

การให้ยาบำบัดก่อนผ่าตัดในมะเร็งเต้านมชนิด Her2-positive Preoperative Drug Therapy in Her2-Positive Breast Cancer

สมิทธิ์ สร้อยมาดี

Smith Soimadee

กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลวชิระภูเก็ต

Surgery Department, Vachira Phuket Hospital, Thailand, E-mail: smerfysurgery@gmail.com

Received 28/01/2022

Revised 22/02/2022

Accepted 26/03/2022

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: มะเร็งเต้านมชนิด Her2-positive เป็นหนึ่งในชนิดที่มีความรุนแรงและอัตราการกลับมาเป็นซ้ำสูง การรักษาแบบดั้งเดิมใช้ยาเคมีบำบัดและยาต้าน Her2 หลังการผ่าตัด อย่างไรก็ตาม การให้ยาบำบัดก่อนผ่าตัด (Neoadjuvant Therapy) ได้รับความนิยมมากขึ้น เนื่องจากช่วยลดขนาดของก้อนมะเร็ง ทำให้สามารถรักษาเต้านมไว้ได้ และลดโอกาสของการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง การศึกษานี้มุ่งเน้นการทบทวนผลของการให้ Dual anti-Her2 therapy (Trastuzumab และ Pertuzumab) ควบคู่กับเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด เพื่อประเมินผลลัพธ์ทางคลินิกและโอกาสของการเกิด **pathological complete response (pCR)** ซึ่งสัมพันธ์กับการอยู่รอดของผู้ป่วยในระยะยาว

วัตถุประสงค์การวิจัย: (1) ศึกษาประสิทธิภาพของ Dual anti-Her2 therapy ในการลดขนาดก้อนมะเร็งและอัตราการตอบสนอง pCR (2) เปรียบเทียบอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยที่ได้รับ Neoadjuvant Therapy กับการรักษาแบบดั้งเดิม (3) วิเคราะห์ผลกระทบของ Neoadjuvant Therapy ต่อการลดความจำเป็นในการผ่าตัดเต้านมและต่อมน้ำเหลืองแบบกว้างขวาง
ระเบียบวิธีวิจัย: การศึกษานี้เป็นการ ทบทวนวรรณกรรม และการวิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกหลายฉบับ รวมถึง NeoSphere Trial, Tryphaena Trial และ Katherine Trial ซึ่งประเมินผลลัพธ์ของ การให้ยาก่อนผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด Her2-positive โดยใช้การวิเคราะห์สถิติ Hazard Ratio (HR) และการเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (Overall Survival, OS) และอัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรค (Disease-Free Survival, DFS)

ผลการวิจัย: (1) การใช้ Dual anti-Her2 therapy ร่วมกับเคมีบำบัด ก่อนการผ่าตัดช่วยให้เกิด pCR สูงถึง 45.8%-67% ขึ้นอยู่กับสูตรยาและระยะเวลาการให้ยา (2) กลุ่มที่ได้รับ Neoadjuvant Therapy มีอัตราการรอดชีพโดยปราศจากโรคที่ดีขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับ pCR (3) ผลการศึกษาระยะยาวพบว่า ผู้ป่วยที่มี pCR มีโอกาสรอดชีวิตโดยรวมสูงกว่าผู้ที่ไม่ได้ pCR อย่างมีนัยสำคัญ (4) การใช้ยา T-DM1 ในผู้ป่วยที่ไม่เกิด pCR หลังจากได้รับ Neoadjuvant Therapy ช่วยลดอัตราการกลับมาเป็นซ้ำของโรค

สรุปผล: การให้ยาบำบัดก่อนการผ่าตัดโดยใช้ Dual anti-Her2 therapy ร่วมกับยาเคมีบำบัด สามารถเพิ่มโอกาสในการเกิด pCR และส่งผลให้ อัตราการรอดชีพในระยะยาวดีขึ้น นอกจากนี้ ยังช่วยลดขนาดก้อนมะเร็ง ทำให้สามารถผ่าตัดแบบสงวนเต้านมได้มากขึ้น และลดความจำเป็นในการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองออกทั้งหมด ซึ่งเป็นแนวทางที่มีประสิทธิภาพในการรักษามะเร็งเต้านมชนิด Her2-positive

คำสำคัญ: การบำบัดก่อนการผ่าตัด, การบำบัดด้วยยาต้าน Her2 แบบคู่, การตอบสนองทางพยาธิวิทยาที่สมบูรณ์ (pCR)

Abstract

Background: Her2-positive breast cancer is one of the most aggressive and recurrent breast cancers. Conventional treatment involves chemotherapy and anti-Her2 drugs after surgery. However, preoperative neoadjuvant therapy has become increasingly popular because it can reduce the size of the tumor, allowing breast preservation and reducing the chance of cancer cells spreading. This study aimed to review the results of dual anti-Her2 therapy (Trastuzumab and Pertuzumab) in combination with preoperative chemotherapy to assess the clinical outcomes and the chance of achieving pathological complete response (pCR), which is related to long-term patient survival.

Objectives: (1) To study the efficacy of dual anti-Her2 therapy in reducing tumor size and pCR response rate; (2) To compare the survival rate of patients receiving neoadjuvant therapy with conventional therapy; (3) To analyze the impact of neoadjuvant therapy on reducing the need for extensive lymph node dissection.

Methodology: This study is a literature review and metastasis analysis of several clinical trials, including the NeoSphere Trial, Tryphaena Trial and Katherine Trial, which evaluated the results of preoperative chemotherapy in patients with her2-positive breast cancer. Her2-positive breast cancer using Hazard Ratio (HR) statistical analysis and comparison of overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) rates.

Results (1) Dual anti-Her2 therapy combined with chemotherapy prior to surgery resulted in pCR of 45.8%-67%, depending on the regimen and duration of therapy. (2) The group receiving Neoadjuvant Therapy had better disease-free survival, especially in the group that achieved pCR. (3) Long-term studies showed that patients with pCR had significantly higher overall survival than those who did not achieve pCR. (4) The use of T-DM1 in patients who did not achieve pCR after Neoadjuvant Therapy reduced the rate of disease recurrence.

Conclusion: Preoperative dual anti-Her2 therapy combined with chemotherapy can increase the chance of achieving pCR and improve long-term survival. It also reduces tumor size, allows for more breast-conserving surgery, and reduces the need for lymph node dissection, which is an effective approach for treating Her2-positive breast cancer.

Keywords: Neoadjuvant Therapy, Dual anti-Her2 Therapy, Pathological Complete Response (pCR)

บทนำ

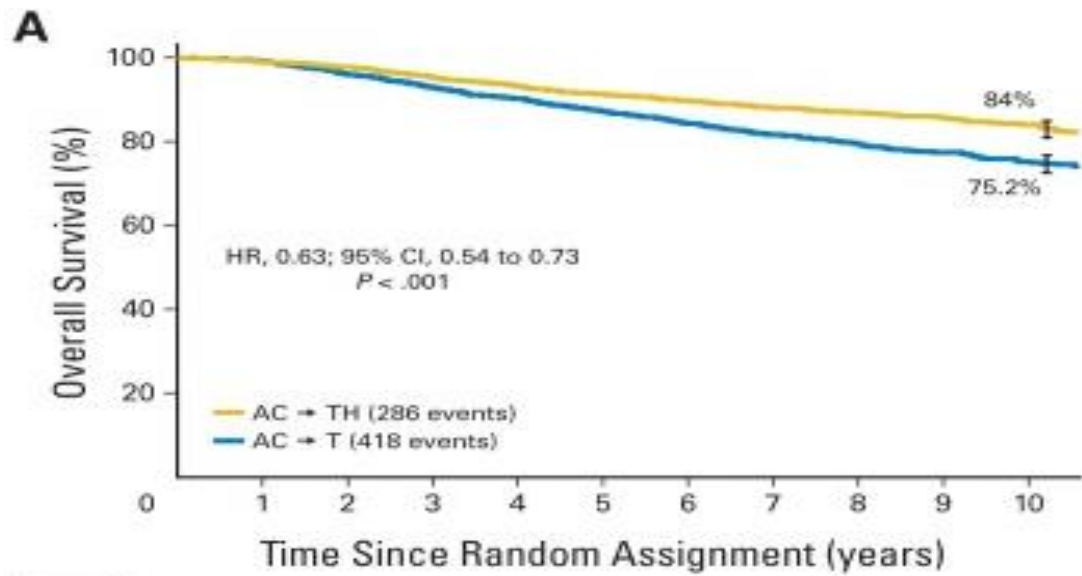
ในปัจจุบันการรักษามะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นชนิด Her2-positive ที่มีขนาดมากกว่า 2 เซนติเมตร ที่มีหรือไม่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองรักแร้ นิยมเริ่มต้นด้วยการให้ยาเคมีบำบัดและยาพุ่งเป้าสองชนิดแบบ Dual anti-Her2 ก่อนผ่าตัด ซึ่งการให้ยาก่อนผ่าตัด จะจัดการกับเซลล์มะเร็งที่แพร่กระจายอยู่ในกระแสเลือด และซ่อนอยู่ตามอวัยวะต่าง ๆ ด้วยช่วยลดโอกาสเป็นมะเร็งซ้ำ เพิ่มโอกาสของการทำผ่าตัดแบบสงวนเต้านม ลดความจำเป็นในการทำผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองรักแร้แบบกว้างขวาง สามารถประเมินการตอบสนองต่อยาที่ให้ โดยเมื่อให้ยาครบแล้วจะนำผู้ป่วยไปผ่าตัด และนำชิ้นเนื้อที่ผ่าตัดออกมานั้นไปตรวจทางพยาธิวิทยา ถ้าไม่พบมะเร็งชนิดลุกลามเหลืออยู่เลยทั้งที่ตัวก้อนมะเร็งเดิมและที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ เรียกว่า pathological complete response(pCR) ผู้ป่วยจะมีการดำเนินโรคที่ดีมาก มีการวิจัยหาสูตรยาที่จะทำให้

