

แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมระยะแรกด้วย Systemic therapy

มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย

คณะอนุกรรมการผู้จัดทำ

- | | |
|-----------------------|-----------------|
| 1. นายแพทย์วิเชียร | ศรัมนันท์นิมิต |
| 2. แพทย์หญิงสาวตรี | เมافیกุลไพโรจน์ |
| 3. แพทย์หญิงรติยา | สิริสิงห์ |
| 4. แพทย์หญิงจารุวรรณ | เอกวัลลภ |
| 5. แพทย์หญิงเอี่ยมแสบ | สุขประเสริฐ |

แนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาโรคมะเร็งเต้านม

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับสองในหญิงไทยและเป็นสาเหตุการตายจากโรคมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับสามรองจากมะเร็งตับและมะเร็งปอด ด้วยวิทยาการและความรู้ในสมัยปัจจุบัน ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะแรกสามารถรักษาให้หายขาดได้ในจำนวนที่มากขึ้น ส่วนผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะแพร่กระจาย แม้จะไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ แต่การรักษาด้วยฮอร์โมนและยาเคมีบำบัดก็ให้ผลดีมาก สามารถบรรเทาอาการจากโรคลงได้ ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ ช่วยให้ มี คุณภาพชีวิตที่ดีและมีชีวิตรอดอยู่ได้นานกว่ากลุ่มที่รักษาตามอาการปัจจุบันมียาใหม่เข้ามาให้เลือกใช้หลายชนิดจำนวนมากมีราคาแพง มะเร็งวิทยาสมาคมฯ จึงได้เสนอแนวทางการรักษา เพื่อให้เกิดความคุ้มค่าในการรักษาสูงสุดเท่าที่พึงกระทำได้ในแนวทางนี้ ในการใช้ฮอร์โมนและยาเคมีบำบัดแพทย์ผู้รักษาควรมีความรู้เกี่ยวกับผลข้างเคียงของยาแต่ละชนิดตลอดจนการดูแลเมื่อมีผลข้างเคียงเกิดขึ้น การรักษามะเร็งเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย ควรได้รับการดูแลจากผู้เชี่ยวชาญแต่ละสาขาร่วมกัน ได้แก่ สาขาศัลยศาสตร์ สาขารังสีรักษา สาขาพยาธิวิทยา สาขารังวินิจฉัยและสาขาอายุรศาสตร์มะเร็ง

วัตถุประสงค์

เพื่อให้แพทย์ใช้เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้อย่างเหมาะสม มีคุณภาพและมีประสิทธิผล ลดความสิ้นเปลืองทรัพยากร การปฏิบัติตามแนวทางการรักษาควรเป็นไปโดยความสมัครใจของแพทย์ผู้รักษา และไม่จำเป็นต้องยึดแนวทางเวชปฏิบัตินี้เป็นแนวทางที่ตายตัวแนวทางเดียว แพทย์ผู้ดูแลอาจพิจารณาเลือกวิธี รักษาอื่น ๆ ได้ตามความเหมาะสมในคนไข้แต่ละราย

คุณภาพของหลักฐาน (Quality or strength of evidence)

ระดับ A หมายถึงหลักฐานที่ได้จาก systematic review ของ randomized controlled clinical trials ที่ดำเนินการอย่างเหมาะสมหรือหลักฐานที่ได้จาก randomized controlled clinical trials

ระดับ B หมายถึงหลักฐานที่ได้จาก systematic review ของ controlled clinical studies หรือหลักฐานที่ได้จาก controlled clinical studies เช่น non-randomized controlled trials, cohort studies, case-control studies, cross sectional studies ที่ดำเนินการอย่างเหมาะสม หรือจาก randomized controlled clinical trials ที่ดำเนินการไม่เหมาะสม

ระดับ C หมายถึงหลักฐานที่ได้จาก systematic review ของ descriptive studies

ระดับ D หมายถึงหลักฐานที่ได้จากความเห็นหรือฉันทามติ (consensus) ของผู้เชี่ยวชาญ เนื่องจากไม่มีหลักฐานจากผล งานการวิจัยทางคลินิกเกี่ยวกับเรื่องนั้นๆ

ระดับคำแนะนำ (Grade of recommendation)

1A ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับสูง คำแนะนำดังกล่าวสามารถนำไปใช้ให้กับผู้ป่วยส่วนมากในแทบทุกสถานการณ์

1B ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับสูง คำแนะนำดังกล่าวควรจะนำไปใช้กับผู้ป่วยส่วนมากได้

1C ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับปานกลาง คำแนะนำดังกล่าวจะนำไปใช้กับผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้

1D ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับต่ำ หากไม่จำเป็น ไม่ควรนำคำแนะนำดังกล่าวไปใช้

OA ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับปานกลาง ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมจะปฏิบัติตามคำแนะนำดังกล่าวหรือไม่ ขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นๆ

OB ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับปานกลาง หากไม่จำเป็นไม่ควรนำคำแนะนำดังกล่าวไปใช้

- OC ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับต่ำ หากไม่จำเป็นไม่ควรนำคำแนะนำดังกล่าวไปใช้
 OD ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับต่ำ หากไม่จำเป็นไม่ควรนำคำแนะนำดังกล่าวไปใช้

แนวทางการรักษาเสริมของมะเร็งเต้านมระยะแรกด้วยยาฮอร์โมนและ / หรือยาเคมีบำบัด (Adjuvant systemic therapy)

จุดประสงค์ของการรักษาเสริมของมะเร็งเต้านมระยะแรก คือการรักษาเพื่อเพิ่มอัตราการหายขาด เพิ่มระยะเวลาการปลอดโรค และระยะเวลาของการมีชีวิตอยู่ การรักษาเสริมของมะเร็งเต้านมระยะแรก คือการรักษาในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดเรียบร้อยแล้ว และไม่มีก้อนมะเร็งเหลือตกค้าง การใช้ยาต่าง ๆ เพื่อรักษาเสริมจึงจำเป็นต้องพิจารณาถึง ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับในอนาคต เปรียบเทียบกับผลข้างเคียงของยาที่จะเกิดขึ้น ปัจจุบันแนวโน้มของการรักษาเสริมของมะเร็งเต้านมจะพยายามเลือกการรักษาจำเพาะตามลักษณะของเนื้องอกและการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยแต่ละคนมากขึ้น จุดประสงค์เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงทั้งในระยะสั้นและระยะยาว ที่สำคัญมากในปัจจุบันคือการพิจารณาความสามารถในการตอบสนองต่อการรักษาทางฮอร์โมนในผู้ป่วยแต่ละคน (ร่วมกับยาเคมีบำบัด) ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การประเมินความสามารถในการตอบสนองต่อการรักษาทางฮอร์โมนในผู้ป่วยแต่ละราย (assessment of endocrine responsiveness)

กลุ่มผู้ป่วยแบ่งตามการตอบสนองทางฮอร์โมน	คำจำกัดความ	คำอธิบายเพิ่มเติม
Endocrine responsive	ผู้ป่วยที่มี ER และ PgR positive จากการรักษาทางฮอร์โมน	ผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นผู้ป่วยที่จะได้ประโยชน์สูงสุด และสามารถที่จะพิจารณาการรักษาทางฮอร์โมนเพียงอย่างเดียวเป็นการรักษาเสริมได้
Endocrine response uncertain	หมายถึงผู้ป่วยที่มีลักษณะเข้าได้กับกลุ่มใดกลุ่มหนึ่งต่อไปนี้ 1. ER + แต่ PgR - 2. low level of hormone receptor (<10% of cell positive) 3. ผู้ป่วยที่มี HER2 positive 4. ผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองจำนวนมาก >/= 4 ต่อมน	ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ประโยชน์จากการรักษาทางฮอร์โมนจริงแต่อาจได้ไม่เต็มที่ ดังนั้นการรักษาเสริมหลังผ่าตัดของผู้ป่วยในกลุ่มนี้อาจจะพิจารณาทั้งการรักษาทางเคมีบำบัดและการรักษาทางฮอร์โมน
Endocrine non-responsive	ผู้ป่วยที่มี ER และ PgR negative	ผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ได้รับประโยชน์จากการรักษาทางฮอร์โมน ควรใช้เคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวในการรักษาเสริม

*หมายเหตุ : ลักษณะของมะเร็งที่เป็น Hormone receptor positive คือต้องย้อมติดลักษณะ nuclear staining และมากกว่าร้อยละ 10 ของเซลล์มะเร็งทั้งหมดขึ้นไป

จากนั้นแบ่งผู้ป่วยเป็นสามกลุ่มตามความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 คำจำกัดความของความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำ

Risk category

- Low risk** ผู้ป่วยที่ไม่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง และมีคุณสมบัติครบทุกอย่างต่อไปนี้
1. pT \leq 2 cm และ
 2. Histology grade 1 tumor และ
 3. ไม่มี peritumoral vascular invasion และ
 4. HER 2 negative และ
 5. อายุ \geq 35 ปี
- Intermediate risk** 1. ผู้ป่วยที่ไม่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง แต่มีลักษณะอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้
1. pT > 2 cm หรือ
 2. Histology grade 2 -3 หรือ
 3. มี peritumoral vascular invasion หรือ
 4. HER 2 positive หรือ
 5. อายุ < 35 ปี
2. ผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง 1 - 3 ต่อมน้ำ และ HER 2 negative
- High risk** ผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง 1 - 3 ต่อมน้ำ และมี HER 2 positive หรือ ผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองมากกว่าหรือเท่ากับ 4 ต่อมน้ำ

หมายเหตุ : ผู้ป่วยที่เป็นความเสี่ยงปานกลาง (intermediate risk) ประกอบไปด้วยทั้งผู้ป่วยที่มีและไม่มีกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง สถานภาพการแสดงออกของยีน HER2 ต้องทำในห้องปฏิบัติการที่ผ่านการรับรองคุณภาพ โดยใช้นิยามมาตรฐานของทั้ง IHC และ FISH test

จากนั้นให้นำทั้งความสามารถในการตอบสนองต่อการรักษาทางฮอร์โมนและความเสี่ยงของผู้ป่วยในการกลับเป็นซ้ำมาพิจารณาวิธีการรักษาเสริมหลังผ่าตัด รายละเอียดดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ทางเลือกในการพิจารณาการรักษาเสริมหลังผ่าตัด

Risk category	Endocrine responsive	Endocrine response uncertain	Endocrine non-responsive
Low risk	ET	ET	Not applicable
	Nil ^a	Nil ^a	
Intermediate risk	ET alone or	CT then ET ^b	CT ^d
	CT then ET ^b	ET alone ^c	
High risk	CT then ET ^b	CT then ET ^b	CT

^aเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการรักษาทางฮอร์โมนอย่างใดอย่างหนึ่ง เช่น มีประวัติการอุดตันของหลอดเลือดสมอง หลอดเลือดหัวใจ เป็นต้น

^bมีข้อมูลแน่ชัดว่าการให้การรักษาทางฮอร์โมนด้วย tamoxifen ควรให้หลังจากที่รักษาทางเคมีบำบัดเสร็จแล้ว

^cการให้เฉพาะการรักษาทางฮอร์โมนอาจพิจารณาในผู้ป่วยที่สภาพร่างกายไม่เหมาะสมหรือเสี่ยงสูงต่อการเกิดผลข้างเคียงเนื่องจากยาเคมีบำบัด หรือในผู้ป่วยที่มีลักษณะแสดงชัดเจนว่าได้ประโยชน์เต็มที่จากการรักษาด้วยฮอร์โมน เช่น ผู้ป่วยที่มี strong ER positive หรือในผู้ป่วยที่ ER negative แต่ PgR positive

^dควรพิจารณาเมื่อขนาดของก้อนมะเร็ง \geq 1 ซม.

Abbreviations : CT = chemotherapy, ET = endocrine therapy, Nil = no further treatment

หมายเหตุ : การรักษาในอันดับแรกเป็นการรักษาที่แนะนำให้พิจารณาก่อน ส่วนการรักษาในอันดับที่สองเป็นทางเลือกในกรณีที่ไม่สามารถให้การรักษาที่แนะนำเป็นอันดับแรกได้

รายละเอียดในการให้การรักษาเสริมหลังผ่าตัดทั้งเคมีและฮอร์โมนตามความเสี่ยง ความสามารถในการตอบสนองทางฮอร์โมน และสถานะภาพของประจำเดือน ดังตารางที่ 4, 5 และ 6

ตารางที่ 4 รายละเอียดการรักษาเสริมในผู้ป่วย endocrine responsive

Risk group	Endocrine responsive	
	Pre-menopausal	Postmenopausal
Low risk	Tam or Nil ^a	Tam or Nil ^a AI ^b
Intermediate risk	CT then Tam ^c or Tam +/- OFS or OFS ^d	Tam or AI or CT then Tam ^c or CT then AI ^c
High risk	CT then Tam	CT then Tam or CT then AI

^{a,b}เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการรักษาทางฮอร์โมนด้วย tamoxifen

^cการใช้เคมีบำบัดเสริมในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจพิจารณาตามความสามารถในการตอบสนองต่อการรักษาทางฮอร์โมนในผู้ป่วยที่ความเสี่ยงไม่มากและตอบสนองดีมากต่อการรักษาทางฮอร์โมน เช่น มี high level of expression of hormonal receptor อาจพิจารณาเฉพาะการรักษาทางฮอร์โมนเพียงอย่างเดียวได้

^dการใช้ OFS ด้วย GnRH analog มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับยาเคมีบำบัดและอาจพิจารณาในผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้การรักษาทางฮอร์โมนด้วย tamoxifen ได้หรือผู้ป่วยไม่ต้องการ ในประเทศไทยวิธีที่แนะนำในการทำ OFS คือ การทำการผ่าตัดรังไข่ออกทั้งสองข้างหรือใช้รังสีรักษา

Abbreviation : Tam = tamoxifen, OFS = ovarian function suppression, CT = chemotherapy, AI = aromatase inhibitor

หมายเหตุ : การรักษาในอันดับแรกเป็นการรักษาที่แนะนำให้พิจารณาก่อน ส่วนการรักษาในอันดับที่สองเป็นทางเลือกในกรณีที่ไม่สามารถให้การรักษาที่แนะนำเป็นอันดับแรกได้

ตารางที่ 5 รายละเอียดการรักษาเสริมในผู้ป่วย endocrine response uncertain

Risk group	Endocrine response uncertain	
	Pre-menopausal	Postmenopausal
Low risk	Tam or Nil ^a	Tam or AI or Nil ^b
Intermediate risk	CT ^c then Tam ^d Tam +/- OFS	CT then AI or CT then Tam TAM or AI alone
High risk	CT ^c then Tam ^d	CT then AI or CT then Tam

(ดูตารางที่ 4)

^{a,b}เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการรักษาทางฮอร์โมนด้วย tamoxifen หรือยากกลุ่ม AI

^cการใช้เคมีบำบัดเสริมในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจพิจารณาตามความสามารถในการตอบสนองต่อการรักษาทางฮอร์โมนในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่แน่ใจในการตอบสนองทางฮอร์โมน การใช้เคมีบำบัดถือว่าการรักษาที่เหมาะสม

^dtamoxifen ควรให้หลังจากการรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัดจบสิ้นแล้ว

ตารางที่ 6 รายละเอียดการรักษาเสริมในผู้ป่วย endocrine non-responsive

Risk group	Endocrine non-responsive both pre-menopausal and post-menopausal
Low risk	Not applicable
Intermediate risk	CT ^a
High risk	CT

^a ควรพิจารณาเมื่อขนาดของก้อนมะเร็ง > 1 ซม.

