้ได้รับ tucatinib หรือ placebo, โดยทั้ง 2 กลุ่มล้วนได้รับ trastuzumab และ capecitabine ร่วมด้วย. ในงานวิจัยนี้, 47.5% ของผู้ป่วยมี brain metastases ตั้งแต่แรกเริ่มเข้างานวิจัย. งานวิจัยนี้ได้แสดงให้เห็นประสิทธิภาพของ tucatinib, โดยค่าของ median PFS เท่ากับ 7.8 เดือน ในกลุ่มที่ได้ tucatinib เปรียบเทียบกับ 5.6 เดือน ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก (placebo) (HR, 0.54; $P < .001$).⁽³³⁾ เมื่อเวลาผ่านไป 2 ปี, ค่าของ OS ที่ถูกคาดการณ์ เท่ากับ 44.9% ในกลุ่มที่ได้รับ tucatinib และเท่ากับ 26.6% ในกลุ่มที่ได้รับ placebo, และค่าของ median OS เท่ากับ 21.9 เดือน และ 17.4 เดือน, ตามลำดับ (HR, 0.66; $P = .005$). ในบรรดาผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่สามารถวัดขนาดได้, ORR เท่ากับ 40.6% ในกลุ่มที่ได้รับ tucatinib และ 22.8% ในกลุ่มที่ได้รับ placebo.⁽³³⁾ ในบรรดาผู้ป่วยที่มี มะเร็งแพร่กระจายไปยังสมอง, ค่าของ PFS ที่ถูกคาดการณ์ ณ เวลา 1 ปี เท่ากับ 24.9% ในกลุ่มที่ได้รับ tucatinib และเท่ากับ 0% ในกลุ่มที่ได้รับ placebo, ค่าของ median PFS เท่ากับ 7.6 เดือนเปรียบเทียบกับ 5.4 months (HR, 0.48; $P < .001$), และค่าของ median OS เท่ากับ 18.1 เดือน เปรียบเทียบกับ 12.0 เดือน, ตามลำดับ (HR, 0.58; $P = .005$). พบว่า อัตราการตอบสนองของมะเร็งที่แพร่กระจายไปยังสมอง (Intracranial ORR) ในกลุ่มที่ได้รับ tucatinib มีค่าที่สูงกว่า (47.3% เปรียบเทียบกับ 20.0%).⁽⁶⁶⁾ ที่สำคัญอย่างยิ่ง คือ การรอดชีวิตที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ tucatinib สัมพันธ์กับ การมีคุณภาพชีวิต ที่ดีกว่า และดำรงสภาพอยู่ได้นานกว่า.⁽⁶⁷⁾ ผลข้างเคียงส่วนใหญ่ไม่รุนแรง (low grade); ท้องร่วงที่รุนแรง (grade 3 diarrhea) และการเพิ่มขึ้นของ transaminases ในกระแสเลือด, ถึงแม้ว่าพบไม่บ่อย, แต่ก็พบผลข้างเคียงเหล่านี้ได้บ่อยกว่า ในกลุ่มที่ได้ tucatinib ร่วมด้วย. ในปี ค.ศ. 2020, FDA และ EMA ได้อนุมัติการใช้ tucatinib ร่วมกับ trastuzumab และ capecitabine สำหรับรักษาผู้ป่วย HER2-positive BC ที่โรคลุกลามจนผ่าตัดไม่ได้ หรือ อยู่ในระยะแพร่กระจาย, รวมผู้ป่วยที่มีมะเร็งแพร่กระจายไปยังสมองด้วย, โดยผู้ป่วยเหล่านี้เคยได้รับการรักษาด้วย anti-HER2-based therapy มาแล้ว. FDA ได้ระบุไว้ว่า tucatinib มีข้อบ่งชี้ให้ใช้ใน ผู้ป่วยที่เคยผ่านการรักษาด้วย anti-HER2-based regimens มาแล้วอย่างน้อย 1 ขนานขึ้นไป (≥ 1) สำหรับมะเร็งระยะแพร่กระจาย, ในขณะที่ EMA ได้ระบุไว้ว่า tucatinib มีข้อบ่งชี้ให้ใช้ใน ผู้ป่วยที่เคยผ่านการรักษาด้วย anti-HER2-based regimens มาแล้วอย่างน้อย 2 ขนานขึ้นไป (≥ 2) สำหรับมะเร็งระยะแพร่กระจาย. จากข้อมูลที่ผ่านมาแล้ว, tucatinib จึงกำลังถูกนำไปศึกษาวิจัย ใน phase III trial ที่ใช้ tucatinib ร่วมกับ T-DM1

เปรียบเทียบกับ T-DM1 อย่างเดียว ในการใช้เป็นตำรับยาขนานที่สอง (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03975647).

Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a)

Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) เป็น antibody-drug conjugate (ADC) ตัวหนึ่ง ที่ประกอบด้วย trastuzumab, ตัวเชื่อม (linker), และ deruxtecan (derivative of exatecan) ที่ออกฤทธิ์เป็น topoisomerase I inhibitor ทำหน้าที่เป็น cytotoxic drug (payload); โดยเฉลี่ยมี 8 molecules ของ deruxtecan ต่อ 1 molecule ของ trastuzumab.⁽²⁴⁾ ยิ่งกว่านั้น, Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) ยังมีฤทธิ์ cytotoxic ต่อ tumor cells ที่อยู่ข้างเคียง โดยไม่ต้องสนใจว่ามี HER2 expression ด้วยหรือไม่, เนื่องจากว่า deruxtecan ที่ถูกปลดปล่อยสามารถซึมผ่าน cell membrane ได้อย่างง่ายดาย จึงไปมีผลต่อ cells ข้างเคียง (bystander effect).⁽⁶⁸⁾ ในงานวิจัย single-arm, DESTINY-Breast01 phase II trial ที่ได้ศึกษา Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) ในผู้ป่วย 184 คนที่เป็น metastatic HER2-positive BC ที่ได้เคยได้รับการรักษาด้วย trastuzumab และ T-DM1.⁽⁶⁹⁾ ประมาณ 66% ของผู้ป่วยเหล่านี้ เคยได้รับ pertuzumab มาแล้ว, และ ค่า median ของจำนวนการรักษาที่เคยได้รับ เท่ากับ 6 (range 2-27 lines). ผู้ป่วยไม่สามารถเข้าร่วมการวิจัยได้ ถ้ามี brain metastases ที่ยังไม่ได้รับการรักษา หรือเป็น brain metastases ที่แสดงอาการแล้ว. ORR เท่ากับ 61.4% (6.5% เป็น complete responses) และ PFS เท่ากับ 19.4 เดือน. ค่า OS ที่ถูกคาดการณ์ เป็น 85% ที่เวลา 12 เดือน และ 74% ที่ 18 เดือน. ค่า median OS ที่คำนวณเบื้องต้น เท่ากับ 24.6 เดือน.⁽⁷⁰⁾ ผลข้างเคียงส่วนใหญ่อยู่ในเกณฑ์ที่ผู้ป่วยทนได้ (tolerable); อย่างไรก็ตาม, พบว่ามีปอดอักเสบชนิด interstitial lung disease เกิดขึ้นใน 15.2% ของผู้ป่วย, ส่วนใหญ่เป็น grades 1-2, แต่ที่รุนแรงจนเป็นเหตุให้เสียชีวิต พบได้ใน 2.7% ของผู้ป่วย.⁽⁷⁰⁾ ปอดอักเสบชนิด interstitial lung disease ที่เกิดขึ้นนี้ จำเป็นต้องต้องได้รับการวินิจฉัยและรักษาที่รวดเร็ว, และการเฝ้าระวังค้นหา (active surveillance) มีความสำคัญมาก. โดยอาศัยข้อมูลเหล่านี้, FDA ได้ให้การอนุมัติแบบเร่งด่วน (accelerated approval) แก่ Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) ใน ปี ค. ศ. 2019 สำหรับ ผู้ป่วยที่เป็น unresectable หรือ metastatic HER2-positive BC ที่เคยผ่านการรักษาด้วย anti-HER2-based regimens มาแล้วอย่างน้อย 2 ขนาน (≥ 2) สำหรับมะเร็งระยะแพร่กระจาย. ยานี้กำลังได้รับการศึกษาเพิ่มเติมอย่างน้อยใน 2 randomized phase III trials ที่ศึกษา DS-8201a เปรียบเทียบกับ การใช้ยา capecitabine ร่วมกับ trastuzumab หรือ lapatinib ในการใช้เป็นยาขนานที่สาม (3rd-line setting) (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03523585) และเปรียบเทียบกับ T-DM1 ในการใช้เป็นยาขนานที่สอง (2nd-line setting (ClinicalTrials.gov identifier: [NCT03529110](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03529110))). ผลของการวิจัยทั้งสอง phase III trials นี้จะช่วยทำให้สามารถระบุได้ดียิ่งขึ้นว่าควรใช้ยานี้ในลำดับใด.

Neratinib

Neratinib เป็นยา tyrosine kinase inhibitor (TKI) ชนิดรับประทาน ที่ยับยั้งการทำงานของ HER1, HER2, and HER4 ได้อย่างถาวร (irreversible inhibitor). การวิจัย NALA phase III trial ได้ศึกษาการใช้ neratinib ร่วมกับ capecitabine เปรียบเทียบกับการใช้ lapatinib ร่วมกับ capecitabine ในผู้ป่วย 621 คนที่เป็น metastatic HER2-positive BC ที่เคยผ่านการรักษาด้วย anti-HER2 treatments อย่างน้อย 2 ขนาน, โดยรวมผู้ป่วย CNS metastases ที่ไม่มีอาการ หรือมีอาการคงที่ (ได้รับ หรือยังไม่ได้รับ local treatment ก็ได้).⁽³⁴⁾ เมื่อเทียบกับ HER2CLIMB, ใน NALA phase III trial ไม่ได้กำหนดให้ต้องตรวจ screening หา CNS metastases ตั้งแต่แรกทุกราย และใน NALA trial พบว่าประมาณ 16% ของผู้ป่วยพบ CNS metastasis ตั้งแต่แรก. มีเพียง 41.7% และ 54.3% ของผู้ป่วยเคยได้รับ pertuzumab และ T-DM1, ตามลำดับ. ในภาพรวม, การใช้ neratinib สามารถเพิ่ม PFS (ค่า mean PFS เป็น 8.8 เดือน เปรียบเทียบกับ 6.6 เดือน; HR, 0.76; $P = .006$) แต่ไม่สามารถเพิ่ม OS ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (24.0 เดือน เปรียบเทียบกับ 22.2 เดือน; HR, 0.88; $P = .210$). สำหรับผู้ป่วย CNS metastasis ที่จำเป็นต้องรับ local treatment, พบในกลุ่มที่ได้ neratinib (22.8%) น้อยกว่าในกลุ่มที่ได้ lapatinib (29.2%) อย่างมีนัยสำคัญ, บ่งว่า neratinib ช่วยชะลอเวลาในการลุกลามของ CNS metastasis. ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่สามารถวัดได้ (measurable disease), ไม่พบว่ามีผลแตกต่างอย่างนัยสำคัญ ในอัตรา การตอบสนอง (ORR) ระหว่างกลุ่มที่ได้ neratinib (32.8%) เปรียบเทียบกับ กลุ่มที่ได้ lapatinib (26.7%). ในด้านผลข้างเคียง, ท้องร่วงที่รุนแรง (grade 3 diarrhea) พบในกลุ่มที่ได้ neratinib บ่อยกว่า กลุ่มที่ได้ lapatinib (24.4% เปรียบเทียบกับ 12.5%) แม้จะมีการกำหนด ให้ใช้ยาป้องกันท้องร่วงในรอบแรก ของการรักษาด้วย neratinib. โดยอาศัยข้อมูลเหล่านี้, ในปี ค.ศ. 2020, FDA ได้อนุมัติให้ใช้ neratinib ร่วมกับ capecitabine สำหรับผู้ป่วยที่เป็น metastatic HER2-positive BC ที่เคยผ่านการรักษาด้วย anti-HER2-based regimens มาแล้วอย่างน้อย 2 ขนาน (≥ 2) สำหรับมะเร็งระยะแพร่กระจาย.

Margetuximab-cmkb

Margetuximab เป็น Fc-engineered anti-HER2 mAb ตัวแรก, ที่ถูกตัดแปลงมาจาก trastuzumab, สามารถจับกับ HER2 ECD domain IV ได้เช่นเดียวกับ trastuzumab และส่งผลทำให้มี antiproliferative effects ได้คล้ายๆกัน. เมื่อเทียบกับ trastuzumab, Margetuximab เป็น anti-HER2 mAb ที่ถูกตัดแปลงใน amino acid sequence ที่บริเวณ immunoglobulin 1 (IgG1) Fc region จนทำให้สามารถจับได้อย่างแน่น (higher affinity) กับ variants ทั้งสอง (158V [high binding] และ 158F [low binding]) ของ stimulatory receptor Fc γ R IIIA (CD16A) และจับได้อย่างหลวมๆ (lower affinity) กับ inhibitory receptor Fc γ R IIB (CD32B) ใน NK cells; การตัดแปลงเช่นนี้มุ่งหวังที่จะเพิ่ม antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC).^(25, 26) งานวิจัย SOPHIA phase III trial ได้คัดเลือกผู้ป่วย 536 คนที่เป็น metastatic HER2-positive BC ที่มีโรคกำเริบมากขึ้นหลังจากผ่านการรักษาด้วย anti-HER2 treatments มาแล้วอย่างน้อย 2 ขนาน, และเคยได้ตำรับยา 1 ถึง 3 ขนาน (นับรวมการใช้ pertuzumab ด้วย) สำหรับรักษามะเร็งระยะแพร่กระจาย; ในการวิจัยนี้ผู้ป่วยถูกนำมาสุ่มแบ่งเป็น 2 กลุ่มให้ได้รับการ

รักษาด้วย margetuximab (266 คน) หรือ trastuzumab (270 คน), โดยทั้งสองกลุ่มล้วนได้รับ chemotherapy ร่วมด้วย. ค่า median PFS ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย margetuximab ดีกว่าของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ trastuzumab, (5.8 เดือน เทียบกับ 4.9 เดือน, HR, 0.76; $P = .03$); แต่ยังไม่พบว่ามี OS ดีมากขึ้น ใน interim analysis ครั้งแรก. ได้มีการประเมินศักยภาพของ CD16A genotype ในการใช้เป็น predictor ทำนายประสิทธิภาพของ margetuximab, พบว่าประสิทธิภาพของ margetuximab เห็นได้ชัดมากขึ้นในผู้ป่วยที่มี CD16A genotypes อันประกอบด้วย 158F allele (median PFS 6.9 เทียบกับ 5.1 เดือน, HR, 0.68; 95% CI, 0.52–0.90; $P = 0.005$). ผลข้างเคียงจากการรักษามีลักษณะใกล้เคียงกันในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มการรักษา.^(26, 71) Margetuximab ได้รับการอนุมัติจาก FDA ปี ค.ศ. 2020 สำหรับผู้ป่วย metastatic HER2-positive BC ที่เคยผ่านการรักษาด้วย anti-HER2 treatments มาแล้วอย่างน้อย 2 ขนาน, โดยมีอย่างน้อย 1 ขนานถูกใช้สำหรับรักษามะเร็งระยะแพร่กระจาย.

Pyrotinib

Pyrotinib เป็น irreversible, pan-HER receptor TKI ชนิดรับประทาน. งานวิจัย phase III PHOEBE trial ได้คัดเลือกผู้ป่วยจำนวน 267 คนที่เป็น metastatic HER2-positive BC ที่เคยผ่านการรักษาด้วย trastuzumab และ taxanes และ/หรือ anthracyclines มาแล้ว, ผู้ป่วยได้ถูกนำมาสุ่มแบ่งเป็น 2 กลุ่มให้ได้รับการรักษาด้วย pyrotinib ร่วมกับ capecitabine หรือ lapatinib ร่วมกับ capecitabine.⁽⁷²⁾⁴⁴ ในภาพรวม, 42.5% และ 34.8% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ pyrotinib และ lapatinib, เรียงตามลำดับ, ไม่เคยได้รับเคมีบำบัด สำหรับมะเร็งระยะแพร่กระจาย, 41.8% และ 49.2% เคยได้รับยามาแล้ว 1 ขนาน, และ 15.7% และ 15.9% เคยได้รับยามาแล้ว 2 ขนาน. เมื่อถึงเวลาทำ interim analysis ตามที่ได้วางแผนไว้, พบว่าค่า median PFS เป็น 12.5 เดือนในกลุ่มที่รักษาด้วย pyrotinib ร่วมกับ capecitabine เปรียบเทียบกับ 6.8 เดือนในกลุ่มที่รักษาด้วย lapatinib ร่วมกับ capecitabine (HR, 0.39; $P < .001$). ค่าของ ORR เป็น 67.2% ในกลุ่มที่รักษาด้วย pyrotinib เปรียบเทียบกับ 51.5% ในกลุ่มที่รักษาด้วย lapatinib. ผลข้างเคียงที่รุนแรง (grade 3 AEs) ที่พบได้บ่อยที่สุดคือ ท้องร่วง, ซึ่งพบได้บ่อยกว่าในกลุ่มที่รักษาด้วย pyrotinib (30.6% เทียบกับ 8.3%), และ hand-foot syndrome, ซึ่งพบได้ทั้งสองกลุ่ม ไม่แตกต่างกัน (16.4% เทียบกับ 15.2%).⁽⁷²⁾ Pyrotinib ยังไม่ได้รับการอนุมัติจาก US FDA แต่ได้รับการอนุมัติโดยมีเงื่อนไข (conditional approval) ให้ใช้ได้ในสาธารณรัฐประชาชนจีน สำหรับการใช้อยู่ร่วมกับ capecitabine ในการรักษาผู้ป่วย metastatic HER2-positive BC ที่เคยผ่านการรักษาด้วยเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย anthracycline หรือ taxane มาแล้ว.

Lapatinib ร่วมกับ Capecitabine

การรักษาด้วยการใช้ lapatinib ร่วมกับ capecitabine เคยได้รับการจัดลำดับว่าเป็นตำรับยาขนานที่สอง ที่เป็นมาตรฐาน ก่อนที่จะมี T-DM1 ให้ใช้รักษา.⁽⁷³⁾ Lapatinib เป็น reversible TKI ชนิดรับประทาน ที่ออกฤทธิ์ต่อ HER2 and HER1. ในปี ค.ศ. 2007, การใช้ lapatinib ร่วมกับ capecitabine

ให้ผลการรักษาที่ดีกว่า การใช้ capecitabine เพียงอย่างเดียว ในผู้ป่วย locally advanced หรือ metastatic HER2-positive BC ที่เคยผ่านการรักษา ที่อย่างน้อย ประกอบด้วย anthracycline 1 ขนาน, taxane 1 ขนาน, และ trastuzumab. ค่า median time to progression เท่ากับ 8.4 เดือน ในกลุ่ม lapatinib ร่วมกับ capecitabine เปรียบเทียบกับ 4.4 เดือน ในกลุ่ม capecitabine (HR, 0.49; $P < .001$); ประโยชน์นี้เกิดขึ้นโดยไม่ได้มีการเพิ่มขึ้นของผลข้างเคียงที่รุนแรง.⁽⁷³⁾ ค่าของ ORR เท่ากับ 22% ในกลุ่ม lapatinib ร่วมกับ capecitabine และเท่ากับ 14% ในกลุ่ม capecitabine. ผลของการวิจัยนี้ได้ทำให้ FDA และ EMA อนุมัติ การใช้ lapatinib และ capecitabine สำหรับรักษาผู้ป่วย locally advanced หรือ metastatic HER2-positive BC ที่โรคได้กำเริบหลังการรักษาด้วย anthracycline 1 ขนาน, taxane 1 ขนาน, และ trastuzumab.

Lapatinib และ Trastuzumab

ในกรณีที่โรคได้กำเริบมากขึ้น ขณะที่ได้รับการรักษาด้วย trastuzumab-based therapy, การใช้ lapatinib ร่วมกับ trastuzumab ก็เป็นแนวทางการรักษาอีกหนึ่งที่มีเหตุผล ในผู้ป่วยที่ถูกพิจารณาตัดเลือกแล้ว. งานวิจัย phase III EGF104900 ได้แสดงให้เห็น มีการเพิ่มขึ้นของ PFS (HR, 0.74; $P = .011$) และ OS (HR, 0.74; $P = .026$) ในการใช้ lapatinib ร่วมกับ trastuzumab เปรียบเทียบกับ การใช้ lapatinib ขนานเดียว ในผู้ป่วยจำนวน 291 คน ที่เคยผ่านการรักษาด้วย trastuzumab-containing regimens มาแล้วหลายขนาน (ค่า median จำนวนตำรับยาที่เคยใช้ เท่ากับ 3).⁽⁷⁴⁾ อย่างไรก็ตาม, ในปัจจุบัน ยังไม่มีข้อมูลของประโยชน์จากการใช้ lapatinib ร่วมกับ trastuzumab ในผู้ป่วยที่เคยผ่านการรักษาด้วย pertuzumab และ T-DM1 มาแล้ว.

การเลือกลำดับการใช้ยาที่เหมาะสม (Choosing the Right Sequence)

เมื่อเร็ว ๆ นี้ได้มีการอนุมัติให้ใช้ tucatinib, trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), neratinib, และ margetuximab สำหรับ metastatic HER2-positive BC จึงทำให้การตัดสินใจเลือกใช้ยาตัวไหนก่อนหลังอย่างไร มีความยากมากขึ้น. คำแนะนำของ National Comprehensive Cancer Network ได้จัดลำดับของ การใช้ tucatinib ร่วมกับ trastuzumab และ capecitabine ให้เป็นตำรับยาขนานที่ 3, ในขณะที่ คำแนะนำของ ESO-ESMO ABC5 ได้แนะนำว่าทั้ง การใช้ตำรับยา 3 ตัว (tucatinib ร่วมกับ trastuzumab และ capecitabine) และการใช้ trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) เป็นแนวทางการรักษาที่เป็นไปได้ แต่ไม่ได้แนะนำ neratinib หรือ margetuximab.^(48, 64) โดยอาศัยระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐาน, (ตารางที่ 1),^(5, 48, 64) การใช้ tucatinib ร่วมกับ trastuzumab และ capecitabine ควรได้รับการจัดลำดับให้เป็นตำรับยาขนานที่ 3. ถึงแม้ว่า tucatinib-based combination สามารถถูกนำมาใช้เป็นแบบการรักษาขนานที่ 2 ได้, แต่ tucatinib-based combination ควรเป็น ตำรับยาที่ถูกใช้หลังจากผู้ป่วยผ่านการใช้ T-DM1 มาแล้ว ไม่ใช่ถูกนำมาใช้ก่อน, เพราะไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ T-DM1 ในผู้ป่วยที่เคยผ่านการรักษาด้วย tucatinib มาแล้ว; ในขณะที่ผู้ป่วยทุกคนในงานวิจัย HER2CLIMB, ที่ศึกษาเกี่ยวกับ tucatinib, ได้รับ T-DM1 มาแล้ว.⁽⁵⁾ คำแนะนำดังกล่าวมีข้อยกเว้น 2 ประการ คือ (1) ใน

ผู้ป่วยที่ได้รับ first-line regimen แล้วโรคกำเริบ มี active brain metastasis ที่มีอาการ, ซ้อยกเว้นนี้อยู่บนพื้นฐานว่า tucatinib-based therapy สามารถออกฤทธิ์ได้ดีใน CNS, และ (2) ผู้ป่วยที่โรคได้กำเริบภายในช่วงเวลาน้อยกว่า 12 เดือน (<12 เดือน) หลังจากได้เสร็จสิ้นการใช้ adjuvant treatment ที่มี T-DM1.⁽⁵⁾ ปัจจัยต่าง ๆ ที่ต้องนำมาพิจารณาร่วมด้วย คือความจริงที่ว่า tucatinib ต้องใช้ร่วมกับ trastuzumab และ capecitabine, ในขณะที่ T-DM1 ถูกใช้เป็นยาขนานเดียว, tucatinib-based therapy มีผลข้างเคียงมากกว่า T-DM1, และการบริหารยาเข้าสู่ร่างกายผู้ป่วยก็แตกต่างกัน. เกี่ยวกับ trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), จำเป็นต้องรอนงานวิจัย confirmatory phase III trials ที่จะช่วยยืนยันประสิทธิภาพของยานี้ในการใช้เป็นตำรับยาขนานที่สอง หรือ ขนานที่สาม. อาศัยข้อมูลในปัจจุบัน, ถ้ามียาให้ใช้, trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) ควรมีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ผ่านการรักษาด้วย tucatinib-based combination มาแล้ว.⁽⁵⁾ เกี่ยวกับ neratinib หรือ pyrotinib, บทบาทของยาทั้งสองในสถานการณ์ปัจจุบัน ยังซับซ้อน เนื่องจาก ยาที่เหมาะสมที่จะใช้คู่กับ capecitabine ได้ดีจะเป็น tucatinib (ตามข้อมูลผลงานวิจัย) และการนำมา capecitabine มาใช้รักษาอีก ไม่น่าจะเป็นสิ่งที่ดีที่สุด. ยิ่งกว่านั้น, ผลของยาทั้งสองทำให้จำเป็นต้องระมัดระวัง. สุดท้าย, ผลงานวิจัยของยา margetuximab ระบุว่าประสิทธิภาพมีไม่มากนัก, บทบาทของยานี้จึงยังไม่ชัดเจน.