ผู้ป่วยมี pCR ให้ได้มากที่สุด นำไปสู่อัตราการรอดชีวิตโดยรวม(overall survival,OS)และอัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรค (disease-free survival,DFS)ที่สูงขึ้นในระยะยาว และกรณีที่ผู้ป่วยมีมะเร็งชนิดลุกลามเหลืออยู่ ก็มีการใช้ยา T-DM1(ado-trastuzumab emtansine) ต่อหลังการผ่าตัด ทำให้ผู้ป่วยมีการดำเนินโรคที่ดีขึ้น

การรักษาแบบดั้งเดิมที่ให้ ยาเคมีบำบัดและยาพุ่งเป้า Trastuzumab ตามหลังการผ่าตัด จาก HERA trial¹ เป็น multicenter, international นอกประเทศอเมริกา ในคนไข้ที่ได้รับเคมีบำบัดมาก่อน ทั้งแบบให้ก่อน หรือให้หลังการผ่าตัด (adjuvant or neoadjuvant) จะเป็น node positive ที่ก้อนมะเร็งขนาดเท่าใดก็ได้ หรือ node negative แต่ขนาดก้อนมะเร็งต้องโตกว่า 1 cm มีคนไข้ที่เป็น node negative ทั้งหมด 1,100 คน โดย 94% เคยได้รับ Anthracycline-based chemotherapy และ 26% ได้รับยากกลุ่ม Taxane สุ่มเลือกคนไข้เป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ไม่ให้ยาแต่ติดตามดูอาการอย่างเดียว (1,693 คน) กลุ่มที่ 2 ได้รับยา Trastuzumab (loading dose 8 mg/kg, maintenance dose 6 mg/kg) ทุก 3 สัปดาห์ เป็นเวลา 1 ปี (1,694 คน) กลุ่มที่ 3 ได้รับยา Trastuzumab ทุก 3 สัปดาห์ เป็นเวลา 2 ปี (1,694 คน) ให้คำนิยามเหตุการณ์คือ recurrence, contralateral breast cancer, second non-breast malignancy และ death จุดประสงค์หลัก คือ disease free survival จุดประสงค์รอง คือ overall survival, cardiac safety, disease specific survival และ time to distant recurrence รายงานครั้งแรกที่เวลาเฉลี่ย 1 ปี เปรียบเทียบ ระหว่างกลุ่มที่ไม่ได้รับยากับกลุ่มที่ได้รับ Trastuzumab เหตุการณ์ (events) เกิดขึ้น 347 ครั้ง เกิดกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา 220 ครั้ง แต่เกิดกับกลุ่มที่ได้รับ Trastuzumab เพียง 127 ครั้ง unadjusted Hazard ratio(HR) = 0.54 (95% CI 0.43-0.67; P=<0.0001) จะเท่ากับเพิ่ม Disease-free survival 46% มี absolute benefit ที่ 2 ปี เท่ากับ 8.4% (85.8% versus 77.4%)

เมื่อติดตามไป 11 ปี พบว่า กลุ่มที่ 2 ซึ่งได้รับยา Trastuzumab เป็นเวลา 1 ปี จะมีอัตราการรอดชีพร้อยละ 79 (HR 0.74, 95% CI 0.64-0.86; absolute 6.5% improvement compared to no trastuzumab) อัตราการปลอดโรคร้อยละ 69 (HR 0.76, 95% CI 0.68-0.86; absolute 6.8% improvement compared to no trastuzumab) ซึ่งได้ประโยชน์ทั้งกลุ่มที่ Hormonal receptor positive และ negative แต่เมื่อติดตามที่ 10 ปี ก็พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Trastuzumab ยังมีการกลับเป็นซ้ำถึงร้อยละ 28.8 หรือราว 1 ใน 3

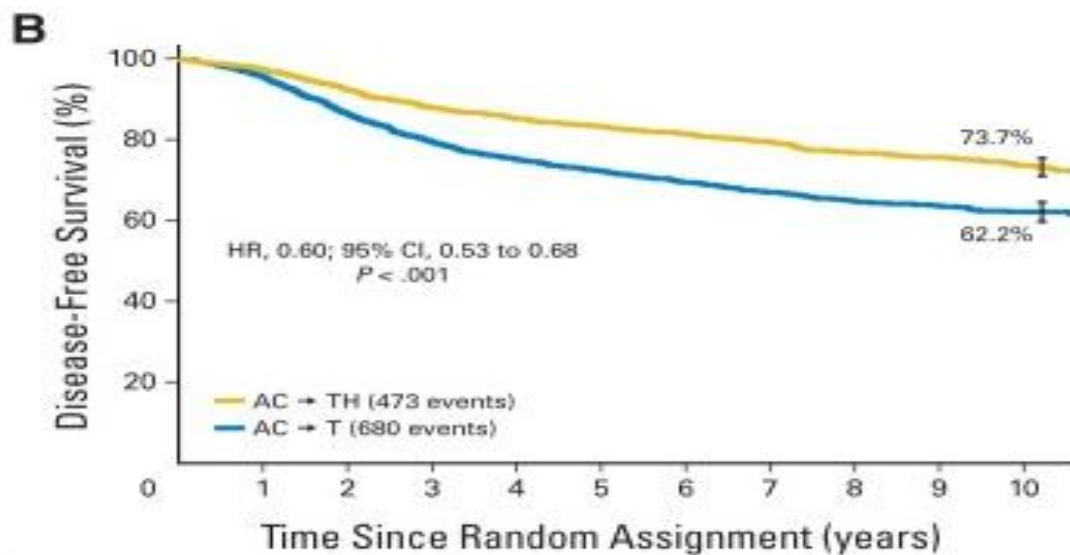
เมื่อพิจารณารายงานการศึกษา NSABP B-31 + NCCTG 9831² กลุ่มที่ได้รับ Trastuzumab พร้อมเคมีบำบัด มีอัตราการรอดชีพที่ 10 ปี 84% เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดอย่างเดียว มีเพียง 75.2% (รูปที่ 1) Trastuzumab จะลดการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญ 37% (hazard ratio [HR], 0.63; 95% CI, 0.54 to 0.73; P < .001) และกลุ่มที่ได้รับ Trastuzumab พร้อมเคมีบำบัด จะมีชีวิตอยู่โดยปราศจากโรคที่ 10 ปี 73.7% เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดอย่างเดียว มีเพียง 62.2% (รูปที่ 2)Trastuzumab ทำให้อัตราการรอดชีพโดยปราศจากโรคดีขึ้น 40% (HR, 0.60; 95% CI, 0.53 to 0.68; P < .001)



No. at risk

AC → TH	2,028	1,995	1,959	1,897	1,843	1,785	1,709	1,506	1,085	735	439
AC → T	2,018	1,962	1,883	1,806	1,730	1,640	1,534	1,336	944	604	353

รูปที่ 1 10-years Overall survival ระหว่างกลุ่มที่ได้ Dual anti-Her2 กับ single anti-Her2