1. การรักษาเสริมด้วยวิธีการทางฮอร์โมน (adjuvant hormonal therapy)

การเลือกใช้ฮอร์โมนในการรักษาเสริมสำหรับมะเร็งเต้านมนั้น ผู้ป่วยต้องมีการแสดงออกของตัวรับทางฮอร์โมนบนผิวเซลล์ได้แก่ estrogen receptor (ER) และ / หรือ progesterone receptor (PgR) เป็นผลบวก สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ทราบผล ER และ PgR อาจพิจารณาให้ฮอร์โมนเมื่อผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 50 ปี หรืออยู่ในวัยหมดประจำเดือน กรณีที่จะใช้ Aromatase inhibitor (AI) ควรต้องมี hormone receptors เป็นผลบวกเท่านั้น

การรักษาเสริมด้วยฮอร์โมน tamoxifen เป็นยาที่ใช้มายาวนานและมีข้อมูลมาก ส่วน Ovarian function suppression โดยการฉายรังสีรักษาหรือการผ่าตัดรังไข่หรือใช้ยาในกลุ่ม GnRH หรือ LHRH agonist (ในประเทศไทยแนะนำให้ใช้การผ่าตัดรังไข่หรือการฉายรังสีที่รังไข่ทั้งสองข้าง) เป็นวิธีการรักษาด้วยฮอร์โมนที่นำมาใช้ในผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือน ปัจจุบันมีข้อมูลมากขึ้น เกี่ยวกับ Aromatase inhibitors (AI) ในการรักษาเสริมด้วยฮอร์โมนในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกในวัยหมดประจำเดือน

1.1 Tamoxifen

1.1.1 ผู้ป่วยที่มี hormone receptor เป็นผลบวกหรือไม่ทราบผล hormone receptor พบว่าการให้ tamoxifen เป็นการรักษาเสริมนาน 5 ปี สามารถลด อัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคและอัตราการตายได้ 41% และ 34% ตามลำดับ⁽²⁾ จาก overview analysis ล่าสุดพบว่า tamoxifen สามารถลดอัตราเสี่ยงของการกลับมาของโรคที่ 15 ปี โดยมี absolute reduction 11.8% และลดอัตราเสี่ยงของการตายของโรคที่ 15 ปี โดยมี absolute reduction 9.2%⁽⁴⁴⁾ ประโยชน์ที่ได้รับจากการใช้ tamoxifen ไม่ขึ้นอยู่กับอายุหรือสถานภาพการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง จึงแนะนำให้ใช้เป็นการรักษาเสริม ในผู้ป่วยที่มี hormone receptor เป็นผลบวก โดยสามารถใช้ได้ทั้งผู้ป่วยก่อนและหลังหมดประจำเดือน

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

1.1.2 ผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือนและ hormone receptor เป็นผลลบ พบว่าการให้ tamoxifen ไม่มีประโยชน์ จากการ ศึกษาแบบ randomized controlled trials ในผู้ป่วย high risk และ node negative ซึ่งรักษาด้วย chemotherapy ± tamoxifen พบว่ากลุ่มที่ได้ tamoxifen มี 5-year disease-free survival ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ tamoxifen (83% vs 86%)⁽³⁾ จึงไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

1.1.3 ผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือนและ hormone receptor เป็นผลบวก พบว่าการให้ tamoxifen นาน 5 ปีในผู้ป่วยทั้ง node negative หรือ node positive สามารถเพิ่มอัตราการอยู่รอดที่ 10 ปี เท่ากับ 5.6% และ 10.9% ตามลำดับ⁽²⁾ จึงแนะนำให้ใช้ tamoxifen เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

1.1.4 ขนาดยา tamoxifen และระยะเวลาที่ใช้

ขนาดของยา tamoxifen ที่แนะนำให้ใช้คือขนาด 20 mg ต่อวัน⁽⁴⁾ จากผลการศึกษา ของ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) โดยวิธี meta-analysis และ National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14 พบว่าระยะเวลาที่เหมาะสมในการรักษาด้วย tamoxifen คือ 5 ปี^(5,6)

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพหลักฐาน: ระดับ A

1.1.5 การให้ฮอร์โมนร่วมกับเคมีบำบัด

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี hormone receptors เป็นบวก หลังจากที่ได้รับ adjuvant chemotherapy แล้ว ควรให้ tamoxifen รักษาเสริมด้วย^(7,8)

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพหลักฐาน: ระดับ A

1.2. Ovarian ablation

Ovarian ablation เป็นการรักษาด้วยฮอร์โมนอีกวิธีหนึ่งโดยการหยุดการทำงานของรังไข่ เพื่อลดระดับ estrogen ในร่างกายด้วยการผ่าตัดรังไข่หรือฉายรังสีที่รังไข่ หรือโดยการรักษาด้วยยา gonadotropin-releasing hormone (GnRH) หรือ luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) วิธีหลังนี้ เรียกว่า medical ovarian ablation

Ovarian ablation ได้ถูกนำมาใช้เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมวัยก่อนหมดประจำเดือน หรือผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี เนื่องจากการศึกษา randomized controlled trials ในผู้ป่วยหญิงอายุ > 50 ปี พบว่าการทำ ovarian ablation ไม่มีผลทำให้ recurrence free survival และ overall survival เพิ่มขึ้น⁽⁹⁾ ขณะที่การทำ ovarian ablation ในผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือน สามารถลดอัตราการตายได้ 6.3% หลังจากติดตามผู้ป่วยนาน 15 ปี⁽⁹⁾ ผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือนที่ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมด้วยอาจมีผลทางอ้อมไปยังยังการทำงานของรังไข่ แนวทางการใช้ ovarian ablation ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีดังนี้

1.2.1. ผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือนที่มี hormone receptors เป็นผลบวกและไม่ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมด้วย การทำ ovarian ablation สามารถลดอัตราการกลับมาของโรค 12.2% ที่ 10 ปี และ 13.3% ที่ 15 ปี และอัตราการตายลดลง 8.3% ที่ 10 ปี และ 10.4 % ที่ 15 ปี⁽¹⁰⁾ จาก overview analysis ปีค.ศ. 2000 พบว่ามี absolute reduction ของอัตราเสี่ยงของการกลับมาของโรคและการตายที่ 15 ปี เป็น 4.3% และ 3.2% ตามลำดับ⁽⁴⁴⁾ นอกจากนั้นยังมีการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาเสริมระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดด้วย cyclophosphamide / methotrexate / 5-FU (CMF) กับ ovarian ablation ในผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือนที่มี hormone receptors เป็นผลบวก พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีอัตราการอยู่รอดไม่แตกต่างกัน⁽¹¹⁾ การศึกษาในผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือน และกำลังจะหมดประจำเดือน (perimenopausal) โดยการให้การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด (CMF regimen) เปรียบเทียบกับ ovarian ablation ร่วมกับการให้ยา tamoxifen ก็พบว่า อัตราการอยู่รอดทั้ง disease-free และ overall survival ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน⁽¹²⁾

ดังนั้น จึงแนะนำให้ใช้ ovarian ablation อย่างเดียว หรือร่วมกับยา tamoxifen ในผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือนที่มี hormone receptors เป็นผลบวก และผู้ป่วยปฏิเสธการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพหลักฐาน: ระดับ A

1.2.2. ผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือนและได้รับยาเคมีบำบัดร่วมด้วยจากการศึกษาเปรียบเทียบ ผู้ป่วยสองกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัด **CMFP + surgical oophorectomy** พบว่ากลุ่มที่ได้ **oophorectomy** ร่วมด้วย ไม่ได้มี อัตราการอยู่รอดเพิ่มขึ้น⁽¹³⁾ จึงไม่แนะนำให้ใช้ **ovarian ablation** ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพหลักฐาน: ระดับ A

1.3 Aromatase inhibitors

ในปัจจุบันมีข้อมูลแบบสุ่มในการใช้ AI เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมวัยหมดประจำเดือนที่มีผล hormone receptor เป็นบวกอยู่ 5 การศึกษา คือ ATAC^(14,15,36), IES^(37,38), ABCSG/ARNO⁽³⁹⁾, ITA⁽⁴⁰⁾, MA17^(41,42) และ BIG-1-98⁽⁴³⁾ โดยสามารถแบ่งการศึกษาดังกล่าวออกตามรูปแบบของการใช้ AI ได้สามรูปแบบดังต่อไปนี้

1. Upfront AI คือการใช้ AI เป็นการรักษาเสริมตั้งแต่ต้นทดแทน tamoxifen มีสองการศึกษาสำคัญคือ ATAC trial และ BIG-1-98 trial ATAC trial เป็นการศึกษาแรกและมีการติดตามผลเป็นระยะเวลายาวนานที่สุด เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้อาastrozole เป็นเวลา 5 ปี กับ Tamoxifen 5 ปี เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมวัยหมดประจำเดือนที่มีผล hormone receptor เป็นบวก จากการติดตามโดยเฉลี่ยนาน 68 เดือน พบว่า กลุ่มที่ได้ anastrozole มี disease-free survival (DFS) และ time to recurrence ดีกว่ากลุ่มที่ได้ tamoxifen ตลอดจนอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเต้านมข้างตรงข้ามลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน ส่วน BIG-1-98 เป็นการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบระหว่างการใช้ tamoxifen เป็นเวลา 5 ปีกับการใช้ letrozole 5 ปี หรือ tamoxifen 2 ปี แล้วตามด้วย letrozole 3 ปี หรือ letrozole 2 ปี แล้วตามด้วย tamoxifen 3 ปี มีการรายงานผลการรักษาโดยเฉลี่ย 25.8 เดือนเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ letrozole ตั้งแต่เริ่มต้นกับกลุ่มที่ได้ tamoxifen ตั้งแต่เริ่มต้น (primary core analysis) พบว่ากลุ่มที่ได้ letrozole ตั้งแต่ต้น มี DFS ดีกว่ากลุ่มที่ได้ tamoxifen อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่ในแง่ของการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน^{(43) (36)}

2. Switching AI คือใช้ AI หลังจากที่ได้รับการรักษาเสริมด้วย tamoxifen แล้วเป็นเวลา 2-3 ปี ในกลุ่มนี้มีการศึกษาที่สำคัญ 4 การศึกษา IES trial เป็นการศึกษาที่มีผู้ป่วยในการศึกษามากที่สุดและติดตามผลยาวนานที่สุด ใช้ exemestane เป็น switching AI ส่วน ABCSG/ARNO และ ITA เป็นการศึกษาที่มีผู้ป่วยในการศึกษาน้อยกว่าและใช้ anastrozole เป็น switching AI โดยมีการติดตามโดยเฉลี่ย 37.4 เดือนใน IES trial 28 เดือน ใน ABCSG/ARNO trial และ 36 เดือนใน ITA trial พบว่า การใช้ sequential หรือ switching AI มี DFS ดีกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกการศึกษา ในแง่ของการรอดชีวิตนั้นในการศึกษา IES trial ที่รายงานล่าสุดพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ ER positive และ unknown การเปลี่ยนมาใช้ exemestane มีอัตราการรอดชีวิตที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนการศึกษาแบบ switching ที่ใช้ anastrozole หลังจากใช้ tamoxifen 2-3 ปี มีการศึกษาแบบ meta-analysis รวมการศึกษา ABCSG/ARNO และ ITA trial ทำให้จำนวนผู้ป่วยเพิ่มขึ้นเป็น 4000 คน พบว่าการใช้ switching AI ลดอัตราตายได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน⁽⁴⁴⁾

3. Extended adjuvant therapy คือใช้ tamoxifen ในระยะเวลามาตรฐานคือ 5 ปีจนครบก่อน หลังจากนั้นให้การรักษาต่อด้วย AI อีกเป็นเวลา 5 ปี ในกลุ่มนี้มีการศึกษาสำคัญคือ MA-17 trial ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบระหว่างการใช้ tamoxifen เป็นเวลา 5 ปีกับการใช้ tamoxifen 5 ปี แล้วตามด้วย letrozole 5 ปี จากการติดตามผลการรักษาโดยเฉลี่ย 2.5 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้ tamoxifen 5 ปีแล้วตามด้วย letrozole 5 ปี มี DFS ดีกว่ากลุ่มที่ได้ tamoxifen 5 ปีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่ในแง่ของการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน แต่จาก subgroup analysis พบว่ากลุ่มที่โรคกระจายไปต่อมน้ำเหลืองมีการรอดชีวิตเพิ่มมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^(41,42)

สมาคมมะเร็งแห่งสหรัฐอเมริกา (ASCO) ได้ออกข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ AI เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมวัยหมดประจำเดือนที่มีผล hormone receptor เป็นบวกซึ่งได้รายงานในปลายปี 2004 ข้อแนะนำคือ การรักษาเสริมที่ดีที่สุดในปัจจุบันในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมวัยหมดประจำเดือนที่มีผล hormone receptor เป็นบวกควรมีการใช้ AI ร่วมด้วยเนื่องจากช่วยลดการกลับมาของโรคและเริ่มมีข้อมูลสนับสนุนเรื่องการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้น สามารถใช้ AI

เป็นตัวเริ่มต้นแทนที่ tamoxifen ได้ในกรณีที่มีข้อห้ามในการใช้ tamoxifen หรือทนต่อ tamoxifen ไม่ได้ หรืออาจใช้ AI ในลักษณะ switching หรือ extended adjuvant therapy⁽¹⁶⁾

คำจำกัดความของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมวัยหมดประจำเดือนคือ 1. อายุ > 60 ปี 2. อายุ < 60 ปีและระดูหมดไปเองตามธรรมชาติ 1 ปีขึ้นไปโดยผู้ป่วยต้องไม่ได้รับเคมีบำบัด, tamoxifen หรือ GnRH analogue และระดับของ FSH, estradiol อยู่ในเกณฑ์วัยหมดประจำเดือน 3. มีประวัติผ่าตัดรังไข่ทั้งสองข้าง

1.3.1 แนะนำให้ใช้ AI เฉพาะในวัยหมดประจำเดือน ที่มีผล hormone receptor เป็นบวกเท่านั้น โดยอาจพิจารณาใช้ 1. แทน tamoxifen ตั้งแต่เริ่มแรกเป็นเวลา 5 ปี โดยเฉพาะในรายที่มีข้อห้ามหรือทนต่อ tamoxifen ไม่ได้ หรือ 2. อาจใช้ tamoxifen ก่อน 2-3 ปี แล้วตามด้วย AI 2-3 ปีจนครบ 5 ปี หรือ 3. ใช้ tamoxifen เป็นเวลา 5 ปีแล้วตามด้วย AI ต่ออีก 5 ปี โดยเฉพาะในกลุ่มเสี่ยงสูงที่โรคจะกลับมาได้แก่กลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1
คุณภาพหลักฐาน: ระดับ A

2. Adjuvant chemotherapy

การใช้ยาเคมีบำบัดในการรักษาเสริมหลังการผ่าตัด (adjuvant chemotherapy) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ระยะแรก พบว่ามีประโยชน์ในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิต และลดอัตราการตายจากมะเร็งเต้านม โดยไม่ขึ้นกับ ระยะของโรคว่า จะเป็นระยะ node negative หรือ node positive วัยของผู้ป่วยว่าจะเป็นผู้ก่อนหรือหลังหมดประจำเดือน และสถานภาพ ของ hormone receptors ในก้อนมะเร็งว่าเป็นผลบวกหรือผลลบ ข้อมูลดังกล่าวได้มาจาก meta-analysis โดย Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) ในปี ค.ศ. 2000⁽¹⁷⁾ ซึ่ง วิเคราะห์ข้อมูล ที่รวบรวมจากการศึกษาทั้งหมด 47 การศึกษาที่เปรียบเทียบแบบสุ่มตัวอย่างระหว่างการให้ combination chemotherapy และการไม่ให้ chemotherapy พบว่า adjuvant chemotherapy สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดเป็นซ้ำของมะเร็ง (reduction in annual odds of recurrence) = 23.5% และลดความเสี่ยงของการตายจากมะเร็ง (reduction in annual odds of death) = 15% ผู้หญิงอายุน้อยกว่า 50 ปี จะได้ประโยชน์มากกว่าผู้หญิงอายุ 50-69 ปี โดยมี absolute improvement ที่ 15 ปี ของ relapse-free survival 12% ในผู้หญิงที่อายุน้อยกว่า 50 ปี และ 4% ในผู้หญิงที่อายุ 50-69 ปี และมี absolute improvement ที่ 15 ปี ของ overall survival เป็น 10% และ 3% ในกลุ่มดังกล่าว ตามลำดับ⁽⁴⁴⁾ นอกจากนี้ meta-analysis ข้างต้น ยังมีข้อมูลจาก randomized controlled trials อีก 4 การศึกษา^(18,19,20,21) ซึ่งสนับสนุนว่าการให้ adjuvant chemotherapy เพิ่มอัตราการมีชีวิตรอดทั้ง disease-free survival และ overall survival ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก

2.1. แนะนำการให้ adjuvant chemotherapy ในส่วนใหญ่ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกภายหลังการผ่าตัด โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็น endocrine non-responsive ที่มีขนาด > 1 cm ไม่ว่าจะ เป็น intermediate หรือ high risk และในผู้ป่วย endocrine response uncertain ที่เป็น high risk ส่วนใน endocrine response uncertain ที่เป็นเพียง intermediate risk การใช้ adjuvant chemotherapy ควรพิจารณาตามความเหมาะสมโดยคำนึงถึงประโยชน์และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ส่วนผู้ป่วยที่เป็น endocrine responsive disease ควรใช้เคมีบำบัดในผู้ป่วย high risk ส่วนผู้ป่วย intermediate risk อาจพิจารณาเลือกใช้เป็นราย ๆ ไป

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1
คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี ข้อมูลของการรักษาด้วย adjuvant chemotherapy มีจำกัดที่จะสรุปได้ว่า การรักษาดังกล่าวมีประโยชน์ในการเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอด (overall survival)⁽¹⁷⁾ ผู้ป่วยกลุ่มนี้น่าจะได้รับประโยชน์จากการได้รับ adjuvant chemotherapy คล้ายคลึงกับในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 70 ปี อย่างไรก็ตาม ต้องคำนึงถึงผลข้างเคียง

จากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่ให้ในขนาดมาตรฐานที่แนะนำ⁽²⁰⁾ รวมทั้งภาวะหรือโรคอื่น ๆ นอกจากมะเร็งที่อาจเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตในผู้ป่วยในวัยนี้ร่วมด้วยในการพิจารณาการแนะนำการรักษาด้วย adjuvant chemotherapy

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ C

ชนิด ระยะเวลา และขนาดของยาเคมีบำบัด (regimen, duration and dosage of adjuvant chemotherapy)

ข้อมูลจาก meta-analysis โดย EBCTCG⁽¹⁷⁾ พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดโดยใช้ยาตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป เป็นจำนวน 4-6 ครั้ง หรือเป็นระยะเวลา 3-6 เดือนเพียงพอในแง่การเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก การเลือกให้ยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วยยากลุ่ม anthracyclines ได้แก่ doxorubicin, epirubicin สามารถเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาเคมีบำบัดที่ไม่มียากลุ่ม anthracyclines อยู่ด้วย โดย anthracycline-containing regimens สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดเป็นซ้ำ ของมะเร็ง (reduction in annual odds of recurrence) = 11% และลดความเสี่ยงของการตายจากมะเร็ง (reduction in annual odds of death) = 16% เมื่อเปรียบเทียบกับ nonanthracycline-containing regimens⁽¹⁷⁾ และได้ประโยชน์ทั้งผู้ป่วยที่อายุน้อยและอายุมากกว่า 50 ปี

การเพิ่มขนาดของยาเคมีบำบัดในขนาดที่สูงกว่าขนาดมาตรฐานทั้ง cyclophosphamide (ในขนาดที่มากกว่า 600 mg/m²/cycle)^(26,27) หรือ doxorubicin (ในขนาดที่มากกว่า 60 mg/m²/cycle)⁽²⁸⁾ ร่วมกับการใช้ granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) พบว่าไม่ช่วยเพิ่มทั้ง disease-free survival และ overall survival

2.2 ไม่แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดในขนาดที่สูงกว่าขนาดมาตรฐานในการให้ adjuvant chemotherapy

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

การให้ยาเคมีบำบัดในขนาดสูงร่วมกับการใช้ bone marrow transplantation หรือ stem cell support ใน adjuvant setting ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดเป็นซ้ำของมะเร็ง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีการกระจายของมะเร็งไปที่ axillary nodes ตั้งแต่ 10 nodes ขึ้นไป จากการศึกษารandomized controlled trials 3 การศึกษา^(29,30,31) พบว่าไม่ช่วยเพิ่มทั้ง disease-free survival และ overall survival มีเพียงหนึ่งการศึกษา⁽³²⁾ ซึ่งเป็น randomized controlled trial ที่ศึกษาในผู้ป่วยที่มีการกระจายของมะเร็งไปที่ axillary nodes ตั้งแต่ 4 nodes ขึ้นไป พบว่าไม่มีความแตกต่างของทั้ง relapse-free survival และ overall survival ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดในขนาดมาตรฐาน และในขนาดสูงร่วมกับการใช้ stem cell rescue แต่ใน planned subgroup analyses ในการศึกษาครั้งนี้ พบว่า การใช้ high-dose chemotherapy with stem cell rescue มีแนวโน้มที่จะช่วยเพิ่ม relapse-free survival ในผู้ป่วยที่มีการกระจายของมะเร็งไปที่ axillary nodes ตั้งแต่ 10 nodes ขึ้นไป (p = 0.05)

2.3 ไม่แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดในขนาดสูงร่วมกับการใช้ bone marrow transplantation หรือ stem cell support ในการให้ adjuvant chemotherapy

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

การใช้ยาเคมีบำบัดในกลุ่ม taxanes ได้แก่ paclitaxel, docetaxel ซึ่งเป็นยาเคมีบำบัดที่ได้ผลดีในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย สำหรับใน adjuvant setting ในปัจจุบันมีข้อมูลจากการศึกษาของ randomized controlled trials 8 การศึกษาที่ศึกษาถึงการให้ adjuvant taxanes เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง ดังนี้

1. การศึกษาของกลุ่ม Cancer And Leukemia Group B (CALGB 9344)⁽²⁸⁾ ที่รายงานข้อมูลหลังสุดว่า การให้ adjuvant paclitaxel x 4 cycles หลังจากที่ได้รับ AC regimen x 4 cycles เมื่อเทียบกับการให้ adjuvant AC regimen x 4 cycles มีผลช่วยเพิ่ม absolute benefit ของ disease-free survival และ overall survival ที่ 5 ปี เท่ากับ 5% และ 3% ตามลำดับ โดยมี 5-year disease-free survival เป็น 70% vs. 65% และ 5-year overall survival เป็น 80% vs. 77% และประโยชน์ที่ได้รับจากการให้ paclitaxel มีอยู่เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มี hormone receptors เป็นผลลบ และไม่ได้รับยา tamoxifen ร่วมด้วย

2. การศึกษาของกลุ่ม National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP B-28) ที่รายงาน ข้อมูลล่าสุด⁽³³⁾ หลังจากที่มีระยะเฉลี่ยที่ติดตามผู้ป่วย (median follow-up) ถึง 67 เดือน พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ adjuvant paclitaxel x 4 cycles ภายหลังจากที่ได้รับ AC regimen x 4 cycles เมื่อเทียบกับการให้ adjuvant AC regimen x 4 cycles มี 5-year disease-free survival ที่ดีกว่า (76% vs. 72%) แต่ยังไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแง่ของ overall survival (85% vs. 85%) ประโยชน์ที่ได้เกิดทั้งในกลุ่มที่มี ER เป็นผลบวก และ เป็นผลลบ

3. การศึกษาของกลุ่ม Breast Cancer International Research Group (BCIRG 001)⁽³⁴⁾ ที่เปรียบเทียบ ระหว่างการให้ docetaxel / doxorubicin / cyclophosphamide (TAC) x 6 cycles กับ 5-FU / doxorubicin / cyclophosphamide (FAC) x 6 cycles หลังจากที่มีระยะเฉลี่ยที่ติดตามผู้ป่วย (median follow-up) 55 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ TAC มี 5-year disease-free survival (75% vs. 68%) และ overall survival (87% vs. 81%) ที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลช่วยเพิ่ม absolute benefit ของ disease-free survival และ overall survival ที่ 5 ปี เท่ากับ 7% และ 6% ตามลำดับ และประโยชน์ที่ได้เกิดทั้งในกลุ่มที่มี ER เป็นผลบวก และ เป็นผลลบ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี node positive 1-3 nodes พบว่ามี disease-free และ overall survival ที่ดีกว่า แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างชัดเจนในผู้ป่วยที่มี node positive > 4 nodes นอกจากนี้ TAC regimen ยังมีผลข้างเคียงมากกว่า FAC ในด้าน febrile neutropenia ซึ่งสูงถึง 24.7% แม้ว่าจะมีการใช้ prophylactic antibiotic ในกลุ่มที่ได้รับ TAC regimen

4. การศึกษาของ PACS01⁽⁴⁷⁾ ที่เปรียบเทียบ ระหว่างการให้ 5-FU / Epirubicin 100 mg/m² / cyclo-phosphamide (FEC100) x 6 cycles กับ FEC100 x 3 cycles แล้วตามด้วย docetaxel x 3 cycles หลังจากที่มีระยะเฉลี่ยที่ติดตามผู้ป่วย (median follow-up) 59.7 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ FEC100 x 3 cycles แล้วตามด้วย docetaxel x 3 cycles มี 5-year disease-free survival (78.3% vs. 73.2%) และ overall survival (90.7% vs. 86.7%) ที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลช่วยเพิ่ม absolute benefit ของ disease-free survival และ overall survival ที่ 5 ปี เท่ากับ 5% และ 4% ตามลำดับ และประโยชน์ที่ได้เกิดเฉพาะในผู้หญิงอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป และในผู้ป่วยที่มี node positive 1-3 nodes โดยพบว่ามี disease-free survival ที่ดีกว่า แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างชัดเจนในผู้หญิงอายุน้อยกว่า 50 ปี และ ในผู้ป่วยที่มี node positive \geq 4 nodes

5. การศึกษาของกลุ่ม Cancer And Leukemia Group B (CALGB 9741)⁽³⁵⁾ เป็นการศึกษา ถึงการให้ยาเคมีบำบัดในลักษณะที่เพิ่ม dose density โดยให้ยาในระยะเวลาที่สั้นกว่า คือ ทุก 2 สัปดาห์ ร่วมกับการใช้ granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกระจายไปยัง ต่อม้ำเหลือง เปรียบเทียบกับการให้ยาในระยะเวลาห่างมาตรฐาน คือ ทุก 3 สัปดาห์ จากการศึกษาดังกล่าวพบว่า ที่ระยะ เฉลี่ยของการติดตามผู้ป่วย (median follow-up) ที่ 3 ปี ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดทุก 2 สัปดาห์ มี 4-year disease-free survival (82% vs. 75%) และ overall survival (92% vs. 90%) ที่ดีกว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดทุก 3 สัปดาห์ (risk ratio = 0.74 และ 0.69 ตามลำดับ) รายงานล่าสุดจากการติดตามผล 6.5 ปี พบว่า dose-dense treatment มี DFS เพิ่มขึ้น (HR = 0.75; p=0.012) และมี OS เพิ่มขึ้น แต่ความแตกต่างน้อยลงมากเมื่อเทียบกับรายงานครั้งแรก (HR=0.85; p=0.049)⁽⁵⁶⁾ และการใช้ยาสูตรนี้ต้อง คำนึงถึงค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นอย่างมากจากการใช้ G-CSF ร่วมด้วยในการที่จะแนะนำการรักษาในผู้ป่วยแต่ละราย

6. การศึกษาของกลุ่ม US Oncology⁽⁴⁸⁾ ที่เปรียบเทียบระหว่างการให้ docetaxel / cyclophosphamide (TC) x 4 cycles กับ doxorubicin / cyclophosphamide (AC) x 4 cycles ในผู้ป่วย 1016 ราย หลังจากที่มีระยะเฉลี่ยที่ติดตามผู้ป่วย (median follow-up) 66 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ TC มี 5-year disease-free survival ดีกว่า AC (86% vs. 80%; HR= 0.67; p=0.015) แต่ overall survival ไม่แตกต่างกัน (90% vs. 87%; HR= 0.76; p=0.13)

7. การศึกษา E2197⁽⁴⁹⁾ ที่เปรียบเทียบระหว่างการให้ doxorubicin/docetaxel (AT) x 4 cycles กับ doxorubicin / cyclophosphamide (AC) x 4 cycles หลังจากที่มีระยะเฉลี่ยที่ติดตามผู้ป่วย (median follow-up) 53 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ AT หรือ AC มี 4-year disease-free survival (87% vs. 87%) และ overall survival ไม่แตกต่างกัน

8. การศึกษา BIG 2-98⁽⁵⁰⁾ ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง เปรียบเทียบการรักษา 4 กลุ่ม โดยสามารถแบ่งออกได้เป็นสองกลุ่มใหญ่คือกลุ่มที่มีและไม่มี docetaxel และยังสามารถแบ่งกลุ่มย่อยของการให้ docetaxel เป็นแบบให้พร้อมกับ anthracyclines และแบบ sequential หลังจากติดตามผู้ป่วย 62 เดือน พบว่าโดยรวมกลุ่มที่ได้ยา docetaxel มีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ดีกว่าแต่ไม่ถึงระดับมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อเปรียบเทียบเฉพาะการให้ docetaxel แบบ sequential (A x 3 then T x 3 then CMF x 3) จะมี DFS ดีกว่ากลุ่มที่ได้เฉพาะ anthracyclines (A x 4 then CMF x 4) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ HR = 0.79 และการให้ docetaxel แบบ sequential ดีกว่าการให้แบบ combination อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน แต่อย่างไรก็ตามการใช้ docetaxel เสริมไม่ก่อให้เกิดความแตกต่างทางด้าน overall survival ไม่ว่าจะเปรียบเทียบแบบใดก็ตาม

การศึกษาโดยกลุ่ม CALGB และ US intergroup⁽⁵¹⁾ ที่ทำการรวบรวมการศึกษา 3 การศึกษาใหญ่ที่ทำในช่วงเวลา 20 ปีที่ผ่านมาของการรักษาด้วยเคมีเสริมหลังผ่าตัด การศึกษา CALGB 8541 เปรียบเทียบการใช้ dose doxorubicin ในระดับ low, intermediate, high การศึกษา CALGB 9344 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้และไม่ได้ใช้ยา taxanes การศึกษา CALGB 9741 เปรียบเทียบระหว่างการใช้ยา taxanes แบบธรรมดาทุกสามสัปดาห์กับแบบ dose dense ทุกสองสัปดาห์ เมื่อพิจารณา subgroup ตามการแสดงออกหรือไม่แสดงออกของ ER พบว่าการใช้ doxorubicin ที่สูงกว่าขนาดมาตรฐาน หรือการเพิ่มการใช้ taxanes เข้าไปในแง่การรักษาเสริม หรือการใช้แบบ dose dense จะให้ประโยชน์ที่เพิ่มขึ้นในแง่ DFS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะในผู้ป่วยที่มี ER negative เท่านั้น แต่ในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ ER ไม่พบว่าจะได้ประโยชน์เพิ่มขึ้น

ในแง่การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาสองตัวในกลุ่ม taxanes คือ paclitaxel และ docetaxel มีการศึกษา E1199⁽⁵²⁾ ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการกระจายของโรคไปยังต่อมน้ำเหลือง หลังจากที่ได้รับ AC x 4 cycles ผู้ป่วยจะถูกสุ่มให้ได้รับหนึ่งใน 4 อย่างต่อไปนี้คือ paclitaxel 175 mg/m² q 3 week จำนวน 4 cycles หรือ paclitaxel 80 mg/m² weekly x 12 weeks หรือ docetaxel 100 mg/m² q 3 week จำนวน 4 cycles หรือ docetaxel 30 mg/m² weekly x 12 weeks หลังจากติดตามการรักษาเป็นเวลา 4 ปี ไม่พบว่ามีผลแตกต่างกันทั้งในแง่ DFS และ OS ในทุกกลุ่มการรักษา

2.4.1 ไม่สามารถแนะนำให้ใช้ taxane เป็นมาตรฐานในการให้ adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองทุกราย แต่อาจพิจารณาในผู้ป่วยที่เป็น endocrine non-responsive high risk และ endocrine response uncertain โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่ย้อมติด HER 2

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 0

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

2.4.2 ไม่แนะนำให้ใช้ taxane เป็น adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ไม่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลสนับสนุน

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

2.4.3 ไม่สามารถแนะนำการให้ **adjuvant chemotherapy** ในลักษณะที่เพิ่ม **dose density** เป็นมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 0

คุณภาพหลักฐาน: ระดับ A

2.5 ยาเคมีบำบัดที่ถือเป็นมาตรฐานของ **adjuvant chemotherapy** ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ แรก