ตารางที่ 1. ยาที่เป็น anti-HER2 therapies ที่ได้รับการอนุมัติจาก EMA และ/หรือ FDA ให้ใช้ใน advanced (metastatic) HER2-positive breast cancer.^(5, 48, 64)

Drug	Route	Frequency	Combination	OS Benefit	ESMO-MCBS
Trastuzumab	IV or SC	Weekly or every 3 weeks	Pertuzumab, lapatinib, tucatinib, and chemotherapy	Yes (5.2 months)	—
Pertuzumab	IV	Every 3 weeks	Trastuzumab and chemotherapy	Yes (15.7 months)	4
T-DM1	IV	Every 3 weeks	—	Yes (6.8 months)	4
Tucatinib	Oral	Daily	Trastuzumab and capecitabine	Yes (4.5 months)	3
Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a)	IV	Every 3 weeks	—	No	2
Lapatinib	Oral	Daily	Trastuzumab	Yes (4.5 months)	4
Lapatinib	Oral	Daily	Capecitabine	No	3
Neratinib	Oral	Daily	Capecitabine	No	2
Margetuximab-cmkb	IV	Every 3 weeks	Chemotherapy	No	—
Pertuzumab	IV	Every 3 weeks	Trastuzumab and endocrine therapy	No	—
Lapatinib	Oral	Daily	Trastuzumab and endocrine therapy	No	—

Abbreviations: EMA, European Medicines Agency; ESMO-MCBS, European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale; FDA, US Food and Drug Administration; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IV, intravenous; OS, overall survival; SC, subcutaneous; T-DM1, trastuzumab-emtansine.

การพัฒนา Molecular Biomarkers

ในหลายปีที่ผ่านมา, มีหลายงานวิจัยได้แสดงให้เห็นว่า มีความหลากหลายทางชีววิทยา ดำรงอยู่ในภายในมะเร็งชนิด HER2-positive. ตัวอย่างเช่น, มีการสังเกตพบที่ กลุ่ม HR-negative/HER2-positive tumors ตอบสนองต่อส่วนใหญ่ของ anti-HER2 therapies ได้มากกว่า กลุ่ม HR-positive/HER2-positive tumors, ดังที่พบใน CLEOPATRA, EMILIA, หรือ EGF104900 trials.^(23, 40, 43, 60, 74) การสังเกตพบเช่นนี้ ก็ได้รับการยืนยันในการรักษาด้วยยาใหม่ๆ เช่น ใน 3 TKIs (tucatinib, neratinib, และ pyrotinib), และใน margetuximab ที่แสดงให้เห็นว่ากลุ่ม HR-negative/HER2-positive tumors ตอบสนองต่อการรักษาได้มากกว่า.^(26, 34, 75, 76) ในทำนองตรงกันข้าม, ข้อมูลของ trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) บ่งชี้ว่า ยาที่ให้ประโยชน์ได้คล้ายกัน ไม่ว่า HR expression จะเป็นเช่นไร, ซึ่งสอดคล้องกับการที่พบว่ายานี้ยังให้อัตราตอบสนองที่สูงใน HER2-low breast cancer tumors, บ่งว่าอาจเป็นผลของ deruxtecan (payload) มากกว่าผลของ HER2 blockade.^(77, 78) ถึงแม้ว่าผลเหล่านี้ยังจัดอยู่ในระดับ การตั้งสมมุติฐาน (hypothesis generating), มันได้สะท้อนความหลากหลายทางชีวภาพภายในมะเร็งชนิด HER2-positive และสมควรได้รับการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม จนสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในทางคลินิกได้. ยิ่งไปกว่านั้น, ในปัจจุบัน, มี predictive biomarkers หลายตัวกำลังถูกศึกษาวิจัย, เช่น PD-L1 expression ที่ตรวจด้วย IHC ในการใช้ทำนายประโยชน์จาก immune checkpoint inhibitors, PAM50 intrinsic subtypes สำหรับทำนายประโยชน์จาก CDK4/6 inhibitors และ endocrine therapy, ERBB2 mRNA expression สำหรับทำนายประโยชน์จาก anti-HER2 ADCs, และ PIK3CA somatic mutations สำหรับทำนายประโยชน์จากการรักษาด้วย alpha-specific PI3K inhibitors. นอกเหนือจากที่ได้กล่าวมาแล้ว, genomic tools เช่น plasma circulating tumor DNA (ctDNA) levels กำลังได้รับการวิจัย เพื่อนำมาใช้ ประเมินสถานการณ์ของโรค และประสิทธิภาพของยา และอาจช่วยให้สามารถตอบของคำถามที่ยังดำรงอยู่ ว่าระยะเวลาที่เหมาะสมของการใช้ anti-HER2 maintenance therapy ในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคกำเริบมาเป็นระยะเวลาอันยาวนานแล้ว.

บทสรุป

กล่าวโดยสรุป, ความสำเร็จในการวิจัยทางคลินิก ที่ได้กระทำในช่วงหลายปีที่ผ่านมา ได้ทำให้เกิดมีทางเลือกหลายอย่าง ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งชนิด HER2-positive ที่อยู่ในระยะแพร่กระจาย. ยาใหม่ ๆ และการนำมารวมเป็นตำรับยาผสมสูตรใหม่ ๆ น่าจะนำมาสู่การรอดชีวิตที่มากขึ้น และคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น. สำหรับผู้ป่วยบางกลุ่ม, การทำให้โรคไม่ลุกลาม และทำให้ผู้ป่วยดำรงชีวิตได้ใกล้เคียงปกติ ก็อาจเป็นไปได้. อย่างไรก็ตาม, ยังมีสิ่งที่ท้าทายหลายประการรออยู่ข้างหน้า. ยกตัวอย่างเช่น, การป้องกันและการรักษาผู้ป่วยที่มี HER2-positive brain metastasis. สุดท้าย, มีความจำเป็นต้องพัฒนาเครื่องมือใหม่ และ biomarker ใหม่ ๆ เพื่อช่วยในการพัฒนาการรักษาที่ดีกว่าปัจจุบัน, และมีความจำเป็นต้องศึกษาวิจัยเพื่อหาลำดับของการใช้ยาที่จะให้ผลดีที่สุด, เพื่อทำให้เกิดความก้าวหน้าที่สำคัญในการดูแลรักษา ผู้ป่วย metastatic HER2-positive BC.

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987;235(4785):177-82.
3. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science.* 1989;244(4905):707-12.
4. Schlam I, Swain SM. HER2-positive breast cancer and tyrosine kinase inhibitors: the time is now. *NPJ Breast Cancer.* 2021;7(1):56.
5. Martinez-Saez O, Prat A. Current and Future Management of HER2 - Positive Metastatic Breast Cancer. *JCO Oncol Pract.* 2021:OP2100172.
6. Yarden Y, Slivkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nature reviews Molecular cell biology.* 2001;2(2):127-37.
7. Spector NL, Blackwell KL. Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2009;27(34):5838-47.
8. Mitri Z, Constantine T, O'Regan R. The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy. *Chemother Res Pract.* 2012;2012:743193.
9. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, McShane LM, Dowsett M. HER2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update Summary. *J Oncol Pract.* 2018;14(7):437-41.
10. Bose R, Kavuri SM, Searleman AC, Shen W, Shen D, Koboldt DC, et al. Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer. *Cancer Discov.* 2013;3(2):224-37.
11. Barberis M, Pellegrini C, Cannone M, Arizzi C, Coggi G, Bosari S. Quantitative PCR and HER2 testing in breast cancer: a technical and cost-effectiveness analysis. *Am J Clin Pathol.* 2008;129(4):563-70.
12. Baehner FL, Achacoso N, Maddala T, Shak S, Quesenberry CP, Jr., Goldstein LC, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 assessment in a case-control study: comparison of fluorescence in situ hybridization and quantitative reverse transcription polymerase chain reaction performed by central laboratories. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2010;28(28):4300-6.
13. Otsuji K, Sasaki T, Tanaka A, Kunita A, Ikemura M, Matsusaka K, et al. Use of droplet digital PCR for quantitative and automatic analysis of the HER2 status in breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment.* 2017;162(1):11-8.
14. Wang Y, Tsang JYS, Cui Y, Cui J, Lin Y, Zhao S, et al. Robust and accurate digital measurement for HER2 amplification in HER2 equivocal breast cancer diagnosis. *Sci Rep.* 2017;7(1):6752.
15. Tantiwettrueangdet A, Panvichian R, Wongwaisayawan S, Sueangoen N, Lertsithichai P. Droplet digital PCR using HER2/EIF2C1 ratio for detection of HER2 amplification in breast cancer tissues. *Med Oncol.* 2018;35(12):149.

16. Carter P, Presta L, Gorman CM, Ridgway JB, Henner D, Wong WL, et al. Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992;89(10):4285-9.
17. Cho HS, Mason K, Ramyar KX, Stanley AM, Gabelli SB, Denney DW, Jr., et al. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature*. 2003;421(6924):756-60.
18. Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *The New England journal of medicine*. 2007;357(1):39-51.
19. Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2 - overexpressing breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2007;18(6):977-84.
20. Genentech. Trastuzumab [package insert] 2018 : US Food and Drug Administration website; 2018 [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103792s5345lbl.pdf.
21. Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, Leahy DJ, de Vos AM, Sliwkowski MX. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer cell*. 2004;5(4):317-28.
22. Hao Y, Yu X, Bai Y, McBride HJ, Huang X. Cryo-EM Structure of HER2 - trastuzumab-pertuzumab complex. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216095.
23. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;367(19):1783-91.
24. Doi T, Shitara K, Naito Y, Shimomura A, Fujiwara Y, Yonemori K, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(11):1512-22.
25. Bang YJ, Giaccone G, Im SA, Oh DY, Bauer TM, Nordstrom JL, et al. First-in-human phase 1 study of margetuximab (MGAH22), an Fc-modified chimeric monoclonal antibody, in patients with HER2-positive advanced solid tumors. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2017;28(4):855-61.
26. Rugo HS, Im SA, Cardoso F, Cortes J, Curigliano G, Musolino A, et al. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(4):573-84.
27. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. Afatinib [package insert] 2019: US Food and Drug Administration website.; 2019 [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/201292s015lbl.pdf.
28. Eskens FA, Mom CH, Planting AS, Gietema JA, Amelsberg A, Huisman H, et al. A phase I dose escalation study of BIBW 2992, an irreversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor 1 (EGFR) and 2 (HER2) tyrosine kinase in a 2-week on, 2-week off schedule in patients with advanced solid tumours. *British journal of cancer*. 2008;98(1):80-5.
29. Lin NU, Winer EP, Wheatley D, Carey LA, Houston S, Mendelson D, et al. A phase II study of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing after trastuzumab. *Breast cancer research and treatment*. 2012;133(3):1057-65.

30. Cortes J, Dieras V, Ro J, Barriere J, Bachelot T, Hurvitz S, et al. Afatinib alone or afatinib plus vinorelbine versus investigator's choice of treatment for HER2-positive breast cancer with progressive brain metastases after trastuzumab, lapatinib, or both (LUX-Breast 3): a randomised, open-label, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(16):1700-10.
31. Harbeck N, Huang CS, Hurvitz S, Yeh DC, Shao Z, Im SA, et al. Afatinib plus vinorelbine versus trastuzumab plus vinorelbine in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer who had progressed on one previous trastuzumab treatment (LUX-Breast 1): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(3):357-66.
32. Ma F, Ouyang Q, Li W, Jiang Z, Tong Z, Liu Y, et al. Pyrotinib or Lapatinib Combined With Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer With Prior Taxanes, Anthracyclines, and/or Trastuzumab: A Randomized, Phase II Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(29):2610-9.
33. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2020;382(7):597-609.
34. Saura C, Oliveira M, Feng YH, Dai MS, Chen SW, Hurvitz SA, et al. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(27):3138-49.
35. Pohlmann PR, Mayer IA, Mernaugh R. Resistance to Trastuzumab in Breast Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2009;15(24):7479-91.
36. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *The New England journal of medicine*. 2001;344(11):783-92.
37. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(3):719-26.
38. Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debled M, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *European journal of cancer*. 2018;96:17-24.
39. Scheuer W, Friess T, Burtscher H, Bossenmaier B, Endl J, Hasmann M. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer research*. 2009;69(24):9330-6.
40. Baselga J, Swain SM. CLEOPATRA: a phase III evaluation of pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2010;10(6):489-91.
41. Swain SM, Kim SB, Cortes J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2013;14(6):461-71.
42. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;372(8):724-34.
43. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2020;21(4):519-30.

44. Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A, Puglisi F, Peretz-Yablonski T, Bondarenko I, et al. Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2019;30(5):766-73.
45. Perez EA, Lopez-Vega JM, Petit T, Zamagni C, Easton V, Kamber J, et al. Safety and efficacy of vinorelbine in combination with pertuzumab and trastuzumab for first-line treatment of patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer: VELVET Cohort 1 final results. *Breast cancer research : BCR*. 2016;18(1):126.
46. Schettini F, Conte B, Buono G, De Placido P, Parola S, Griguolo G, et al. T-DM1 versus pertuzumab, trastuzumab and a taxane as first-line therapy of early-relapsed HER2-positive metastatic breast cancer: an Italian multicenter observational study. *ESMO Open*. 2021;6(2):100099.
47. Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im S-A, Ruiz ACS, Lang I, Tomasello G, et al. Final overall survival (OS) analysis of PHEREXA: A randomized phase III trial of trastuzumab (H) + capecitabine (X) ± pertuzumab (P) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) who experienced disease progression during or after H-based therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15_suppl):1013-.
48. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, Andre F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2020;31(12):1623-49.
49. Konecny G, Pauletti G, Pegram M, Untch M, Dandekar S, Aguilar Z, et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(2):142-53.
50. Untch M, Gelber RD, Jackisch C, Procter M, Baselga J, Bell R, et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008;19(6):1090-6.
51. Shou J, Massarweh S, Osborne CK, Wakeling AE, Ali S, Weiss H, et al. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(12):926-35.
52. Braso-Maristany F, Griguolo G, Pascual T, Pare L, Nuciforo P, Llombart-Cussac A, et al. Phenotypic changes of HER2-positive breast cancer during and after dual HER2 blockade. *Nat Commun*. 2020;11(1):385.
53. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(33):5529-37.
54. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, Petruzelka L, Wallwiener D, Thomssen C, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLEcTRA trial. *Breast*. 2012;21(1):27-33.
55. Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodriguez J, Poole C, De Placido S, Osborne CK, et al. First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(28):2826-35.

56. Johnston SRD, Hegg R, Im SA, Park IH, Burdaeva O, Kurteva G, et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women With HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: Updated Results of ALTERNATIVE. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;39(1):79-89.
57. Dieras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(6):732-42.
58. Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(7):689-99.
59. Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(6):743-54.
60. Conte B, Fabi A, Poggio F, Blondeaux E, Dellepiane C, D'Alonzo A, et al. T-DM1 Efficacy in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer Progressing After a Taxane Plus Pertuzumab and Trastuzumab: An Italian Multicenter Observational Study. *Clin Breast Cancer*. 2020;20(2):e181-e7.
61. Griguolo G, Braso-Maristany F, Gonzalez-Farre B, Pascual T, Chic N, Sauri T, et al. ERBB2 mRNA Expression and Response to Ado-Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in HER2-Positive Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7).
62. Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im YH, Conte P, et al. Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(2):141-8.
63. Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im YH, Conte P, et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab with taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: Final results from MARIANNE. *Cancer*. 2019;125(22):3974-84.
64. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(4):452-78.
65. Moulder SL, Borges VF, Baetz T, McSpadden T, Fernetich G, Murthy RK, et al. Phase I Study of ONT-380, a HER2 Inhibitor, in Patients with HER2 (+)-Advanced Solid Tumors, with an Expansion Cohort in HER2 (+) Metastatic Breast Cancer (MBC). *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2017;23(14):3529-36.
66. Lin NU, Borges V, Anders C, Murthy RK, Paplomata E, Hamilton E, et al. Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(23):2610-9.
67. Wardley A, Mueller V, Paplomata E, Crouzet L, Iqbal N, Aithal S, et al. Abstract PD13-04: Impact of tucatinib on health-related quality of life in patients with HER2+ metastatic breast cancer with stable and active brain metastases. *Cancer research*. 2021;81(4 Supplement):PD13-04-PD13-04.

68. Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, Naito H, Agatsuma T. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer Sci.* 2016;107(7):1039-46.
69. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *The New England journal of medicine.* 2020;382(7):610-21.
70. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, et al. Abstract PD3-06: Updated results from DESTINY-breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2 positive metastatic breast cancer. *Cancer research.* 2021;81(4 Supplement):PD3-06-PD3-.
71. Rugo HS, Im S-A, Wright GLS, Escriva-de-Romani S, DeLaurentiis M, Cortes J, et al. SOPHIA primary analysis: A phase 3 (P3) study of margetuximab (M) + chemotherapy (C) versus trastuzumab (T) + C in patients (pts) with HER2+ metastatic (met) breast cancer (MBC) after prior anti-HER2 therapies (Tx). *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37(15_suppl):1000-.
72. Xu B, Yan M, Ma F, Hu X, Feng J, Ouyang Q, et al. Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2021;22(3):351-60.
73. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine.* 2006;355(26):2733-43.
74. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2010;28(7):1124-30.
75. Hamilton E, Reinisch M, Loi S, Okines A, Pohlmann PR, Brix EH, et al. Abstract PD3-08: Tucatinib vs placebo in combination with trastuzumab and capecitabine for patients with locally advanced unresectable or HER2-positive metastatic breast cancer (HER2CLIMB): Outcomes by hormone receptor status. *Cancer research.* 2021;81(4 Supplement):PD3-08-PD3-.
76. Xu B, Yan M, Ma F, Hu X-C, Feng JF, Ouyang Q, et al. Pyrotinib or lapatinib plus capecitabine for HER2+ metastatic breast cancer (PHOEBE): A randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(15_suppl):1003-.
77. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2020;38(17):1951-62.
78. Tarantino P, Curigliano G. Activity of novel anti-HER2 agents for breast cancer based on hormone receptors expression. *Breast cancer research and treatment.* 2021;186(3):885-6.

บทที่ 6

การรักษาแบบมุ่งเป้าสำหรับมะเร็งเต้านมชนิด HER2-Positive ระยะแรก (Targeted therapies for early-stage HER2-Positive Breast Cancer)

เรวัต พันธุ์วิเชียร

มะเร็งเต้านมชนิดที่มี amplification และ/หรือ overexpression ของ human epidermal growth factor receptor 2 (HER2; ErbB2/neu) (เรียกสั้น ๆ ว่า HER2-positive BC) พบได้ประมาณ 20–25% ของมะเร็งทุกชนิดเต้านมทุกชนิดรวมกัน. ก่อนที่จะมีการเกิดขึ้นของ HER2-targeted therapies, HER2-positive BC มีพยากรณ์โรคที่รุนแรงที่สุด, มีการกำเริบของโรคหลังจากผ่าตัดได้อย่างรวดเร็ว, และมีอัตราการสูงที่โรคจะแพร่กระจายไปยังอวัยวะภายในและสมอง.^(1, 2) การค้นพบ HER2 oncogene และการพัฒนาของ HER2-targeted therapy เป็นเรื่องราวที่น่าสนใจมากเรื่องหนึ่ง. ใน ค.ศ. 1989, Slamon และคณะ⁽³⁾ ได้สังเกตเห็นว่า HER2 gene amplification สัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับ HER2 protein overexpression และ HER2 gene amplification สัมพันธ์กับการดำเนินโรคที่ไม่ดี. Slamon และคณะ ได้ตั้งสมมุติฐานไว้ว่า HER2 เป็น gene ที่เกี่ยวข้องกับขบวนการของพยาธิกำเนิด (pathogenesis) ในบางชนิดของมะเร็งเต้านมและรังไข่, ซึ่งเป็นโอกาสที่จะพัฒนาการรักษาแนวใหม่ที่ปรับให้ สัมพันธ์สอดคล้อง กับลักษณะชีววิทยาของมะเร็ง. แนวคิดนี้ได้นำมาสู่การพัฒนาของ trastuzumab, ซึ่งเป็น humanized monoclonal antibody (mab) ที่จับกับ HER2 extracellular domain (ECD) IV, ทำให้เกิด HER2 downregulation และลดการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง. ใน ค.ศ. 1998, trastuzumab ได้เป็นยา targeted therapy ตัวแรกสำหรับใช้รักษา solid tumors ที่ได้รับอนุมัติจาก U.S. Food and Drug Administration (FDA) ให้ใช้ร่วมกับ chemotherapy ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมชนิด HER2-positive ระยะแพร่กระจาย, การอนุมัตินี้อาศัยผลการวิจัยที่ได้แสดงให้เห็นว่า การรักษาดังกล่าวสามารถ เพิ่มอัตราการตอบสนอง, เพิ่มระยะเวลาการควบคุมโรค, และทำให้อัตราการตายลดลงได้ 20%.⁽⁴⁾ ในเวลาต่อมา, ยาในกลุ่ม HER2-targeted therapies อีกหลายตัวก็ได้รับการอนุมัติให้ใช้ใน metastatic HER2-positive BC, อันได้แก่ pertuzumab ซึ่งเป็น anti-HER2 mab อีกตัวหนึ่ง ที่สามารถจับ HER2 ECD II, tyrosine kinase inhibitors (TKIs) 3 ชนิด (lapatinib, neratinib และ tucatinib), และ antibody-drug conjugates 2 ชนิด (T-DM1 และ trastuzumab deruxtecan). บทความนี้จะเป็นการทบทวนยาต่าง ๆ ที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้สำหรับ มะเร็งเต้านมชนิด HER2-positive ที่อยู่ในระยะแรก (early-stage HER2-positive BC), งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง, และแนวทางการนำมาใช้ในเวชปฏิบัติ.⁽⁵⁾

การใช้ HER2-targeted therapies เพื่อใช้เป็น (Neo)Adjuvant Treatment [Escalation in the (Neo)Adjuvant Setting]

ความก้าวหน้าของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด HER2-Positive ระยะแพร่กระจาย ได้ปูทางมาสู่การพัฒนาของการรักษาผู้ป่วยในระยะแรกด้วย. ใน ค.ศ. 2005, trastuzumab ได้รับการอนุมัติให้ใช้ร่วมกับ chemotherapy เพื่อเป็น adjuvant treatment สำหรับผู้ป่วย operable HER2-positive BC, โดยเป็นผลจากการวิเคราะห์ร่วมของ 2 ผลงานวิจัย.⁽⁶⁾ งานวิจัยของ National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-31 trial ได้ประเมินประสิทธิภาพของการใช้ doxorubicin และ

cyclophosphamide แล้วตามด้วย paclitaxel ร่วมกับการใช้ หรือไม่ใช่ trastuzumab เป็นระยะเวลา 1 ปี, โดยเริ่ม trastuzumab ตั้งแต่ dose แรกของ paclitaxel. งานวิจัยของ North Central Cancer Treatment Group trial N9831 ได้จัดให้มีกลุ่มผู้ป่วย 2 กลุ่มที่ได้รับการรักษาเช่นเดียวกันกับใน NSABP B-31 trial ด้วย, แล้วยังมีกลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มใช้ trastuzumab หลังจากเสร็จสิ้นการใช้ chemotherapy ไปแล้วด้วย. เมื่อนำผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเช่นเดียวกันจากทั้งสองงานวิจัยมาวิเคราะห์ร่วมกัน, พบว่าการใช้ trastuzumab ร่วมกับ paclitaxel ภายหลังจากเสร็จสิ้นการใช้ doxorubicin และ cyclophosphamide ไปแล้ว (AC-TH regimen) สามารถเพิ่ม disease-free survival (DFS) ได้, ค่า absolute difference ของ DFS เท่ากับ 12% ที่เวลา 3 ปี, และสามารถลด risk of death ได้เท่ากับ 37%.^(6, 7) ต่อมา, งานวิจัย HERA, ที่ได้มุ่งค้นหาระยะเวลาที่เหมาะสมของการใช้ trastuzumab, พบว่าการใช้ adjuvant trastuzumab เป็นเวลานาน 1 ปี โดยเริ่มภายหลังจากการได้รับ locoregional therapy และ neoadjuvant หรือ adjuvant chemotherapy เสร็จแล้ว มีผลสามารถเพิ่ม DFS, ค่า absolute difference ของ DFS เท่ากับ 8.4%, และไม่พบประโยชน์ที่เพิ่มมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญภายหลังจากเสร็จสิ้นการใช้ trastuzumab เป็นเวลานาน 2 ปี.⁽⁸⁾ ในการค้นคว้าหาตำรับเคมีบำบัดที่เหมาะสมกับการใช้ร่วมกับ trastuzumab, งานวิจัย BCIRG 006 trial ที่ได้ทดสอบทั้งตำรับยา anthracycline/taxane-based regimen (AC-TH) และ taxane/platinum-based regimen (TCH), พบว่าทั้งสองตำรับยาที่มี trastuzumab ร่วมอยู่ด้วย ให้ผลได้ 5-year DFS และ overall survival ที่ดีมากกว่าการใช้ chemotherapy อย่างเดียว. งานวิจัยนี้ไม่ได้ถูกออกแบบให้เปรียบเทียบระหว่าง AC-TH regimen กับ TCH regimen, แต่ ในกลุ่มที่ได้รับ AC-TH มีจำนวนตัวเลขของ breast cancer events ที่น้อยกว่าเล็กน้อย และมี cardiac และ leukemia events มากกว่าเล็กน้อย.⁽⁹⁾

จากประโยชน์ที่พบใน metastatic HER2-positive BC, จึงทำให้มี neoadjuvant trials ที่ศึกษาการใช้ยา anti-HER2 drugs 2 ชนิด (dual HER2-targeting) (Escalation Strategy) ในการรักษาผู้ป่วยก่อนการผ่าตัด โดยได้ใช้ lapatinib (NeoALTTO,⁽¹⁰⁾ CALGB 40601,⁽¹¹⁾ NSABP B-41⁽¹²⁾) หรือ pertuzumab (NeoSphere,^(13, 14) TRYPHAENA⁽¹⁵⁾) ร่วมกับ chemotherapy และ trastuzumab. ในงานวิจัยเหล่านี้ได้ใช้ pathological complete response (pCR) เป็น ตัวประเมินผลลัพธ์ (endpoint) ของการวิจัย เนื่องจาก pCR เป็น intermediate biomarker ตัวหนึ่งที่สามารถทำนาย DFS ที่ดีขึ้นได้. งานวิจัยเหล่านี้ได้แสดงให้เห็นอัตรา pCR ที่สูงขึ้น เมื่อมีการใช้ anti-HER2 drug ชนิดที่ 2 เข้าร่วมด้วย และมีผลทำให้ FDA ให้การอนุมัติแบบเร่งด่วน (accelerated approval) แก่ pertuzumab สำหรับการใช้เป็น neoadjuvant treatment ใน ค.ศ. 2013.