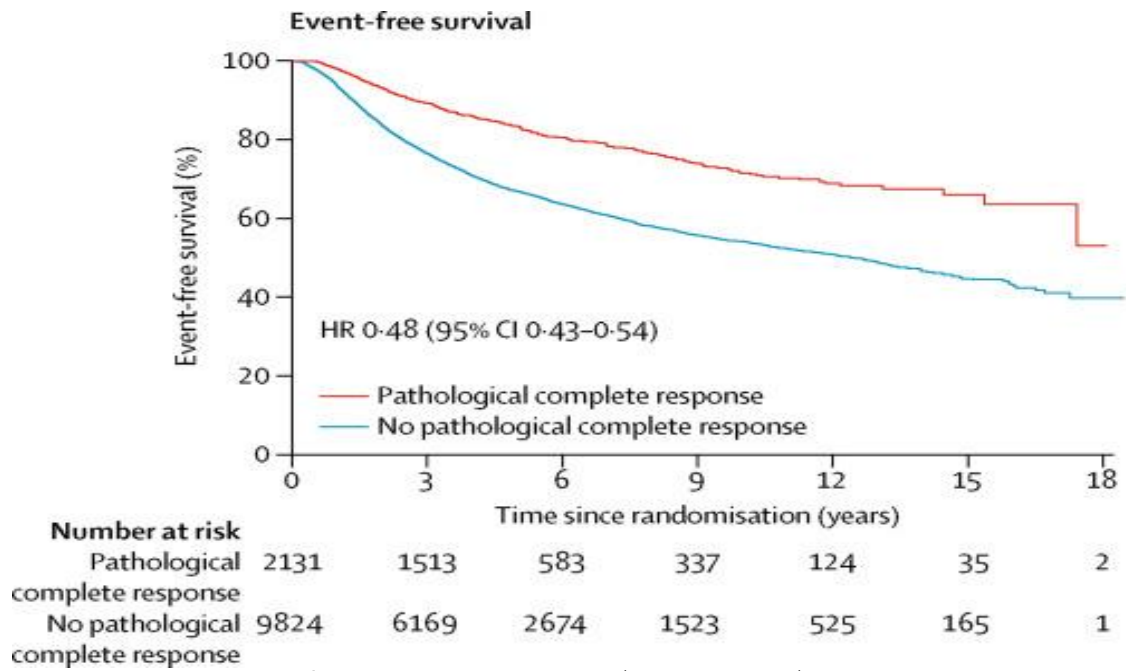


No. at risk

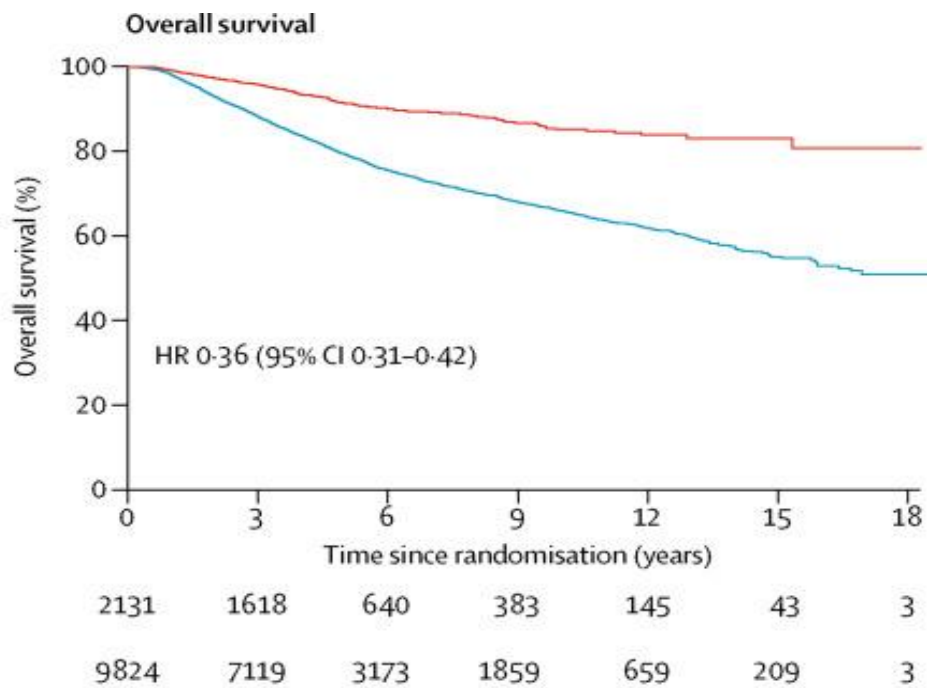
AC → TH	2,028	1,959	1,848	1,747	1,675	1,611	1,514	1,293	910	619	350
AC → T	2,018	1,887	1,689	1,529	1,423	1,329	1,232	1,027	705	449	255

รูปที่ 2 10-years Disease -Free survival ระหว่างกลุ่มที่ได้ Dual anti-Her2 กับ single anti-Her2

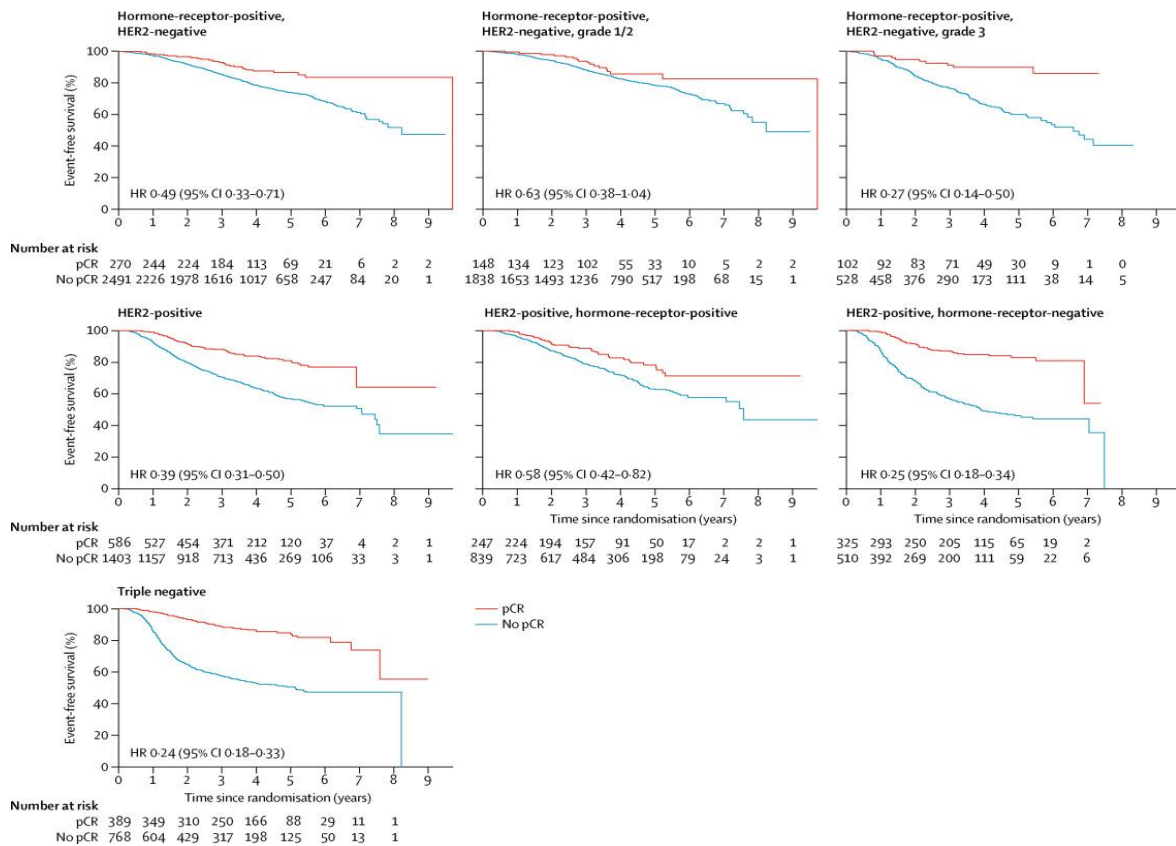
ข้อมูลจาก CTNeoBC pooled analysis³ ซึ่งรวบรวมผู้ป่วยถึง 11,955 ราย พบว่าผู้ป่วยที่มี pCR จะมีอัตราการรอดชีพปลอดเหตุการณ์(Event-free survival)และอัตราการรอดชีพโดยรวม(Overall survival,OS)ที่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่มี pCR โดย HR=0.48(95% CI 0.43-0.54) และ HR=0.36(95% CI 0.31-0.42) ตามลำดับ(รูปที่ 3 และ 4)