2.5.1 cyclophosphamide/methotrexate/5-fluorouracil x 6 cycles (CMF, preferably oral regimen)⁽²²⁾

cyclophosphamide	100 mg/m ² /day PO day 1-14 q 28 days
methotrexate	40 mg/m ² IV day 1 and day 8 q 28 days
5-fluorouracil	600 mg/m ² IV day 1 and day 8 q 28 days

2.5.2 doxorubicin / cyclophosphamide x 4 cycles (AC)⁽²³⁾

doxorubicin	60 mg/m ² IV day 1 q 21 days
cyclophosphamide	600 mg/m ² IV day 1 q 21 days

2.5.3 cyclophosphamide / doxorubicin / 5-fluorouracil x 6 cycles (CAF)⁽²⁴⁾

cyclophosphamide	500 mg/m ² IV day 1 q 21 days
doxorubicin	50 mg/m ² IV day 1 q 21 days
5-fluorouracil	500 mg/m ² IV day 1 q 21 days

2.5.4 cyclophosphamide / epirubicin / 5-fluorouracil x 6 cycles (CEF)⁽²⁵⁾

cyclophosphamide	75 mg/m ² /day PO day 1-14 q 28 days
epirubicin	60 mg/m ² IV day 1 and day 8 q 28 days
5-fluorouracil	500 mg/m ² IV day 1 and day 8 q 28 days

2.5.5 5-fluorouracil / epirubicin / cyclophosphamide / x 6 cycles (FEC100)⁽⁴⁵⁾

5-fluorouracil	500 mg/m ² IV day 1 q 21 days
epirubicin	100 mg/m ² IV day 1 q 21 days
cyclophosphamide	500 mg/m ² IV day 1 q 21 days

2.5.6 doxorubicin / cyclophosphamide x 4 cycles (AC) followed by paclitaxel x 4 cycles⁽²⁸⁾

doxorubicin	60 mg/m ² IV day 1 q 21 days
cyclophosphamide	600 mg/m ² IV day 1 q 21 days
Then paclitaxel	175 mg/m ² IV day 1 q 21 days

2.5.7 doxorubicin / cyclophosphamide x 4 cycles (AC) followed by paclitaxel weekly x 12 weeks

doxorubicin	60 mg/m ² IV day 1 q 21 days
cyclophosphamide	600 mg/m ² IV day 1 q 21 days
Then paclitaxel	80 mg/m ² IV day 1 weekly q 12 weeks

2.5.8 doxorubicin / cyclophosphamide x 4 cycles (AC) followed by docetaxel x 4 cycles⁽²⁸⁾

doxorubicin	60 mg/m ² IV day 1 q 21 days
cyclophosphamide	600 mg/m ² IV day 1 q 21 days
Then docetaxel	100 mg/m ² IV day 1 q 21 days

- 2.5.9 doxorubicin / cyclophosphamide x 4 cycles (AC) followed by docetaxel weekly x 12 weeks⁽²⁸⁾
- | | |
|------------------|---|
| doxorubicin | 60 mg/m ² IV day 1 q 21 days |
| cyclophosphamide | 600 mg/m ² IV day 1 q 21 days |
| Then docetaxel | 30 mg/m ² IV day 1 weekly x 12 weeks |
- 2.5.10 docetaxel / doxorubicin / cyclophosphamide / x 6 cycles (TAC)⁽³⁴⁾
- | | |
|------------------|--|
| docetaxel | 75 mg/m ² IV day 1 q 21 days |
| doxorubicin | 50 mg/m ² IV day 1 q 21 days |
| cyclophosphamide | 500 mg/m ² IV day 1 q 21 days |
- i. 5-fluorouracil / epirubicin / cyclophosphamide x 3 cycles (FEC100) followed by docetaxel x 3 cycles (46)
- | | |
|------------------|--|
| 5-fluorouracil | 500 mg/m ² IV day 1 q 21 days |
| epirubicin | 100 mg/m ² IV day 1 q 21 days |
| cyclophosphamide | 500 mg/m ² IV day 1 q 21 days |
| Then Docetaxel | 100 mg/m ² IV day 1 q 21 days |

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1
 คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

3. Adjuvant Trastuzumab

ในปัจจุบันมีการศึกษาใหญ่ 4 การศึกษาเปรียบเทียบการใช้ trastuzumab เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งระยะเริ่มต้นที่มี HER2 เป็นผลบวก และทุกการศึกษามีรายงานเบื้องต้นแล้วว่าการใช้ trastuzumab นั้นมีประโยชน์จริงในด้านลดการเป็นซ้ำ ส่วนการลดอัตราการเสียชีวิตมี 3 การศึกษาที่รายงานผลว่าการใช้ trastuzumab มีประโยชน์ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนอีกหนึ่งการศึกษายังไม่มีรายงาน รายละเอียดมีดังต่อไปนี้

1. การรวมข้อมูลของ 2 การศึกษาเข้าด้วยกัน ได้แก่ NSABP B-31 และ NCCTG N9831⁽⁵³⁾ จากการติดตามผลการรักษาโดยเฉลี่ย 2 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้เคมีบำบัดและ trastuzumab เป็นเวลา 1 ปี มี 4-year disease-free survival ดีกว่ากลุ่มที่ได้เคมีบำบัดอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (85% กับ 67% ตามลำดับ) และได้ประโยชน์ในแง่ลดอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน (91% กับ 87%) และประโยชน์ที่ได้ไม่ขึ้นกับอายุการแสดงออกของ hormonal receptor และการกระจายหรือไม่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง

2. การศึกษาของ HERA^(54, 57) รายงานล่าสุดจากการติดตามผลการรักษาโดยเฉลี่ย 2 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้เคมีบำบัดแล้วตามด้วย trastuzumab เป็นเวลา 1 ปี มี 3-year disease-free survival ดีกว่ากลุ่มที่ได้เคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (80.6% กับ 74.3% ตามลำดับ) และมี 3-year overall survival ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (92.4% กับ 89.7% ตามลำดับ)

3. การศึกษา BCIRG 006⁽⁵⁵⁾ พบว่ากลุ่มที่ได้ trastuzumab เป็นการรักษาเสริม ไม่ว่าจะใช้ร่วมกับสูตรยาที่มีหรือไม่มี anthracyclines เป็นส่วนประกอบ รายงานหลังติดตามผลการรักษา 23 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้ trastuzumab มี DFS ที่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ยังไม่มียารายงานผลในด้าน overall survival

โดยสรุปการใช้ trastuzumab เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกที่มี HER2 positive พบว่ายังคงให้อัตรารอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญ และมีข้อมูลชัดเจนขึ้นในแง่การลด

อัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอย่างน้อยสองการศึกษา แต่อย่างไรก็ตามยังมีบางจุดที่ยังไม่มีคำตอบที่ชัดเจนเช่นระยะเวลาที่เหมาะสมในการให้ trastuzumab ระหว่าง 1 หรือ 2 ปี การให้ยา trastuzumab ร่วมกับยากู้ม taxanes หรือใช้หลังจากรักษาด้วยเคมีบำบัดจบสิ้นแล้ว และการรักษาด้วย trastuzumab มีผลข้างเคียงต่อหัวใจเพิ่มมากขึ้น จึงต้องมีความพร้อม

3.1 ไม่สามารถแนะนำให้ใช้ trastuzumab ในการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นที่มี HER 2 เป็นผลบวก เนื่องจากระยะเวลาในการติดตามการรักษายังไม่นานพอ

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 0

คุณภาพหลักฐาน: ระดับ A

References

1. Goldhirsch A, Glick J, Gelber R, et al. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Treatment of Early Breast Cancer 2005. Ann Oncol 2005 (September 7).
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365: 1687-1717.
3. Hutchins L, Green S, Ravdin P, et al. CMF versus CAF +/- tamoxifen in high-risk node negative breast cancer patients and a natural history follow-up study in low-risk node-negative patients: update of tamoxifen results. Breast Cancer Res Treat 1999; 57(1): 25.
4. Bratherton C, Brown C, Buchanan R et al. A comparison of two doses tamoxifen (Nolvadex) in postmenopausal women with advanced breast cancer: 10mg bd versus 20mg bd. Br J Cancer 1984; 50: 199-205.
5. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al.: Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. J Natl Cancer Inst 1996; 88(21): 1529-1542.
6. Swain SM. Tamoxifen: the long and short of it. J Natl Cancer Inst 1996; 88(21): 1510-1512.
7. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 979-89.
8. Matti S. Aapro. Adjuvant therapy of primary breast cancer: A review of key findings from the 7th international conference, St Gallen, February 2001. The Oncologist 2001; 6: 376-385.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. Lancet 1996; 348(9036): 1189-1196.
10. Pritchard K. Best type of endocrine treatments. The Breast 2001; 10(Suppl 1): S9.
11. Scottish Cancer Trials Breast Group and ICRF Breast Unit, Guy's Hospital, London. Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma: the Scottish trial. Lancet 1993; 341(8856): 1293-1298.
12. Boccardo F, Rubagotti A, Amorosa D, et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. J Clin Oncol 2000; 18(14): 2718-2727.

13. Ludwig Breast Cancer Study Group: Chemotherapy with or without oophorectomy in high-risk premenopausal patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3(8): 1059-1067.
14. The ATAC Trialists' Group. Arimidex, tamoxifen alone or in combination: Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002; 359(9324): 2131-2139.
15. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al. anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003;98:1802-1810.
16. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005;23:1-11.
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.
18. Fisher B, Redmond C, Legault-Poisson S, et al. Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumors responsive to tamoxifen: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-16. *J Clin Oncol* 1990; 8(6):1005-1018.
19. Mansour EG, Gray R, Shatila AH, et al. Survival advantage of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer: ten-year analysis-an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998; 16(11):3486-3492.
20. Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: eight-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996; 14(7): 1982-1992.
21. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(22): 1673-1682.
22. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995; 332(14): 901-906.
23. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results of the NSABP B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8(9): 1483-1496.
24. Hutchins L, Green S, Ravdin P, et al. CMF versus CAF with and without tamoxifen in high-risk node-negative breast cancer patients and a natural history follow-up study in low-risk node-negative patients: first results of intergroup trial INT 0102. *Proc ASCO* 1998; 17: 1a(abstr 2).
25. Levine MN, Bramwell VH, et al. for the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16(8): 2651-2658.

26. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol* 1997; 15(5): 1858-1869.
27. Fisher B, Anderson S, DeCillis A, et al. Further evaluation of intensified and increased total dose of cyclophosphamide for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-25. *J Clin Oncol* 1999; 17(11): 3374-3388.
28. Henderson IC, Berry D, Demetri G, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(6): 976-983.
29. Peters W, Rosner G, Vredenburg, et al. A prospective, randomized comparison of two doses of combination alkylating agents (AA) as consolidation after CAF in high-risk primary breast cancer involving ten or more axillary lymph nodes: preliminary results of CALGB 9082 /SWOG 9114/NCIC MA-13. *Proc ASCO* 1999; 18: 1a(abstr 2).
30. Bergh J, Wiklund T, Elikstein B, et al. Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356(9239): 1384-1391.
31. Tallman M, Gray R, Robert N, et al. Conventional adjuvant chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(1): 17-26.
32. Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex L, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(1): 7-16.
33. Mamounas E, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005;23:3686-96.
34. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302-13.
35. Citron M, Berry D, Cirrincione C, et al. Randomized trial of does-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of intergroup trial C9741 / Cancer and Leukemia Group B trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21(8): 1431-1439.
36. Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years. adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365:60-62.
37. Coombes RC, Hall E, Gibson L, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Eng J Med* 2004;350:1081-92
38. Coombes RC, Parisdaen M, Jassem C, et al. First mature analysis of the Intergroup Exemestane Study. *Proc Am Soc Clin Onc* 2006.
39. Jakesz R, Kaufmann M, Gnant M, et al. Benefits of switching postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: comined results from 3,123 women enrolled in the ABCSG Trial8 and the ARNO95 Trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88 (Suppl 1):S7

40. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: Preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5138-47
41. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-1802
42. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Updated analysis of the NCIC CTG MA. 17 randomized placebo controlled trial of letrozole after five years of tamoxifen in postmenopausal women with early stage breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:87 (abstr 84)
43. Thurlimann B, Keshaviah A, Mouridsen HT et al. BIG 1-98: randomized double-blind phase III study to evaluate letrozole (L) vs. tamoxifen (T) as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptorpositive breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6S.
44. Jonat W, Gnant M, Boccardo F et al. Switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: a meta-analysis of the ARNO 95 trial, ABCSG Trial 8, and the ITA trial.
45. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717
46. The French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-years follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:602-11.
47. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88 (Suppl 1):S16 (abstr 27)
48. Jones SE, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, et al. Final analysis: TC (docetaxel/cyclophosphamide, 4 cycles) has a superior disease-free survival compared to standard AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in 1016 women with early breast cancer. In *SABCS 2005*; abstr 40.
49. Goldstein LJ, O'Neill A, Sparano J, et al. E2197: Phase III AT (doxorubicin/docetaxel) vs. AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7s (abstr 512)
50. Crown J, Francis P, Di Leo A, et al. Docetaxel given concurrently or sequentially to anthracyclines based adjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer. A comparison with non-taxane combination chemotherapy. First result of the BIG 2-98 trial at 5 years median follow-up. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; abstr 519.
51. Berry et al. Effects of chemotherapy on ER negative, node positive breast cancer; 20 year experience of CALGB and US Breast Intergroup. *SABCS 2004*. Abstr 29.
52. Sparano J, Martino S, Jones V, et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel of docetaxel given every 3 weeks of weekly in patients with axillary node positive or high risk node negative breast cancer: results of North American Breast cancer Intergroup Trial E1199. *SABCS 2005*; abstr 48.
53. Romond E, Perez E, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *N Eng J Med* 2005; 353: 1673-84.

54. Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER 2 positive breast cancer. *N Eng J Med* 2005; 353: 1659-72.
55. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin and trastuzumab in HER-2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *SABCS 2005* (abstr 1).
56. Hudis C, Berry D, Cirrincione C, et al. Five-year follow-up of INT C9741: dose-dense (DD) chemotherapy (CRx) is safe and effective. *SABCS 2005*; abstr 41
57. Smith IE. HERA trial update. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006. Late-breaking scientific session.