จากความสำเร็จของการใช้ตำรับยาที่มี pertuzumab ร่วมด้วยในการใช้แบบ neoadjuvant และ metastatic treatment, pertuzumab จึงได้ถูกนำมาใช้ร่วมกับ trastuzumab และ adjuvant chemotherapy ในงานวิจัย APHINITY trial.⁽¹⁶⁾ ในงานวิจัยนี้, ค่าของ invasive DFS (iDFS) rate ที่เวลา 3 ปี เท่ากับ 92% ในผู้ป่วยที่มี node-positive disease ที่ได้รับ pertuzumab ร่วมกับ adjuvant chemotherapy และ trastuzumab, เปรียบเทียบกับ 90.2% ในผู้ที่ได้รับยาหลอก (placebo) ร่วมกับ adjuvant chemotherapy และ trastuzumab (hazard ratio, HR, 0.81). ประโยชน์นี้มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = .02$) และดำรงอยู่ในการวิเคราะห์ที่เวลา 6 ปี โดยค่าของ invasive DFS (iDFS) rate ที่เวลา 6 ปี เท่ากับ 87.9% ในผู้ป่วยที่มี node-positive disease ที่ได้รับ pertuzumab เปรียบเทียบกับ 83.4% ในผู้ที่ได้รับยาหลอก (placebo), ทำให้ได้ absolute risk reduction เท่ากับ 4.5% ในผู้ป่วยที่มี node-positive. การมี iDFS ที่ดีขึ้นนี้ พบได้ทั้งใน HER2-positive BC ที่มี hormone receptor (HR)-positive และ HR-negative. ค่าความหมายทางสถิติของ overall survival ยังไม่ได้มีการรายงานมาจากงานวิจัยนี้, แม้ว่าพบมีจำนวนการเสียชีวิต

ที่น้อยกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ pertuzumab ในการวิเคราะห์ที่เวลา 6 ปี.⁽¹⁷⁾ ในผู้ป่วยที่มี node-negative ไม่ได้ประโยชน์จาก pertuzumab.

การนำ lapatinib มาใช้ร่วมกับ adjuvant trastuzumab ในงานวิจัย ALTO trial ไม่ให้ผลลัพธ์ที่ดีขึ้น, ซึ่งแตกต่างจากในกรณี pertuzumab.⁽¹⁸⁾ ค่า DFS hazard ratio เท่ากับ 0.84 ซึ่งไม่ถึงค่าทางสถิติที่ได้ตั้งไว้ล่วงหน้า (prespecified statistical endpoints), และยา lapatinib สัมพันธ์กับ ท้องร่วงที่มากขึ้น, ผื่น, และพิษต่อตับ. ถึงแม้ว่าผลของการใช้ adjuvant lapatinib เป็นที่น่าผิดหวัง, การนำ neratinib, ซึ่งเป็น irreversible TKI ที่ออกฤทธิ์ต่อ HER1, HER2, และ HER4, มาใช้เป็นเวลานาน 1 ปี โดยเริ่มหลังจากเสร็จการใช้ chemotherapy และ adjuvant trastuzumab แล้ว ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ 2-year iDFS rate จาก 91.6% ไปเป็น 93.9% ใน ExteNET trial.⁽¹⁹⁾ ประโยชน์นี้ยังเห็นได้ในการวิเคราะห์ที่เวลา 5 ปี, โดยมีค่าของ 5-year iDFS rate เท่ากับ 87.7% ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก (placebo) เปรียบเทียบกับ 90.2% ในกลุ่มที่ได้ยา neratinib.⁽²⁰⁾ ใน subgroup analysis, ค่า hazard ratio ของ iDFS เท่ากับ 0.60 และมีนัยสำคัญทางสถิติ ในผู้ป่วย HER2-positive BC ที่มี HR-positive, เปรียบเทียบกับ 0.95 ในผู้ป่วย HER2-positive BC ที่มี HR-negative. ข้อมูลของ overall survival data จากการวิจัยนี้ ยังมีข้อมูลไม่มากเพียงพอ. ใน practice guidelines ต่าง ๆ ได้แนะนำให้พิจารณาใช้ adjuvant neratinib หลังจากเสร็จสิ้นการใช้ adjuvant trastuzumab ในผู้ป่วยที่มี node-positive HER2-positive BC ที่มี high risk of recurrence; ใน European approval ได้ระบุเพิ่มเติมว่าให้ใช้ neratinib เฉพาะ HER2-positive BC ที่มี HR-positive. ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับประโยชน์ของยา neratinib ในผู้ป่วยที่เคยได้รับ pertuzumab และ/หรือ T-DM1 มาแล้ว.⁽⁵⁾

การรักษาภายหลังจากที่ได้ Neoadjuvant Treatment (Postneoadjuvant Salvage Therapy)

การรักษาที่เป็นมาตรฐานใน early-stage HER2-positive BC ได้เปลี่ยนจากการใช้ยาการรักษาหลังการผ่าตัด (adjuvant setting) มาสู่การใช้ยารักษาก่อนผ่าตัด (neoadjuvant setting). ถึงแม้ไม่มีข้อมูลที่บ่งถึงประโยชน์ในการป้องกันโรคกำเริบ หรือ การรอดชีวิตเพิ่ม จากการใช้ neoadjuvant approach, แต่การใช้ยารักษาก่อนการผ่าตัดเพิ่มโอกาสของ breast-conserving therapy, ลดความจำเป็นที่จะต้องทำ axillary dissection, และทำให้มีโอกาสที่จะประเมิน pathologic response ในขณะเวลาที่ทำการผ่าตัด (definitive surgery). แนวทางนี้ได้ทำให้สามารถประเมินความเสี่ยงได้ครอบคลุมมากขึ้น และทำให้มีการปรับการรักษา (salvage therapy) ใน ผู้ที่มีรอยโรคเหลืออยู่ (residual disease) หรือเป็นโรคที่ดื้อต่อการรักษา (refractory disease).

จากข้อมูลที่ว่า ผู้ป่วยที่มี residual disease หลังจากได้รับ neoadjuvant therapy นั้นมีพยากรณ์โรคที่แย่กว่า ผู้ป่วยที่ได้ pathological complete response (pCR) อย่างชัดเจน, งานวิจัย KATHERINE trial ได้ตั้งคำถามการวิจัยว่า การเพิ่มความเข้ม (Escalation Strategy) ของ salvage therapy ด้วยการนำ adjuvant T-DM1 มาใช้แทนที่การรักษาที่เป็นมาตรฐานอยู่แล้ว (การใช้ trastuzumab เป็นเวลานาน 1 ปี) จะสามารถให้ผลลัพธ์ที่ดีขึ้นหรือไม่.⁽²¹⁾ ในงานวิจัยนี้, 3-year iDFS ได้มีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ด้วยการนำ T-DM1, ค่า hazard ratio ของ iDFS เท่ากับ 0.50 เมื่อเปรียบเทียบกับ trastuzumab. ผลลัพธ์ที่ดีขึ้นนี้พบได้ในทุกกลุ่มย่อย จึงทำให้การใช้ T-DM1 เป็น salvage therapy ได้กลายเป็นการดูแลอันเป็นมาตรฐาน สำหรับผู้ป่วย HER2-positive BC ที่ยังมี residual disease ภายหลังจากการใช้ neoadjuvant therapy.

จากความสำเร็จในการรักษา metastatic HER2-positive BC ที่เคยผ่านการรักษามาแล้ว, จึงทำให้มีงานวิจัยต่าง ๆ ที่กำลังศึกษา tucatinib และ trastuzumab deruxtecan ในกรณีที่มีรอยโรคเหลืออยู่ (residual disease). มีสิ่งที่ควรพิจารณา คือ ผู้ป่วยที่เป็น HER2-positive BC มี brain metastases ในอัตราที่สูง, และการใช้ T-DM1 ในงานวิจัย KATHERINE trial ก็มีผลป้องกัน brain metastases ได้เพียงเล็กน้อยเท่านั้น,⁽²¹⁾ บ่งชี้ว่าการป้องกัน CNS metastases ยังเป็นความต้องการที่ยังไม่บรรลุผล (unmet need). จากข้อมูลใน HER2CLIMB trial ที่ศึกษาในผู้ป่วย metastatic HER2-positive BC ได้พบว่า tucatinib มีประสิทธิภาพออกฤทธิ์ได้ใน CNS,⁽²²⁾ ดังนั้นการป้องกัน brain metastasis จะเป็นสิ่งที่ถูกนำมาใช้เป็น endpoint ในการประเมินงานวิจัย COMPASS-RD, ซึ่งเป็นงานวิจัยของ National Cancer Institute National Clinical Trials Network trial ที่กำลังดำเนินการอยู่ ซึ่งจะทดสอบการนำ tucatinib มาใช้ร่วมกับ T-DM1 ในกรณีที่เป็น high-risk residual disease.

การปรับความเข้มข้นของการรักษาให้เหมาะสม (Tailoring Therapy Intensity)

ด้วยแนวทางการรักษาในปัจจุบันที่ใช้ยาเคมีหลายตัว (polychemotherapy), ร่วมกับการมี anti-HER2-targeting regimens ให้ใช้ถึง 3 ชนิด และค่าของ 3-year iDFS ในปัจจุบัน เข้าใกล้ 90% แล้ว,⁽²¹⁾ มันเป็นที่ชัดเจนว่ากำลังมีการรักษาที่มากเกินไป (overtreating) ให้แก่ผู้ป่วยหลายๆ คน ที่เป็น early-stage HER2-positive BC. การเลือกกลุ่มย่อยของผู้ป่วยที่เหมาะสมกับการรักษาที่เข้มข้น (treatment escalation) ยังเป็นสิ่งที่ยังทำไม่ได้. ลักษณะทางคลินิกและพยาธิวิทยา (clinicopathologic features) ยังมีความสำคัญต่อการพยากรณ์โรคในมะเร็งเต้านมชนิดย่อยต่าง ๆ (subtypes), และยังสามารถช่วยจัดกลุ่มผู้ป่วยเพื่อใช้เป็นแนวทางการรักษา. ใน APHINITY trial,⁽¹⁶⁾ การนำ adjuvant pertuzumab มาใช้ให้ประโยชน์เฉพาะผู้ป่วยที่มีโรคระยะเข้าต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้. HR status ก็มีความสำคัญด้วย, และชีววิทยาที่เป็นสาเหตุของ HR-positive/HER2-positive และ HR-negative/HER2-positive BC ก็แตกต่างกันชัดเจน, ถึงแม้ว่าการวิเคราะห์ล่าสุดของ APHINITY trial พบว่าได้ประโยชน์ที่ใกล้เคียงกัน ทั้งในมะเร็งเต้านมชนิด HR-positive/HER2-positive และ HR-negative/HER2-positive (การวิเคราะห์ช่วงแรก บ่งว่า ได้ประโยชน์เฉพาะกลุ่มที่มี HR-negative).⁽¹⁶⁾ ใน ExteNET trial บ่งว่าประโยชน์ของการใช้ neratinib เป็นเวลานาน 1 ปี (ใช้ในปีที่สอง) หลังเสร็จจากการใช้ trastuzumab นาน 1 ปี (ใช้ในปีที่แรก) ให้ประโยชน์เฉพาะในกลุ่มที่เป็น HR-positive/HER2-positive.^(19, 20) เนื่องจากสิ่งนี้ไม่ได้ถูกคาดการณ์ไว้ก่อน, มันจึงไม่ได้ถูกระบุไว้ในข้อบ่งของเอกสารอนุมัติการใช้ยาของ FDA, แต่แพทย์ผู้รักษาอาจเลือกใช้ neratinib เฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงมากที่เป็น HR-positive/HER2-positive BC.⁽⁵⁾

นอกเหนือจาก การใช้ลักษณะทางทางคลินิกและพยาธิวิทยาปรับความเข้มข้นของการรักษา ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว, ดัชนีชี้วัดทางชีววิทยาต่าง ๆ (biomarkers) ก็กำลังถูกรวบรวมอย่างเป็นทางการประจำ และถูกวิเคราะห์ในฐานะที่เป็น ส่วนหนึ่งของงานวิจัยทางคลินิกเพื่อที่จะค้นหา genomic predictors ที่จะช่วยทำนายความสำเร็จของการรักษา. ตัวอย่างเช่น, ใน ExteNET trial,^(19, 20) ความสำคัญของ PIK3CA mutations ก็ได้รับความสนใจ, เนื่องจาก neratinib เป็น irreversible TKI ที่ออกฤทธิ์ต่อ HER1, HER2, และ HER4, จึงมีผลยับยั้ง PI3K/Akt signaling pathway. ชิ้นเนื้อ (tissue specimens) จาก 42% ของผู้ที่เข้าร่วมงานวิจัยนี้ได้ถูกวิเคราะห์หา 2 hotspot mutations ใน exon 9 และ 1 hotspot mutation ใน exon 20 และได้มีการส่งตรวจ fluorescence in situ hybridization เพื่อค้นหา PIK3CA amplification. ประโยชน์ของ neratinib ที่มากกว่า placebo แสดงให้เห็นใน PIK3CA-altered tumors ได้ชัดเจนกว่า ใน PIK3CA wild-type tumors; อย่างไรก็ตาม, การทดสอบด้วย interaction test ไม่พบนัยสำคัญ. ดังนั้นข้อมูลของงานวิจัยนี้ จึงยังไม่

สนับสนุนให้ใช้ การตรวจ PIK3CA alterations ในฐานะเป็น predictive biomarker เพื่อทำนายการตอบสนองของ neratinib.⁽²³⁾

การที่ยังไม่มี biomarkers ที่มีความไวและความเที่ยงตรงที่ดีขึ้น เพื่อนำมาใช้ปรับการรักษาให้สอดคล้องกับความเสี่ยงของการกำเริบ (risk of recurrence) และโอกาสที่จะมีการตอบสนองต่อการรักษา (likelihood of treatment response), การรักษาที่มากเกินไป (overtreatment) จึงยังคงเป็นสิ่งที่เกิดขึ้น และเป็นสิ่งที่แพทย์ควรเอาใจใส่ ในกรณีที่ใช้การรักษาอย่างเข้มข้น (treatment escalation) สำหรับมะเร็งระยะแรก. มันเป็นความสำคัญอย่างมากที่ควรพิจารณาถึง ผลข้างเคียงของการรักษาที่จะดำรงอยู่อย่างยาวนาน ในผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยความตั้งใจให้หายจากโรคร้อย่างเด็ดขาด (curative intent), ซึ่งผลข้างเคียงที่รุนแรงเหล่านี้ อาจดำรงอยู่เป็นหลายสิบปีในผู้ป่วยเหล่านี้ และรบกวนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้แย่ลง. ยิ่งกว่านั้น ผลข้างเคียงต่อการเงิน (financial toxicity) ก็ควรเป็นสิ่งที่ควรให้ความสำคัญ เมื่อมีการแนะนำยาใหม่ๆ และตำรับยาที่มียาหลายขนานประกอบกัน ในการรักษาแบบเข้มข้น (treatment escalation strategies), และควรให้ความระมัดระวังในการใช้ยาที่มีราคาสูงและประโยชน์ต่ำ (high cost and low clinical benefit). การพัฒนาและอนุมัติให้ใช้ของ biosimilar therapies ได้รับการคาดหวังว่า จะช่วยให้ราคาต่ำลง; แต่ผลกระทบในวงกว้างกว่านั้น ยังไม่ได้มีการประเมินออกมาเป็นจำนวนที่ชัดเจน.

การปรับความเข้มข้นของการรักษาให้น้อยลง (De-Escalation Strategies)

เช่นเดียวกับในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เป็น early-stage HR-positive, ผลการรักษาที่ดีขึ้นใน ผู้ป่วยที่เป็น early-stage HER2-positive (เนื่องจากตำรับยาในปัจจุบันมีประสิทธิภาพที่ดีกว่าในอดีต) ได้ทำให้เกิดความสนใจที่เพิ่มขึ้น ในการศึกษาความเป็นไปได้ที่จะลดความเข้มข้นของการรักษา (de-escalation strategies). การศึกษาเกี่ยวกับ de-escalation มักจะกระทำได้ยาก, เนื่องจาก noninferiority trials ต้องการผู้เข้าร่วมการวิจัยเป็นจำนวนมาก และมีค่าใช้จ่ายสูง, และบ่อย ๆ ครั้ง, therapeutic guidelines และ/หรือ clinical practice ได้ครอบคลุมผู้ป่วยที่ถูกคัดออก หรือมีอยู่เป็นส่วนน้อยใน randomized clinical trials ไปด้วย, เช่นผู้ป่วยที่ HER2-positive BC ที่มีก้อนมะเร็งขนาดเล็ก และยังไม่ได้แพร่กระจายเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ (node-negative). มันเป็นความจริงด้วยที่แพทย์และผู้ป่วยมีความโน้มเอียงที่จะไม่กระตือรือร้นใน de-escalating strategies ในเมื่อการรักษาปัจจุบันมีผลข้างเคียงน้อย และผู้ป่วยทนต่อผลข้างเคียงได้ดี, ดังในกรณี anti-HER2 drugs, เช่น trastuzumab, pertuzumab, หรือ T-DM1.

งานวิจัย APT trial ได้ศึกษาผู้ป่วย HER2-positive BC ที่มีก้อนมะเร็งขนาดเล็ก ($\leq 3\text{cm}$) และยังไม่ได้แพร่กระจายเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ (small, node-negative, HER2-positive BC). งานวิจัยนี้เป็น uncontrolled, single-group, multicenter, investigator-initiated study. งานวิจัยนี้ต้องการประเมินว่าผู้ป่วย early-stage HER2-positive BC สามารถได้รับการรักษาด้วย paclitaxel และ trastuzumab เท่านั้นได้หรือไม่, โดยตั้งเป้าให้ได้ iDFS ที่ไม่ต่ำกว่า 92%. ผู้วิจัยได้รายงานค่าของ 3-year iDFS เท่ากับ 98.7%, โดยในจำนวนผู้ป่วย 406 คน มีเพียง 2 คนที่มี distant metastatic disease.⁽²⁴⁾ ที่เวลา 7 ปี, DFS เท่ากับ 93%, โดยมีเพียง 4 คนที่มี distant recurrences และ overall survival เท่ากับ 95%.⁽²⁵⁾ งานวิจัย APT trial ได้ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในการดูแลผู้ป่วย, ได้ให้ตำรับยาที่มีประสิทธิภาพที่มีผลข้างเคียงที่น้อยกว่า สำหรับใช้ใน low-clinical risk tumors (ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยในการวิจัยนี้มีก้อนมะเร็งขนาดเล็ก $\leq 2\text{ cm}$ และ node-negative). งานวิจัย randomized phase II ATEMPT trial ได้ศึกษาการใช้ T-DM1 เป็นเวลา 1 ปี ในผู้ป่วยที่เป็น stage I HER2-positive BC.⁽²⁶⁾ ในงานวิจัยนี้, ผู้ป่วย 383 คนได้รับการรักษาด้วย T-DM1 (มาจาก 3:1

randomization design), พบว่าค่าของ 3-year DFS เท่ากับ 97.7%, มีเพียง 2 คนที่มี distant recurrences; อย่างไรก็ตาม, 17% ของผู้ป่วยได้หยุดการรักษาเนื่องจากผลข้างเคียงของ T-DM1, เปรียบเทียบกับ 6% ของผู้ป่วยใน parallel arm ที่ได้รับการรักษาด้วย paclitaxel และ trastuzumab (APT regimen). Adjuvant T-DM1 มี neuropathy น้อยกว่า, neutropenia น้อยกว่า, และ infusion reactions น้อยกว่า, แต่มี thrombocytopenia มากกว่า, มี alanine transaminase เพิ่มขึ้น, และ bilirubin increases เพิ่มขึ้น. กลุ่มที่ได้รับ T-DM1 ไม่ค่อยมี asymptomatic decline ใน left ventricular ejection fraction (1.3% vs. 6.1%) และไม่พบ congestive heart failure เลย. ดังนั้น ผู้ป่วย stage I HER2-BC สามารถได้รับการรักษาด้วย paclitaxel และ trastuzumab, หรือเลือกใช้ T-DM1. อย่างไรก็ตาม, ข้อควรบันทึกไว้คือ ทั้ง APT และ ATEMPT trial ศึกษาในผู้ป่วยที่มี T1N0 tumors เป็นส่วนใหญ่ (APT trial) หรือ เฉพาะ T1N0 tumors เท่านั้น (ATEMPT trial), จึงไม่สามารถนำตำรับยาทั้งสองขนานนี้ ไปใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงกว่า (higher-risk subsets).