รูปที่ 3 Event-Free survival กลุ่มที่ได้ pCR กับกลุ่มที่ไม่ได้ pCR



รูปที่ 4 Overall survival กลุ่มที่ได้ pCR กับกลุ่มที่ไม่ได้ pCR



รูปที่ 5 Event-Free survival แต่ละ subtype กลุ่มที่ได้ pCR กับกลุ่มที่ไม่ได้ pCR

ไม่ว่าจะเป็น subtype ใด ถ้ามี pCR ก็จะมีอัตราการปลอดเหตุการณ์ที่ดีกว่า โดยเฉพาะถ้าเป็นกลุ่ม Triple negative และกลุ่ม Her2 positive ,Hormonal receptor negative ก็มีความแตกต่างมากขึ้น Hazard ratio =0.24(95%CI 0.18-0.33) และ 0.25(95%CI 0.18-0.34) ตามลำดับ (รูปที่ 5)

pCR จึงเป็นผลลัพธ์หลักที่ต้องการซึ่งจะนำไปสู่อัตราการรอดชีพ อัตราการปลอดโรค ในระยะยาว และในปัจจุบัน การรักษามะเร็งเต้านมชนิด Her2 positive มีการนำยา Pertuzumab มาใช้เป็น Dual anti-Her2 ร่วมกับ Trastuzumab โดยให้ยาก่อนการผ่าตัด ซึ่งได้ pCR มากยิ่งขึ้น

โดย pathological Complete Response (pCR) ได้จากการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อที่ได้ผ่าตัดออกมา หลังการให้ยา โดยการระบุระยะโรค(staging) จะแสดงด้วยสัญลักษณ์ตัว y นำหน้า โดยยอมรับทั้งกรณีที่เป็น ypT0 หรือ ypTis คือไม่มีรอยโรคมะเร็งชนิดลุกล้ำ(invasive carcinoma) เหลืออยู่ แต่ยอมรับให้มี carcinoma in situ หรือมะเร็งชนิดไม่ลุกล้ำเหลืออยู่ได้ โดยต้องเป็น ypN0 คือไม่มีมะเร็งเหลืออยู่ที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้

จากการศึกษา NeoSphere^{4,5} ซึ่งเป็น phase II study ที่ต้องการดู pCR ซึ่งกำหนดให้หมายถึง ypT0/is and ypN0 แบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม โดยให้ยาก่อนผ่าตัด 4 cycles (รูปที่ 6)คือ

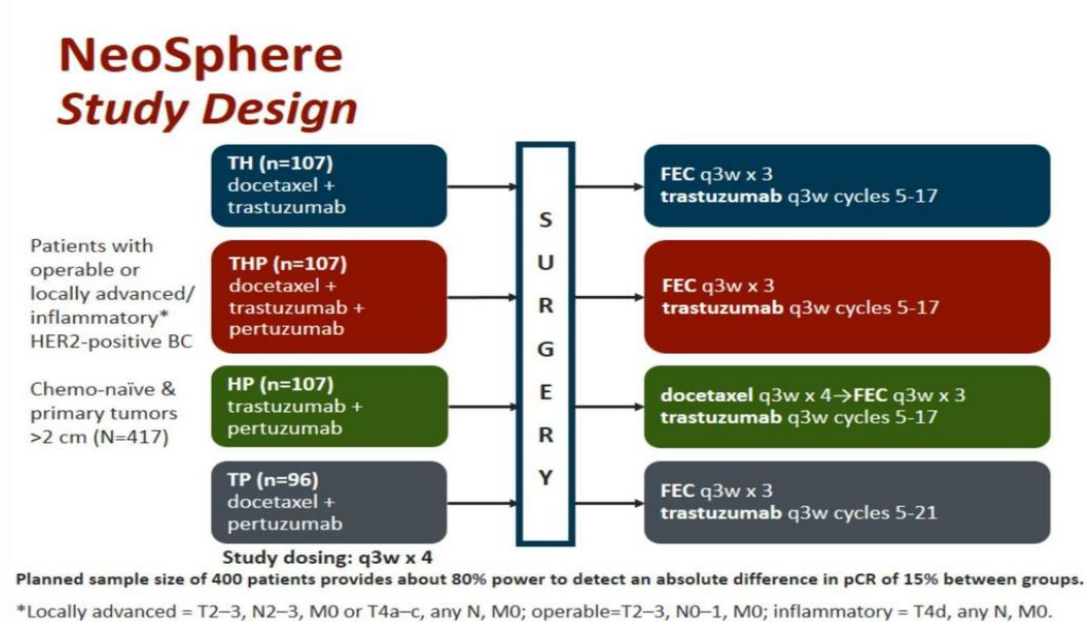
กลุ่ม A ได้ trastuzumab (8 mg/kg loading doseตามด้วย 6 mg/kg ทุก 3 สัปดาห์) ร่วมกับ docetaxel (75 mg/m² ทุก 3 สัปดาห์, และเพิ่มเป็น 100 mg/m² ตั้งแต่ cycle 2 ถ้าสามารถรับยาได้)

กลุ่ม B pertuzumab (840 mg loading dose,ตามด้วย 420 mg ทุก 3 สัปดาห์) และ trastuzumab ร่วมกับ docetaxel

กลุ่ม C pertuzumab และ trastuzumab

กลุ่ม D pertuzumab และ docetaxel

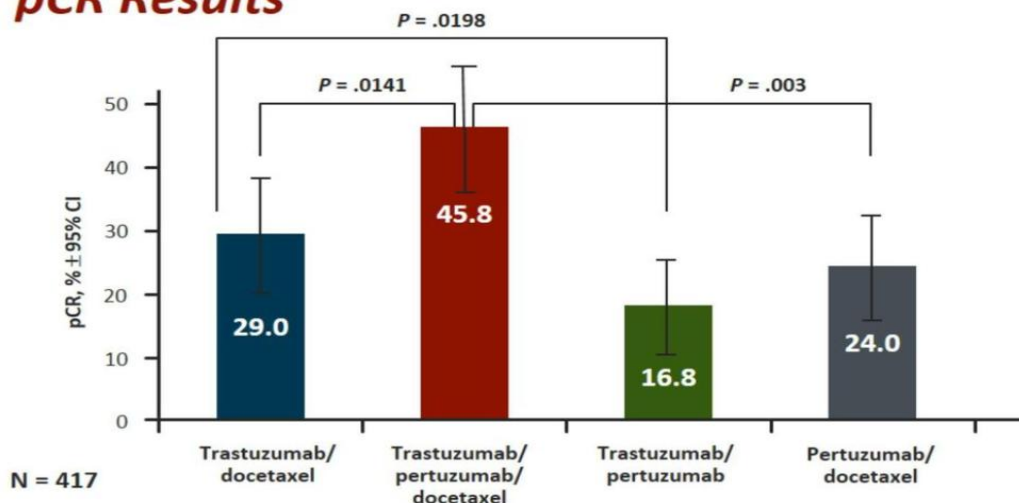
หลังผ่าตัด, ผู้ป่วยจะได้รับ FEC (fluorouracil 600 mg/m², epirubicin 90 mg/m², and cyclophosphamide 600 mg/m²) ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 3 cycles (ผู้ป่วยกลุ่ม C จะได้รับ docetaxel 4 cycles ก่อน FEC),ตามด้วย trastuzumab 6 mg/kg ทุก 3 สัปดาห์ จนครบ 1 ปี (17 cycles)



Gianni L, et al. *Lancet Oncol.* 2012;13:25-32.

รูปที่ 6 NeoSphere Study design

NeoSphere Neoadjuvant Therapy in HER2+ BC: pCR Results

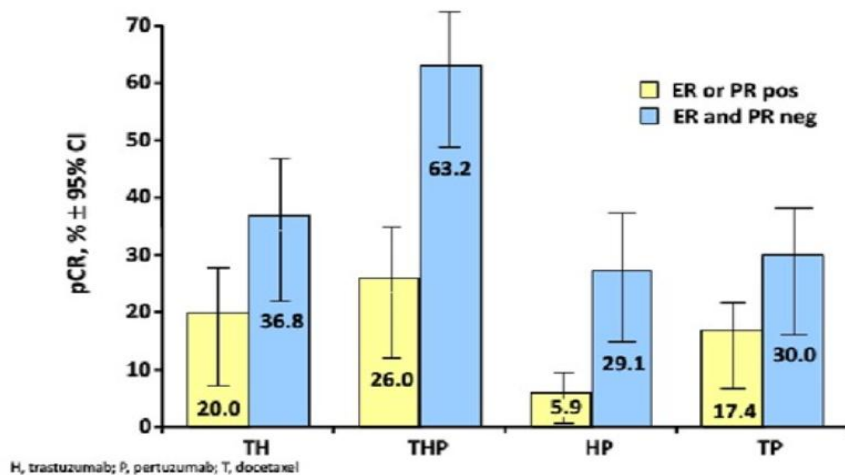


Gianni L, et al. *Lancet Oncol.* 2012;13:25-32.