Neoadjuvant chemotherapy

Neoadjuvant chemotherapy หรือ preoperative chemotherapy เป็นวิธีการรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการให้การรักษาเฉพาะที่ด้วยการผ่าตัดหรือการใช้รังสีรักษา ในระยะเริ่มแรกได้มีการใช้ neoadjuvant chemotherapy ในการรักษามะเร็งเต้านมที่ลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced breast cancer) ซึ่งไม่สามารถผ่าตัดเอาก่อนมะเร็งออกได้⁽¹⁾ เพื่อให้ก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กลงจนสามารถผ่าตัดเอาก่อนมะเร็งออกได้ จากการที่พบว่ามะเร็งเต้านมมีการตอบสนองดีต่อยาเคมีบำบัด ได้นำไปสู่การรักษาด้วย neoadjuvant chemotherapy ในก้อนมะเร็งที่สามารถรักษาได้ด้วยการผ่าตัด (operable breast cancer) เพื่อช่วยในการรักษาด้วยการผ่าตัดแบบ breast conservation ได้⁽²⁾ การให้ neoadjuvant chemotherapy ยังมีข้อดีอื่น ๆ ดังนี้

- สามารถประเมินการตอบสนองของโรคต่อการรักษาได้ในระยะเวลาที่สั้นกว่าการให้ adjuvant chemotherapy
- สามารถประเมินหา molecular markers ที่ช่วยในการพยากรณ์การตอบสนองหรือการื้อยาของโรคมะเร็ง
- บอกรายการพยากรณ์ของโรคในระยะยาว โดยดูจากการตอบสนองต่อ neoadjuvant chemotherapy พบว่าการตรวจทางพยาธิวิทยาที่ไม่พบเซลล์มะเร็งในต่อมน้ำเหลืองที่ตัดออกมา จะสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ดีกว่าในกรณีที่พบเซลล์มะเร็งในต่อมน้ำเหลือง⁽³⁾

1.1. แนะนำการให้ neoadjuvant chemotherapy สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced breast cancer) ได้แก่ มะเร็งที่อยู่ในระยะ T4 หรือ N2, N3 หรือ T3 บางรายที่ต้องการรักษาด้วยการผ่าตัดแบบ breast conservation หรือยังผ่าตัดไม่ได้

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ B

ได้มีการศึกษาแบบ randomized controlled trials หลายการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็น operable breast cancer โดยเปรียบเทียบการรักษาโดยการให้ neoadjuvant chemotherapy ตามด้วยการผ่าตัด กับการรักษาด้วยการผ่าตัดก่อนให้ยาเคมีบำบัดเสริม (adjuvant chemotherapy)^(2,4-7) ได้ผลที่เหมือนกันว่า ไม่มีความแตกต่างในด้าน disease-free survival และ overall survival ตัวอย่างหนึ่งได้แก่ การศึกษาของกลุ่ม National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) trial B18 ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ 1-3 จำนวน 1,523 ราย โดยการให้ cyclophosphamide ร่วมกับ doxorubicin x 4 cycles โดยให้เป็นแบบ neoadjuvant และแบบ adjuvant⁽²⁾ พบว่า ไม่มีความแตกต่างในด้าน disease-free survival และ overall survival เมื่อมีระยะการติดตามผู้ป่วยเฉลี่ยที่ 5 ปี

1.2. แนะนำการให้ neoadjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่สามารถผ่าตัดได้ (operable breast cancer) และต้องการรักษาด้วยการผ่าตัดแบบ breast conservation ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องมีข้อบ่งชี้ว่าควรได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัด (adjuvant chemotherapy)⁽⁸⁾

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

ชนิด ระยะเวลา และขนาดของยาเคมีบำบัด (regimen, duration and dosage of neoadjuvant chemotherapy)

ได้มีการศึกษาถึงชนิดของยาที่ใช้ในการรักษาแบบ neoadjuvant chemotherapy ส่วนใหญ่เป็น anthracycline-based regimen การศึกษาในการให้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัดมะเร็งเต้านม พบว่า ยากลุ่ม anthracycline containing regimen มีประสิทธิภาพและได้ผลดีกว่ายากลุ่มที่ไม่มี anthracycline⁽⁹⁾ พบว่าอัตราการตอบสนองของมะเร็งเต้านมต่อ neoadjuvant chemotherapy ที่เป็นยากลุ่ม anthracycline-based regimen อยู่ในช่วงระหว่าง 60-70% และมีการตอบสนองอย่างสมบูรณ์เมื่อตรวจทางพยาธิวิทยา (pathologic complete response) ประมาณ 10-15%⁽¹⁰⁻¹²⁾

1.3 แนะนำให้ใช้ **anthracycline containing regimen (doxorubicin or epirubicin)** เป็นสูตรยามาตรฐานในการให้แบบ **neoadjuvant chemotherapy** โดยทั่วไปสามารถเลือกใช้สูตรยาที่เป็นมาตรฐานของ **adjuvant chemotherapy** ในผู้ป่วยมะเร็งระยะแรก โดยการให้ **neoadjuvant chemotherapy** จะให้ประมาณ 3-6 ครั้ง หรือจนมีการตอบสนองที่มากที่สุดที่สามารถจะทำการผ่าตัดได้

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

มีการศึกษาแบบ randomized controlled trials 2 การศึกษาที่เปรียบเทียบการให้ neoadjuvant chemotherapy ด้วย epirubicin-based regimen ในลักษณะที่เพิ่ม dose density โดยให้ยาในระหว่างที่สั้นกว่า คือ ทุก 2 สัปดาห์ ร่วมกับการใช้ granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) หรือ granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) กับการให้ยาในระหว่างมาตรฐาน คือ ทุก 3-4 สัปดาห์

ในผู้ป่วย locally advanced breast cancer^(13,14) พบว่า การเพิ่ม dose density ของยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ได้ช่วยเพิ่มอัตราการตอบสนองของโรค และไม่พบความแตกต่างในด้าน disease-free survival และ overall survival เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาในขนาดและระยะมาตรฐาน

1.4 ไม่สามารถแนะนำการให้ **neoadjuvant chemotherapy** ในลักษณะที่เพิ่ม **dose density** เป็นมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยที่เป็น **locally advanced breast cancer**

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

การใช้ยาเคมีบำบัดในกลุ่ม taxanes ได้แก่ paclitaxel, docetaxel ซึ่งเป็นยาเคมีบำบัดที่ได้ผลดีในการรักษา มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย และมีข้อมูลมากขึ้นในการใช้ในการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่การกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง ได้มีการศึกษาแบบ phase III randomized controlled trials โดยการใช้ taxanes ในการรักษาแบบ neoadjuvant chemotherapy ทั้งในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม โดยเปรียบเทียบกับการใช้ยามาตรฐานที่ไม่มี taxanes การศึกษาส่วนใหญ่จะรวมทั้งผู้ป่วยในกลุ่มที่เป็นมะเร็งที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ตั้งแต่แรก (locally advanced breast cancer) และกลุ่มที่เป็นมะเร็งที่สามารถผ่าตัดได้ (operable breast cancer) การศึกษาต่าง ๆ มีดังนี้

1. การศึกษาของกลุ่ม National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP B-27)⁽¹⁵⁾ เป็นการศึกษาเปรียบเทียบ neoadjuvant anthracycline regimen กับ anthracycline-taxane regimen ที่มีจำนวนผู้ป่วยมากที่สุด โดยมีผู้ป่วยทั้งสิ้น 2411 คนที่มีมะเร็งเต้านมระยะ T1c-T3N0 หรือ T1-T3N1 ได้รับการสุ่มการรักษาเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 ได้รับ neoadjuvant AC regimen x 4 cycles ตามด้วยการผ่าตัด, กลุ่มที่ 2 ได้รับ neoadjuvant AC x 4 cycles ต่อด้วย docetaxel x 4 cycles ตามด้วยการผ่าตัด และกลุ่มที่ 3 ได้รับ neoadjuvant AC x 4 cycles ตามด้วยการผ่าตัดและ adjuvant docetaxel x 4 cycles พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ 2 ที่ได้รับ neoadjuvant docetaxel มีอัตราการตอบสนองที่มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ (กลุ่มที่ 1 รวมกับกลุ่มที่ 3) ทั้งในด้าน clinical response rate (cRR, 91% vs 85%), clinical complete response rate (cCR, 64% vs 40%) และ pathological complete response in breast rate (pCR, 26% vs 14%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ไม่พบว่ามีผลแตกต่างในการผ่าตัดแบบ breast conservation ระหว่างกลุ่มที่ได้ neoadjuvant docetaxel เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ neoadjuvant AC (63% vs 62%) และไม่มีผลแตกต่างในด้าน **disease-free survival** และ **overall survival** ระหว่างกลุ่มที่ได้ neoadjuvant docetaxel กับกลุ่มที่ได้รับ neoadjuvant AC อย่างไรก็ตาม ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ neoadjuvant AC และมี partial response (cPR) การได้รับ neoadjuvant docetaxel หลังจากได้รับ AC มีผลช่วยเพิ่ม disease-free survival อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ neoadjuvant AC แต่เพียงอย่างเดียว (HR = 0.71, $p = 0.007$)

2. การศึกษาของ Aberdeen trial⁽¹⁶⁾ มีผู้ป่วย 162 คนทั้งที่มีมะเร็งเต้านมขนาด T > 3 cm และ T3-T4N2 ได้รับการรักษาด้วย neoadjuvant CVAP (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, prednisone) x 4 cycles ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อ CVAP ได้รับการสุ่มแบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มที่ 1 ได้รับยา CVAP ต่ออีก 4 cycles ส่วนกลุ่มที่ 2 ได้รับยา docetaxel x 4 cycles ผู้ป่วยที่ไม่มีการตอบสนองต่อ CVAP ได้รับการเปลี่ยนยาเป็น docetaxel x 4 cycles พบว่า อัตราการตอบสนองโดยรวมหลังจากได้รับ CVAP x 4 cycles = 66% (CR 14%, PR 52%) ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อ CVAP และได้ยา docetaxel พบว่า มีอัตราการตอบสนองที่สูงกว่า (85% vs 64%, p = 0.03), pathological complete response rate (pCR) ที่สูงกว่า (31% vs 15%, p = 0.06), 5-year disease-free survival และ 5-year overall survival ที่สูงกว่า (90% vs 72%, p = 0.04 และ 97% vs 78%, p = 0.04 ตามลำดับ) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CVAP ต่ออีก 4 cycles นอกจากนี้ ผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อ CVAP ยังมีการตอบสนองที่ดีต่อ docetaxel (overall response rate = 47%, CR 11%, PR 36%)

3. การศึกษาของกลุ่ม Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group (ACCOG)⁽¹⁷⁾ ศึกษาในผู้ป่วย 363 คนที่มีมะเร็งเต้านมขนาด T > 3 cm และ locally advanced cancer / inflammatory cancer โดยเปรียบเทียบการให้ neoadjuvant AC x 6 cycles กับ AD (doxorubicin, docetaxel) x 6 cycles พบว่าที่ระยะการติดตามผู้ป่วยที่ 32 เดือน ไม่มีความแตกต่างในด้าน overall response rate (61% vs 70%, p = 0.06) clinical complete response rate (cCR, 17% vs 20%, p = 0.42) pathological complete response rate in breast (pCR, 24% vs 21%, p = 0.61) อัตราการผ่าตัดแบบ breast conservation (20% vs 20%) และอัตราการกลับเป็นซ้ำ (relapse rate, 31% vs 25%) ในกลุ่มที่ได้รับ AC กับกลุ่มที่ได้รับ AD ตามลำดับ

4. การศึกษาของ MD Anderson Cancer Center⁽¹⁸⁾ ที่ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะที่ II-IIIa (38% node positive) 174 คน โดยเปรียบเทียบระหว่างการให้ neoadjuvant FAC x 4 cycles กับ neoadjuvant paclitaxel ในขนาด 250 mg/m² x 4 cycles ตามด้วยการผ่าตัดและ adjuvant FAC x 4 cycles พบว่า ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มที่อัตราการตอบสนองที่ใกล้เคียงกัน โดยกลุ่มที่ได้ FAC มี overall response rate 79% (CR 24%) เทียบกับกลุ่มที่ได้ paclitaxel มี overall response rate 80% (CR 26%) กลุ่มที่ได้ FAC มี pathological complete response rate ที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้ paclitaxel (16% vs 8%) 2-year disease-free survival คล้ายคลึงกันในทั้งสองกลุ่ม (FAC 89%, paclitaxel 94%)

1.5 บทบาทของ Taxane ใน neoadjuvant chemotherapy

1.5.1 ไม่แนะนำให้ใช้ taxane เป็นมาตรฐานในการให้ neoadjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทุกราย แต่อาจพิจารณาในผู้ป่วยที่มี locally advanced breast cancer และไม่ตอบสนองหรือตอบสนองไม่ดีต่อ neoadjuvant anthracycline-based regimen โดยแนะนำให้ใช้ taxane หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับ anthracycline

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

1.5.2 ไม่แนะนำให้ใช้ taxane ในลักษณะของ concomitant กับ anthracycline ในกรณีที่พิจารณาใช้ taxane เป็น neoadjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยที่เป็น locally advanced breast cancer

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

ในปัจจุบันมีการใช้ trastuzumab ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะแพร่กระจายที่มี HER-2/neu เป็นผลบวก ได้มีการศึกษาโดยการให้ neoadjuvant chemotherapy ร่วมกับ trastuzumab ในลักษณะของ phase II ซึ่งพบ

ว่ามี pathologic complete response (pCR) อยู่ในระหว่าง 12%-45%^(19,20) มีการศึกษาที่เป็น phase III โดยกลุ่ม MD Anderson Cancer Center⁽²¹⁾ เปรียบเทียบการให้ neoadjuvant chemotherapy อย่างเดียวซึ่งประกอบด้วย paclitaxel x 4 cycles ตามด้วย FEC x 4 cycles กับการให้ neoadjuvant trastuzumab ทุกสัปดาห์เป็นเวลา 24 สัปดาห์ ร่วมกับ chemotherapy สูตรดังกล่าวในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ II และ IIIA ที่มี HER-2/neu เป็นผลบวก พบว่า ต้องปิดการศึกษาก่อนครบกำหนดหลังจากที่มีผู้ป่วยในการวิจัย 42 คนจากที่วางแผนเดิม 164 คน เนื่องจากกลุ่มที่ได้ trastuzumab ร่วมด้วยได้ผลดีกว่าอย่างชัดเจนในด้านของ pCR ถึง 65% เมื่อเทียบกับ 26% ในกลุ่มที่ได้รับ chemotherapy อย่างเดียว ($p = 0.016$) ทั้งนี้ไม่พบความแตกต่างกันในด้าน breast conserving surgery และผลข้างเคียงด้านกล้ามเนื้อหัวใจ ในขณะที่มีผู้ป่วยจำนวนน้อยกว่าที่กำหนด อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลว่าการให้ neoadjuvant trastuzumab จะมีผลช่วยเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอด

1.6 ไม่แนะนำให้ใช้ neoadjuvant trastuzumab ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งที่ผ่าตัดได้ หรือ locally advanced breast cancer

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ B

การรักษาเต้านมด้วยฮอร์โมนมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ตรวจพบ hormone receptors ได้แก่ estrogen receptor (ER) และ / หรือ progesterone receptor (PgR) เป็นผลบวกในเซลล์มะเร็ง จากการศึกษาของ neoadjuvant chemotherapy หลายการศึกษาในการรักษาเต้านม พบว่า ผู้ป่วยที่มี ER เป็นผลบวกมีการตอบสนองโดยเฉพาะ pathologic complete response (pCR) ที่ต่ำกว่ากลุ่มที่มี ER เป็นผลลบ^(15,22) การศึกษาด้วยการใช้ยาฮอร์โมนในการรักษาแบบ neoadjuvant ในผู้ป่วยที่มี ER เป็นผลบวก พบว่าอัตราการตอบสนองแบบ pCR ค่อนข้างต่ำ โดยอยู่ในช่วงระหว่าง 0-2% สำหรับ tamoxifen⁽²³⁻²⁵⁾ และ 2-5% สำหรับยาในกลุ่ม aromatase inhibitors⁽²⁴⁻²⁶⁾ การศึกษาแบบ randomized phase III เปรียบเทียบการใช้ neoadjuvant endocrine therapy ด้วย tamoxifen versus aromatase inhibitors (anastrozole, letrozole, exemestane) ในผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือนที่มี ER เป็นผลบวก พบว่า ยาในกลุ่ม aromatase inhibitors ให้ผลการตอบสนองที่ดีกว่า และสามารถรักษาด้วยการผ่าตัดแบบ breast conservation ได้มากกว่า tamoxifen^(25,27-28)

1.7 ไม่แนะนำให้ใช้ยาฮอร์โมนเป็น neoadjuvant therapy สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมโดยทั่วไป แต่อาจพิจารณาให้ใช้ได้กับผู้สูงอายุ (> 70 ปี) ที่มีสภาพร่างกายไม่แข็งแรง หรือมีโรคอื่นร่วมด้วยที่ทำให้ไม่เหมาะสมต่อการรักษาด้วย neoadjuvant chemotherapy และผู้ป่วยต้องมีผล ER และ/หรือ PgR เป็นผลบวก

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ B

References

1. De Lena M, Zucali R, Viganotti G, et al. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1978;1:53-59.
2. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672-2685.
3. Kuerer HM, Newman LA, Smith TM, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:460-469.
4. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery : preliminary results of a randomized trial : S6. *Eur J Cancer* 1994;30:645-652.
5. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm : a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol* 1999;10:47-52.
6. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer. Result from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001;19:4224-4237.
7. Mauri D, Pavlidis N, Loannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188-194.
8. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an International Expert Panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: An update. *J Clin Oncol* 2006;24:1940-1949.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer for recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.
10. Smith IE, Walsh G, Jones A, et al. High complete remission rates with primary neoadjuvant infusional chemotherapy for large early breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:424-429.
11. Coconi G, di Blasio B, Bisagni G, et al. Neoadjuvant chemotherapy or chemotherapy and endocrine therapy in locally advanced breast carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1990;13:226-232.
12. Schwartz GF, Cantor RI, Biermann WA. Neoadjuvant chemotherapy before definitive treatment for stage III carcinoma of the breast. *Arch Surg* 1987;122:1430-1434.
13. Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M, et al. Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide + filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: An EORTC-NCIC-SIKK multicenter study. *J Clin Oncol* 2003;21:843-850.
14. Baldini E, Gardin G, Giannesi PG, et al. Accelerated versus standard cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil or cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil: a randomized phase III trial in locally advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2003;14:227-232.

15. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006;24:2019-2027.
16. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002;20:1456-1466.
17. Evans TRJ, Yellowless A, Foster E et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23:2988-2995.
18. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3412-3417.
19. Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin / cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II and III breast cancer: a pilot study. *J Clin Oncol* 2003;21:46-53.
20. Wenzel C, Hussian D, Bartsch R, et al. Preoperative therapy with epidoxorubicin and docetaxel plus trastuzumab in patients with primary breast cancer: a pilot study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:400-404.
21. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significant higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel and epirubicin chemotherapy: result of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3676-3685.
22. Gianni L, Baselga L, Eiermann W, et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin / paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:8715-8721.
23. Mauriac L, Debled M, Durand M, et al. Neoadjuvant tamoxifen for hormone-sensitive non-metastatic breast carcinomas in early postmenopausal women. *Ann Oncol* 2002;13:293-298.
24. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527-1532.
25. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine chemotherapy than tamoxifen in erbB-1 and / or erbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3808-3816.
26. Semiglazov VF, Ivanov VG, Ziltzova EK, et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal women with ER positive breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:519a.
27. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter, double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5108-5116.
28. Semiglazov VF, Kletsel AE, Semiglazov VV, et al. Exemestane versus tamoxifen as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER positive breast cancer (T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;24:530a.

4. ในการใช้ฮอร์โมนแต่ละชนิดจะเปลี่ยนแปลงชนิดใหม่ต่อเมื่อโรคลุกลามขึ้นเท่านั้น ในกรณีที่โรดยังคงขนาดเดิม (stable disease) สามารถใช้ฮอร์โมนตัวเดิมต่อไปได้

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

มีการศึกษาพบว่าช่วงชีวิตของผู้ป่วยที่รักษาด้วยฮอร์โมนแต่โรดยังคงเดิมจะเท่ากับของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองบางส่วน หรือสมบูรณ์ (partial หรือ complete response)^(22,23)

5. ชนิดของฮอร์โมนที่ใช้ : ขึ้นอยู่กับว่าผู้ป่วยเป็นวัยก่อนหมดประจำเดือน หรือ วัยหลังหมดประจำเดือน

5.1 ผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือน : ได้แก่ผู้ป่วยที่ยังมีประจำเดือนอยู่หรือประจำเดือนหมดไปตามธรรมชาติไม่เกิน 1 ปี

5.1.1 ฮอร์โมนตัวแรกที่ใช้ ; Tamoxifen หรือ ovarian ablation

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

ในสมัยก่อนแนะนำให้ทำ ovarian ablation (bilateral oophorectomy) เป็นการรักษาหลัก พบว่ามีการตอบสนองอยู่ในช่วง 15%–56%และมีการตอบสนองโดยเฉลี่ย 9–15 เดือน⁽²⁴⁾ การทำ bilateral oophorectomy อาจใช้วิธีผ่าตัดฉายแสง หรือให้ยาในกลุ่ม LHRH agonist เช่น leuprolide หรือ goserelin⁽²⁵⁾ ในระยะหลังนิยมให้ Tamoxifen เป็นการรักษาหลักมากขึ้น เนื่องจากมีรายงานว่ามีประสิทธิภาพเท่ากับการทำ bilateral oophorectomy^(26,27)

จะพิจารณาใช้ Tamoxifen ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่เคยได้ Tamoxifen มาก่อนหรือเคยได้ Tamoxifen เป็นการรักษาเสริมภายหลังผ่าตัดแล้วหยุดไปแล้วนานเกิน 1 ปีขึ้นไป

5.1.2 ฮอร์โมนตัวที่สองที่ใช้ กรณีที่โรคลุกลามมากขึ้นหลังจากที่มีการตอบสนองต่อฮอร์โมนตัวแรกระยะหนึ่ง คือ Ovarian ablation หรือ Tamoxifen

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ B

กรณีที่ผู้ป่วยเคยใช้ Tamoxifen เป็นตัวแรก อาจพิจารณาใช้ ovarian ablation หรือถ้าผู้ป่วยเคยใช้ Ovarian ablation เป็นตัวแรกก็พิจารณาให้ Tamoxifen เป็นตัวที่สอง^(28,29)

5.1.3 ฮอร์โมนตัวที่สามที่ควรใช้กรณีที่โรคลุกลามมากขึ้นหลังจากที่มีการตอบสนองต่อฮอร์โมนตัวที่สองระยะหนึ่งคือ progestin (megestrol acetate หรือ medroxyprogesterone acetate) หรือ selective aromatase inhibitors (AI)

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ B

ในกรณีที่ต่อต่อฮอร์โมนตัวที่สองหลังจากตอบสนองระยะหนึ่ง อาจพิจารณาให้ Progestin หรือ อาจพิจารณาให้ AI ได้ในรายที่ทำ Oophorectomy แล้ว⁽³⁰⁾

5.2 ผู้ป่วยวัยหลังหมดประจำเดือน : ได้แก่ 1. ผู้ป่วยอายุ > 60ปี หรือ 2. ผู้ป่วยอายุ < 60ปี และประจำเดือนหมดไปตามธรรมชาติมากกว่า 1 ปี โดยผู้ป่วยต้องไม่ได้รับเคมีบำบัด GnRH analogue หรือ tamoxifen และระดับของ FSH และ estradiol อยู่ในเกณฑ์วัยหมดประจำเดือน หรือ 3. เคยผ่าตัดรังไข่ออกทั้งสองข้าง

5.2.1 ฮอร์โมนตัวแรกที่ใช้คือ Tamoxifen หรือ selective aromatase Inhibitor

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

Tamoxifen ได้รับการยอมรับว่า ควรใช้เป็นฮอร์โมนตัวแรกในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ในผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือน⁽³¹⁻³³⁾ ซึ่งมีการตอบสนอง 50% และมีระยะเวลาของการตอบสนอง 12-15 เดือน

มีรายงานของ Toremifene ว่ามีประสิทธิภาพและผลข้างเคียงเท่ากับ Tamoxifen⁽³⁴⁾

มีรายงานการศึกษาของ selective AI (เช่น anastrozole, letrozole หรือ exemestane) เปรียบเทียบกับ Tamoxifen โดยใช้เป็นฮอร์โมนตัวแรกในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย พบว่า selective AI มีประสิทธิภาพ เท่ากับหรือดีกว่า Tamoxifen เช่นในแง่ response rate, time to progression แต่ไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของ overall survival⁽³⁵⁻³⁷⁾

อย่างไรก็ตามแนะนำให้ใช้ Tamoxifen เป็นฮอร์โมนตัวแรก และอาจพิจารณาใช้ selective AI ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการใช้ Tamoxifen เช่น มีปัญหา thromboembolism (deep vein thrombosis)

5.2.2 ฮอร์โมนตัวที่สองที่ควรใช้ กรณีที่โรคลุกลามมากขึ้นหลังจากที่มีการตอบสนองต่อฮอร์โมนตัวแรก (tamoxifen) ระยะหนึ่ง คือ selective aromatase Inhibitor (เช่น anastrozole, letrozole หรือ exemestane) หรือ progestin (megestrol acetate หรือ medroxyprogesterone acetate)

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

ในอดีตแนะนำให้ใช้ Progestin ในกรณีที่ต่อต่อ tamoxifen แล้ว แต่มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง selective aromatase Inhibitor (เช่น anastrozole, letrozole หรือ exemestane) กับ Progestin ในผู้ป่วยที่โรคลุกลามหลังให้ tamoxifen พบว่า selective AI มีประสิทธิภาพในการตอบสนองหรือผลต่อช่วงชีวิตดีกว่าหรือเท่ากับ Progestin แต่มีผลข้างเคียงน้อยกว่าโดยเฉพาะเรื่องน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น⁽³⁸⁻⁴⁰⁾

ในปัจจุบันแนะนำให้ใช้ selective AI เป็นฮอร์โมนตัวที่สองหลังจากที่โรคลุกลามหลังได้ tamoxifen แต่อาจพิจารณาใช้ progestin ได้ในกรณีที่ผู้ป่วยผอมหรือมีอาการเบื่ออาหารร่วมด้วยเพราะ progestin ทำให้ผู้ป่วยอยากอาหารและน้ำหนักเพิ่มขึ้น

ในกรณีที่ใช้ selective AI เป็นฮอร์โมนตัวแรก อาจพิจารณาใช้ tamoxifen เป็นฮอร์โมนตัวที่สอง

5.2.3 ฮอร์โมนตัวที่สามที่ควรใช้กรณีที่โรคลุกลามมากขึ้นหลังจากที่มีการตอบสนองต่อฮอร์โมนตัวที่สองระยะหนึ่งคือ progestin (megestrol acetate หรือ medroxyprogesterone acetate) หรือ selective aromatase Inhibitor (เช่น anastrozole, letrozole หรือ exemestane)

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ B

มีรายงานการใช้ AI ในผู้ป่วยที่โรคลุกลามหลังให้ tamoxifen และ progestin แล้วพบว่ามีการตอบสนอง⁽⁴¹⁾ ในกรณีที่เคยได้ AI เป็นฮอร์โมนตัวที่สองแล้วโรคลุกลาม แนะนำให้ใช้ progestin เป็นตัวต่อไป

6 ขนาดของฮอร์โมนแต่ละชนิดที่แนะนำให้ใช้:

Antiestrogen:

Tamoxifen	20 mg/day per oral
Toremifene	60 mg/day per oral

LHRH agonist:

Leuprolide	3.75 mg subcutaneous q 4 weeks
Goserelin	3.6 mg subcutaneous at anterior abdominal wall q 4 wks

Selective aromatase inhibitors:

Anastrozole	1 mg/day per oral
Letrozole	2.5 mg/day per oral
Exemestane	25 mg/day per oral

Progestin:

Megestrol acetate	160 mg/day per oral
Medroxyprogesterone acetate	1000 mg/day per oral

II. การใช้ยาเคมีบำบัดในมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

1. ข้อบ่งชี้ : 1.1 ผู้ป่วยที่มีผล ER และ PR เป็นผลลบ
1.2 ผู้ป่วยที่โรคกระดูกламหรือต่อต่อฮอร์โมน
1.3 ผู้ป่วยที่โรคแพร่กระจายอย่างรวดเร็วและอาจมีอันตรายถึงชีวิต เช่น กระจายไปตับ,ปอด (lymphangitic spread) หรือสมองเป็นต้น

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

ยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบ กลุ่มที่ให้เคมีบำบัดกับกลุ่มที่รักษาตามอาการ แต่มีการศึกษาแบบ meta-analysis และ population-based cohort ที่บ่งว่าเคมีบำบัดช่วยให้ช่วงชีวิตเพิ่มขึ้นประมาณ 6-9 เดือน^(42,43)

2. ไม่แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับฮอร์โมนพร้อมกัน แต่ให้ใช้ต่อกัน

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

การใช้เคมีบำบัดร่วมกับฮอร์โมนไม่ได้ทำให้ช่วงชีวิตเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว^(3,4,44-53)

3. ชนิดของเคมีบำบัด:

3.1 กรณีของยาสูตรแรก: แนะนำให้ใช้ **classical CMF** หรือ **Anthracycline-containing regimen** เช่น **FAC, AC, EC, หรือ FEC** เป็นต้น ดังนี้:

3.1.1 กรณีที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับการรักษาเสริมหลังผ่าตัดด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อน:แนะนำให้ใช้ **classical CMF** หรือ **Anthracycline-containing regimen** เช่น **FAC, AC, EC, หรือ FEC** เป็นต้น

3.1.2 กรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาเสริมหลังผ่าตัดด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อนนานเกิน 2 ปี แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดชุดเดิมได้โดยเฉพาะ **classical CMF** ในกรณีของ **Anthracycline-containing regimen** แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดชุดใหม่แทน

3.1.3 กรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาเสริมหลังผ่าตัดด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อนน้อยกว่า 2 ปี แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดชุดใหม่แทน

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

มีการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าการใช้ยาเคมีบำบัดหลายตัวพร้อมกันจะได้ประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ยาเคมีบำบัดเพียงตัวเดียว โดยมี relative hazard ratio (HR) ของช่วงชีวิตเป็น 0.70 (95% confidence intervals (CIs) 0.59-0.84)⁽⁴⁾ ในกรณีของ CMF การใช้ classical CMF (ใช้ cyclophosphamide แบบกิน) เมื่อเทียบกับการใช้ modified CMF (intravenous 3-week CMF) พบว่าการใช้ classical CMF มีการตอบสนองที่ดีกว่า (48% กับ 29%; p 0.003) และมี

ช่วงชีวิตที่ดีกว่า (17 กับ 12 เดือน; p 0.016) การใช้ modified CMF⁽⁵⁵⁾

Anthracycline-containing regimen มีการตอบสนองที่ดีกว่าและมีช่วงชีวิตที่ดีกว่า CMF เล็กน้อยโดยมี relative HR 0.89 (95% CIs 0.82-0.97)⁽⁴⁾ แต่มีผลข้างเคียงมากกว่า CMF ด้วย อย่างไรก็ตามข้อมูลของการศึกษาได้รวมทั้ง classical CMF และ modified CMF

ในปัจจุบันมีข้อมูลพบว่าการใช้ Taxanes (docetaxel หรือ paclitaxel) ร่วมกับ Anthracycline (doxorubicin หรือ epirubicin) มีการตอบสนองที่ดีกว่าการใช้ Anthracycline ร่วมกับ cyclophosphamide แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่า ทำให้ช่วงชีวิตยืนยาวขึ้น⁽⁵⁶⁻⁶²⁾ จึงยังไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาชุดแรกในขณะนี้

3.2 กรณีของยาสูตรที่สองเมื่อโรคลุกลามหลังให้ยาชุดแรก:

3.2.1 กรณีที่เคยได้ Anthracycline-containing regimen เป็นยาสูตรแรก แนะนำให้ใช้ Taxanes (docetaxel หรือ paclitaxel) (ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1, คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A) หรือ ยาตัวอื่น เช่น Vinorelbine, capecitabine, gemcitabine หรือ CMF เป็นต้น (ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1, คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ B) เป็นยาสูตรที่สอง

3.2.2 กรณีที่ใช้ CMF เป็นยาสูตรแรก แนะนำให้ใช้ Anthracycline-containing regimen เป็นยาสูตรที่สอง แล้วค่อยพิจารณาใช้ ยาตัวอื่น ดังที่กล่าวไว้ใน 3.2.1 ต่อไป

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ B

ไม่มีข้อมูลเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ให้ยาเคมีบำบัดกับกลุ่มที่รักษาตามอาการ แต่มีข้อมูลเปรียบเทียบระหว่างยาใหม่ในกลุ่ม Taxane และ Vinorelbine เทียบกับยาเก่าที่เคยใช้ในอดีตพบว่าสามารถทำให้มีช่วงชีวิตยืนยาวขึ้น^(50,63-66) มีรายงานเปรียบเทียบระหว่างการใช้ docetaxel ร่วมกับ capecitabine กับ docetaxel เพียงตัวเดียว ในผู้ป่วยที่เคยได้รับ anthracycline มาก่อน พบว่าการใช้ docetaxel ร่วมกับ capecitabine ทำให้มีช่วงชีวิตเพิ่มมากขึ้น (14.5 เดือน กับ 11.5 เดือน; p=0.0126) เมื่อเทียบกับ docetaxel เพียงตัวเดียว⁽⁵⁴⁾ มีรายงานเปรียบเทียบระหว่างการใช้ paclitaxel ร่วมกับ gemcitabine กับ paclitaxel เพียงตัวเดียว ในผู้ป่วยที่เคยได้รับ anthracycline มาก่อน พบว่าการใช้ paclitaxel ร่วมกับ gemcitabine ทำให้มี progression-free survival และ overall survival เพิ่มมากขึ้น เมื่อเทียบกับ paclitaxel เพียงตัวเดียว^(79,82) มีรายงานการใช้ capecitabine, gemcitabine และ Vinorelbine ในผู้ป่วยที่เคยได้ anthracycline มาก่อน แล้วพบว่ามีการตอบสนอง⁽⁸⁰⁾