ใน HER2-positive BC ที่มีก้อนขนาดใหญ่ หรือ node-positive, พบว่า treatment de-escalation ที่ประสบความสำเร็จ ได้มาจากการหันมาใช้ neoadjuvant treatment, ซึ่งส่งผลอย่างมากต่อการผ่าตัด. ในการวิเคราะห์ ผลลัพธ์ของงานวิจัย CALGB 40601, ซึ่งเป็น phase III trial ของการใช้ neoadjuvant paclitaxel ร่วมกับ trastuzumab, lapatinib, หรือทั้งสองอย่าง, 43% ของผู้ป่วยที่ศัลยแพทย์รู้สึกว่าจะจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัด mastectomy เท่านั้น ได้กลายมาเป็นผู้ที่สามารถ (candidates) เข้ารับ breast-conservation ได้ภายหลังจากได้รับ neoadjuvant treatment; การผ่าตัด breast conservation มีอัตราความสำเร็จอยู่ถึง 80%.⁽²⁷⁾ การใช้ neoadjuvant therapy ได้ช่วยลดโอกาสของ nodal involvement ได้มากกว่า 10% ในผู้ที่ เป็น clinically node-negative disease และได้เปลี่ยน ประมาณ 50% ของ node-positive disease ไปเป็น node-negative disease, ทำให้ไม่ต้องทำการผ่าตัด axillary dissection.⁽²⁸⁾ การทำ sentinel lymphadenectomy ในสถานการณ์นี้เป็นสิ่งที่ทำหาย และจะแม่นยำเพียงพอถ้าตรวจมากกว่า 2 nodes และใช้ dual tracer และอาจใช้ clipping ด้วย.⁽²⁸⁾

อีกหนึ่งความพยายามของการใช้ treatment de-escalation เกี่ยวข้องกับ ระยะเวลา (duration) ของการใช้ HER2-targeted adjuvant therapy. ในงานวิจัย PERSEPHONE, ผู้ป่วยมากกว่า 4,000 คนได้รับ adjuvant trastuzumab เป็นระยะเวลา 6 เดือน หรือ 1 ปี, โดยมีผลลัพธ์ได้ค่า 4-year DFS เท่ากับ 89.4% เปรียบเทียบกับ 89.8%, จึงบรรลุ noninferiority endpoints ที่ได้ตั้งไว้.⁽²⁹⁾ ยิ่งกว่านั้น, ในกลุ่มผู้ที่ได้ adjuvant trastuzumab เป็นระยะเวลา 6 เดือน มีผู้ป่วยที่รายงานผลข้างเคียงที่รุนแรง มีจำนวนน้อยกว่าที่พบในกลุ่มผู้ที่ได้ ยา 1 ปี โดยน้อยกว่าอยู่ 5%, และมีผู้ป่วยที่ต้องหยุดการรักษาตั้งแต่แรกๆ เนื่องจากพิษต่อหัวใจ ก็มีจำนวนน้อยกว่า. งานวิจัย PHARE trial ได้ตรวจสอบสมมุติฐานเดียวกัน ในผู้ป่วยมากกว่า 3,300 คน แต่ได้ผลลัพธ์ที่ต่างกัน: ค่าของ hazard ratio สำหรับ DFS ที่ 7.5 ปี เท่ากับ 1.28, แย่กว่า noninferiority cutoff.⁽³⁰⁾ งานวิจัยอื่น ๆ, เช่น Short-HER⁽³¹⁾ และ SOLD,⁽³²⁾ ได้ประเมินการให้ยานาน 9 สัปดาห์ เทียบกับ ให้ยานาน 1 ปี, ก็ได้ผลลัพธ์ที่คัดแย้งกัน. การวิเคราะห์แบบ meta-analysis ที่ได้รวบรวมผู้ป่วยมากกว่า 11,000 คน จาก randomized trials พบ DFS hazard ratio เท่ากับ 1.28 (95% CI, 1.09 to 1.36), สนับสนุน การให้ยาที่ระยะเวลา 1 ปี, ถึงแม้ว่า ผลต่อหัวใจพบได้บ่อยขึ้นมากกว่า 2 เท่าและ hazard ratio เท่ากับ 1.15 ในกลุ่ม HR-positive/HER2-positive BC.⁽³³⁾ ในปัจจุบัน, ยังไม่ชัดเจนว่าผู้ป่วยคนไหนควรได้รับการรักษาที่ใช้ adjuvant trastuzumab ในแบบช่วงระยะเวลาที่สั้นกว่า 1 ปี, ถึงแม้ว่า ในผู้ที่มีโรคหัวใจ หรือผู้ที่ทนต่อการรักษาได้ไม่ดี, การให้ยาในแบบระยะสั้น ก็ยังทำให้ได้ผลประโยชน์ส่วนใหญ่ของการใช้ trastuzumab 1 ปี.

การพัฒนา biomarkers เพื่อใช้ทำนาย pathological complete response (pCR) และ DFS

ได้มีความพยายามอย่างมากในการค้นหา genomic predictors ของ pathological complete response (pCR) เพื่อใช้ชี้้นำการลดความเข้มข้นของการรักษา (treatment de-escalation) สำหรับการใช้ใน neoadjuvant treatment. งานวิจัย CHER-LOB, ซึ่งได้แสดงว่ามี pCR rates ที่สูงมากขึ้นในผู้ที่ได้รับ lapatinib ร่วมกับ trastuzumab และ chemotherapy, และยิ่งพบว่า pCR rate สูงมากขึ้นใน PIK3CA wild-type tumors, ในขณะที่การพบ PIK3CA mutation สามารถนำมาใช้หาผู้ป่วยที่มีโอกาสน้อยลง ที่จะได้ประโยชน์จาก dual anti-HER2 inhibition.⁽³⁴⁾ ในการวิเคราะห์แบบ pooled analysis ของผู้ป่วยเกือบถึง 1,000 คนที่มาจาก 5 prospective trials ของ lapatinib และ trastuzumab ได้ยืนยันว่า PIK3CA mutations สัมพันธ์กับการมี pCR ในอัตราที่ลดน้อยลง, เห็นได้ชัดเจนมากในกลุ่มที่เป็น HR-positive/HER2-positive BC; อย่างไรก็ตาม, ไม่สามารถได้ข้อสรุปเกี่ยวกับผลต่อ relapse หรือ survival.⁽³⁵⁾

HR-positive/HER2-positive BC มีพฤติกรรมที่แตกต่างจาก HR-negative/HER2-positive BC, เช่นมีอัตราของ pCR rates ที่ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่เกี่ยวข้องกับ regimen ที่ได้รับ, ความสัมพันธ์เชื่อมโยงระหว่าง pCR ต่อ outcome ก็ลดน้อยลง, และมักจะได้ประโยชน์ที่น้อยลง ในการรักษาด้วย augmented anti-HER2 therapy, โดยมีข้อยกเว้นบ้าง. HR-positive/HER2-positive BC ที่มี low level of HER2 amplification โดยตรวจพบ HER2 fluorescence in situ hybridization (FISH) ratio ที่ไม่ได้สูงมาก (≥ 2 to < 5), หรือที่มี ESR1 levels ในระดับสูง ก็ได้รับประโยชน์ที่น้อยลง ในการรักษาด้วย adjuvant trastuzumab.⁽³⁶⁾ ถึงแม้ว่าข้อมูลเหล่านี้อาจบ่งถึงโอกาสที่จะใช้การรักษาแนวทางอื่น ในผู้ป่วยที่มี HR-positive/HER2-positive BC, แต่ในปัจจุบัน, ข้อสันนิษฐานนี้ยังไม่ได้รับการตรวจสอบยืนยัน.

คำถามที่น่าสนใจอีกอันหนึ่งคือ ในมะเร็งที่พึ่งพา HER2 signaling อย่างมาก (HER2 oncogene addicted) จะสามารถรับการรักษาด้วยตำรับยาที่ไม่มีเคมีบำบัด ได้หรือไม่. ในภาพรวม, มีงานวิจัยขนาดเล็กๆ ที่ศึกษาการใช้เฉพาะ biologic regimens โดยไม่ใช้เคมีบำบัดร่วมด้วย พบ pCR เกิดขึ้นในอัตราที่น้อยกว่า ที่พบในการใช้เคมีบำบัดร่วมด้วย. ในงานวิจัย NeoSphere, มีคนไข้ในกลุ่มหนึ่งจำนวน 107 คน ที่ได้รับเฉพาะ trastuzumab ร่วมกับ pertuzumab (HP) โดยไม่ได้เคมีบำบัด; กลุ่มนี้มี pCR rate เท่ากับ 17%.⁽¹³⁾ ในงานวิจัย TBCRC 006, พบ pCR ใน 27% ของผู้ป่วย 64 คน (21% ใน HR-positive/HER2-positive และ 36% HR-negative/HER2-positive) ภายหลังจากการใช้ neoadjuvant lapatinib ร่วมกับ trastuzumab.⁽³⁷⁾ ในงานวิจัย TBCRC 023 trial, การใช้ extended dual anti-HER2 blockade (ร่วมกับ endocrine therapy ในกรณี HR-positive) เป็นเวลา 24 สัปดาห์ให้แก่ผู้ป่วย 61 คน เปรียบเทียบกับ 12 สัปดาห์ให้แก่ผู้ป่วย 33 คน สามารถเพิ่ม pCR rate ได้มากขึ้นเป็น 2 เท่า, และ 3 เท่า ในกลุ่มที่มี estrogen receptor-positive, แม้ว่าจะงานวิจัยนี้ไม่ได้บรรลุถึง primary endpoint ของการเพิ่ม pCR rate ไปยัง 45%.^(38, 39) งานวิจัย PAMELA trial ใช้ยา lapatinib ร่วมกับ trastuzumab เท่านั้น แก่ผู้ป่วย 150 คนที่เป็น HER2-positive BC, พบ pCR ใน 31% (18% ในกลุ่มที่มี HR-positive, 33% ในกลุ่มที่มี HR-negative).⁽⁴⁰⁾ เมื่อนำมาคิดร่วมกัน, บ่งชี้ว่าเป็นความจริงว่ามีส่วนน้อยของ HER2-positive BC ที่ตอบสนองต่อ anti-HER2 therapy ได้ดีจน การรักษาที่ไม่ใช้เคมีบำบัดร่วมด้วย ก็อาจเพียงพอแล้ว. อย่างไรก็ตาม, ยังไม่มีข้อมูลว่า pCR ที่ได้ในกรณีเหล่านี้ นำมาสู่พยากรณ์โรคที่ตีความ เช่นที่พบในกรณีที่ใช้เคมีบำบัดร่วมด้วย.

ความเข้าใจในคำถามข้างต้นมาจากงานวิจัย KRISTINE, ที่ศึกษา neoadjuvant treatment ด้วยการให้ T-DM1 ร่วมกับ pertuzumab (T-DM1 + P) จำนวน 6 cycles เปรียบเทียบกับ docetaxel, carboplatin, trastuzumab, และ pertuzumab (TCHP) จำนวน 6 cycles. หลังจากนั้น, ในช่วงเวลาของ

adjuvant treatment, ทั้งสองกลุ่มก็ยังได้รับ HER2-directed regimen (T-DM1 + P; หรือ HP) เช่นเดิม ต่อเนื่องจนครบ 1 ปี. T-DM1 + P ให้ผลดีกว่า TCHP regimen โดยมี pCR rates ที่ 44% เปรียบเทียบกับ 56% และมี progression rates ในอัตราที่สูงกว่า ในช่วงของ neoadjuvant phase.⁽⁴¹⁾ อย่างไรก็ตาม, ค่าของ 3-year iDFS นั้นเกิน 95% ในทั้งสองกลุ่มในหมู่ผู้ที่ได้ pCR.⁽⁴²⁾ ข้อมูลนี้สนับสนุนงานวิจัยที่กำลังจะดำเนินการ National Cancer Institute trial EA 1181, COMPASS-pCR,⁽⁴³⁾ ซึ่งจะตรวจสอบแนวทางของ de-escalated approach ด้วยการให้ neoadjuvant docetaxel, trastuzumab, และ pertuzumab ตามด้วยอีก 1 ปีของการให้ adjuvant trastuzumab และ pertuzumab โดยไม่ให้เคมีบำบัดเพิ่มเติมในผู้ที่ได้ pCR แล้ว.

ความเข้าใจในชีวิตวิทยาของ HER2-positive BC มาจากความพยายามในการศึกษา RNA และ DNA profiling. HER2-positive BC นั้นในความจริงแล้วประกอบด้วย biologic intrinsic subtypes ต่าง ๆ, โดยส่วนใหญ่ประกอบด้วย HER2-enriched, Luminal A, และ Luminal B subtypes. Intrinsic subtypes เหล่านี้ กระทบต่อผลของการรักษา. งานวิจัย CALGB 40601,⁽¹¹⁾ NOAH,⁽⁴⁴⁾ NSABP B-41,⁽⁴⁵⁾ และ NeoALTTO,⁽⁴⁶⁾ พบว่า ค่าของ pCR rates ใน HER2-enriched subtype สูงกว่าใน Luminal subtype, บ่อยครั้งที่สูงกว่า 2 เท่า, โดยไม่ขึ้นกับ neoadjuvant regimen ที่ได้รับ. อย่างไรก็ตาม, ในงานวิจัย CALGB 40601, กลุ่ม HER2-enriched subtype ก็มีความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับ DFS ที่แย่กว่าด้วย. ความขัดแย้ง (discordance) ที่ปรากฏให้เห็นเช่นนี้ เกิดจากว่าใน HER2-enriched tumors ที่มี residual disease หลังจากได้รับ neoadjuvant treatment มีพยากรณ์โรคที่แย่กว่าอย่างมาก.⁽⁴⁷⁾ งานวิจัย PAMELA trial ได้ใช้ intrinsic subtypes ของ HER2-positive BC เพื่อทำนายว่าผู้ป่วยรายใดที่จะได้ประโยชน์จากการใช้ dual anti-HER2 therapy approach โดยไม่ต้องใช้เคมีบำบัด. ในงานวิจัยนี้, ผู้ป่วยที่มี HER2-positive BC stage I-IIIa ได้รับ lapatinib ร่วมกับ trastuzumab และ endocrine therapy ถ้า tumor มี HR-positive. ในงานวิจัยนี้, 67% ของผู้ป่วย มีก้อนมะเร็งที่เป็น HER2-enriched subtype, พบ pCR เกิดขึ้น ใน 41% ของผู้ป่วยกลุ่ม HER2-enriched subtype เปรียบเทียบกับ ใน 10% ของผู้ป่วยกลุ่ม luminal A, luminal B, basal-like, หรือ normal-like intrinsic subtypes.⁽⁴⁰⁾ งานวิจัยนี้เป็นตัวอย่างอันหนึ่งในการใช้ molecular approach สำหรับ de-escalation ด้วยการประเมินโอกาสของการได้ pCR โดยไม่ต้องใช้ chemotherapy. อย่างไรก็ตาม, ยังไม่มีข้อมูลว่า แนวทางแบบนี้จะให้ผลที่ดีในระยะยาวหรือไม่.

นอกเหนือจาก intrinsic subtype ที่ได้กล่าวมาแล้ว, การศึกษาเกี่ยวกับ tumor-infiltrating lymphocytes และ RNA-based immune activation signature ได้เปิดเผยให้เห็น ความสัมพันธ์โดยตรงระหว่าง activated immune cells ในบริเวณ peritumoral environment กับ pCR rates ที่สูงขึ้น, และการมี DFS ที่ดีขึ้นใน HER2-positive BC. มีการนำ meta-analysis มาตรวจสอบความสัมพันธ์ระหว่าง baseline tumor-infiltrating lymphocytes และ pCR ในผู้ป่วยที่มี HER2-positive BC ที่ได้รับการรักษาด้วย neoadjuvant chemotherapy ร่วมกับ anti-HER2 ขนานเดียว (trastuzumab หรือ lapatinib) หรือ anti-HER2 2 ขนานร่วมกัน (trastuzumab และ lapatinib). ใน combined analysis นี้มีผู้ป่วยมากกว่า 1,200 คนจาก 5 การวิจัยที่เข้าอยู่ในหลักเกณฑ์การนำมาวิเคราะห์, พบว่า tumor-infiltrating lymphocytes สัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับ pCR โดยมี odds ratio เท่ากับ 2.46, โดยไม่ขึ้นกับ neoadjuvant regimen ที่ได้รับ.⁽⁴⁸⁾ งานวิจัยเหล่านี้บ่งชี้ว่า, ในทำนองเดียวกับที่ anatomic risk ถูกนำมาใช้ประโยชน์ เพื่อ de-escalate therapy ใน APT trial, biologic risk ที่ประเมินโดย intrinsic subtype และ activated immune cells, ตลอดจน biomarkers อื่น ๆ ด้วย, ก็อาจถูกนำมาใช้เป็นเครื่องมือเพื่อ de-escalate treatment ในผู้ที่มี anatomically higher-risk tumors.

บทสรุปและทิศทางในอนาคต

การใช้ Anti-HER2 therapy คู่กับ chemotherapy เป็นส่วนประกอบที่สำคัญของ (neo)adjuvant treatment สำหรับผู้ป่วยที่เป็น HER2-positive BC. Neoadjuvant systemic therapy เป็นแนวทางที่ควรถูกนำมาใช้ใน stage II หรือ III HER2-positive BC (ตารางที่ 1) เพื่อเพิ่มทางเลือกของรูปแบบการผ่าตัด, ประเมินประสิทธิภาพของ systemic treatment, ได้มีข้อมูลเกี่ยวกับ prognosis, และปรับการรักษาให้สอดคล้องกับ ขอบเขตของ residual disease ที่เหลืออยู่. การใช้ combination chemotherapy ที่ประกอบด้วย anthracycline 1 ขนาน, และ taxane 1 ขนาน, ร่วมกับ trastuzumab (AC-TH regimen) (และใช้ pertuzumab ถ้า node positive หรือมี high risk จากเหตุอื่น) หรือ nonanthracycline regimens ที่ใช้ docetaxel และ carboplatin ร่วมกับ trastuzumab (TCH regimen) ก็เป็นตำรับยาที่เหมาะสมสำหรับ stage II หรือ III HER2-positive BC ทั้งใน adjuvant หรือ neoadjuvant settings. สำหรับ anatomic stage 1 (T1N0) HER2-positive BC การใช้ paclitaxel ร่วมกับ trastuzumab ก็เป็นทางเลือกในแบบ de-escalated option ที่ดี.

ได้มีหลายงานวิจัยที่ศึกษา การใช้ adjuvant trastuzumab-based therapy ในระยะเวลาที่น้อยกว่า 12 เดือน สำหรับ early-stage, HER2-positive BC. งานวิจัยเหล่านี้ได้แสดงว่า การให้การรักษานาน 12 เดือน สามารถลด recurrence risk ได้ดีกว่าเล็กน้อย เมื่อเทียบกับการใช้ยาในระยะเวลาที่สั้นกว่า (3- หรือ 6-เดือน). ดังนั้น, การดูแลอันเป็นมาตรฐาน คือการใช้ trastuzumab-based treatment เป็นเวลานาน 12 เดือน, ในขณะเดียวกันก็เป็นที่ยอมรับกันว่า ในการใช้ยานาน 12 เดือนนั้น ประโยชน์ที่เกิดขึ้นหลังจากผ่าน 6 เดือนแรกไปแล้ว มีไม่มากนัก.

การขยายเวลาของ anti-HER2 therapy สำหรับ adjuvant treatment ด้วยการใช้นeratinib ที่เริ่มหลังจากได้ใช้ trastuzumab เป็นเวลา 1 ปีเรียบร้อยแล้ว อาจช่วยลด โอกาสของ tumor recurrence. การใช้ neratinib ในผู้ที่มี node-positive, HR-positive/HER2-positive BC, โดยเฉพาะผู้ที่มี ≥ 4 node-positive, ที่ผ่านการรักษาด้วย trastuzumab-based therapy มาแล้ว, ก็เป็นทางเลือกอันหนึ่ง. ยังไม่มีข้อมูลการวิจัยของ การใช้ neratinib ในผู้ที่เคยผ่านการรักษาด้วย pertuzumab-based therapy หรือ หลังจากรักษาด้วย T-DM1 ในกรณีที่มี residual disease.

ในผู้ที่มี residual invasive HER2-positive BC หลังจากได้รับ neoadjuvant systemic therapy, การใช้ adjuvant T-DM1 therapy สามารถลด risk of recurrence ได้อย่างมาก, โดยมี absolute benefit ของ risk reduction อยู่ที่ 8% -12%. บนพื้นฐานของข้อมูลเหล่านี้, การใช้ T-DM1 สำหรับผู้ป่วยที่มี residual invasive cancer ภายหลังจากการใช้ neoadjuvant therapy ด้วย trastuzumab-based regimens, โดยมี หรือไม่มี pertuzumab, ก็เป็นสิ่งที่ถูกแนะนำให้กระทำ. ผู้ป่วยที่ได้มี

pCR ด้วยการใช้นeratinib-based therapy ควรได้รับ adjuvant trastuzumab หรือ trastuzumab ร่วมกับ pertuzumab ตามที่เคยได้รับมาใน neoadjuvant regimen อันนี้เป็นไปตามคำแนะนำในปัจจุบัน; อย่างไรก็ตาม, สิ่งนี้เป็นโอกาสที่จะมีการศึกษาวิจัยต่อไปเพื่อปรับความเข้มข้นของการรักษาให้ลดลงพอดี (de-escalation).

ในอนาคต, แนวทางการเพิ่มความเข้มข้นของการรักษา (escalation strategies) ใน early-stage HER2-positive BC อาจมีการทดสอบยาในกลุ่ม augmented anti-HER2 drugs, เช่น tucatinib และ trastuzumab deruxtecan, และยาใหม่ ๆ, เช่น CDK4/6 inhibitors เป็นต้น. หัวข้อที่เป็นกุญแจสำคัญ คือ การเน้นไปยังสิ่งที่ยังเป็นปัญหาและพยากรณ์โรคไม่ดี เช่น การป้องกัน CNS metastases.

ความพยายามในแนวทาง de-escalation จะศึกษาหาบทบาทต่าง ๆ ของ tumors และบทบาทของ microenvironment, เช่นเดียวกับการใช้ประโยชน์จาก circulating biomarkers, เพื่อจะทำนาย pCR และ DFS ที่ดีมาก ด้วยการใช้น้อย.

ในช่วง 30 ปีของการวิจัยและความก้าวหน้าในเวชปฏิบัติ ได้เปลี่ยน HER2-positive BC จากการเป็นโรคที่มีพยากรณ์แย่มากที่สุด กลายเป็นอยู่ในกลุ่มโรคที่มีพยากรณ์ดีที่สุด, โดยมีการกำเริบและการตายเกิดขึ้นในอัตราที่ค่อนข้างต่ำ. อย่างไรก็ตาม, การใช้ anti-HER2 regimens มีราคาแพงมาก, กินเวลานาน, และซับซ้อน จึงเรียกร้องความสนใจในปัจจุบัน ปรับการรักษาให้มีความเข้มข้นในผู้จำเป็นต้องได้รับ และลดความเข้มข้นของการรักษาในผู้ที่น่าจะทำได้ดีโดยใช้น้อย.

ตารางที่ 1. แนวทางการดูแลรักษา early-stage HER2-Positive Breast Cancer โดยใช้ Escalation และ De-escalation Strateg

Clinical Stage	Initial Treatment Recommendation	Pathologic Stage	De-escalation Strategy	Escalation Strategy
Stage I cT1N0	Surgery	PT1aN0	No systemic therapy	—
		pT1b-cN0	12 weeks Tp + H to 1 year	—
			Polychemotherapy + shorter duration (6 months) H	—
Stage II cT2-3N0 cT0-2N1	Neoadjuvant Rx polychemotherapy + H (+ P if node+)	pCR	Complete 1-year H (+ P if given)	—
		Residual disease	—	T-DM1 X 14 cycles
Stage III cT3N1 cT4N (any) cT(any) N2-3	Neoadjuvant Rx polychemotherapy + H + P	pCR	Complete 1-year H + P	—
		Residual disease	—	T-DM1 X 14 cycles
Stage II-III surgery first	Neoadjuvant Rx recommended; if surgery performed first, then adjuvant Rx	pT2-3N0	—	Polychemotherapy + 1-year H
		N+ ER+	—	Polychemotherapy + 1-year H + P or followed by N for 1 year
		N+ ER-	—	Polychemotherapy + H + P

Abbreviations: C, carboplatin; ER, estrogen receptor; H, trastuzumab; N, neratinib; P, pertuzumab; polychemotherapy, anthracycline/taxane or taxane based with at least two cytotoxic drugs; pCR, pathologic complete response; Rx, treatment; Tc, docetaxel; T-DM1, trastuzumab emtansine; Tp, paclitaxel.

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Cossetti RJ, Tyldesley SK, Speers CH, Zheng Y, Gelmon KA. Comparison of breast cancer recurrence and outcome patterns between patients treated from 1986 to 1992 and from 2004 to 2008. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(1):65-73.