รูปที่ 7 NeoSphere pCR Results

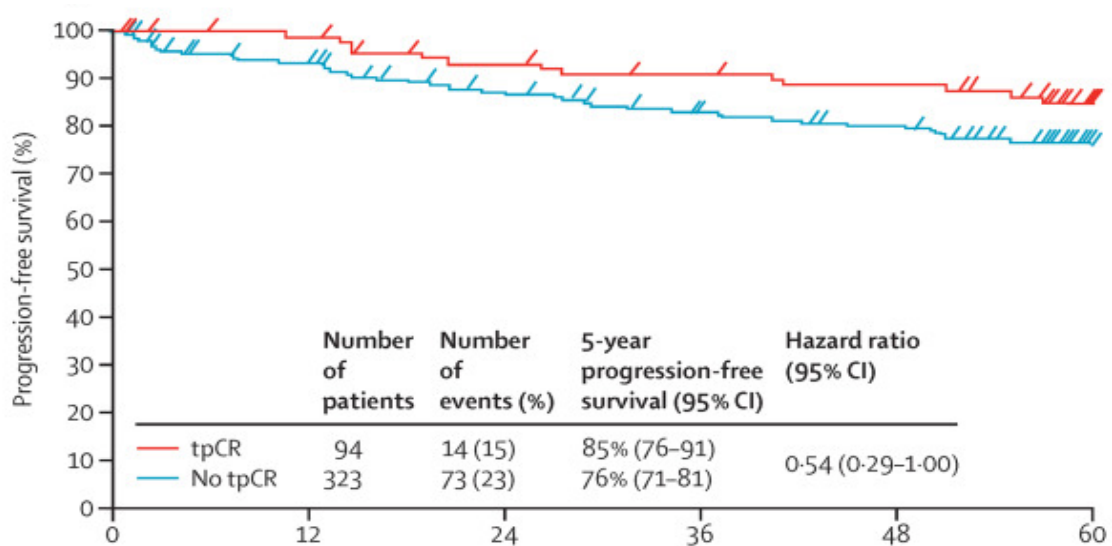
พบว่าการใช้ Dual anti-Her2 คือ Trastuzumab ร่วมกับ Pertuzumab โดยมีเคมีบำบัดเป็น docetaxel ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 4 cycles ก่อนการผ่าตัดในกลุ่ม B ทำให้มี pCR เพิ่มขึ้นเป็น 45.8% เทียบกับ 29% ในกลุ่ม A ที่ใช้เพียง single anti-Her2 คือ Trastuzumab (รูปที่ 7)

NeoSphere: pCR and Hormone Receptors Status



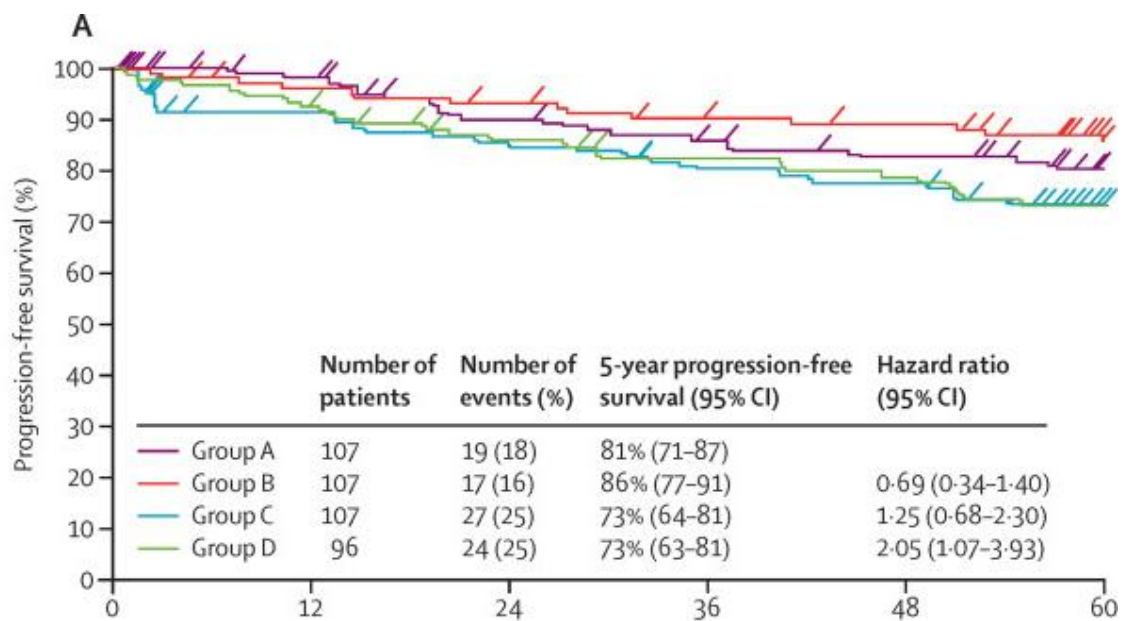
รูปที่ 8 NeoSphere pCR and Hormone Receptors Status

ถ้าพิจารณาในกลุ่มที่ Hormonal receptor negative ก็จะพบว่ามี pCR สูงถึง 63.2% กล่าวคือผู้ป่วยกลุ่มนี้ถึง 2 ใน 3 จะได้ pCR ในขณะที่กลุ่มที่ Hormonal receptor positive pCR จะไม่ต่างกันมากคือได้ pCR 26% เทียบกับ 20% ในกลุ่มที่ได้ Trastuzumab ชนิดเดียว (รูปที่ 8)

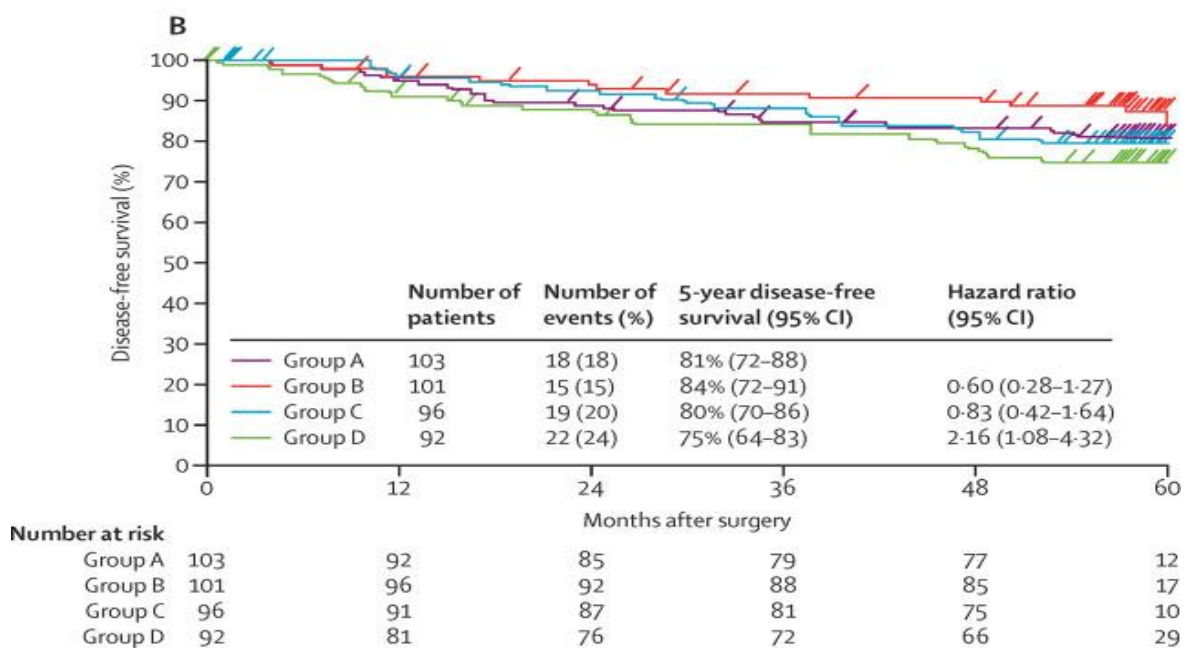


รูปที่ 9 NeoSphere Progression-free survival between tpCR vs No tpCR

กลุ่มที่มี pCR จะมี 5-year progression-free survival(PFS) ดีกว่าไม่ได้ pCR 9% โดย Hazard ratio อยู่ที่ 0.54(95%CI 0.29-1.00) (รูปที่ 9)