3.3 กรณีของยาสูตรที่สามเมื่อโรคลุกลามหลังให้ยาสูตรที่สอง : แนะนำให้ใช้ Capecitabine หรือ Vinorelbine หรือ Gemcitabine ในกรณีที่เคยได้ Taxane เป็นยาสูตรที่สอง หรือพิจารณาเข้าโครงการศึกษา (clinical trial) หรือรักษาตามอาการแล้วแต่กรณี

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ B

มีการศึกษาแบบ Phase II ของ Capecitabine ในผู้ป่วยที่ติดต่อกับ Anthracycline และ Taxane พบว่ามีการตอบสนอง 20%⁽⁶⁷⁾ นอกจากนี้มีการศึกษาแบบ Phase II ของ Vinorelbine และ Gemcitabine ในผู้ป่วยที่ติดต่อกับ Taxane แล้วพบว่ามีการตอบสนองเช่นกัน^(68,69)

4. ระยะเวลาของการให้ยาเคมีบำบัด: ในกรณีที่มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดไประยะหนึ่ง (6-8 ชุด) แล้วหยุด หรือให้ไปเรื่อยๆ จนกว่าโรคจะลุกลามต่อไป

ข้อแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้เคมีบำบัดแบบ intermittent กับ continuous พบว่าผลการศึกษายังไม่สามารถยืนยันได้ชัดเจนว่าวิธีไหนดีกว่ากันเพราะมีทั้งข้อมูลที่ว่า การให้แบบ continuous ไม่ได้ทำให้ ช่วงชีวิตยืนยาวขึ้น เมื่อเทียบกับ intermittent⁽⁷⁰⁻⁷⁴⁾ แต่อาจมี progression-free survival เพิ่มมากขึ้น^(70,72,73) บางรายงานพบว่า การให้แบบ continuous มีทั้ง progression-free survival และ overall survival เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับแบบ intermittent^(75,76) อย่างไรก็ตาม การให้แบบ continuous มีผลข้างเคียงมากกว่าแบบ intermittent

5. บทบาทของ high-dose chemotherapy และ bone marrow transplantation หรือ stem cell support : ไม่แนะนำให้ใช้วิธีการรักษาดังกล่าวในมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายในขณะนี้

ข้อแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

มีข้อมูลในปัจจุบันพบว่า การใช้ high-dose chemotherapy ไม่ทำให้ชีวิตยืนยาวขึ้น แต่มีผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น^(77,78)

6. ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่แนะนำให้ใช้:

. CMF regimen:	cyclophosphamide	100 mg/m ² /day po d1-14
(q 4 weeks)	Methotrexate	40 mg/m ² IV d1,8
	5-FU	600 mg/m ² IV d1,8
. FAC regimen:	5-FU	500 mg/m ² IV
(q 3 weeks)	Doxorubicin	50 mg/m ² IV
. AC regimen:	Doxorubicin	60 mg/m ² IV
(q 3 weeks)	Cyclophosphamide	600 mg/m ² IV
. FEC regimen:	5-FU	500 mg/m ² IV
(q 3 weeks)	Epirubicin	50-90 mg/m ² IV
	Cyclophosphamide	500 mg/m ² IV
. EC regimen:	Epirubicin	60-90 mg/m ² IV
(q 3 weeks)	Cyclophosphamide	600 mg/m ² IV
Paclitaxel		175 mg/m ² IV over 3 hours q 3 weeks
Docetaxel		70-100 mg/m ² IV over 1 hour q 3 weeks
Gemcitabine		800-1250 mg/m ² IV over 30 minutes d1,8,15 q 4 weeks
Vinorelbine		25-30 mg/m ² IV over 6-10 minutes d1,8 q 3 weeks
Capecitabine		1250 mg/m ² PO bid pc d1-14 q 3 weeks

III. การใช้ Trastuzumab ในมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย: แนะนำให้ใช้ในกรณีที่ การย้อม HER-2 โดยวิธี immunohistochemical stain (IHC) เป็น 3+ หรือ 2+ร่วมกับ Fluorescence in situ hybridization (FISH) เป็นผลบวก เท่านั้น และอาจพิจารณาใช้ร่วมกับ Taxane เป็นยาสูตรแรกในกรณีที่เคยได้ anthracycline มาก่อน

ข้อแนะนำ: ระดับ 1

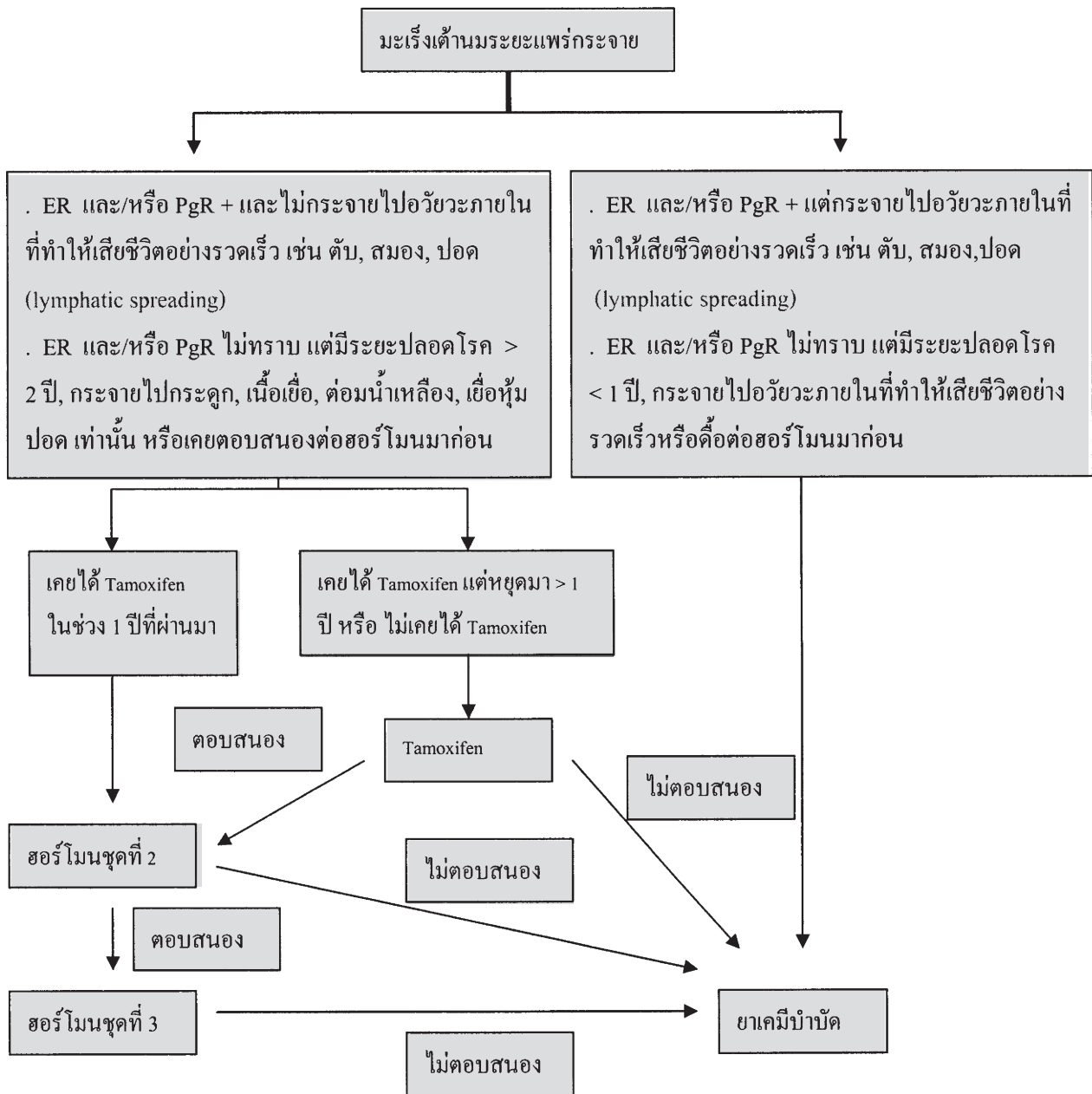
คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

การใช้ Trastuzumab ควรอยู่ในดุลยพินิจของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางเคมีบำบัดเป็นหลัก และพิจารณาใช้ในผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไป

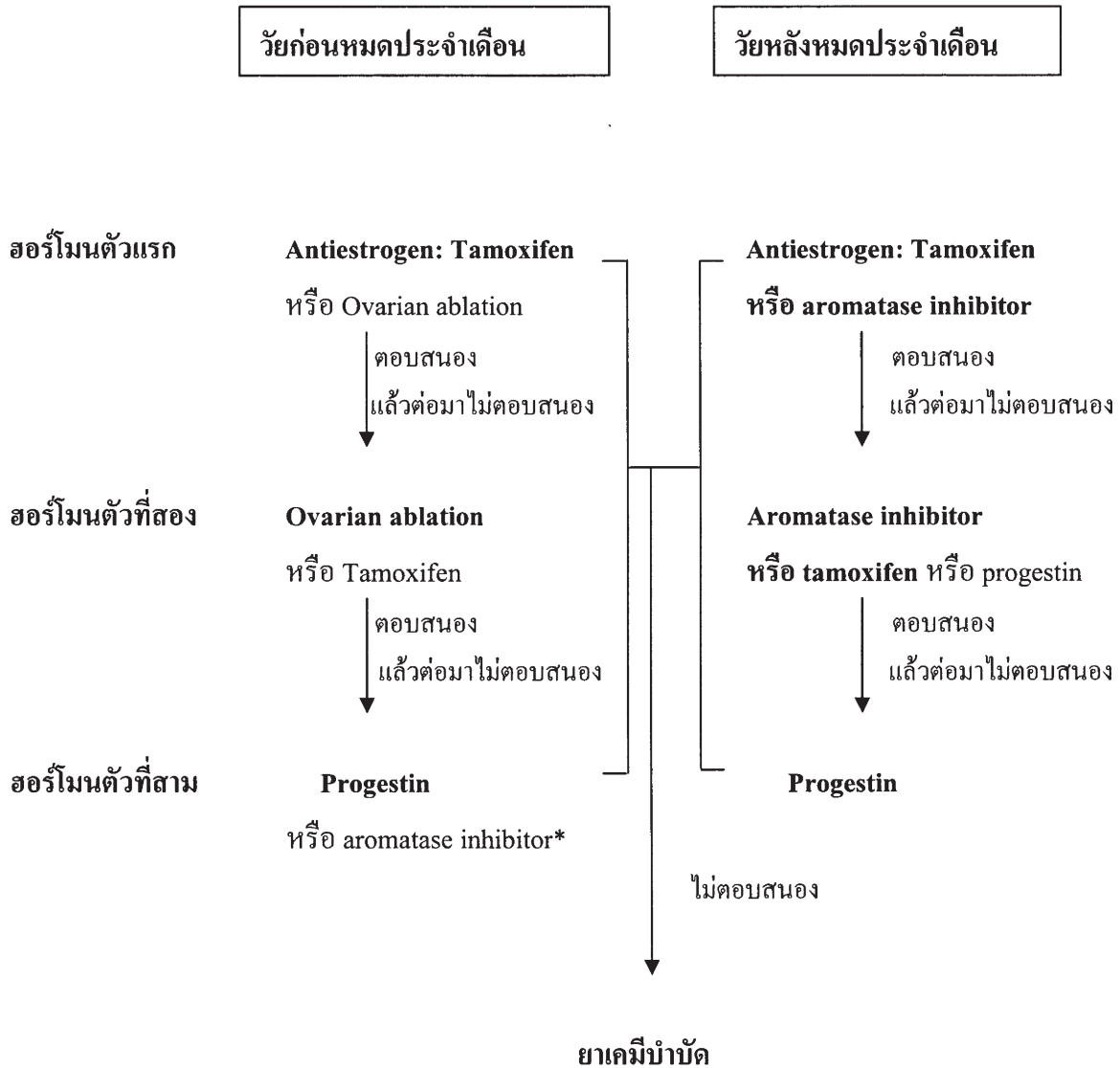
มีรายงานการใช้ Trastuzumab ในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ในผู้ป่วยที่มี HER-2 เป็นผลบวก ทั้งในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้และเคยได้เคมีบำบัดมาก่อน พบว่ามีการตอบสนอง 26% และ 15% ตามลำดับ มีรายงานการใช้ Trastuzumab ร่วมกับเคมีบำบัด เปรียบเทียบกับการใช้เคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว พบว่าการใช้ Trastuzumab ร่วมกับเคมีบำบัดมีการอยู่รอดโดยเฉลี่ยที่ดีกว่าการใช้เคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Trastuzumab จะได้ผลดี เฉพาะในผู้ป่วยที่มี HER-2 โดยการย้อมวิธี IHC เป็น 3+ หรือ 2+ร่วมกับ FISH เป็นผลบวกเท่านั้น⁽⁸¹⁾ มีรายงานการใช้ Trastuzumab ร่วมกับ taxane (paclitaxel or docetaxel) เปรียบเทียบกับการใช้ taxane เพียงอย่างเดียว พบว่า Trastuzumab ร่วมกับ taxane มีประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ taxane เพียงอย่างเดียวทั้งในแง่ response rate, progression-free survival และ overall survival^(83,84)

IV. แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (ทุพเนทท์ที่ 1-3)

แผนภูมิที่ 1 : แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย



แผนภูมิที่ 2 : แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายด้วยฮอร์โมน



Anti-estrogen: Tamoxifen, toremifene (only in postmenopausal women)

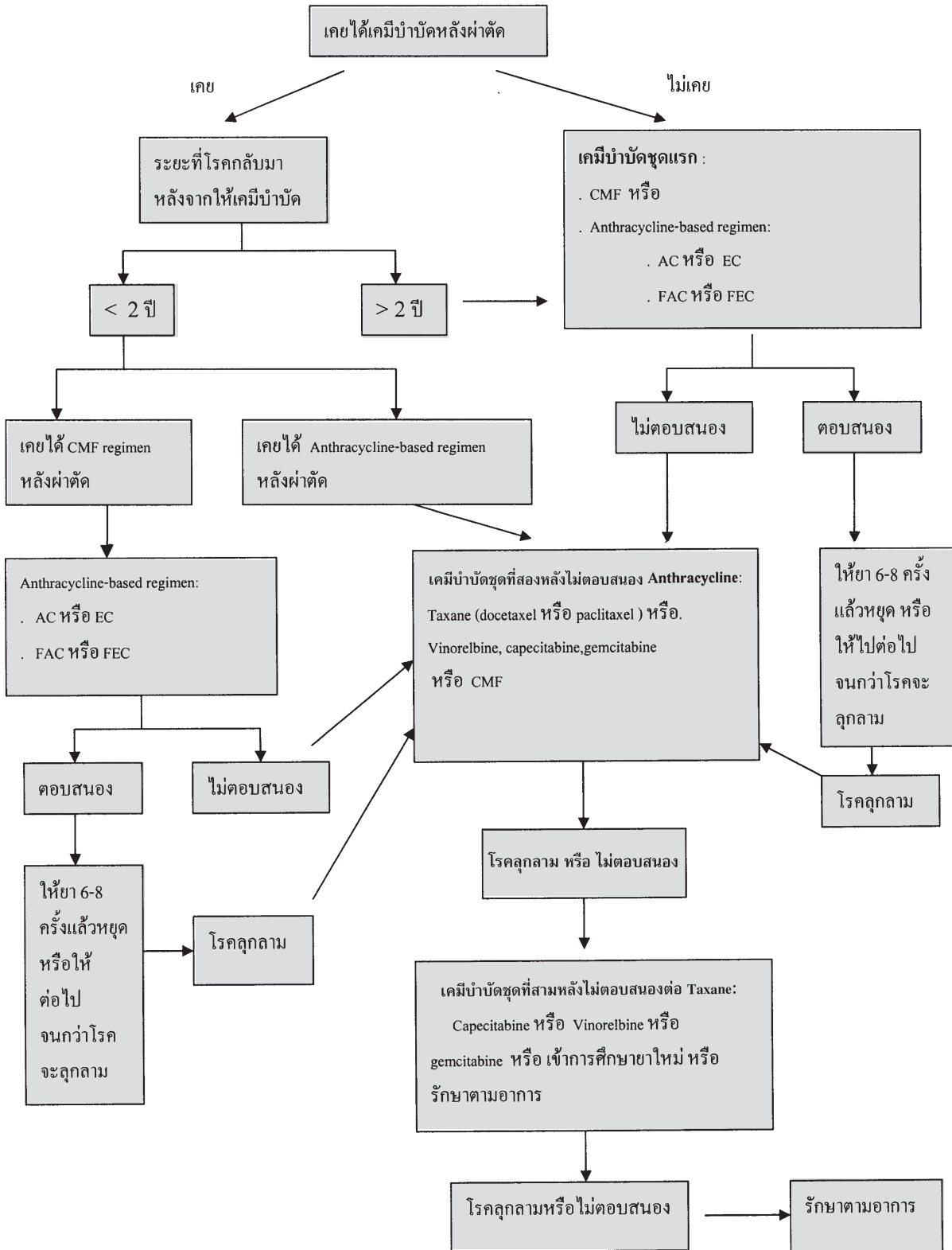
Ovarian ablation: by surgery, radiotherapy or LHRH analogues (goserelin, leuprolide)