2. Lin NU, Winer EP. Brain metastases: the HER2 paradigm. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(6):1648-55.
3. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989;244(4905):707-12.
4. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *The New England journal of medicine*. 2001;344(11):783-92.
5. File D, Curigliano G, Carey LA. Escalating and De-escalating Therapy for Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;40:1-11.
6. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2005;353(16):1673-84.
7. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, Jr., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(33):3744-52.
8. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2005;353(16):1659-72.
9. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;365(14):1273-83.
10. de Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, Holmes E, Di Cosimo S, Swaby RF, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *The Lancet Oncology*. 2014;15(10):1137-46.
11. Carey LA, Berry DA, Cirincione CT, Barry WT, Pitcher BN, Harris LN, et al. Molecular Heterogeneity and Response to Neoadjuvant Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Targeting in CALGB 40601, a Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Trastuzumab With or Without Lapatinib. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(6):542-9.
12. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, Geyer CE, Jr., Azar CA, Atkins JN, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(12):1183-92.
13. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(1):25-32.
14. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):791-800.

15. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(9):2278-84.
16. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;377(2):122-31.
17. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al. Abstract GS1 -04: Interim overall survival analysis of APHINITY (BIG 4-11): A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab versus chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive early breast cancer. *Cancer research*. 2020;80(4 Supplement):GS1-04-GS1-.
18. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, de Azambuja E, Dueck AC, Viale G, et al. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(10):1034-42.
19. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, Moy B, Iwata H, Harvey VJ, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(3):367-77.
20. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(12):1688-700.
21. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019;380(7):617-28.
22. Lin NU, Borges V, Anders C, Murthy RK, Paplomata E, Hamilton E, et al. Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2 CLIMB Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(23):2610-9.
23. Chia SKL, Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, et al. PIK3CA alterations and benefit with neratinib: analysis from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III ExteNET trial. *Breast cancer research : BCR*. 2019;21(1):39.
24. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;372(2):134-41.
25. Tolaney SM, Guo H, Pernas S, Barry WT, Dillon DA, Ritterhouse L, et al. Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(22):1868-75.
26. Tolaney SM, Trippa L, Barry W, Hu J, Dang C, Yardley D, et al. Abstract GS1-05: TBCRC 033: A randomized phase II study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) vs paclitaxel (T) in combination with trastuzumab (H) for stage I HER2-positive breast cancer (BC) (ATEMPT). *Cancer research*. 2020;80(4 Supplement):GS1-05-GS1-.

27. Golshan M, Cirrincione CT, Sikov WM, Carey LA, Berry DA, Overmoyer B, et al. Impact of neoadjuvant therapy on eligibility for and frequency of breast conservation in stage II-III HER2-positive breast cancer: surgical results of CALGB 40601 (Alliance). *Breast cancer research and treatment*. 2016;160(2):297-304.
28. Pilewskie M, Morrow M. Axillary Nodal Management Following Neoadjuvant Chemotherapy: A Review. *JAMA Oncol*. 2017;3(4):549-55.
29. Earl HM, Hiller L, Vallier AL, Loi S, McAdam K, Hughes-Davies L, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393(10191):2599-612.
30. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2019;393(10191):2591-8.
31. Conte P, Frassoldati A, Bisagni G, Brandes AA, Donadio M, Garrone O, et al. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER study double dagger. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2018;29(12):2328-33.
32. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, Huovinen R, Auvinen P, Utriainen M, et al. Effect of Adjuvant Trastuzumab for a Duration of 9 Weeks vs 1 Year With Concomitant Chemotherapy for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: The SOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1199-206.
33. Chen L, Zhou W, Hu X, Yi M, Ye C, Yao G. Short-duration versus 1-year adjuvant trastuzumab in early HER2 positive breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer treatment reviews*. 2019;75:12-9.
34. Guarneri V, Dieci MV, Frassoldati A, Maiorana A, Ficarra G, Bettelli S, et al. Prospective Biomarker Analysis of the Randomized CHER-LOB Study Evaluating the Dual Anti-HER2 Treatment With Trastuzumab and Lapatinib Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy for HER2-Positive Breast Cancer. *The oncologist*. 2015;20(9):1001-10.
35. Loibl S, Majewski I, Guarneri V, Nekljudova V, Holmes E, Bria E, et al. PIK3CA mutations are associated with reduced pathological complete response rates in primary HER2-positive breast cancer: pooled analysis of 967 patients from five prospective trials investigating lapatinib and trastuzumab. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2016;27(8):1519-25.
36. Loi S, Dafni U, Karlis D, Polydoropoulou V, Young BM, Willis S, et al. Effects of Estrogen Receptor and Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Levels on the Efficacy of Trastuzumab: A Secondary Analysis of the HERA Trial. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1040-7.
37. Rimawi MF, Mayer IA, Forero A, Nanda R, Goetz MP, Rodriguez AA, et al. Multicenter phase II study of neoadjuvant lapatinib and trastuzumab with hormonal therapy and without chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: TBCRC 006. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(14):1726-31.
38. Rimawi MF, Niravath PA, Wang T, Rexer B, Forero A, Wolff AC, et al. Abstract S6-02: TBCRC023: A randomized multicenter phase II neoadjuvant trial of lapatinib plus trastuzumab, with endocrine therapy and without chemotherapy, for 12 vs. 24 weeks in patients with HER2 overexpressing breast cancer. *Cancer research*. 2015;75(9 Supplement):S6-02-S6-.

39. Rimawi MF, Niravath P, Wang T, Rexer BN, Forero A, Wolff AC, et al. TBCRC023: A Randomized Phase II Neoadjuvant Trial of Lapatinib Plus Trastuzumab Without Chemotherapy for 12 versus 24 Weeks in Patients with HER2-Positive Breast Cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2020;26(4):821-7.
40. Llombart-Cussac A, Cortes J, Pare L, Galvan P, Bermejo B, Martinez N, et al. HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2 - positive breast cancer (PAMELA): an open-label, single-group, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(4):545-54.
41. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2 -positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(1):115-26.
42. Hurvitz SA, Martin M, Jung KH, Huang CS, Harbeck N, Valero V, et al. Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine and Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 -Positive Breast Cancer: Three-Year Outcomes From the Phase III KRISTINE Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(25):2206-16.
43. NCT04266249. CompassHER2 -pCR: Decreasing Chemotherapy for Breast Cancer Patients After Pre-surgery Chemo and Targeted Therapy. [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04266249>.
44. Prat A, Bianchini G, Thomas M, Belousov A, Cheang MC, Koehler A, et al. Research-based PAM50 subtype predictor identifies higher responses and improved survival outcomes in HER2-positive breast cancer in the NOAH study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2014;20(2):511-21.
45. Swain SM, Tang G, Lucas PC, Robidoux A, Goerlitz D, Harris BT, et al. Pathologic complete response and outcomes by intrinsic subtypes in NSABP B-41, a randomized neoadjuvant trial of chemotherapy with trastuzumab, lapatinib, or the combination. *Breast cancer research and treatment*. 2019;178(2):389-99.
46. Fumagalli D, Venet D, Ignatiadis M, Azim HA, Jr., Maetens M, Rothe F, et al. RNA Sequencing to Predict Response to Neoadjuvant Anti-HER2 Therapy: A Secondary Analysis of the NeoALTTO Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(2):227-34.
47. Fernandez-Martinez A, Tanioka M, Fan C, et al. Predictive and prognostic value of B-cell gene-expression signatures and B-cell receptor (BCR) repertoire in HER2+ breast cancer: a correlative analysis of the CALGB 40601 clinical trial (Alliance). . *European Society for Medical Oncology Annual Conference, Barcelona, Spain; 2019*.
48. Solinas C, Ceppi M, Lambertini M, Scartozzi M, Buisseret L, Garaud S, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in patients with HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib or their combination: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer treatment reviews*. 2017;57:8-15.

บทที่ 7

การรักษาก่อนผ่าตัดในมะเร็งเต้านมชนิด Triple Negative (Neoadjuvant therapy in Triple Negative Breast Cancer)

ธิตยา เดชเกวส

มะเร็งเต้านม Triple Negative (TNBC) ได้แก่มะเร็งที่มี estrogen receptor (ER)/ progesterone receptor (PR) และ HER2 เป็นลบ จากการตรวจด้วย immunohistochemical stain และ/หรือ ISH HER2⁽¹⁾ จัดเป็น มะเร็งเต้านมที่มีพยากรณ์โรคที่แย่กว่ามะเร็งเต้านมชนิด ER+ หรือ HER-2 + โดยในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านม TNBC ระยะแรก มีโอกาสของการกลับเป็นซ้ำที่สูงกว่า รวมทั้งอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำกว่ามะเร็งเต้านมชนิด ER+ หรือ HER-2 + อย่างชัดเจน เนื่องจาก TNBC ไม่มี ER/ PR หรือ HER2 ทำให้การรักษาหลักของผู้ป่วยเหล่านี้คือ chemotherapy ซึ่งถึงแม้ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาเสริมครบสมบูรณ์แล้วด้วยยา anthracycline-taxane แล้วก็ตาม ผู้ป่วยส่วนหนึ่งก็ยังมีอาการกลับเป็นซ้ำภายใน 3-5 ปี และนำไปสู่การเสียชีวิตในที่สุด^(2, 3) ผู้ป่วย TNBC มีความสัมพันธ์กับการมี germline BRCA mutation ได้ร้อยละ 9-15⁽⁴⁾ และมีความหลากหลายใน molecular landscape โดยจากการศึกษา gene expression profiling ของมะเร็งเต้านม พบว่า TNBC ส่วนใหญ่ มี intrinsic subtype ชนิด basal-like subtype⁽⁵⁾ ซึ่งในการศึกษาเพิ่มเติมโดย Lehman และ Burstein⁽⁶⁻⁸⁾ สามารถจัดเป็นกลุ่มย่อยได้อีกหลายกลุ่มที่มีความแตกต่างกันทั้งในแง่ behavior ของโรค รวมไปถึงการตอบสนองต่อการรักษา และยังคงพบการเปลี่ยนแปลงที่มีแนวโน้มว่าจะจะเป็น actionable targets ซึ่งรวมไปถึง immune signature ของมะเร็ง และ tumor microenvironment ที่นำไปสู่การรักษาด้วย immunotherapy ใน TNBC

Principle of neoadjuvant systemic treatment in breast cancer

Neoadjuvant หรือ Pre-operative systemic treatment คือการให้การรักษาด้วยยาก่อนการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออก โดยวัตถุประสงค์หลักในอดีตคือเพื่อเป็นการทำให้ก้อนมะเร็งที่มีขนาดใหญ่เกินกว่าจะผ่าตัดได้สมบูรณ์ (inoperable breast cancer) ให้มีขนาดเล็กลง (downsizing) เพื่อให้สามารถผ่าตัดออกได้หมด และ/หรือ เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยสามารถผ่าตัดแบบเก็บรักษาเต้านมไว้ได้ (breast conservation surgery)^(9, 10) นอกจากนี้ การให้ยาก่อนการผ่าตัด เป็นการทดสอบความไวของมะเร็งต่อการรักษานั้น ๆ (in vivo sensitivity) ซึ่งในระยะหลัง ได้มีการใช้การตอบสนองต่อยาดังกล่าวในการศึกษาวิจัยเพื่อคัดเลือกยาที่มีแนวโน้มจะเป็น active drug เพื่อนำสู่การวิจัย randomized trial ให้เร็วขึ้น ตัวอย่างของการวิจัยลักษณะดังกล่าว เช่น I-SPY2^(11, 12) เป็นต้น

การให้ neoadjuvant chemotherapy เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ post-operative adjuvant chemotherapy ให้ผลในการรักษาระยะยาวที่ไม่แตกต่างกัน Meta-analysis โดย Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTCG) รวบรวมการศึกษา randomized controlled trial 10 การศึกษาที่เปรียบเทียบ neoadjuvant chemotherapy กับ adjuvant chemotherapy และรายงานผลการติดตามที่ 15 ปี พบว่าไม่มีความแตกต่างในการเกิด distant recurrence, breast cancer mortality และ

all-cause mortality⁽¹³⁾ ดังนั้น ในปัจจุบัน จึงมีแนวโน้มที่จะพิจารณาการใช้ neoadjuvant chemotherapy มากขึ้น โดยเฉพาะในรายที่มีข้อบ่งชี้ของการให้ adjuvant chemotherapy อยู่แล้ว

ความสำคัญของ Pathologic complete response ในมะเร็งเต้านม

มะเร็งเต้านมแต่ละ subtype มีการตอบสนองต่อการให้ neoadjuvant systemic treatment ที่ไม่เหมือนกัน พบว่าผู้ป่วย TNBC และ HER2+ มีการตอบสนองแบบสมบูรณ์ คือไม่มีรอยโรคเหลือทิ้งในเต้านม (ยกเว้น in situ carcinoma) และในต่อมน้ำเหลืองใต้รักแร้ (pathologic complete response (pCR)) ต่อยาเคมีบำบัดที่สูงกว่า luminal ER+ tumor อย่างชัดเจน ข้อมูลจาก CTNeoBC Pooled analysis ที่วิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยมากกว่า 10000 ราย โดย Cortazar และคณะ พบว่า ได้ pCR ร้อยละ 18 ของผู้ป่วยทั้งหมด หากแยกตามชนิดของมะเร็งเต้านม พบ pCR ร้อยละ 7-16 ใน ER+/HER2 - และร้อยละ 18 ใน ER+/HER2+ ที่ได้เฉพาะ chemotherapy, pCR สูงขึ้นเป็น ร้อยละ 30 ใน ER+/HER2+ ที่ได้ trastuzumab ร่วมกับ chemotherapy, ในกรณีของ HER2 +/ ER+ ที่ได้เฉพาะ chemotherapy ได้ pCR ร้อยละ 30 แต่หากได้ทั้ง chemotherapy/ trastuzumab จะได้ pCR ถึงร้อยละ 50 ส่วน TNBC ได้ pCR ร้อยละ 33⁽¹⁴⁾

ข้อมูลจากการศึกษา neoadjuvant treatment หลายการศึกษา บ่งชี้ในทิศทางเดียวกันว่า ผู้ป่วยที่ได้ Pathologic complete response จะมีการกลับเป็นซ้ำที่น้อยกว่ากลุ่มที่ยังเหลือ residual tumor และ pCR เป็นปัจจัยสำคัญที่มีความสัมพันธ์กับ long term outcome โดยเฉพาะสำหรับ HER-2 enriched และ TNBC⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ ใน pooled analysis ข้างต้น พบว่าสำหรับ TNBC ที่ได้ pCR มี hazard ratio ของ event-free survival 0.24 (95% CI 0.18-0.33), HR overall survival 0.16 (95%CI 0.11-0.25) ดังนั้น pCR จึงจัดว่าเป็น surrogate marker สำหรับ long-term outcome และถูกใช้เป็น endpoint ที่สำคัญของ neoadjuvant trials การศึกษาวิจัยในระยะหลังของ TNBC จึงให้ความสำคัญกับการเพิ่มอัตราการตอบสนองแบบ pCR มากขึ้น และองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ก็ยอมรับการใช้ pCR เป็น endpoint เบื้องต้นในการให้ accelerated approval ของยาใหม่หากมี pCR ที่สูงขึ้นร่วมกับผลข้างเคียงที่ยอมรับได้ และทำให้การพัฒนาเป็นไปด้วยความรวดเร็วมากขึ้น

ถึงแม้ว่า TNBC จะตอบสนองได้ดีต่อ chemotherapy โดยเฉพาะต่อสูตรยา anthracycline และ taxane ซึ่งทำให้มี pCR ได้ร้อยละ 30-40 แต่ในรายที่ไม่ได้ pCR ถึงแม้ก่อนจะยุบลงบางส่วน ก็ยังคงมีการกลับเป็นซ้ำที่สูงเช่นกัน ปรากฏการณ์ดังกล่าวเรียกว่า triple negative paradox^(2, 15, 18) จึงนำไปสู่แนวคิดในการเลือกการรักษา neoadjuvant ที่ tailor ตามคุณสมบัติของเซลล์มะเร็งมากขึ้น เพื่อหวังที่จะให้ได้ pCR ที่สูงกว่าการใช้ chemotherapy สูตรยา anthracycline และ taxane ซึ่งจัดเป็นมาตรฐานเดิม ดังนั้น จึงมีความจำเป็นที่ต้องทำความเข้าใจ genomic background คร่าวๆ ของ TNBC เพื่อช่วยในการศึกษาวิจัยให้เกิดประโยชน์สูงสุด

Molecular heterogeneity of triple negative tumor

จาก DNA microarray-based gene expression profiling (GEP) พบว่า ส่วนใหญ่ของ TNBC จะมี profile ที่อยู่ในกลุ่มของ basal-like molecular subtype อย่างไรก็ตาม ทั้ง TNBC และ Basal-like tumor นั้นไม่ได้เหมือนกันทีเดียว พบว่าร้อยละ 50-75 ของ TNBC จะเป็น Basal-like tumor และในทางกลับกัน ในรายที่มี GEP เข้าได้กับ basal-like ร้อยละ 75-80 เมื่อย้อม IHC จะเป็น triple negative^(19, 20) basal-like tumor นั้นจะมี expression ของ marker ของ basal epithelial cell ได้แก่ Cytokeratin 5, 14,

17 และ EGFR ส่วนใหญ่จะมี p53 mutation และ Rb loss ร่วมด้วย ซึ่งทำให้มะเร็งกลุ่มนี้มี proliferation rate ที่ค่อนข้างสูง นอกจากนี้ ยังมีความสัมพันธ์กับ BRCA1 mutation ด้วยซึ่ง BRCA1 เป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับ DNA repair อันส่งผลให้มี genetic instability ร่วมกับ aneuploidy, chromosomal changes, translocations และ losses ซึ่งคุณสมบัติดังกล่าวนี้ได้นำไปสู่แนวทางการรักษา ดังจะได้อธิบายต่อไป

นอกจาก classification ตาม intrinsic subtype ด้วย PAM50 แล้ว Lehmann และคณะ ได้ทำการศึกษา molecular landscape ของ triple negative breast cancer ด้วย GEP เพิ่มเติม และพบว่าสามารถจัดกลุ่มของมะเร็งได้เป็น 6 กลุ่มตามแบบแผนการแสดงออกของยีนต่างๆ ได้แก่ basal-like 2 กลุ่ม คือ BL-1 และ BL-2, immunomodulatory subtype (IM), mesenchymal stem-like subtype (MSL), mesenchymal subtype (M), และ luminal androgen receptor (LAR)⁽⁶⁾ ซึ่งการจัดกลุ่มของ Lehmann นี้ พบว่าสามารถคาดการณ์การเกิด pCR ได้แม่นยำกว่าการใช้ PAM50 โดยรายงานการเกิด pCR สูงที่สุดใน BL-1 (ร้อยละ 52)⁽²¹⁾ ซึ่งต่อมา นักวิจัยกลุ่มเดียวกันพบว่า subtype MSL และ IM น่าจะเกิดจากการที่มี tumor-associated stromal cells ใน mesenchymal subtype และ tumor infiltrating lymphocytes (TILs) ใน BL มากกว่า จึงได้มีการ refined เหลือแค่ 4 subtypes ในเวลาต่อมา ได้แก่ BL-1, BL-2, M และ LAR^(7, 8) ซึ่งนอกเหนือจากความแตกต่างในการเกิด pCR แล้ว ยังมี pattern ของการกลับเป็นซ้ำ histopathology และ molecular aberration ที่ต่างกันไปอีกด้วย

ในช่วงเวลาเดียวกัน นักวิจัยอีกกลุ่ม ได้จัดกลุ่ม TNBC ตาม RNA และ DNA profiling ออกเป็น 4 subtype เช่นเดียวกัน ได้แก่ BL immune suppressed (BLIS), BL lymphocyte activated (BLIA), Mesenchymal และ LAR⁽⁸⁾ ซึ่งจะเห็นได้ว่า ทั้ง 2 classification ของ Burnstein และ Lehmann นั้น ถึงแม้จะไม่เหมือนกันทีเดียว แต่ก็มีความคล้ายคลึงกันอยู่บ้าง บ่งบอกว่า TNBC มีความหลากหลายซับซ้อน และอาจนำไปสู่การศึกษาที่ใช้โดยออกแบบให้เข้ากับการเปลี่ยนแปลงของแต่ละ subtype นั้น ๆ ได้ดีขึ้น

สำหรับ Lehmann classification นั้น กลุ่ม BL-1 จะ enriched ด้วยยีนที่เกี่ยวข้องกับ DNA damage response และ cell-cycle regulation ร่วมกับมี TP53 mutations ได้สูง, มี gain/amplifications ของ MYC, CDK6 หรือ CCNE1 และมี deletions ของ BRCA2, PTEN, MDM2 และ RB1 กลุ่มนี้มี response ต่อ chemotherapy ได้สูง โดยเฉพาะกับยาในกลุ่ม platinum สำหรับ BL-2 subtype จะมียีนที่เกี่ยวข้องกับ growth factor signaling และ metabolic pathway activity เช่น EGFR และ MET พบว่ามี response ต่อ chemotherapy ไม่ดีนัก ส่วน mesenchymal subtype มี gene profiles ที่เกี่ยวข้องกับ cell motility, differentiation และ epithelial mesenchymal transition (EMT) และยังพบ enrichment ในยีนที่เกี่ยวข้องกับ angiogenesis- และ stem cell-associated genes, ร่วมกับ low claudin expression และ PIK3CA/PTEN/AKT dysregulation ตัวอย่างของ TNBC ชนิด mesenchymal คือ metaplastic carcinoma เป็นต้น ในขณะที่ LAR มี pattern ของ luminal tissue expression (e.g., high levels of FOXA1, GATA3, SPDEF, and XBP1), ร่วมกับ elevated mRNA and protein levels of AR กลุ่มนี้มีความคล้ายคลึง Luminal A-B tumor ของ intrinsic subtype กล่าวคือ มี mutations ของ PIK3CA (55%), KMT2C (19%), CDH1 (13%), NF1 (13%), and AKT1 (13%) มี response ต่อ chemotherapy ไม่ดีนัก⁽²²⁾ เป็นที่น่าสนใจว่า รายละเอียดของ Mesenchymal และ LAR subtype ของ Lehmann นั้น เหมือนกับของ Burnstein มาก ส่วนอีก 2 กลุ่มคือ BLIS และ BLIA นั้นจะแตกต่างกันบ้าง โดยหากเป็น BLIS พบว่ามี downregulation of B cell, T cell และ natural killer cell immune-regulating pathways และ cytokine pathways และมี low expression ของ molecule ที่ control antigen presentation, immune cell differentiation

ในขณะที่ BLIA มี upregulation ของ Immune regulation pathways ที่ควบคุม B cell, T cell, และ natural killer cell functions, และ activation of STAT transcription กลุ่มนี้มี prognosis ค่อนข้างดี⁽⁸⁾

ถึงแม้ว่าจะมีการศึกษาเชิงลึกถึง molecular heterogeneity ของ TNBC ณ ปัจจุบัน การนำมาประยุกต์ใช้ทางคลินิกก็ยังคงมีข้อจำกัด อย่างไรก็ตาม ข้อมูลที่ได้มา ก็ทำให้เกิดแนวคิดในการเลือกใช้ยาสำหรับ TNBC ได้มากขึ้น ไม่ว่าจะเป็นการใช้ยา anti-androgen +/- CDK4/6 inhibitors หรือ PIK3CA inhibitors ในกลุ่มที่เป็น LAR การใช้ยาในกลุ่ม immune checkpoint inhibitor ในกลุ่มที่เป็น BLIA การใช้ PARP inhibitors ในกลุ่มที่มี DNA repair deficiency ที่อาจเกิดจาก BRCA mutation หรือ HRD จนไปถึงการใช้ antibody-drug-conjugate ต่อ surface molecule เช่น Trop-2 หรือ LIV1 เป็นต้น