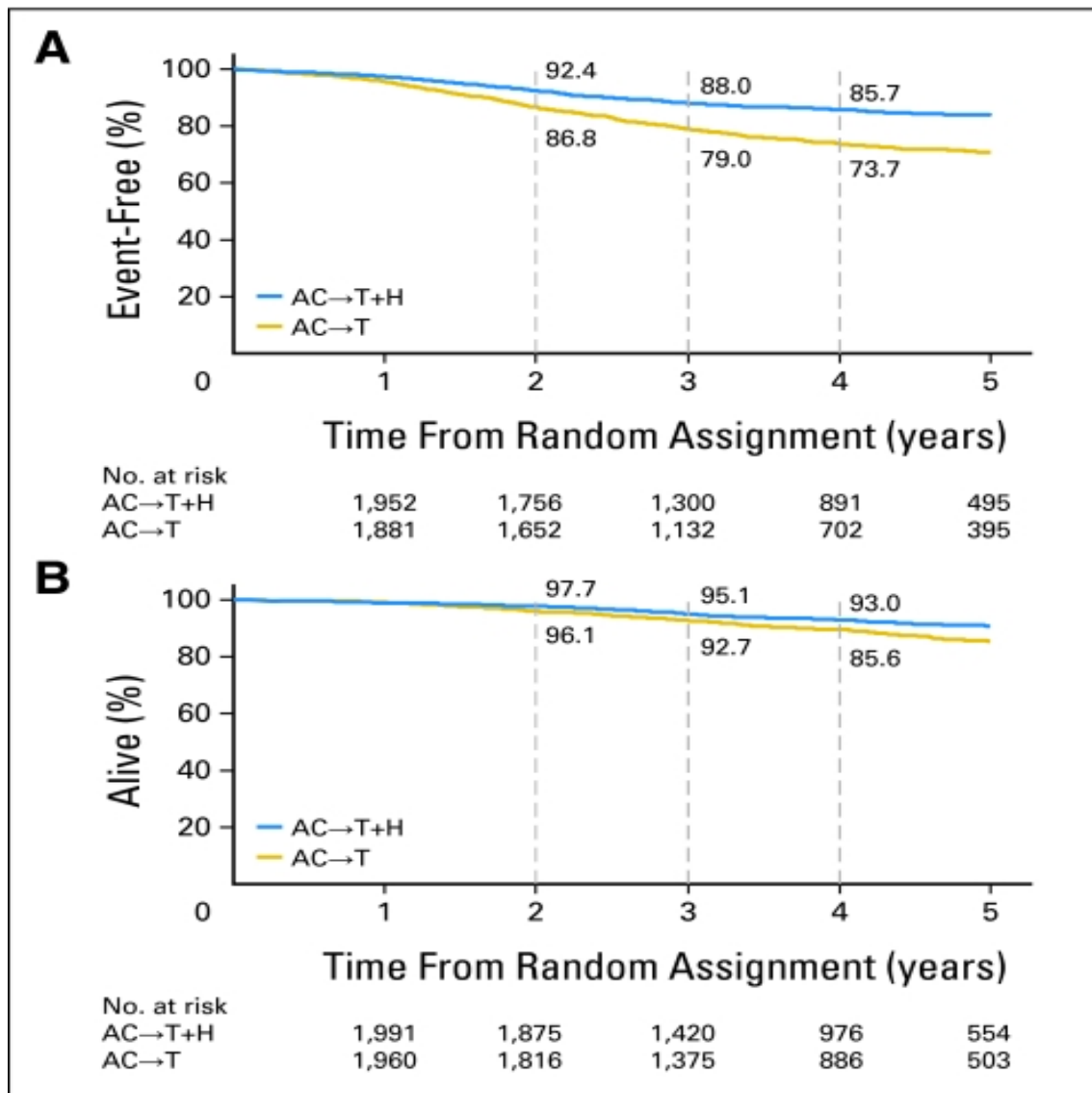


รูปที่ 10 NeoSphere Progression-free survival in Group



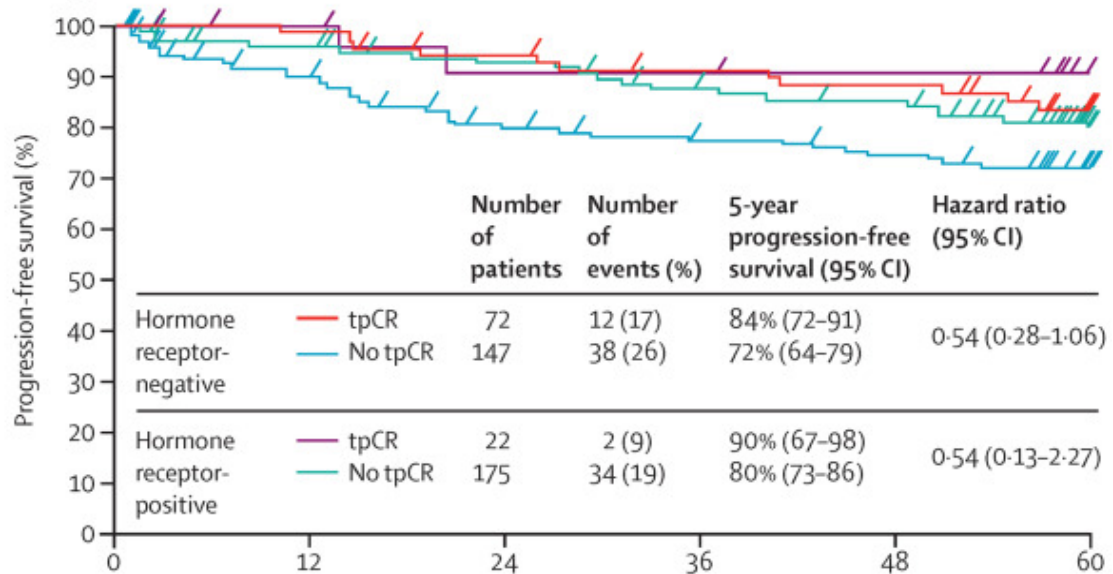
รูปที่ 11 NeoSphere Disease-free survival in Group

ถ้าดู 5-year DFS ในกลุ่มที่ add Pertuzumab ไม่ว่าจะได้ pCR หรือไม่ ก็ยังมี outcome ที่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ Pertuzumab (84% vs 81%) แม้ Hazard ratio จะกว้าง (รูปที่ 10,11)แต่เมื่อพิจารณา pCR ก็สนับสนุนว่าการให้ Pertuzumab จะได้ผลที่ดีกว่า



รูปที่ 12 4-years follow up joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31

กรณีที่ให้ยาTrastuzumab หลังผ่าตัด ในการศึกษาNCCTG N9831และ NSABP B-31 มี 4-year DFS 85.7%⁶ (รูปที่ 12) ในการศึกษาของ Neosphere กลุ่มที่ได้แต่ Trastuzumab มี 5-years DFS อยู่ที่ 81% ก็จะพอกันเพราะเป็น 5-years โดยการให้ Pertuzumab เพิ่มเป็น Neoadjuvant มี 5-year DFS อยู่ที่ 84%

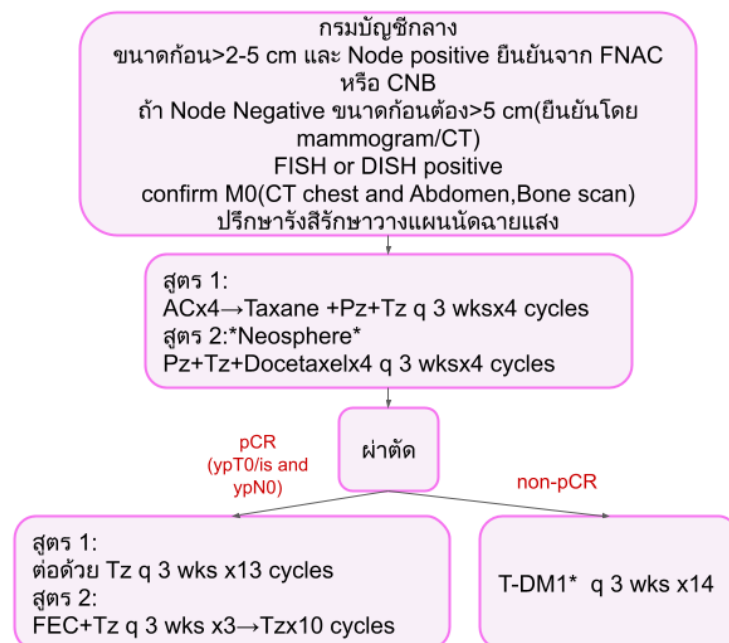


รูปที่ 13 NeoSphere Progression-free survival Hormonal receptors status , tpCR vs no tpCR