Aromatase inhibitor: anastrozole, letrozole, exemestane

Progestin: Megestrol acetate, medroxyprogesterone acetate

* หลังทำ ovarian ablation แล้วเท่านั้น

แผนภูมิที่ 3 : แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายด้วยเคมีบำบัด



*หมายเหตุ : evidence base กลางปี พ.ศ.2549

References

1. Greenberg PAC, Hortobagyi GN, Smith TL, et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2197-2205.
2. Osborne CR, Yochmowitz MG, Knight WA III, McGuire W. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. *Cancer* 1980;46 (12 suppl): 2884-2888.
3. Stockler M, Wilcken NRC, Ghersi D, Simes RJ. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2000;26:151-168.
4. Fossati R, Confalonieri C, Torri V, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 1998;16:3439-3460.
5. Powles TJ, Gordon C, Coombes RC. Clinical trial of multiple endocrine therapy for metastatic and locally advanced breast cancer with tamoxifen-aminoglutethimide-danazol compared to tamoxifen used alone. *Cancer Res* 1982;42:3458s-3460s.
6. Beltran M, Alonso MC, Ojeda MB, et al. Alternating sequential endocrine therapy: tamoxifen and medroxyprogesterone acetate versus tamoxifen in postmenopausal advanced breast cancer patients. *Ann Oncol* 1991;2:495-499.
7. Gill PG, Gebiski V, Snyder R, et al. Randomized comparison of the effects of tamoxifen, megestrol acetate, or tamoxifen plus megestrol acetate on treatment response and survival in patients with metastatic breast cancer (see comments: *Ann Oncol* 1993;4:712-13} *Ann Oncol* 1993;4: 741-744.
8. Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A, et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol* 1994;5:337-342.
9. Jonat W, Kaufmann M, Blamey RW, et al. A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre- and perimenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1995;31A:137-142.
10. Ingle JN, Twito DI, Schaid DJ, et al. Combination hormonal therapy with tamoxifen plus fluoxymesterone versus tamoxifen alone in postmenopausal women with metastatic breast cancer. An updated analysis. *Cancer* 1991;67:886-891.
11. Ingle JN, Twito DI, Schaid DJ, et al. Randomized clinical trial of tamoxifen alone or combined with fluoxymesterone in postmenopausal women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1988;6:825-831.
12. Bishop JF, Smith JG, Jeal PN, et al. The effect of danazol on tumour control and weight loss in patients on tamoxifen therapy for advanced breast cancer : a randomised double-blind placebo controlled trial. *Eur J Cancer* 1993;29A:814-818.
13. Heinonen E, Alanko A, Grohn P, Rissanen P. Nandrolone decanoate added to tamoxifen in the treatment of advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1985;5:75-80.
14. De Lena M, Tommasi S, Schittulli F, Lorusso V, Paradiso A. Sequential alternate administration of tamoxifen and medroxyprogesterone acetate in advanced breast cancer: clinical -biological randomized study. *Tumori* 1990;76:190-195.

15. Kostraba N, Kiang D, Frenning D, et al. Multiple endocrine therapy (Rx) in the management of advanced breast cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1980;21:47.
16. Kiang DT, Gay J, Goldman A, Kennedy BJ. A randomized trial of chemotherapy and hormonal therapy in advanced breast cancer. *New Engl J Med* 1985;313:1241-1246.
17. Ahmann DL, Green SJ, Bisel HF, et al. An evaluation of early or delayed adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with advanced breast cancer undergoing oophorectomy: a later analysis. *Am J Clin Oncol* 1982;5:355-358.
18. Rossof AH, Gelman F, Creech RH. Randomized evaluation of combination chemotherapy vs. observation alone following response or stabilization after oophorectomy for metastatic breast cancer in premenopausal women. *Am J Clin Oncol* 1982;5:253-259.
19. Bezwoda WR, Derman D, De Moor NG, Lange M, Levin J. Treatment of metastatic breast cancer in oestrogen receptor positive patients. A randomized trial comparing tamoxifen alone versus tamoxifen plus CMF. *Cancer* 1982;50: 2747- 2750.
20. The Australian and New Zealand Breast Cancer Trials Group, Clinical Oncological Society of Australia. A randomized trial in postmenopausal patients with advanced breast cancer comparing endocrine and cytotoxic therapy given sequentially or in combination. *J Clin Oncol* 1986;4:186-193.
21. Falkson G, Falkson HC, Glidewell O, Weinberg V, Leone L, Holland J. Improved remission rates and remission duration in young women with metastatic breast cancer following combined oophorectomy and chemotherapy: a study of Cancer and Leukemia Group B. *Cancer* 1979;43:2215-2222.
22. Paterson AH, Cyr M, Szafran O, et al. Response to treatment and its influence on survival in metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1985;8:283-92.
23. Patel JK, Nemoto T, Vezeridis M, et al. Does more intense palliative treatment improve overall survival in metastatic breast cancer patients? *Cancer* 1986;57:567-70.
24. Mecklenburg RS, Lipsett MB. Disappearance of metastatic breast cancer after oophorectomy. *N Engl J Med* 1973;289:845-6.
25. Bajetta E, Celio L, Zilembo N, et al. Ovarian function suppression in premenopausal advanced breast cancer. *Tumori* 1994;80:28-32.
26. Ingle JN, Krook JE, Green SJ, et al. Randomized trial of bilateral oophorectomy versus tamoxifen in premenopausal women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1986;4:178-85.
27. Paridaens R, Therasse P, Dirix L, et al. First line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients - A randomized phase III trial of the EORTC Breast Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:6 (abstr 515)
28. Henderson IC, Canellos Gp. Cancer of the breast: the past decade (first of two parts). *N Engl J Med* 1980;302:17-30.
29. Buzdar AU. Endocrine therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2001;28:291-304.
30. Celio L, Martinetti A, Ferrari L, et al. Premenopausal breast cancer patients treated with a gonadotropin-releasing hormone analog alone or in combination with an aromatase inhibitor: A comparative endocrine study. *Anticancer Res* 1999;19:2261-2268.
31. Pearson OH, Manni A, Arafah BM. Antiestrogen treatment of breast cancer: an overview. *Cancer Res* 1982;42:Suppl:3424s-9s.

32. Beex L, Pieters G, Smals A, et al. Tamoxifen versus ethinyl estradiol in the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1981;65:179-85.
33. Matelski H, Greene R, Huberman M, et al. Randomized trial of estrogen vs. Tamoxifen therapy for advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1985;8:128-33.
34. Hayes DF, Van Syl JA, Hacking A, et al. Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2556-2566.
35. Dirix L, Piccart J, Lohrisch C, et al. Efficacy of and tolerance to Exemestane (E) versus Tamoxifen (T) in 1st. line hormone therapy (HT) of postmenopausal metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): A European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC Breast Group) Phase II trial with Pharmacia and Upjohn. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:29a (abstr 114)
36. Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JM, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:2247-58.
37. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: Analysis of survival and update of efficacy from the international letrozole breast cancer group. *J Clin Oncol* 2003;21:2101-2109.
38. Buzdar A, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of overview and analysis of two phase III clinical trials-The Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 1996;14:2000-2011.
39. Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: Double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1998;16:453-461.
40. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a Phase III randomized double-blind trial-The Exemestane Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:1399-1411.
41. Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:881-894.
42. A'Hern R, Ebbs S, Baum M. Does chemotherapy improve survival in advanced breast cancer? A statistical overview. *Br J Cancer* 1988;57:615-8.
43. Cold S, Jensen N, Brincker H, et al. The influence of chemotherapy on survival after recurrence in breast cancer - A population-based study of patients treated in the 1950s,1960s and 1970s. *Eur J Cancer* 1993;29A:1146-52.
44. Boccardo F, Rubagotti A, Rosso R, Santi L. Chemotherapy with or without tamoxifen in postmenopausal patients with late breast cancer. A randomized study. *J Steroid Biochem* 1985;23:1123-1127.
45. Mouridsen HT, Rose C, Engelsmann E, Sylvester R, Rotmensz N. Combined cytotoxic and endocrine therapy in postmenopausal patients with advanced breast cancer. A randomized EORTC study of CMF vs CMF+ tamoxifen. *J Steroid Biochem* 1985;23:1141-1146.
46. Tominaga T, Abe O, Ohshima A, et al. Comparison of chemotherapy with or without medroxyprogesterone acetate for advanced or recurrent breast cancer. *Eur J Cancer* 1994;30A:959-964.

47. Gundersen S, Kvinnsland S, Klepp O, Lund E, Hannisdal E, Host H. Chemotherapy with or without high-dose medroxyprogesterone acetate in oestrogen-receptor-negative advanced breast cancer. Norwegian Breast Cancer Group . Eur J Cancr 1992;28:390-394.
48. Falkson G, Gelman R, Tormey D, et al. Treatment of metastatic breast cancer in premenopausal women using CAF with or without oophorectomy: An Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol 1987;5:881-9.
49. Cavalli F, Beer M, Martz G, et al. Concurrent or sequential use of cytotoxic chemotherapy and hormone treatment in advanced breast cancer: report of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. Br Med J 1983;286:5-8.
50. Bergh J, Jonsson PE, Blimelius B, Nygren P. A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer. Acta Oncol 2001;40:253-281.
51. Falkson G, Holcroft C, Gelman RS, Tormey DC, Wolter JM, Cummings FJ. Ten-year follow-up study of premenopausal women with metastatic breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study . J Clin Oncol 1995;13:1453-1458.
52. Viladiu P, Alonso MC, Avella A, et al. Chemotherapy versus chemotherapy plus hormonotherapy in postmenopausal advanced breast cancer patients. A randomized trial. Cancer 1985;56:2745-2750.
53. Perry MC, Kardinal CG, Korzun AH, et al. Chemohormonal therapy in advanced carcinoma of the breast: Cancer and Leukemia Group B protocol 8081. J Clin Oncol 1987;5:1534-1545
54. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. J Clin Oncol 2002;20:2812-23.
55. Engelsman E, Klijn J, Rubens R, et al. Classical' CMF vs a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. An EORTC breast cancer co-operative group phase III trial (10808). Eur J Cancr 1991;27:966-70.
56. Nabholz JA, Falkson G, Campos D, et al. A Phase III trial comparing doxorubicin (A) and docetaxel (T) (AT) to doxorubicin and cyclophosphamide (AC) as first line chemotherapy for MBC. Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:127a (abstr 485)
57. Nabholz JA, Paterson A, Dirix L, et al. A Phase III randomized trial comparing docetaxel (T), doxorubicin (D) and cyclophosphamide (C) (TAC) to FAC as first line chemotherapy (CT) for patients (Pts) with metastatic breast cancer (MBC). Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:22a (abstr 83)
58. Carmichael J. UKCCCR trial of Epirubicin and Cyclophosphamide (EC) Vs Epirubicin and Taxol* (ET) in the first line treatment of women with metastatic breast cancer (MBC). Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:22a (abstr 84)
59. Bonnetterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin M, et al. 6 cycles of Epirubicin/Docetaxel (ET) versus 6 cycles of 5FU Epirubicin/Cyclophosphamide (FEC) as first line metastatic breast cancer (MBC) treatment. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:42a (abstr 163)
60. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, et al. Doxorubicin/Taxol versus Doxorubicin/ Cyclophosphamide as first line chemotherapy in metastatic breast cancer: A Phase III study. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:73a (abstr 282)

61. Pluzanska A, Pienkowski T, Jelic S, et al. Phase III multicenter trial comparing Taxol/Doxorubicin (AT) vs 5-fluorouracil/doxorubicin and cyclophosphamide (FAC) as a first line treatment for patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999;57:21a
62. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus Fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: Final results of a randomized Phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 2001;19:1707-1715.
63. Jones S, Winer E, Vogel C, et al. Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2567-74.
64. Dieras V, Marty M, Tubiana N, et al. Phase II randomized study of paclitaxel vs mitomycin in advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1995;22: 33-9.
65. Sjostrom J, Blomqvist C, Mouridsen H, et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomised phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. *Eur J Cancer* 1999;35:1194-201.
66. Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, et al. Prospective randomised trial of docetaxel vs mitomycin C plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:1413-24.
67. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:485-493.
68. Esteva FJ, Valero V, Pusztai L, et al. Chemotherapy of metastatic breast cancer: What to expect in 2001 and beyond. *The Oncologist* 2001;6:133-146.
69. Burstein HJ, Bunnell CA, Winer EP. New cytotoxic agents and schedules for advanced breast cancer. *Semin Oncol* 2001;28:344-358.
70. Muss H, Case L, Richard FI, et al: Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Piedmont Oncology Association. *N Eng J Med* 1991;325:1342-1348.
71. Harris A, Cantwell B, Carmichael J, et al: Comparison of short-term and continuous chemotherapy (mitoxantrone) for advanced breast cancer. *Lancet* 1990;1:186-190.
72. Falkson G, Gelman R, Pandya K, et al: Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment, *J Clin Oncol* 1998;16:1669-1676.
73. Coates A, GebSKI V, Stat M, et al: Improving quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. *N Eng J Med* 1987;317:1490-1495.
74. Cocconi G, Bisagni G, Bacchi M, et al. A comparison of continuation vs late intensification followed by discontinuation of chemotherapy in advanced breast cancer. A prospective randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (G.O.I.R.C.). *Ann Oncol* 1990;1:36-44.
75. Ejlertsen B, Pfeiffer P, Pedersen D, et al: Decreased efficacy of cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil in metastatic breast cancer when reducing treatment duration from 18 to 6 months. *Eur J Cancer* 1993;29A: 527-531.
76. Dixon A, Jackson L, Chan S, et al: Continuous chemotherapy in responsive metastatic breast cancer: A role for tumour markers? *Br J Cancer* 1993;68:181-185.

77. Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ, et al. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. Philadelphia Bone Marrow Transplant Group. *N Eng J Med* 2000;342:1069-1076.
78. Crump M, Gluck S, Stewart D, et al. A randomized trial of high-dose chemotherapy (HDC) with autologous peripheral blood stem cell support (ASCT) compared to standard therapy in women with metastatic breast cancer: A National Institute of Canada (NCIC) Clinical Trials Group study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:21a (abstr 82).
79. O'Shaughnessy J, Nag S, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel (GT) versus paclitaxel (T) as first-line treatment for anthracycline pre-treated metastatic breast cancer (MBC): Interim results of a global phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:7 (abstr 25).
80. O'Shaughnessy J, Twelves, Aapro M. Treatment for Anthracycline-pretreated metastatic breast cancer. *The Oncologist* 2002;7 (suppl 6):4-12.
81. Horton J. Trastuzumab use in breast cancer. *Cancer control* 2002; 9: 499-507.
82. Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G, et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel vs paclitaxel as frontline therapy for metastatic breast cancer: First report of overall survival. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22:5 (abstr 510).
83. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-792.
84. Extra JM, Cognetti F, Chan S, et al. First-line trastuzumab (Herceptin) plus docetaxel versus docetaxel alone in women with HER2-positive metastatic breast cancer: results from a randomised phase II trial (M77001). *Breast Cancer Res Treat* 2003;82 (Suppl1):S34 (abstr 217).