Neoadjuvant treatment ใน triple negative breast cancer

ข้อมูลจาก meta-analysis ที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วย TNBC ที่ได้ pCR หลังจากได้รับ neoadjuvant chemotherapy มีการพยากรณ์โรคที่ดีมาก กล่าวคือ มีโอกาสหายขาดขาดโรคได้มากถึงร้อยละ 90 แต่หากเหลือ residual tumor จะมีโอกาสที่โรคจะกลับเป็นซ้ำได้ถึงร้อยละ 30-40 ทำให้ neoadjuvant chemotherapy จัดเป็นทางเลือกในผู้ป่วยกลุ่มนี้ออกเหนือจากการให้ adjuvant chemotherapy ภายหลังจากผ่าตัด โดยยาสูตรมาตรฐาน ได้แก่ doxorubicin/ cyclophosphamide (AC) ตามด้วย taxane ซึ่งเป็นสูตรยาที่มีข้อมูลใน adjuvant setting ว่าสามารถลด breast cancer-related mortality ได้ประมาณ 1 ใน 3 และเมื่อใช้เป็น neoadjuvant therapy สามารถให้ pCR ได้ ร้อยละ 30-44^(14, 15, 23) ด้วยเหตุนี้ จึงมีความพยายามที่จะพัฒนาการให้ neoadjuvant therapy ที่สามารถเพิ่มอัตราการเกิด pCR ให้สูงขึ้นโดยอาศัยข้อมูลทาง molecular ของ TNBC โดยคาดหวังว่าจะนำไปสู่อัตราการรอดชีพที่ดีขึ้นกว่าปัจจุบัน

I. Role of platinum agents และ biological rationale

Germline BRCA1/2 mutation พบได้ใน ร้อยละ 15-20 ของผู้ป่วย TNBC ซึ่ง BRCA 1/2 เป็น gene ที่มีบทบาทในการซ่อมแซม double strand break ของ DNA (DSB repair) ด้วยกลไกของ homologous recombination (HR) ซึ่งเป็น error-free DSB repair และทำให้มี genomic stability ภายในเซลล์⁽²⁴⁾ การมี germline BRCA mutation ทำให้เกิดภาวะ Homologous recombination deficiency (HRD) นอกจากนี้ การมีภาวะ Somatic mutation ของ BRCA 1/2 หรือ epigenetic changes ที่เกี่ยวข้องกับ Homologous recombination machinery เช่น RAD51, PALB2, ATR, CHK1, WEE1 ก็อาจทำให้เกิด Homologous recombination deficiency ได้เช่นกัน ที่เรียกว่า “BRCAness”

ยาในกลุ่ม platinum สามารถจับกับ DNA ด้วย covalent bonding และเกิด DNA-platinum adducts ทั้ง intra-strand และ inter-strand crosslinks ซึ่งทำให้เกิด single strand break และ double strand break ภาวะดังกล่าวนี้ต้องอาศัยการแก้ไขด้วยกลไกของ homologous recombination หรือ non-homologous end-joining โดยที่ BRCA gene มีบทบาทสำคัญในกระบวนการดังกล่าว เซลล์ที่มี BRCA mutation จึงไม่สามารถซ่อมแซม damage ที่เกิดขึ้นได้และนำไปสู่การตายของเซลล์ในที่สุด ดังนั้น ด้วย rationale ดังกล่าว จึงมีการทดสอบการใช้ยาในกลุ่มนี้ใน neoadjuvant setting ในการวิจัยทั้ง phase 2 และ phase 3 ดังสรุปใน ตารางที่ 1

ตารางที่ 1 Platinum-based neoadjuvant clinical trials phase 2-3

Trial	hase	N	Regimen	pCR	P value
GeparSixto ⁽²⁵⁾	2	296	P-liposomal Dox - Bev P-Cb-liposomal Dox - Bev	36.9 53.2 (ypT0N0)	0.005
CALGB 40603 ⁽²⁶⁾	2	443 2x2	P→ddAC(± Bev) P-Cb→ddAC(± Bev)	44 60	0.0018
GEICAM 2006-03 ⁽²⁷⁾	2	94 (basal-like)	EC→ D EC→ D-Cb	30 35	0.61
WSG-ADAT-TN ⁽²⁸⁾	2	324	Nab-Pac-Gem Nab-Pac-Cb	28.7 45.9	0.002
UMIN000003355 ⁽²⁹⁾	2	75	P→ CEF P-Cb→ CEF	26.3 61.2	0.003
Zhang ⁽³⁰⁾	2	91	E-P Cb-Pac	18.6 43.2	0.024
BrighTNess ⁽³¹⁾	3	634	P→AC P-Cb-V →AC P-Cb →AC	31 53 58	0.001
GeparOcto ⁽³²⁾	3	403	ddE → P → C P-Cb- liposomal Dox	48.5 51.7	0.584

โดยภาพรวม ในผู้ป่วย high risk TNBC ที่ได้ neoadjuvant chemotherapy ที่มี carboplatin ร่วมกับ taxane และ anthracycline-containing regimen จะมี pCR ที่สูงขึ้น กว่ากลุ่มควบคุมที่ไม่มี carboplatin โดยเฉพาะในการศึกษาที่กลุ่มควบคุมนั้นไม่มี cyclophosphamide เป็นองค์ประกอบ โดย pCR จะเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 22-39 สำหรับ non-carboplatin เป็นร้อยละ 53-60 เมื่อมี platinum ร่วมด้วยการศึกษาส่วนใหญ่เป็น phase 2 อย่างไรก็ตาม การศึกษาเหล่านี้ไม่ได้ออกแบบมาเพื่อพิสูจน์ความแตกต่างในด้าน survival outcome ไม่ว่าจะเป็น disease-free survival หรือ overall survival ของกลุ่มที่ได้รับ carboplatin เทียบกับกลุ่มควบคุม มีเพียง 2 การศึกษาเท่านั้นที่มีรายงานดังกล่าว ได้แก่ GeparSixto และ CALGB 40603 ใน CALGB 40603 3-year DFS ของกลุ่มที่ได้ carboplatin อยู่ที่ร้อยละ 76.5 เทียบกับ 71.6 ในกลุ่มควบคุมที่ไม่มี carboplatin (HR 0.84, 95% confidence interval (CI) 0.58-1.22, p 0.36) และ 3-year OS ร้อยละ 81.9 เทียบกับ 84.6 ตามลำดับ (HR 1.5, 95% CI 0.74-1.79, p 0.53)⁽³³⁾ ส่วน GeparSixto รายงาน 3-year DFS ที่สูงขึ้นประมาณร้อยละ 10 ในกลุ่มที่มี carboplatin (HR, 0.55; 95% CI, 0.32-0.95; P=.03)⁽³⁴⁾ ในขณะที่ BrighTNess ยังไม่ได้รายงาน survival outcome

Poggio และคณะ ได้รายงาน Meta-analysis ของ platinum-based neoadjuvant chemotherapy โดยวิเคราะห์ผลจาก 9 RCT พบว่าสามารถเพิ่ม pCR ได้ร้อยละ 15 (absolute increase จาก ร้อยละ 37 เป็น 52) โดยไม่มีความแตกต่างใน EFS และ OS⁽³⁵⁾ นอกเหนือจากการศึกษาที่ได้ถึงมาแล้ว ยังมีการศึกษาอีกหลายงานที่กำลังดำเนินอยู่ทั้ง phase 2 และ 3 ทั้งที่เพื่อพิสูจน์บทบาทของ platinum และ/หรือ taxane ต่อไป

อย่างไรก็ตาม ถึงแม้การเพิ่ม Platinum เข้าไปในสูตรยา neoadjuvant chemotherapy จะเพิ่ม pCR แต่ในขณะเดียวกัน ผลข้างเคียงจากการรักษาก็สูงขึ้นเช่นกัน โดยเฉพาะ hematologic toxicity โดยพบ grade 3/4 neutropenia ได้ร้อยละ 53 เทียบกับ 37.8 ในกลุ่มที่ได้ carboplatin และ ไม่มี carboplatin

ตามลำดับ (OR 3.19, 95% CI 1.55-6.54, p 0.002), พบ grade 3/ 4 anemia ร้อยละ 10.8 ในกลุ่มที่ได้ carboplatin เทียบกับ ร้อยละ 0.4 ในกลุ่มที่ไม่มี carboplatin (OR 15; 95% CI, 4.86 -46.3 ; $P < 0.001$)⁽³⁵⁾

BRCA และ Homologous recombination deficiency status กับการตอบสนองต่อ Platinum-based chemotherapy

เนื่องจาก BRCA mutation มีความเกี่ยวข้องกับ defect ใน DNA damage repair และ platinum ทำให้เกิด DNA double strand break ซึ่งต้องอาศัย BRCA 1/2 mediated homologous recombination จึงเป็นที่น่าสนใจว่าจะสามารถใช้ gBRCA เป็น potential predictor ต่อการตอบสนองกับ platinum ได้หรือไม่ มีเพียงการศึกษา BrighTNess⁽³¹⁾ และ GeparSixto⁽³⁶⁾ ที่ได้มีการรายงานผลการศึกษาในผู้ป่วยที่มี gBRCA ซึ่งมีสัดส่วนร้อยละ 14.5 และ 17.2 ของผู้ป่วยทั้งหมด ตามลำดับ พบว่าโดยรวมแล้ว ผู้ที่ไม่มี gBRCA mutation เมื่อได้ NAC ด้วย platinum-based จะได้ pCR ที่สูงขึ้นในสัดส่วนที่มากกว่าผู้ที่มี gBRCA (ตารางที่ 2) โดยที่ผู้ป่วยที่มี gBRCA จะมี pCR ที่สูงกว่า non-gBRCA ไม่ว่าจะได้ platinum หรือไม่ก็ตาม และดูเหมือนว่าการใช้ carboplatin เพิ่มใน TNBC ที่มี gBRCA ไม่ได้ pCR เพิ่มขึ้นมากนักตราบดีที่มียากลุ่ม DNA damaging agent อยู่ด้วยในสูตรยาที่ได้รับ เช่น cyclophosphamide หรือ anthracycline ซึ่งจากข้อมูลในตาราง 2 จะเห็นว่ากลุ่ม gBRCA มี pCR ที่สูงถึงร้อยละ 40-66 ไม่ว่าจะได้ยาใน arm ไหนก็ตาม แต่อย่างไรก็ตาม ข้อมูลใน metastatic setting ในการศึกษา TNT กลับให้ผลตรงกันข้าม กล่าวคือกลุ่มที่มี gBRCA เมื่อเปรียบเทียบการตอบสนองต่อ carboplatin เทียบกับ docetaxel พบว่าคนไข้ที่มี gBRCA เมื่อได้ carboplatin จะมี response ร้อยละ 68 เทียบกับ 33.3 ในกลุ่มที่ได้ docetaxel (p 0,003)⁽³⁷⁾ ในขณะที่คนไข้ที่ไม่มี gBRCA mutation ไม่มีความแตกต่างของการตอบสนองระหว่าง carboplatin หรือ docetaxel ซึ่งยังคงไม่มีคำอธิบายว่าเหตุใดการตอบสนองจึงแตกต่างกันใน metastatic และ early stage setting

ตารางที่ 2 Pathologic complete response ตาม BRCA mutational status และ HRD score ใน TNBC

Study	Rx arm	pCR in BRCA wt (N)	pCR in gBRCA (N)	pCR in HRD-low (N)	pCR in HRD-high (N)
GeparSixto	Cb arm	55% (66/120)	65.4% (17/26)	29.6% (7/27)	63.5% (46/74)
	Non-Cb arm	36.4%(44/121)	66.7% (16/24)	20% (6/30)	33.9% (21/62)
		p=0.004	P= 0.92	P= 0.54	P= 0.001
BrighTNess	V+Cb arm	53% (42/270)	57% (26/46)		
	Cb arm	59% (80/136)	50% (12/24)	NA	NA
	Non-Cb arm	29% (40/136)	41% (9/22)		
PrECOG 0105	Cb+ Gem+ Iniparib	33% (20/61)	56% (9/16)	20% (3/15)	66% (33/50)
GeparOLA	Olaparib	56% (13/23)	57.7% (15/26)	NA	NA
	arm	40% (6/15)	83% (10/12)		
	Cb arm				

Wt: wild-type, mt: mutant, HRD: homologous recombination deficiency, Cb: carboplatin, V: veliparib, Gem: gemcitabine, OLA: olaparib (adapted from Garufi et al⁽³⁸⁾)

นอกจาก germline BRCA mutation status ที่ได้รับการ explore เพื่อคาดการณ์การตอบสนองต่อ platinum แล้ว homologous recombination deficiency status (HRD) ก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีการศึกษา ในการวิจัย GeparSixto ได้มี exploratory analysis เพื่อดูความสัมพันธ์ดังกล่าว โดยสามารถตรวจหา HRD status ได้ในร้อยละ 61 ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย (193 ราย) โดยกำหนด HRD คือมี HRD score ≥ 42 และ/หรือ มี BRCA mutation ใน tumor ผู้วิจัยพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 70 (136 ใน 193 ราย) มี homologous recombination deficiency และพบว่ากลุ่มนี้ที่มี high HRD score เมื่อได้รับ carboplatin ร่วมกับ paclitaxel-liposomal doxorubicin ได้ pCR เพิ่มขึ้นจาก ร้อยละ 33.9 (no carboplatin) เป็นร้อยละ 63.5 (ได้ carboplatin) ในขณะที่ผู้ป่วยที่เป็น low HRD score pCR เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยจากร้อยละ 20 เป็น 29.6⁽³⁹⁾ Telli et al รายงาน pooled analysis ของข้อมูลในผู้ป่วย TNBC ที่มี HRD ที่เข้าร่วมงานวิจัย phase 2 จำนวน 165 ราย ที่ได้รับ neoadjuvant platinum-based regimen พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 63 เป็น homologous recombination deficient (ใช้ definition ข้างต้น) ซึ่งกลุ่มนี้มี pCR จากยาถึง ร้อยละ 44 เทียบกับ ร้อยละ 8 ที่ไม่มี HRD ($p < 0.001$)⁽⁴⁰⁾

ดังนั้น ข้อมูลข้างต้น บ่งชี้ว่า HRD status อาจจะเป็น marker ที่ช่วยคาดการณ์ผู้ป่วย TNBC ที่อาจได้ประโยชน์จาก neoadjuvant treatment ด้วย DNA damaging treatment เช่น platinum ได้ แต่อย่างไรก็ตาม การตรวจ HRD status ในปัจจุบัน ยังไม่ได้ใช้อย่างแพร่หลายนัก จึงอาจเป็นข้อจำกัดของการประยุกต์ใช้ทางคลินิก ส่วน germline BRCA mutation นั้น ไม่ได้ประโยชน์เพิ่มจากการให้ neoadjuvant carboplatin เท่าไรนัก และมีการตอบสนองที่ดีต่อ DNA damaging agents อื่นเช่นกัน ผู้ป่วยที่ได้ประโยชน์จาก neoadjuvant platinum กลับเป็นกลุ่มที่เป็น BRCA wildtype มากกว่า

II. Role of PARP inhibitor

Poly ADP-ribose polymerases enzymes (PARP) เป็นกลุ่ม nuclear enzyme ที่ช่วย maintain genomic stability ของเซลล์โดยตัวที่มีบทบาทสำคัญได้แก่ PARP-1 ซึ่งสามารถจับกับ damaged DNA โดยเฉพาะ single strand break (SSB) และ induced ให้เกิด recruitment ของ DNA repair protein เช่น DNA polymerase, DNA ligase III, และ X-ray cross-complementing protein 1 (XRCC1) เพื่อมาแก้ไข SSB lesions นั้น การให้ PARP inhibitor จะทำให้เกิดการ trap PARP บน DNA ที่มี SSB และทำให้ไม่สามารถซ่อมแซม SSB ได้ ซึ่งนำไปสู่ stalling ของ replication fork และ DSB ในที่สุด ซึ่งในเซลล์ที่มี BRCA ทำงานปกติจะมีขบวนการ homologous recombination ที่แก้ไข DSB ได้ (รูปที่ 3) ซึ่งไม่สามารถทำได้ในเซลล์ที่มี BRCA mutation หรือภาวะ HRD และจำต้องเลี่ยงไปใช้กลไกของ non-homologous end joining ซึ่งเป็น error-prone system ที่นำไปสู่ genomic instability ดังนั้น การยับยั้ง PARP ด้วยยาในเซลล์ดังกล่าวจึงทำให้เกิดการตายของเซลล์ขึ้น และเรียกปรากฏการณ์นี้ว่า synthetic lethality⁽⁴¹⁾ และนำไปสู่ concept ของการวิจัยยา PARP inhibitors ในมะเร็งที่มี BRCA mutation ซึ่งรวมถึง TNBC ที่มี HRD ได้บ่อยด้วย

PARP inhibitors มีบทบาทในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มี germline BRCA mutation ทั้ง TNBC และ ER+HER2- จากผลการศึกษาด้วยยา olaparib, talazoparib และ veliparib พบว่า PFS ยาวนานขึ้นรวมทั้งอัตราการตอบสนองต่อยาดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ PARP inhibitors เมื่อเทียบกับ ยาเคมีบำบัดตัวเดียว⁽⁴²⁻⁴⁴⁾ ดังนั้น PARP inhibitors จึงเป็น potential strategy ที่น่าสนใจใน neoadjuvant setting ที่จะมาเสริมการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพื่อเพิ่ม pCR ใน TNBC และด้วยทฤษฎีของ synthetic lethality ข้างต้น การศึกษาส่วนใหญ่จึงใช้ PARP-inhibitor ร่วมกับ carboplatin ดังสรุปใน ตารางที่ 3

ตารางที่ 3 PARP-inhibitors -based neoadjuvant clinical trials phase 2-3 in TNBC

	Phase	N TNBC (n total)	PARP inhibitors	Treatment	pCR TNBC	P value
I-SPY II ⁽⁴⁵⁾	2	116	Veliparib	P-V-Cb → AC P → AC	51%* 26%*	NR
BrightNess ⁽³¹⁾	3	634	Veliparib	A: V-Cb-P → AC B: Cb-P → AC C: P → AC	53% 58% 31%	0.36 (A vs B) <0.001 (A vs C)
GeparOLA ⁽⁴⁶⁾	2	77 (106 HRD)	Olaparib	P-O → EC P- Cb → EC	56% 59.3%	NR (non-comparative)
TALA ⁽⁴⁷⁾	2	15 (20 gBRCA)	Talazoparib	Talazoparib (no chemoRx)	45%	NA
NEOTALA ⁽⁴⁸⁾	2	61 gBRCA	Talazoparib	Talazoparib (no chemoRx)	49.2% (ITT)	NA

*Estimated probability rate

จากการศึกษา I-SPYII ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ phase 2 ทดสอบยา veliparib ร่วมกับ carboplatin+ paclitaxel แล้วตามด้วย AC พบว่ามี posterior probability ร้อยละ 88 ที่จะได้ผลดีในการวิจัย phase 3 โดยมี estimated pCR ร้อยละ 51⁽⁴⁵⁾ จึงนำไปสู่การศึกษา BrightNess ซึ่งมี กลุ่มควบคุมเป็น paclitaxel → AC ส่วนกลุ่มทดลองมี 2 กลุ่ม คือ paclitaxel-carboplatin → AC และ Veliparib-paclitaxel-carboplatin → AC ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มทดลองทั้ง 2 กลุ่ม ได้ pCR ที่เหนือกว่า paclitaxel → AC⁽³¹⁾ ร้อยละ 53-58 เทียบกับ ร้อยละ 31 (ตารางที่ 3) อย่างไรก็ตาม ดูเหมือนว่า pCR ที่เพิ่มขึ้นในทั้ง 2 กลุ่มทดลอง น่าจะเป็นผลของ carboplatin มากกว่า veliparib เนื่องจาก pCR ในทั้ง 2 กลุ่มใกล้เคียงกันมาก (ร้อยละ 53 (VCbP) เทียบกับ 58 (CbP) ถึงแม้ว่าจะไม่ได้ design มาเพื่อเปรียบเทียบกลุ่มทดลองทั้ง 2 กลุ่มก็ตาม ดังนั้น อาจกล่าวได้ว่า BrightNess ไม่สามารถยืนยันประโยชน์ของ neoadjuvant veliparib ผู้ป่วย unselected TNBC ได้ ในทางกลับกัน เป็นการยืนยันบทบาทของ carboplatin ในผู้ป่วย TNBC ส่วนผลข้างเคียงของการรักษา ในกลุ่มที่ได้ carboplatin ทั้ง 2 กลุ่มจะสูงขึ้นกว่ากลุ่มควบคุม โดยที่การเพิ่ม veliparib ไม่ได้มีผลข้างเคียงที่ต่างไปจากกลุ่มที่มีแค่ carboplatin → AC

การศึกษา GeparOLA เป็น phase 2, randomized, non-comparative trial ที่ประเมิน Olaparib และ carboplatin ใน มะเร็งเต้านมที่มี HER2 negative และ HRD (ได้แก่ มี tBRCA1/2 mutation หรือ gBRCA 1/2 mutation และ/หรือ high HRD score (Myriad myChoice® HRD)) ซึ่งเป็นการ enriched ผู้ป่วยที่น่าจะได้ประโยชน์จาก platinum และ PARP inhibitors การศึกษานี้ต่างจากของ veliparib ตรงที่เป็นการดู effect ของ PARP inhibitor ที่เพิ่มเข้าไปในสูตร taxane → AC โดยไม่ได้ combined กับ carboplatin ผลการศึกษาพบว่า ใน total population ที่มีทั้ง ER+ve และ TNBC pCR ที่ได้ในกลุ่ม olaparib อยู่ที่ร้อยละ 55.1 (95%CI 44.5 -65.3, p 0,99) ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากการวิจัยตั้งสมมติฐานเพื่อ exclude pCR rate ที่น้อยกว่าร้อยละ 55% ด้วย one-group chi2-test⁽⁴⁶⁾ และสำหรับ secondary endpoint พบว่าไม่มีความแตกต่างใน pCR ระหว่างกลุ่มที่ได้ olaparib หรือ carboplatin ส่วนในคนไข้ที่มี tumor หรือ gBRCA 1/2 mutation มีแนวโน้มที่จะได้ pCR ที่สูงกว่ากลุ่มที่เป็น wildtype ไม่ว่าจะได้ยา carboplatin หรือ olaparib แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และหากดูเฉพาะรายที่เป็น TNBC ซึ่งในการศึกษานี้มี TNBC 78 คน จาก 106 คน ก็พบแนวโน้มเดียวกันคือ ถ้ามี gBRCA mutation จะมี pCR สูงกว่า wildtype BRCA อย่างไรก็ตาม exploratory analysis เพื่อดูความแตกต่างของการตอบสนองใน subgroup ไม่สามารถสรุปได้ว่ายา olaparib หรือ carboplatin ให้ผลที่แตกต่างกันในทางสถิติ เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่น้อย และ ค่า 90% CI ที่กว้างมาก ดังนั้น ในปัจจุบันข้อมูลของ neoadjuvant olaparib จึงยังไม่สามารถแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มี HRD ได้

Talazoparib เป็น PARP inhibitor อีกตัวที่มีคุณสมบัติ strong PARP-trapping ในการศึกษาเบื้องต้นในผู้ป่วย 20 ราย ที่มี germline BRCA 1 /2 mutation พบว่าการให้ single agent talazoparib เป็นเวลา 6 เดือน โดยไม่มี chemotherapy สามารถทำให้มี pCR ได้สูงถึง ร้อยละ 53⁽⁴⁷⁾ และจึงได้มีการ expand การศึกษาเพิ่มเติมใน การศึกษาชื่อ NEOTALA เป็นการศึกษา phase 2 ด้วย single agent talazoparib ใน neoadjuvant setting ในผู้ป่วยที่มี germline BRCA 1 /2 mutation เช่นกัน แต่จำนวนผู้ป่วยเพิ่มขึ้นเป็น 61 ราย (จาก 120 รายที่วางแผนไว้) แต่เนื่องจาก recruitment ได้ช้ากว่าที่ควร และปัญหาจาก sponsor จึงได้ยุติการดำเนินการวิจัย และ รายงานผลเบื้องต้นใน ASCO 2021⁽⁴⁸⁾ การศึกษานี้ จะจัดว่า positive หาก posterior probability ของ true pathologic CR rate มากกว่าร้อยละ 45 อยู่ที่ 0.80 ผลการศึกษา พบว่ามี pCR ร้อยละ 49.2 ใน intention-to-treat population ซึ่งเป็นตัวเลขที่น่าสนใจเนื่องจากเป็น chemotherapy-free regimen และใกล้เคียงกับผลที่ได้จาก neoadjuvant chemotherapy อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ ไม่สามารถยืนยันสมมติฐานที่ตั้งไว้ได้ เนื่องจากค่า posterior probability ที่ได้เท่ากับ 0.55 ใน evaluable population และ 0.75 ใน ITT population แต่ในขณะเดียวกัน ก็เป็น proof of concept trial ที่บ่งชี้ว่า PARP inhibitor เป็นยาที่มีบทบาทใน BRCA mutation