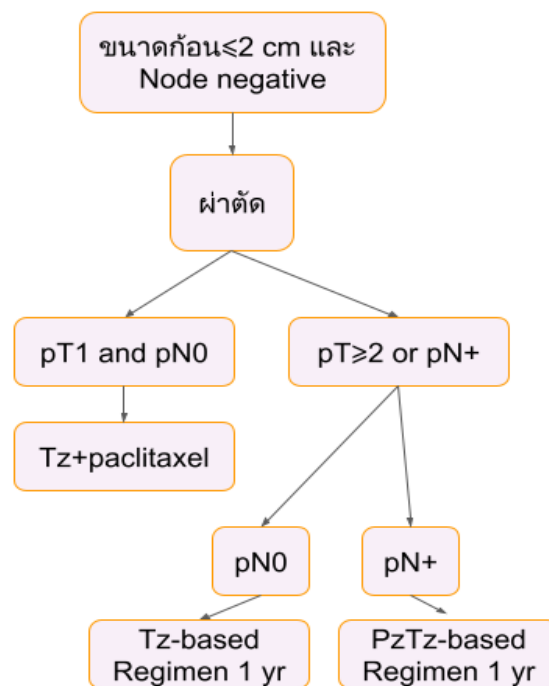
Absolute benefit in Hormonal receptor negative = 12% และ

Absolute benefit in Hormonal receptor positive = 10% (รูปที่ 13)

จากการศึกษา Neosphere นี้ กรมบัญชีกลางจึงอนุมัติให้มีการใช้ยา Pertuzumab ใน Neoadjuvant setting โดยมีแนวทางการใช้ยาแสดงตามแผนภาพที่ 1



แผนภาพที่ 1 แนวทางการใช้ยา Pertuzumab ก่อนผ่าตัด ใน Her2 positive Breast cancer

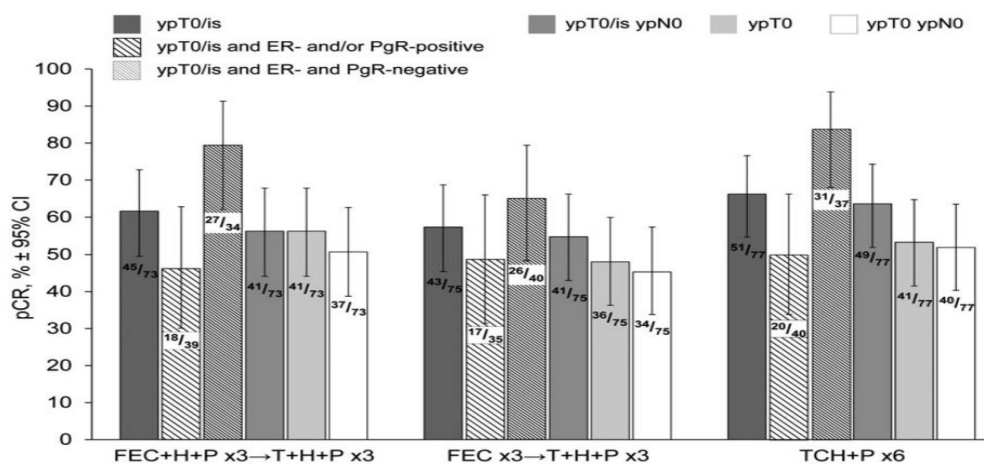


แผนภาพที่ 2 แนวทางการรักษา Her2 positive early breast cancer

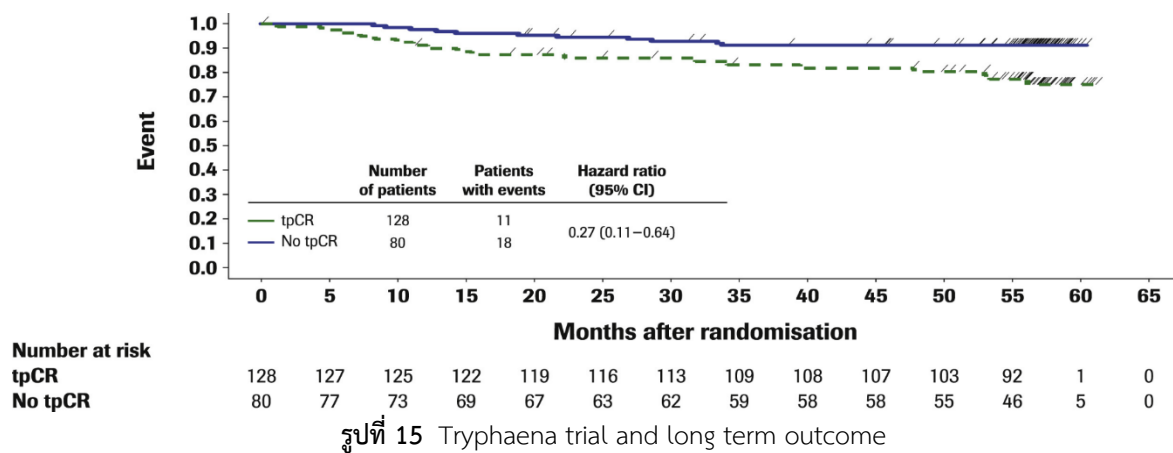
กรณีก้อนมีขนาดไม่เกิน 2 เซนติเมตรและ Node negative

*T-DM1(ado-trastuzumab emtansine) ไม่สามารถเบิกได้, FNAC: Fine needle aspiration cytology, CNB: Core needle biopsy, Pz: Pertuzumab, Tz: Trastuzumab, FEC: 5-Fluorouracil Epirubicin Cyclophosphamide, AC: Adriamycin Cyclophosphamide

มีการศึกษา Tryphaena ที่ต้องการดูเรื่องความปลอดภัย โดยเฉพาะผลต่อหัวใจซึ่งการให้ยาเคมีบำบัดสูตรที่มี Anthracycline ร่วมกับ Trastuzumab ถ้าให้พร้อมกันอาจทำให้ผลข้างเคียงต่อหัวใจมากขึ้น มีความน่าสนใจที่มีกลุ่มหนึ่งมีการใช้ Docetaxel+Carboplatin ร่วมกับ Pertuzumab และ Trastuzumab ทั้งหมด 6 cycles โดยไม่มีการใช้ Anthracycline พบว่ากลุ่มนี้มี pCR สูงถึง 63.6%(40/77) (รูปที่ 14) เมื่อเทียบกับการศึกษาของ Neosphere ที่ใช้ Dual anti-Her2 x 4 cycles ได้ pCR 45.8%



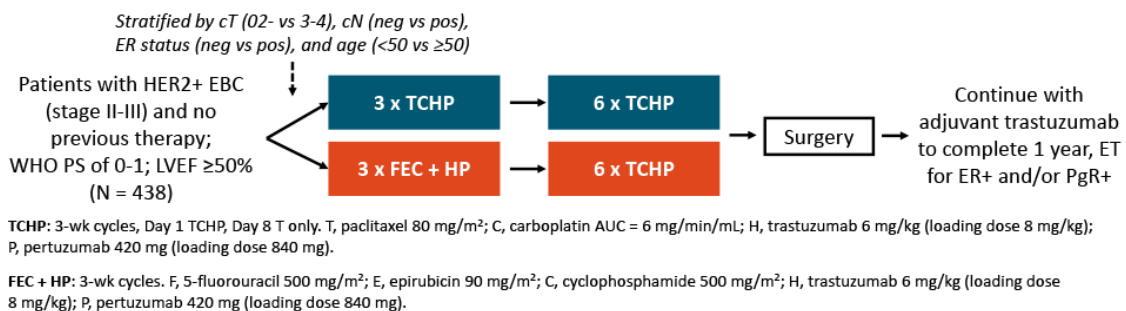
รูปที่ 14 Tryphaena trial and pCR



ผลการรักษาใน long-term⁸ พบว่าอัตราการรอดชีพปราศจากโรค hazard ratio เท่ากับ 0.27 (0.11-0.64) กรณีมี total pathological complete response (tpCR) เทียบกับ ไม่มี tpCR (รูปที่ 15)

Phase III TRAIN-2: NeoAdj CT With or Without Anthracyclines With Dual HER2-Blockade in HER2+ EBC

- Open-label, randomized, controlled, phase III trial



- Primary endpoint: pCR (ypT0/is, ypN0) by local assessment
- Secondary endpoints: safety, RFS, BCSS, OS

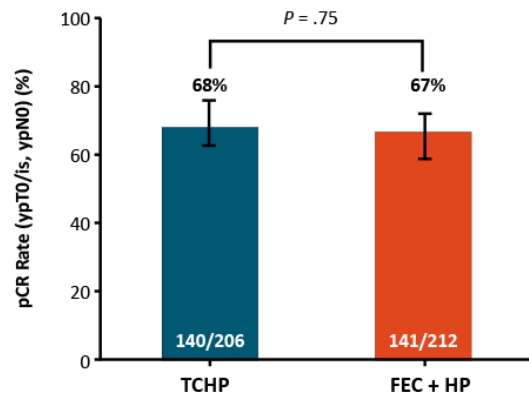
Van Ramshorst. Lancet Oncol. 2018;19:1630. van der Voort. ASCO 2020. Abstr 501.

Slide credit: clinicaloptions.com

รูปที่ 16 TRAIN-2:NeoAdj CT with or without Anthracyclines with Dual anti-Her2 in Her2+ early breast cancer

TRAIN-2: Primary Endpoint of pCR

- High rate of pCR with or without anthracyclines
- Main outcome consistent across levels of prespecified subgroups
 - cT (0-2 vs 3-4)
 - cN (negative vs positive)
 - HR (negative vs positive)
 - Age (<50 vs ≥50)



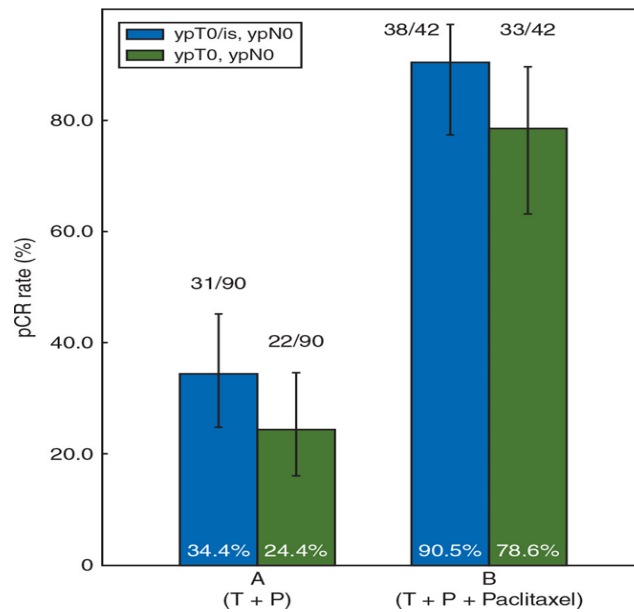
Van Ramshorst. Lancet Oncol. 2018;19:1630. van der Voort. ASCO 2020. Abstr 501.

Slide credit: clinicaloptions.com

รูปที่ 17 TRAIN-2 trial and pCR

การศึกษา TRAIN-2⁹ (รูปที่ 16, 17) ถ้าได้ TCHP x6 cycles แล้ว การให้หรือไม่ให้ anthracyclines ก็ไม่แตกต่างกัน ได้ pCR 67% กับ 68% พอ ๆ กัน และจาก Tryphaena เราก็เห็นแล้วว่า TCHP x6 ก็ได้ pCR 63.6% แล้ว อาจไม่จำเป็นต้องให้ถึง 9 cycles เหมือนการศึกษานี้

อีกการศึกษาของ West Germany Study Group ที่น่าสนใจคือ WSG-ADAPT HER2+/HR- trial¹⁰ มีกลุ่มที่ไม่ได้เคมีบำบัด ได้แก่ Dual anti-Her2 คือ Pertuzumab+Trastuzumab x4 cycles เปรียบเทียบกับอีกกลุ่มที่ได้ weekly Paclitaxel (80 mg/m²) x12 cycles ร่วมด้วย ซึ่งเคยมีการศึกษาใน adjuvant setting มาแล้วว่าได้ผลดีกว่า Paclitaxel q 3 weeks และ Docetaxel q 3 weeks พบว่าสูตร Pertuzumab+Trastuzumab x4 cycles+weekly Paclitaxel x12 ได้ pCR สูงถึง 90.5% (รูปที่ 18) และได้ 5-yr invasive Disease Free Survival ถึง 98% ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัดเลยก็มี pCR 34.4% และได้ 5-yr invasive Disease Free Survival ถึง 87% (hazard ratio [HR] = 0.32; P = .144) อัตราการรอดชีพโดยรวมเท่ากับ 98% กับ 94% (HR = 0.41; P = .422) ตามลำดับ และในกรณีที่ผู้ป่วยได้ pCR ไม่ว่าจะได้รับการรักษาในแบบใด ก็ได้ 5-yr invasive Disease Free Survival ถึง 98% เทียบกับ 82% ในกลุ่มที่ไม่ได้ pCR (HR = 0.18; P = .011) ซึ่งการศึกษานี้ทำในผู้ป่วยที่ Her2+ และ Hormonal receptor negative เป็นกลุ่มที่มีโอกาสได้ pCR ในอัตราที่สูง



รูปที่ 18 Pathological complete response (pCR) rates in the treatment arms.

จากข้อมูลที่ว่า ผู้ป่วยที่มีรอยโรคเหลืออยู่ หลังจากได้รับการให้ยาบำบัดก่อนการผ่าตัด นั้นมี พยากรณ์โรคที่แย่กว่า ผู้ป่วยที่ได้ pathological complete response (pCR) อย่างชัดเจน, งานวิจัย KATHERINE trial ¹¹ ได้ตั้งคำถามการวิจัยว่า การเพิ่มความเข้ม (Escalation Strategy) ของการรักษา ด้วยการนำ adjuvant T-DM1 มาใช้แทนที่การรักษาที่เป็นมาตรฐาน อยู่แล้ว (การใช้ trastuzumab เป็น เวลานาน 1 ปี) จะสามารถให้ผลลัพธ์ที่ดีขึ้นหรือไม่. ในงานวิจัยนี้, พบว่าอัตราการปลอด โรคมะเร็งชนิดลุกลามที่ 3 ปี(3-year iDFS) มีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ด้วยการใช้ T-DM1, ค่า hazard ratio เท่ากับ 0.50 (95% CI, 0.39 to 0.64; P<0.001)เมื่อเปรียบเทียบกับ trastuzumab. ผลลัพธ์ที่ดีขึ้นนี้พบได้ในทุกกลุ่มย่อย จึงทำให้การใช้ T-DM1 กลายเป็นการดูแลมาตรฐาน สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด HER2-positive ที่ยังมีรอยโรคเหลืออยู่ ภายหลังจากการใช้ ยาบำบัดก่อนการผ่าตัดในปัจจุบัน

สรุป

เมื่อพบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นชนิด Her2 positive ที่มีขนาดมากกว่า 2 เซนติเมตร หรือมีการแพร่กระจาย ไปต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ ควรพิจารณาให้ยาบำบัดก่อนผ่าตัด โดยใช้ Dual anti-Her2 จำนวน 4-6 cycles ร่วมกับยาเคมีบำบัด แล้วนำผู้ป่วยไปผ่าตัด ถ้าหลังผ่าตัดพบว่ามี pCR ก็ให้ยา Trastuzumab ± Pertuzumab ต่อจนครบ 1 ปี กรณีที่มีมะเร็งชนิด ลุกลามเหลืออยู่ก็พิจารณาให้ T-DM1 ต่ออีก 1 ปี ผู้ป่วยที่มี Hormonal receptor positive ให้ยาต้านฮอร์โมนรับประทานต่อ รวมด้วยเมื่อให้ยาเคมีบำบัดครบแล้ว

Reference

1. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017; 389(10075):1195-1205.
2. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE Jr, Martino S, Rastogi P, Gralow J, Swain SM, Winer EP, Colon-Otero G, Davidson NE, Mamounas E, Zujewski JA, Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 20;32(33):3744-52.
3. Cortazar, P.; Zhang, L.; Untch, M.; Mehta, K.; Costantino, J.P.; Wolmark, N.; Bonnefoi, H.; Cameron, D.; Gianni, L.; Valagussa, P.; et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014, 384, 164–172
4. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(1):25–32
5. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):791–800
6. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE Jr, Martino S, Mamounas EP, Kaufman PA, Wolmark N. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 1;29(25):3366-73.
7. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA) *Ann Oncol* 2013;24(9):2278–2284
8. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, Eng-Wong J, Kirk S, Cortés J. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2018 Jan;89:27-35.
9. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Dezentjé VO, Oving IM, Honkoop AH, Tick LW, van de Wouw AJ, Mandigers CM, van Warmerdam LJ, Wesseling J, Vrancken Peeters MT, Linn SC, Sonke GS; Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG). Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-

- positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):1630-1640.
10. Nitz UA, Gluz O, Christgen M, Grischke EM, Augustin D, Kuemmel S, Braun M, Potenberg J, Kohls A, Krauss K, Stefek A, Schumacher C, Forstbauer H, Reimer T, Fischer H, Liedtke C, Wuerstlein R, Schumacher J, Kates R, Kreipe H, Harbeck N. De-escalation strategies in HER2-positive early breast cancer (EBC): final analysis of the WSG-ADAPT HER2+/HR- phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab ± weekly paclitaxel. *Ann Oncol.* 2017 Nov 1;28(11):2768-2772.
 11. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *The New England Journal of medicine.* 2019;380(7):617-28.