ในแง่ของผลข้างเคียง การให้ PARP inhibitor ใน neoadjuvant setting ส่งผลให้เกิด hematologic toxicity ได้สูง ไม่ว่าจะเป็น grade 3-4 neutropenia ที่พบได้ถึงร้อยละ 70 anemia ร้อยละ 30 จึงอาจจะเป็นข้อจำกัดในการดูแลผู้ป่วย แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลที่มี ยังคงต้องรอข้อมูล mature และติดตามผลระยะยาวต่อไปก่อน และยังไม่แนะนำให้ใช้ในเวชปฏิบัติทั่วไปในขณะนี้

ตารางที่ 4 GeparOLA trial: pCR rate ของ total trial population และ subgroup แยกตาม treatment arm

Population/ Treatment	Both treatment arms combined, N %	OLA+pac → EC N (% , 90% CI)	Cb+Pac → EC N (% , 90% CI)	P
Overall pCR	N= 106 56 (52.8%)	N= 69 38 (55.1%, 44.5-65.3)	N= 37 18 (48.6%; 34.3-63.2)	0.99
tBRCA1/2 mutated pCR	N= 55 33 (60%)	N = 35 21 (60%; 44.7-74.0)	N= 20 12 (60%; 39.4-78.3)	
tBRCA1/2 wild type pCR	N= 46 21 (45.7%)	N= 30 15 (50%; 33.9-66.1)	N= 16 6 (37.5%; 17.8-60.9)	
gBRCA1/2 mutated pCR	N=59 37 (62.7%; 51.2-73.2)	N =41 25 (61%; 46.9-73.8)	N=18 12 (66.7%; 44.6-84.4)	
gBRCA1/2 wildtype pCR	N= 46 19 (41.3%; 29.0-54.5)	N= 27 13 (48.1%; 31.3-65.3)	N= 19 6 (31.6%; 14.7-53.0)	
TNBC gBRCA1/2 mutated pCR	N= 38 25 (65.8%; 51.2-78.4)	N= 26 15 (57.7%; 39.8-74.2)	N= 12 10 (83.3%; 56.2-97.0)	
TNBC BRCA wildtype pCR	N= 38 19 (50%; 35.7-64.3)	N=23 13 (56.5%; 37.5-74.2)	N= 15 6 (40%; 19.1-64.0)	

(Adapted จาก Fasching et al, Ann Oncol. 2021⁽⁴⁶⁾)

BRCA และ HRD กับการคาดการณ์การตอบสนองต่อ PARP Inhibitor

ด้วยหลักการทางทฤษฎี mutation ของ BRCA gene และ/หรือภาวะ HRD น่าจะเป็น predictive biomarkers ที่ดีในการรักษาด้วย PARP inhibitors ในการศึกษาต่างๆที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น ก็ได้มีการวิเคราะห์เพื่อยืนยันความสัมพันธ์ดังกล่าว ได้แก่ใน I-SPY II , BrighTNess และ GeparOLA I-SPYII มีจำนวนคนไข้ที่มี gBRCA mutation น้อย (veliparib arm 12 ราย, ร้อยละ 17; กลุ่มควบคุม 2 ราย, ร้อยละ 5) แต่พบว่า veliparib/ carboplatin มีความสัมพันธ์กับ pCR ในรายที่มี gBRCA mutation เมื่อเทียบกับ wildtype (ร้อยละ 75 เทียบกับ ร้อยละ 29 ; OR 7.25, p 0.006X)⁽⁴⁵⁾ ส่วนในกลุ่มควบคุม เนื่องจากมีจำนวนคนไข้ gBRCA mutation น้อยมาก จึงไม่สามารถทำการเปรียบเทียบ pCR กับ wildtype ได้

ใน BrighTNess มีคนไข้ gBRCA mutation ประมาณร้อยละ 15 (93 ราย) แต่ในการศึกษานี้พบว่าในกลุ่มที่มี BRCA mutation การรักษาที่มีหรือไม่มี veliparib ไม่มีสัมพันธ์กับ pCR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽³¹⁾ แต่ก็มีแนวโน้มว่าการมี gBRCA mutation จะได้ pCR สูงขึ้นเมื่อให้ carboplatin +/- veliparib ร่วมกับ taxane → AC (ตารางที่ 2)

HRD status เป็นปัจจัยที่เป็น combination ของการมี BRCA mutation ร่วมกับ BRCAness ที่อาจจะเกิดจาก defect ใน DNA damage response pathway อื่นๆนอกเหนือจาก BRCA ในการศึกษา phase 2 PrECOG ซึ่งใช้ iniparib (ในปัจจุบันเชื่อว่าไม่ได้เป็น direct PARP inhibitor) ร่วมกับ gemcitabine-carboplatin ในผู้ป่วย TNBC หรือ BRCA mutation ในการศึกษานี้มีผู้ป่วย BRCA mutation ร้อยละ 24 (19 ราย) และมีการตรวจ HRD-LOH status ร่วมด้วย ผู้วิจัยพบว่า การมี BRCA mutation มีแนวโน้มสัมพันธ์กับ pCR ที่สูงขึ้น เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่เป็น wildtype BRCA นอกจากนี้ พบว่าผู้ป่วยที่มี BRCA wildtype ที่มี HRD-LOH score ที่สูง จะเป็นกลุ่มที่มี pCR ที่สูงขึ้น⁽⁴⁹⁾

และท้ายสุด มีข้อมูลจาก GeparOLA ที่ใช้ entry criteria เป็นผู้ป่วยที่มี HRD ซึ่ง defined โดยการมี BRCA mutation ทั้ง germline และ somatic tumor หรือ มี HRD score ≥ 42 (Myriad myChoice® HRD) ดังได้กล่าวไปแล้วในหัวข้อของ olaparib การศึกษานี้พบว่า HRD status ที่ดูจาก BRCA mutation ไม่ว่าจะ เป็น germline หรือ somatic mutation มีความสัมพันธ์กับ pCR ที่ดีขึ้นในทั้งกลุ่มที่ได้ carboplatin หรือ olaparib (ตารางที่ 2 และ 4)

กล่าวโดยสรุป การมี germline BRCA mutation เป็น predictive biomarkers ของการได้ pCR เมื่อรักษาด้วย neoadjuvant PARP inhibitor + carboplatin โดยการตอบสนองที่เกิดขึ้นน่าจะมาจาก carboplatin เป็นหลัก ส่วนผู้ป่วย wildtype BRCA นั้นยังไม่มีหลักฐานว่าได้ประโยชน์จากการใช้ PARP inhibitors ยกเว้นว่าหากพบร่วมกับ HRD-LOH แต่ strength of evidence ไม่มากพอที่จะนำไปใช้ในทางคลินิกในปัจจุบัน

III. Immune checkpoint inhibitors

โดยทั่วไป มะเร็งเต้านมมักถูกมองว่าเป็น immunologically quiescent เนื่องจาก overall มี tumor mutational burden (TMB) ต่ำ แต่ปัจจุบันพบว่า subtype ที่เป็น HER2+ve และ TNBC จะเป็นมะเร็งเต้านมกลุ่มที่เป็น immunologically active มากกว่า subtype อื่น ๆ จากข้อมูล TMB ที่สูง ร่วมกับการที่พบ tumor infiltrating lymphocytes หรือ TILs ได้มากใน TNBC ซึ่ง TILs นี้ จัดเป็น surrogate markers ของ immune activation⁽⁵⁰⁾ ใน TNBC ที่มี high TILs พบว่ามี survival advantages (HR = 0.82; 95% CI, 0.76–0.88 for DFS; HR = 0.79; 95% CI, 0.71–0.87 for OS) ที่สำคัญคือ TILs เหมือนจะเป็น

parameter ที่บ่งบอกถึงการตอบสนองที่ดีต่อ neoadjuvant treatment รวมทั้ง TILs density ใน residual tumor หลัง neoadjuvant chemotherapy เป็นตัวช่วยคาดการณ์การรอดชีวิตที่ดีขึ้นได้เช่นกัน⁽⁵¹⁾ ข้อมูลจาก TCGA พบว่าใน TNBC มี PD-L1 mRNA expression ที่สูงกว่ามะเร็งเต้านมชนิดอื่นๆ (N=716, p< 0.001)⁽⁵²⁾ และการมี PD-L1 ยังมีความสัมพันธ์กับจำนวน cytotoxic T lymphocytes infiltration เมื่อเทียบกับมะเร็งที่ PD-L1 negative อีกด้วย) ดังนั้น TNBC จึงน่าจะเป็นกลุ่มที่ควรจะได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยยาในกลุ่ม immune checkpoint inhibitors (ICI) ซึ่ง ICI ไม่ว่าจะเป็น anti CTLA-4, Anti-PD1 หรือ Anti-PD-L1 จะยับยั้งบทบาทของ immune checkpoints เหล่านี้ และทำให้ TILs สามารถ exert cytotoxicity ได้อย่างเต็มที่ และส่งผลให้ยับยั้งเซลล์มะเร็งได้ในที่สุด

ในการศึกษาในระยะแรกใน TNBC พบว่าการตอบสนองต่อ monotherapy ด้วย Immune checkpoint inhibitor (ICI) ใน metastatic TNBC จะไม่ดีนัก⁽⁵³⁾ แต่พบว่ามี synergy ระหว่าง ICI และ chemotherapy และนำไปสู่ความสำเร็จในการรักษา TNBC ด้วย combination ของ pembrolizumab และ atezolizumab คู่กับ chemotherapy เป็นยาขนานแรกใน KN355⁽⁵⁴⁾ และ Impassion 130⁽⁵⁵⁾ ตามลำดับ สำหรับใน neoadjuvant setting มีการศึกษาของ ICI ควบคู่กับ chemotherapy ดังสรุปไว้ใน ตารางที่ 5

การศึกษาที่ใหญ่ที่สุด ได้แก่ KN522 เป็น phase 3 trial แรกใน neoadjuvant setting ในผู้ป่วย 1174 ราย โดยทดสอบผลของ pembrolizumab เมื่อให้ร่วมยา chemotherapy ในกลุ่มควบคุมคือ paclitaxel-carboplatin ตามด้วย AC และหลังผ่าตัดจะได้รับ pembrolizumab จนครบ 1 ปี co-primary endpoint ของการศึกษาคือ pCR และ event-free survival (EFS) การศึกษานี้พบว่า pembrolizumab สามารถเพิ่ม pCR ได้อย่างมีนัยสำคัญ (absolute increase ร้อยละ 13) ส่วน EFS ที่เคยรายงานหลัง median follow up time 15 เดือน พบว่ามีแนวโน้มที่กลุ่มที่ได้ pembrolizumab จะมี EFS ที่เหนือกว่ากลุ่มควบคุม แต่ยังไม่ถึงนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.63, 95 CI 0.43-0.93, p 0.089 ซึ่งยัง >0.000051 ที่เป็น pre-specified boundary for significance ในขณะนั้น)⁽⁵⁶⁾ อย่างไรก็ตาม ในการวิเคราะห์ล่าสุดในปี 2564 นี้ (interim analysis ครั้งที่ 4) ที่ median follow up time 39 เดือน พบว่าความแตกต่างของ EFS ดังกล่าว มี HR 0.63 โดยค่า p value = 0.00031 (95% confidence interval [CI] = 0.48–0.82) โดย 3-year event-free survival rate ในกลุ่ม pembrolizumab/chemotherapy อยู่ที่ร้อยละ 84.5 เทียบกับ 76.8 ในกลุ่มที่ได้ chemotherapy alone⁽⁵⁷⁾ ดังนั้น การศึกษานี้จึง positive ในทั้ง 2 primary endpoints ที่ได้ตั้งไว้

ตารางที่ 5 Neoadjuvant Immunotherapy in TNBC

Trial	Phase	N	Chemotherapy Regimen	Immune checkpoint inhibitor	pCR (%) with ICI vs without ICI	EFS HR (95%CI)
I-SPY II ⁽⁵⁸⁾	2	250	T → AC	Pembrolizumab	60% vs 22%	NA
KN-522 ⁽⁵⁶⁾	3	1174	Cb-T → AC	Pembrolizumab	65% vs 51% (p< 0.001)	0.63 (0.43-0.93), NS
Impassion 031 ⁽⁵⁹⁾	3	333	Nab-Pac → ddAC	Atezolizumab	58% vs 41% (p 0.004)	0.76 (0.40-1.44)
NeoTRIPaPDL1 ⁽⁶⁰⁾	3	280	Cb-Nab-Pac	Atezolizumab	44% vs 41% (p 0.66)	NR
GeparNeuvo ⁽⁶¹⁾	2	174	Nab-Pac → ddEC	Durvalumab	53.4% vs 44.2% (ypTON0) (p 0.287)	NA

Adapted from Hyder et al.⁽⁶²⁾

Atezolizumab เป็น ICI อีกตัวที่มีการศึกษา phase 3 ใน neoadjuvant setting ใน Impassion 031 ให้ atezolizumab คู่กับ Nab-paclitaxel → ddAC ในขณะที่ NeoTRIPaPDL1 ใช้ Nab-paclitaxel-carboplatin เท่านั้น (anthracycline-free regimen) แต่จะมี AC ให้หลังการผ่าตัด สำหรับ Impassion 031 co-primary endpoint เป็น pCR ใน intention-to-treat population และ pCR ใน PD-L1+ ในขณะที่ของ NeoTRIPaPDL1 primary endpoint เป็น EFS at 5 years ส่วน pCR เป็น secondary endpoint

Impassion 031 พบว่า atezolizumab สามารถเพิ่ม pCR ใน ITT population จากร้อยละ 41 เป็นร้อยละ 58 (p 0.0044) และ ใน PD-1 + ที่เป็น co-primary endpoint pCR ก็เพิ่มขึ้นเช่นเดียวกันจากร้อยละ 49 เป็น 69 แต่ยังไม่มีความสำคัญทางสถิติ (p 0.021 ซึ่งมากกว่า 0.0184 ที่เป็น significance boundary ที่ตั้งไว้) subgroup ของ PD-L1 negative ก็ได้ pCR ที่สูงขึ้นจากการได้ atezolizumab เช่นเดียวกัน⁽⁵⁹⁾ ซึ่งผลที่ได้ี้มีความสอดคล้องกับ KN522 ในทางกลับกัน ผลการศึกษา NeoTRIPaPDL1 pCR ที่ได้จากการ add atezolizumab ร่วมกับ paclitaxel-carboplatin กลับไม่แตกต่างจาก chemotherapy เพียงอย่างเดียว (pCR ร้อยละ 44 (atezolizumab) เทียบกับร้อยละ 41 (chemotherapy alone), p 0.66)⁽⁶⁰⁾ คำอธิบายของผลที่แตกต่างกันของ atezolizumab ในทั้ง 2 การศึกษาที่อาจเป็นไปได้คือ chemotherapy backbone ที่ใช้ใน NeoTRIPaPDL1 นั้นไม่มี anthracycline และ cyclophosphamide ในช่วงก่อนผ่าตัด แต่อย่างไรก็ตาม pCR เป็น secondary endpoint ของ NeoTRIPaPDL1 ส่วน primary endpoint EFS นั้น ยังไม่ mature เพียงพอที่จะวิเคราะห์และรายงาน

มีอีก 1 การศึกษาที่ใช้ ICI ก่อนการผ่าตัด ได้แก่ GeparNeuvo ซึ่งเป็น phase 2, randomized trial เปรียบเทียบ durvalumab ที่ให้คู่กับ Nab-paclitaxel → EC หรือ chemotherapy เพียงอย่างเดียว โดยใน design แรก มีการให้ durvalumab/ placebo เพียงตัวเดียวก่อน 2 สัปดาห์จึงเริ่ม chemotherapy ร่วมกับ durvalumab /placebo แต่ภายหลังปรับให้ยกเลิกช่วง window period นี้ไป โดยมีผู้ป่วย 117 ราย จาก 174 รายที่ได้รับยาในลักษณะนี้ไปแล้ว pCR ที่เป็น primary endpoint ในการศึกษาี้ กำหนดเป็น ypT0,N0 ซึ่งจะ strict กว่าในการศึกษาอื่น ๆ⁽⁶¹⁾ ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้ durvalumab มี pCR ร้อยละ 53.4 เทียบกับ 44.2 ในกลุ่มที่เป็น chemotherapy เพียงอย่างเดียว (p 0.287) แต่หากดูเฉพาะกลุ่มที่ได้รับ window period single agent durvalumab ด้วย (117 ราย) พบว่ากลุ่มนี้มี pCR ที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญคือ ร้อยละ 61 เทียบกับ 41.4, p 0.035) ซึ่งยังไม่มีความชัดเจน เป็นไปได้ว่าจะเกี่ยวข้องกับ tumor characteristic ของผู้ป่วยใน 2 ช่วงการศึกษา กล่าวคือกลุ่มที่ได้ยาใน window period มีระยะของโรคที่สูงกว่าซึ่งอาจทำให้เห็นการตอบสนองได้ดีขึ้น หรืออาจจะเกิดจาก immunological interaction ซึ่งจะได้กล่าวในหัวข้อต่อไป

นอกจากประสิทธิภาพของ ICI ใน pCR แล้ว ในด้านของ longer term outcome คือ EFS ใน KN522 ที่เพิ่งรายงาน พบว่าการให้ neoadjuvant pembrolizumab ร่วมกับ chemotherapy สามารถเพิ่ม EFS ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังที่ได้กล่าวมาแล้ว ในขณะที่ของ Impassion 031 มีรายงานแนวโน้ม EFS ที่ดีขึ้นในกลุ่ม combination ICI-chemotherapy แต่ยังไม่มีความสำคัญทางสถิติในขณะนี้ เนื่องจากการ follow-up ที่ยังคงค่อนข้างสั้น และจำนวน events น้อย จึงเป็นที่น่าจับตามองผลการ update ข้อมูลของ Impassion 031 ว่าจะไปในทิศทางเดียวกับ KN-522 หรือไม่ ซึ่งหากได้ผลเช่นเดียวกัน strategy นี้ น่าจะเป็นที่ยอมรับในการรักษาได้ในอนาคต

ข้อจำกัดสำคัญของการใช้ strategy ICI นี้คือ immune-related events ที่เกิดจากยาในกลุ่มนี้ ไม่ว่าจะเป็น hypothyroidism (พบได้ ร้อยละ 15 เทียบกับ 5.7 ใน placebo arm) hypoadrenalism หรือ hypophysitis เนื่องจากการรักษาใน curative setting ซึ่งหมายถึงผลข้างเคียงที่อาจจะกระทบผู้ป่วยแบบ

ถาวรได้ ดังนั้นหากผลการรักษานำไปสู่ survival outcome อาจจะเป็นต้องเลือกผู้ป่วยที่จะได้ประโยชน์มากที่สุด เช่น กลุ่มที่มี LN+ (absolute pCR gain ร้อยละ 20.6 เทียบกับ 6.3 ใน LN-ve ใน KN522) เป็นต้น

ถึงแม้ว่าข้อมูลข้างต้นจะเป็นความก้าวหน้าในการรักษา TNBC ด้วย ICI แต่การติดตามยังคงสั้น และข้อมูลอาจมีการเปลี่ยนแปลงต่อได้ นอกจากนี้ ยังคงมีคำถามที่ยังไม่มีคำตอบอีกมาก เช่น หากผู้ป่วยได้ pCR ยังมีความจำเป็นที่ต้องให้ post-op ICI ต่อจนถึง 1 ปีหรือไม่ ในรายที่มี residual tumor การให้ adjuvant ICI จะช่วยเปลี่ยน outcome ได้หรือไม่ รวมถึงบทบาทของ adjuvant capecitabine ว่าจะสามารถ incorporate มาในแผนการรักษาที่มี ICI ได้อย่างไร เป็นต้น

Biomarkers กับการคาดการณ์การตอบสนองต่อ neoadjuvant immune checkpoint inhibitor

ทั้งใน KN522 และ Impassion 031 พบว่า การมี PD-L1 + มีการตอบสนองต่อการรักษาแบบ pCR ที่ดีว่ากลุ่มที่ PD-L1 negative ไม่ว่าจะการรักษานั้นจะเป็น chemotherapy อย่างเดียวหรือร่วมกับ ICI ก็ตาม (prognosticator) แต่คนไข้ที่ PD-L1 negative ก็ยังได้ pCR มากขึ้นเมื่อผู้ป่วยที่ได้รับ ICI เทียบกับการให้ chemotherapy เพียงอย่างเดียว (คือ PD-L1 ไม่ใช่ predictive biomarker ของ ICI) ดังที่พบใน KN522 subgroup ที่ PD-L1 CPS<1 ก็ยังคงได้ประโยชน์จากการให้ pembrolizumab ที่ไม่ต่างจากกลุ่มที่ PD-L1 CPS≥1 (absolute gain ของ pCR ร้อยละ 18.3 (PD-L1 neg) เทียบกับ ร้อยละ 14.2 ใน PD-L1 +) ซึ่งข้อมูลนี้แตกต่างจากที่พบใน metastatic setting ที่ดูเหมือน PD-L1 จะเป็น predictor ของการตอบสนองต่อการรักษาด้วย ICI มีข้อมูลที่พบว่า tumor immune microenvironment มีความแตกต่างกันใน early stage และ advanced disease โดยที่ใน MBC พบว่ามี depletion ของ effector immune cells / stromal TIL เมื่อเทียบกับ paired primary tumors)⁽⁶³⁾ และดูเหมือนว่า early breast cancers จะ immunologically inert น้อยกว่า metastatic tumor ซึ่งอาจอธิบายประสิทธิภาพของ ICI ที่ดี และ ดูไม่สัมพันธ์กับ PD-L1 expression มากนักได้ใน early breast cancer นอกจากนี้ ข้อมูลที่สอดคล้องเช่นเดียวกันในการศึกษา GeparNeuvo ซึ่งได้วิเคราะห์ข้อมูลเรื่องของ biomarkers ค่อนข้างเยอะทั้ง PD-L1 และ TILs ก็พบว่า การมี PD-L1 (Ventana SP263 antibody) ไม่ว่าจะใน tumor cells หรือใน immune cells ต่างก็มี pCR ที่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่มี PD-L1 แต่การตอบสนองต่อ durvalumab ดูไม่ต่างกันในทั้ง 2 กลุ่มเช่นกัน รายละเอียดของการตอบสนองในแต่ละการศึกษาแยกตาม PD-L1 ดังสรุปใน ตารางที่ 6

ตารางที่ 6 Pathologic complete response ต่อ immune checkpoint inhibitors แยกตาม PD-L1 status ใน TNBC

Trial	Treatment arm	PD-L1 positive rate	pCR in PD-L1 +	pCR in PD-L1 -
KN-522 ⁽⁵⁶⁾	Pembro-chemo	83.7 % *	68.9 %	45.4 %
	Chemo alone	81.3 %	54.9 %	30.3 %
Impassion 031 ⁽⁵⁹⁾	Atezo-chemo	47 %**	69 %	48 %
	Chemo alone	45 %	49 % (NS)	34 %
GeparNeuvo ⁽⁶¹⁾	Durva-chemo	88.5 % ***	58 %	44.4 %
	Chemo alone	86.2 %	50.7%	18.2 %

* IHC 22C3 pharmDx, ** Ventana SP142, *** Ventana SP263 antibody, NS= non-significant

นอกจาก PD-L1 แล้ว potential biomarkers อีกตัวสำหรับ immunotherapy ในมะเร็งเต้านมคือ stromal TILs (sTILs) GeparNeuvo ได้วิเคราะห์บทบาทของ sTIL และพบว่าระดับ baseline sTIL สามารถคาดการณ์ pCR ได้ ยิ่ง sTIL สูง โอกาสได้ pCR จะสูงตาม โดยไม่ขึ้นกับชนิดของยาที่ได้รับ⁽⁶¹⁾ ในการศึกษาแบ่งระดับของ sTIL เป็น ต่ำ คือร้อยละ 1-10, ปานกลาง ได้แก่ร้อยละ 11-59 และ มากกว่า ร้อยละ

59 จัดว่าสูง) แต่อย่างไรก็ตาม baseline sTIL ไม่ได้เป็น predictor ของ pCR ต่อยา durvalumab ซึ่งเป็นไป ในทิศทางเดียวกับข้อมูลของ PD-L1 พบว่าถึงแม้ผู้ป่วยในการศึกษาจะมี PD-L1 สูงถึง ร้อยละ 85 แต่กลับมี sTIL+ เพียงแค่ร้อยละ 14 เท่านั้น (คำจำกัดความของ PD-L1 + ใน GeparNeuvo คือย้อมติดสีใน immune cells หรือ tumor cells ก็ได้) นอกจากนี้ยังพบว่าในระหว่างการรักษา จะมีการเพิ่มขึ้นของ intratumoral TIL (iTIL) ในทั้ง 2 กลุ่มการรักษา และในกลุ่มที่ได้ durvalumab การเพิ่มขึ้นของ iTIL ในระหว่างการรักษา มีความสัมพันธ์กับ pCR ที่จะสูงขึ้นด้วย ซึ่งสนับสนุนว่า durvalumab สามารถ modulate immune microenvironment โดยกระตุ้นให้ lymphocytes migrate จาก stroma เข้ามาใน tumor และเป็น indicator ของการตอบสนองต่อ durvalumab

จะเห็นได้ว่าในขณะนี้ ยังไม่มี biomarker ที่ชัดเจนในการคาดการณ์การตอบสนองต่อ ICI ทั้ง PD-L1 และ sTIL เป็นเหมือน prognostic factor ที่บอกถึงการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีขึ้นแต่ไม่สามารถใช้เป็นตัวคัดเลือกกลุ่มคนไข้ที่จะได้ประโยชน์จากยาได้ แต่เนื่องจากเป็นองค์ความรู้ที่ยังใหม่ และคงยังมีการศึกษาเพิ่มเติมที่ดำเนินอยู่อีกมาก ในอนาคตอาจมีการเปลี่ยนแปลงได้เช่นกัน จึงควรติดตามผลการศึกษาที่น่าจะค่อย ๆ ท่อยรายงานกันออกมาต่อไป

IV. ยากลุ่มอื่นๆ

เนื่องจาก TNBC มีความหลากหลายใน molecular landscape ดังที่ได้กล่าวมาแล้วในช่วงต้น จึงเป็น area ที่ยังมีการ explore ความผิดปกติของ TNBC อื่นๆนอกเหนือจากเรื่องของ homologous recombination defect/ DNA repair defect และเรื่อง immunologic manipulation ซึ่งข้อมูลขณะนี้เอง ก็ยังไม่สมบูรณ์ ตัวอย่างของแนวทางการวิจัยใน TNBC ที่อิงตาม molecular heterogeneity เช่น PIK3/AKT/mTOR pathway ซึ่งเป็นหนึ่งใน pathway ที่พบว่ามี ความผิดปกติได้บ่อยใน TNBC หลาย subtype เช่น ใน mesenchymal หรือ luminal androgen subtypes เป็นต้น มีการศึกษาใน กลุ่ม AKT inhibitors หลายตัวใน advanced TNBC และ พบว่ามีประสิทธิภาพเมื่อให้ร่วมกับยา chemotherapy เช่น ipatasertib⁽⁶⁴⁾ และ capivasertib และเริ่มมีการศึกษาใน neoadjuvant setting ด้วยคือ FAIRLANE trial (ClinicalTrials.gov: NCT02301988) ซึ่งเป็น randomized phase 2 trial ที่ให้ ipatasertib คู่กับ weekly paclitaxel ก่อนการผ่าตัด ซึ่งพบว่ามีค่าความแตกต่างของ pCR ที่สูงขึ้นเล็กน้อยแต่ไม่มีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังมีการศึกษา alpelisib ในคนไข้ที่มี PIK3CA mutation หรือ PTEN loss ร่วมกับ chemotherapy หรือ ในกลุ่มที่เป็น LAR มีการศึกษา enzalutamide และ paclitaxel เป็นต้น ตารางที่ 7 สรุปตัวอย่าง clinical trial phase 2-3 ที่กำลังดำเนินการอยู่สำหรับ neoadjuvant treatment ใน TNBC จาก clinicaltrials.gov

ตารางที่ 7 Selected active clinical trials of novel agents as a neoadjuvant treatment in TNBC

Study/ clinical trial ID	Phase	Agents	Details
Immune checkpoint inhibitor +/- other drug class			
GeparDouze/NSABP B-59	3	Atezolizumab	Atezolizumab/placebo+ NAC
NCT04676997	2	Camrelizumab	Camrelizumab + NAC
NCT04243616	2	Cemiplimab	Cemiplimab + NAC
NCT04373031	2	1. Pembrolizumab 2. IRX2 (primary cell-derived biologic: multiple cytokines)	Pembrolizumab +/- IRX2 +NAC
NCT04914390	2	1. Tislelizumab 2. Anlotinib (Multi TKI (VEGFR, PDGFR, c-kit))	Tislelizumab + Anlotinib + NAC
NCT04331067	1/2	1. Nivolumab 2. Cabiralizumab (CSF1R-MAb)	
NCT04418154	2	Toripalimab	Toripalimab + NAC
NCT04095689	2	1. IL12 gene therapy 2. L-NMMA (pan-nitric oxide synthase inhibitor) 3. Pembrolizumab	Pembrolizumab + IL12 gene therapy + Docetaxel → Pembrolizumab + L-NMMA + Docetaxel
NCT04230109	2	1. Pembrolizumab 2. Sacituzumab Govitecan	Sacituzumab Govitecan +/- Pembrolizumab
NCT02957968	2	1. Pembrolizumab 2. Decitabine (HDACi)	Decitabine → Pembrolizumab → NAC
NCT03356860	1b/2	Durvalumab	NAC +/- Durvalumab
NEOPACT	2	Pembrolizumab	Pembrolizumab + NAC + Pegfilgrastim
Phaon1	2	Atezolizumab	Mono Atezolizumab Window → Atezo + NAC vs Atezolizumab +NAC alone
DNA Repair pathway inhibitors			
NCT03150576		Olaparib	Olaparib (2 different schedules) + carboplatin-wPac vs Cb-wPac
NCT02032277	3	Veliparib	Veliparib+carboplatin vs Cb + pac → AC vs Pac → AC
PHOENIX DDR/Anti-PD-L1 Trial	2	1. AZD6738 (ATRi) 2. Olaparib 3. Durvalumab	Standard NAC vs monotherapy of 1-3
PI3K/AKT/mTOR pathways inhibitors			
NCT04216472	2	Alpelisib	Alpelisib + Nab-paclitaxel after NAC anthracycline in PIK3CA or PTEN loss
Miscellaneous			
NCT04582955		Chidamide (HDAC inhibitors)	Chidamide + NAC
FRV-002	2	FR α vaccine	Low dose FR α vaccine vs high dose FR α vaccine +/- cyclophosphamide
NCT02593175	2	Panitumumab	Panitumumab + NAC
NCT02876107	2	Panitumumab	NAC +/- Panitumumab
NCT03979508	2	Abemaciclib	Abemaciclib after standard NAC with residual lesion → surgery vs surgery
NCT02689427	2	Enzalutamide	Enzalutamide + paclitaxel in AR+TNBC

NAC = neoadjuvant chemotherapy, TKI= tyrosine kinase inhibitor, CFS1R = colony stimulating factor receptor, ATRi = Ataxia Telangiectasia and Rad3 related inhibitor, FR α = folate receptor, AR = androgen receptor

สรุป

Neoadjuvant therapy จัดได้ว่าเป็นมาตรฐานการรักษาผู้ป่วย TNBC ระยะแรกที่สามารถตัดได้ การได้ pathologic complete response บ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่ดีสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ และยังเป็นช่องทางในการพัฒนายาที่สำคัญอีกด้วย อย่างไรก็ตาม ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะยืนยันว่าการได้ pCR จะนำไปสู่ survival benefit ในระยะยาวถึงแม้ว่าข้อมูลเบื้องต้นจะชี้บ่งเช่นนั้นก็ตาม การที่ TNBC มี molecular heterogeneity ทำให้แนวทางการเลือกใช้อายามีความหลากหลายตามไปด้วย และในปัจจุบันยังไม่มี

predictive marker ที่ unique ในการวางแผนเลือกการรักษาดังกล่าวให้กับผู้ป่วยเพิ่มเติมไป จากยา chemotherapy สูตรที่มีทั้ง anthracycline และ taxane ที่ถือเป็นมาตรฐาน การใช้ immune checkpoint inhibitor ใน unselected population อาจจะมีบทบาทที่ชัดเจนขึ้นหากสามารถพิสูจน์ประโยชน์ใน survival ได้ ร่วมกับการยอมรับความเสี่ยงของ immune-related events ที่อาจถาวรได้ ทิศทางในการวิจัย น่าจะมุ่งไปใน subtype-based เพื่อให้ได้ pCR ที่สูงขึ้น รวมทั้งความพยายามในการ deescalate การรักษา ผู้ป่วยที่ได้ pCR เพื่อลด overtreatment และการ escalate การรักษาในรายที่ไม่ได้ pCR ก็มีความสำคัญ เช่นเดียวกัน ซึ่งการวิเคราะห์ biomarkers ในการวิจัยเหล่านี้ อาจเป็นกุญแจสำคัญที่จะนำไปสู่ individualized therapy ที่ดีขึ้นในที่สุด

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2784-95.
2. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13(15 Pt 1):4429-34.
3. Tan DS, Marchió C, Jones RL, Savage K, Smith IE, Dowsett M, et al. Triple negative breast cancer: molecular profiling and prognostic impact in adjuvant anthracycline-treated patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;111(1):27-44.
4. Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RG. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. *Clin Epidemiol*. 2019;11:543-61.
5. 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(19):10869-74.
6. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011;121(7):2750-67.
7. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, Estrada MV, Johnson KN, Shyr Y, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157368.
8. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, Covington KR, Contreras A, Fuqua SA, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(7):1688-98.
9. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(2): Cd005002.
10. Wolff AC, Davidson NE. Preoperative Therapy in Breast Cancer: Lessons from the Treatment of Locally Advanced Disease. *The Oncologist*. 2002;7(3):239-45.
11. Bartsch R, de Azambuja E. I-SPY 2: optimising cancer drug development in the 21st century. *ESMO Open*. 2016;1(5): e000113.
12. Das S, Lo AW. Re-inventing drug development: A case study of the I-SPY 2 breast cancer clinical trials program. *Contemp Clin Trials*. 2017; 62:168-74.
13. Garufi G, Palazzo A, Paris I, Orlandi A, Cassano A, Tortora G, et al. Neoadjuvant therapy for triple-negative breast cancer: potential predictive biomarkers of activity and efficacy of platinum chemotherapy, PARP- and immune-checkpoint-inhibitors. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2020;21(6):687-99.

14. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72.
15. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1275-81.
16. Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M, et al. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. *J Clin Oncol*. 2017;35(10):1049-60.
17. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796-804.
18. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*. 2007;13(8):2329-34.
19. Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into Molecular Classifications of Triple-Negative Breast Cancer: Improving Patient Selection for Treatment. *Cancer Discov*. 2019;9(2):176-98.
20. Perou CM. Molecular Stratification of Triple-Negative Breast Cancers. *The Oncologist*. 2010;15(S5):39-48.
21. Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, Zhang Y, Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F, et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res*. 2013;19(19):5533-40.
22. Karaayvaz M, Cristea S, Gillespie SM, Patel AP, Mylvaganam R, Luo CC, et al. Unravelling subclonal heterogeneity and aggressive disease states in TNBC through single-cell RNA-seq. *Nat Commun*. 2018;9(1):3588.
23. Arun B, Bayraktar S, Liu DD, Gutierrez Barrera AM, Atchley D, Pusztai L, et al. Response to neoadjuvant systemic therapy for breast cancer in BRCA mutation carriers and noncarriers: a single-institution experience. *J Clin Oncol*. 2011;29(28):3739-46.
24. Jin J, Zhang W, Ji W, Yang F, Guan X. Predictive biomarkers for triple negative breast cancer treated with platinum-based chemotherapy. *Cancer Biol Ther*. 2017;18(6):369-78.
25. EBCTCG. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):27-39.
26. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33(1):13-21.
27. Alba E, Chacon JI, Lluch A, Anton A, Estevez L, Cirauqui B, et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006-03, multicenter study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;136(2):487-93.
28. Gluz O, Nitz U, Liedtke C, Christgen M, Grischke EM, Forstbauer H, et al. Comparison of Neoadjuvant Nab-Paclitaxel+Carboplatin vs Nab-Paclitaxel+Gemcitabine in Triple-Negative Breast Cancer: Randomized WSG-ADAPT-TN Trial Results. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(6):628-37.
29. Ando M, Yamauchi H, Aogi K, Shimizu S, Iwata H, Masuda N, et al. Randomized phase II study of weekly paclitaxel with and without carboplatin followed by cyclophosphamide/epirubicin/5-fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy for stage II/IIIA breast cancer without HER2 overexpression. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(2):401-9.
30. Zhang P, Yin Y, Mo H, Zhang B, Wang X, Li Q, et al. Better pathologic complete response and relapse-free survival after carboplatin plus paclitaxel compared with epirubicin plus paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced triple-negative breast cancer: a randomized phase 2 trial. *Oncotarget*. 2016;7(37):60647-56.

31. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(4):497-509.
32. Schneeweiss A, Möbus V, Tesch H, Hanusch C, Denkert C, Lübke K, et al. Intense dose-dense epirubicin, paclitaxel, cyclophosphamide versus weekly paclitaxel, liposomal doxorubicin (plus carboplatin in triple-negative breast cancer) for neoadjuvant treatment of high-risk early breast cancer (GeparOcto-GBG 84): A randomised phase III trial. *Eur J Cancer*. 2019; 106:181-92.
33. Sikov WM, Polley M-Y, Twohy E, Perou CM, Singh B, Berry DA, et al. CALGB (Alliance) 40603: Long-term outcomes (LTOs) after neoadjuvant chemotherapy (NACT) +/- carboplatin (Cb) and bevacizumab (Bev) in triple-negative breast cancer (TNBC). *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15_suppl):591-.
34. Hahnen E, Lederer B, Hauke J, Loibl S, Kröber S, Schneeweiss A, et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1378-85.
35. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Pondé NF, La Valle G, Del Mastro L, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1497-508.
36. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):747-56.
37. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018;24(5):628-37.
38. Garufi G, Palazzo A, Paris I, Orlandi A, Cassano A, Tortora G, et al. Neoadjuvant therapy for triple-negative breast cancer: potential predictive biomarkers of activity and efficacy of platinum chemotherapy, PARP- and immune-checkpoint-inhibitors. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(6):687-99.
39. Loibl S, Weber KE, Timms KM, Elkin EP, Hahnen E, Fasching PA, et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. *Ann Oncol*. 2018;29(12):2341-7.
40. Telli ML, McMillan A, Ford JM, Richardson AL, Silver DP, Isakoff SJ, et al. Abstract P3-07-12: Homologous recombination deficiency (HRD) as a predictive biomarker of response to neoadjuvant platinum-based therapy in patients with triple negative breast cancer (TNBC): A pooled analysis. *Cancer Research*. 2016;76(4 Supplement): P3-07-12.
41. McLornan DP, List A, Mufti GJ. Applying synthetic lethality for the selective targeting of cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(18):1725-35.
42. Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN, et al. Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*. 2010;376(9737):235-44.
43. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2018;379(8):753-63.
44. Diéras V, Han HS, Kaufman B, Wildiers H, Friedlander M, Ayoub JP, et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1269-82.
45. Rugo HS, Olopade OI, DeMichele A, Yau C, van 't Veer LJ, Buxton MB, et al. Adaptive Randomization of Veliparib-Carboplatin Treatment in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(1):23-34.

46. Fasching PA, Link T, Hauke J, Seither F, Jackisch C, Klare P, et al. Neoadjuvant paclitaxel/olaparib in comparison to paclitaxel/carboplatinum in patients with HER2-negative breast cancer and homologous recombination deficiency (GeparOLA study). *Ann Oncol.* 2021;32(1):49-57.
47. Litton JK, Scoggins ME, Hess KR, Adrada BE, Murthy RK, Damodaran S, et al. Neoadjuvant Talazoparib for Patients With Operable Breast Cancer With a Germline BRCA Pathogenic Variant. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):388-94.
48. Litton JK, Beck JT, Jones JM, Andersen J, Blum JL, Mina LA, et al. Neoadjuvant talazoparib in patients with germline BRCA1/2 (gBRCA1/2) mutation-positive, early HER2-negative breast cancer (BC): Results of a phase 2 study. *Journal of Clinical Oncology.* 2021;39(15_suppl):505.
49. Telli ML, Jensen KC, Vinayak S, Kurian AW, Lipson JA, Flaherty PJ, et al. Phase II Study of Gemcitabine, Carboplatin, and Iniparib As Neoadjuvant Therapy for Triple-Negative and BRCA1/2 Mutation–Associated Breast Cancer With Assessment of a Tumor-Based Measure of Genomic Instability: PrECOG 0105. *Journal of Clinical Oncology.* 2015;33(17):1895-901.
50. Mao Y, Qu Q, Chen X, Huang O, Wu J, Shen K. The Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(4): e0152500.
51. Dieci MV, Criscitiello C, Goubar A, Viale G, Conte P, Guarneri V, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Ann Oncol.* 2014;25(3):611-8.
52. Koboldt DC, Fulton RS, McLellan MD, Schmidt H, Kalicki-Veizer J, McMichael JF, et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61-70.
53. Winer EP, Lipatov O, Im SA, Goncalves A, Muñoz-Couselo E, Lee KS, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):499-511.
54. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2020;396(10265):1817-28.
55. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108-21.
56. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(9):810-21.
57. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. KEYNOTE-522: Phase III study of neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs. placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs. placebo for early-stage TNBC. *Ann Oncol.* 2021;32(9):1198-200.
58. Nanda R, Liu MC, Yau C, Shatsky R, Pusztai L, Wallace A, et al. Effect of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Complete Response in Women With Early-Stage Breast Cancer: An Analysis of the Ongoing Phase 2 Adaptively Randomized I-SPY2 Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(5):676-84.
59. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396(10257):1090-100.
60. Gianni L, Huang C-S, Egle D, Bermejo B, Zamagni C, Thill M, et al. Abstract GS3-04: Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple negative, early high-risk and locally advanced breast cancer. NeoTRIPaPDL1 Michelangelo randomized study. *Cancer Research.* 2020;80(4 Supplement):GS3-04.

61. Loibl S, Untch M, Burchardi N, Huober J, Sinn BV, Blohmer JU, et al. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1279-88.
62. Hyder T, Bhattacharya S, Gade K, Nasrazadani A, Brufsky AM. Approaching Neoadjuvant Therapy in the Management of Early-Stage Breast Cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2021; 13:199-211.
63. Hutchinson KE, Yost SE, Chang CW, Johnson RM, Carr AR, McAdam PR, et al. Comprehensive Profiling of Poor-Risk Paired Primary and Recurrent Triple-Negative Breast Cancers Reveals Immune Phenotype Shifts. *Clin Cancer Res.* 2020;26(3):657-68.
64. Kim SB, Dent R, Im SA, Espié M, Blau S, Tan AR, et al. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1360-72.

Index

A		E	
abemaciclib.....	32	EGFR.....	140
adjuvant.....	55	endocrine therapy.....	130
ado-trastuzumab emtansine.....	65	EndoPredict.....	55
Adriamycin.....	90	entrectinib.....	65
AKT1	57	epidermal growth factor receptor.....	134
Alpelisib.....	65	ERBB2.....	8
als 47		ErbB3.....	49
anastrozole.....	70	ER-negative.....	85
APOBEC.....	73	ESCAT.....	63
ARID1A	65	ESR1.....	130
Aromatase enzyme	30	estradiol	29
aromatase inhibitor.....	67	estrogen.....	130
ATM	57	estrogen receptor.....	133
		everolimus.....	37
B		Exemestane.....	21
basal-like.....	131	exome sequencing.....	51
BRCA	57	exomes.....	52
BRCA1	57		
BRCA1/2	59	F	
Breast Cancer Index.....	83	fam-trastuzumab deruxtecan-nxki.....	66
		FDA-Approved Therapies.....	65
C		FOXA1.....	93
Cancer Genome Atlas.....	47	FOXM1.....	53
capecitabine.....	46	fulvestrant.....	66
capiasertib.....	67		
carboplatin.....	12	G	
CBFB	57	GATA3.....	75
CDH1	57	gene copy number aberration (CNA).....	52
CDK4.....	22	gene expression.....	71
CDK4/6.....	22	Gene expression patterns.....	72
CDK4/6 inhibitors.....	94	gene expression profile.....	53
CDK6.....	140	Gene Expression Signature	55
CDKN1B	57	Genetic profile.....	53
cell-free tumor DNA.....	62	Genome.....	56
cfDNA.....	62	genomic mutations.....	56
CHEK2	57	genomic testing.....	56
chemotherapy.....	68	genomics.....	55
cisplatin.....	8	GPS2	57
clonal evolution.....	52		
CTCF	57	H	
cyclin.....	73	HER2.....	53
cyclin D1.....	50	HER2-Positive	58
Cytokeratins.....	53	histone deacetylase.....	53
		homologous recombination deficiency.....	59
D		hormonal therapy.....	55
deoxyribonucleic acid.....	8	hormone receptor.....	54
DNA53.....		HRD 59.....	
DNA methylation.....	52	HSP90.....	53
DNA Mutations.....	53	Human epidermal growth factor receptor.....	53
docetaxel.....	66		
doxorubicin.....	125	I	
Doxorubicin.....	125	IHC 53.....	
driver genes.....	56	immune checkpoint.....	59
driver genomic.....	56	immune markers.....	54
		Immunohistochemistry.....	53

Immunomodulatory.....	54
Immunotherapy	76
INPP4B	65
intrinsic subtype.....	53
ipatasertib.....	70

K

Ki-67	53
KMT2C	57

L

lapatinib	53, 65
Larotrectinib.....	65
lasofoxifene.....	70
letrozole.....	87
Liquid Biopsies	53, 62
Luminal A.....	53
Luminal A-like.....	53
Luminal androgen receptor.....	54
Luminal B	54
Luminal B-like	54

M

MammaPrint.....	55
MAP2K4	57
MAP3K1	57
MDM2	65
Mesenchymal-like.....	54
microarrays.....	51
microRNA.....	52
Microsatellite Instability	60
mRNA.....	99
MSI 60.....	
mTOR.....	53
mutation.....	51
MYB53.....	
MYC53.....	

N

NCOR1	57
neoadjuvant.....	56
Neoadjuvant Chemotherapy.....	73
neratinib.....	53
next generation sequencing.....	52
NF1 57.....	
NGS sequencing.....	62
Niraparib.....	69
Nitrogenous bases.....	69
NTRK fusion-positive.....	78
NTRK1	57
NTRK2	67
NTRK3	67
nuclear hormone receptors.....	51
nucleic acids.....	8

O

olaparib.....	68
Oncogene sequencing.....	67
OncokB	68
oncotype DX.....	74

P

p53.....	71
paclitaxel.....	70
PALB2.....	71
palbociclib.....	70
PAM50.....	73
PARP.....	68
PARP-1.....	144
Pembrolizumab.....	76
Pertuzumab.....	77
PI3K53.....	
PI3K/AKT/mTOR.....	53
PIK3CA.....	53
PIK3R1.....	53
Plasma testing	62
poly [ADP-ribose] polymerase 1.....	53
PR.....	53
Predictor Analysis of Microarray.....	50
Progesterone receptor.....	53
prognosis.....	55
proteomic profiling.....	52
PTEN	57
PTPRD	57
purine.....	9
pyrimidine.....	9

R

rapamycin.....	36
RB1 32.....	
reverse phase protein arrays.....	52
Ribociclib.....	22
ribonucleic acid.....	8
rna 17.....	
RPPA.....	52
RUNX1	57

S

Selective estrogen receptor modulators.....	53
Sequencing.....	24
SERM.....	84
SF3B1	57
somatic mutations.....	59
surrogate definition.....	53
synthetic lethality.....	68

T

talazoparib.....	65
tamoxifen.....	55
Targeted NGS sequencing.....	62
targeted therapy.....	58
taselisib.....	67
TBX3	57
TCGA.....	52
The Cancer Genome Atlas.....	57
TNBC.....	53
TNM staging.....	53
TP53	57
transcripts.....	54
Trastuzumab.....	65
Triple negative.....	53
Trk-A.....	67
Trk-B.....	67
Trk-C.....	67

tumor genomics 71

V

Vascular endothelial growth factor.....53

VEGF152

VEGFR.....53

W

whole-exome.....61

whole-exome sequencing51

ก

กรดดีออกซีไรโบนิวคลีอิก..... 8

กรดนิวคลีอิก..... 8

กรดไรโบนิวคลีอิก..... 53

ด

ดีเอ็นเอ..... 8

น

ไนโตรจีนัสเบส..... 9

บ

เบสคู่สม อาร์เอ็นเอ.....53

พ

พิวรีน ไพริมิดีน.....53