

บทบาทของรังสีรักษาในมะเร็งเต้านมชนิด

Triple negative (TNBC)

พญ.กิตต์วดี ศักดิ์ศรีชัย อธิกคุณากร

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

บทนำ

ปัจจุบันมีการแบ่งกลุ่มมะเร็งเต้านมตาม molecular subtype เพื่อเป็นข้อมูลในเรื่องการพยากรณ์ของโรคและช่วยบ่งถึงการตอบสนองต่อการรักษาจาก systemic treatment แต่ข้อมูลเหล่านี้ยังไม่มียผลต่อการรักษาในเรื่อง locoregional treatment บทความนี้เป็นการรวบรวมข้อมูลของการรักษา มะเร็งเต้านมชนิด triple negative

การแบ่งชนิดของมะเร็งเต้านม

ปัจจุบันแบ่งตาม molecular subtype ได้เป็น 5 ชนิด คือ Luminal A, Luminal B, HER2, basal-like และกลุ่ม normal-like^(1,2) ดังแสดงในตารางที่ 1⁽³⁾ กลุ่ม basal-like เป็นกลุ่มที่ไม่มี molecular หรือการ expression ของ receptor ไม่ว่าจะเป็น estrogen, progesterone หรือ HER2 ร่วมกับมีการ expression ที่สูงของ c-Kit , myoepithelial cyto keratins 5,6,17 และ HER1 ซึ่งในทางปฏิบัติทั่วไปที่เรา

เข้าใจกันคือ basal-like คือกลุ่มที่ตรวจ immunohistochemistry กับ ER,PR,HER2 แล้วมีค่าเป็นลบ จึงเรียกว่า triple negative หรือทั้งสามตัวเป็นลบ ดังนั้นเราจึงมักใช้สองตัวคล้ายๆ กัน แต่จริงๆ แล้วไม่เหมือนกัน มีประมาณ 25-30% ที่ มีความแตกต่างกันระหว่างการตรวจทาง molecular และการตรวจ immunohistochemistry ทั้ง 3 ตัว⁽⁴⁾ ซึ่งการตรวจทาง molecular เหล่านี้ได้แก่ microarrays, molecular profiling หรือการตรวจ immunohistochemistry ที่มีความซับซ้อนมากขึ้น

มะเร็งเต้านมชนิดที่ไม่มีตัวตอบรับกับฮอร์โมนหรือยีนส์ HER2 หรือ triple negative (TNBC) นั้นมีสัดส่วนประมาณ 15-20% ของมะเร็งเต้านมทั้งหมด ซึ่งมีลักษณะที่ aggressive ส่งผลให้มะเร็งเต้านมชนิดนี้มีการพยากรณ์โรคที่แย่ที่สุดเทียบกับชนิดอื่นๆ⁽⁵⁾ มะเร็งเต้านมชนิดนี้มักมีความเกี่ยวข้องกับผู้ป่วยที่อายุน้อย มีBRCA1mutation, เชื้อชาติแอฟริกัน, มี

ตารางที่ 1 แสดง intrinsic subtype ของมะเร็งเต้านม⁽³⁾

Intrinsic subtype	IHC status	Grade	Outcome	Prevalence ^A
Luminal A*	[ER+ PR+] HER2-KI67-	1 2	Good	23.7% [p1] [10]
Luminal B*	[ER+ PR+] HER2-KI67+	2 3	Intermediate	38.8% [p1] [10]
	[ER+ PR+] HER2+KI67+		Poor	14% [p1] [10]
HER2 over-expression*	[ER-PR-] HER2+	2 3	Poor	11.2% [p1] [10]
Basal*	[ER-PR-] HER2-, basal marker+	3	Poor	12.3% [p1] [10]
Normal-like	[ER+ PR+] HER2-KI67-	1 2 3	Intermediate	7.8% [p2] [15]

Adapted from Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. American journal of cancer research. 2015;5:2929.

ลักษณะทางพยาธิที่ aggressive เช่น พบลักษณะ tumor necrosis, มีอัตราการแบ่งตัวที่สูง, high grade โดยการพยากรณ์โรคที่แย่นั้นอาจขึ้นกับระยะของโรคเสมอไป คือแม้จะเป็นมะเร็งระยะเริ่มแรก แต่ก็มีพยากรณ์โรคที่แย่ได้ ส่วนในเรื่องการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองนั้น มีหลายการศึกษาที่ระบุว่ามะเร็งเต้านมชนิดนี้มีโอกาสที่จะมีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ได้มากกว่าชนิดอื่น และโอกาสการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (locoregional recurrence rate : LRR) มักเกิดขึ้นเร็วกว่าชนิดอื่น และมักมาพร้อมๆ กับการแพร่กระจายไปที่อื่น (distant metastasis) ⁽⁶⁻¹⁴⁾

การแบ่งชนิดของ Triple negative breast cancer จาก gene expression

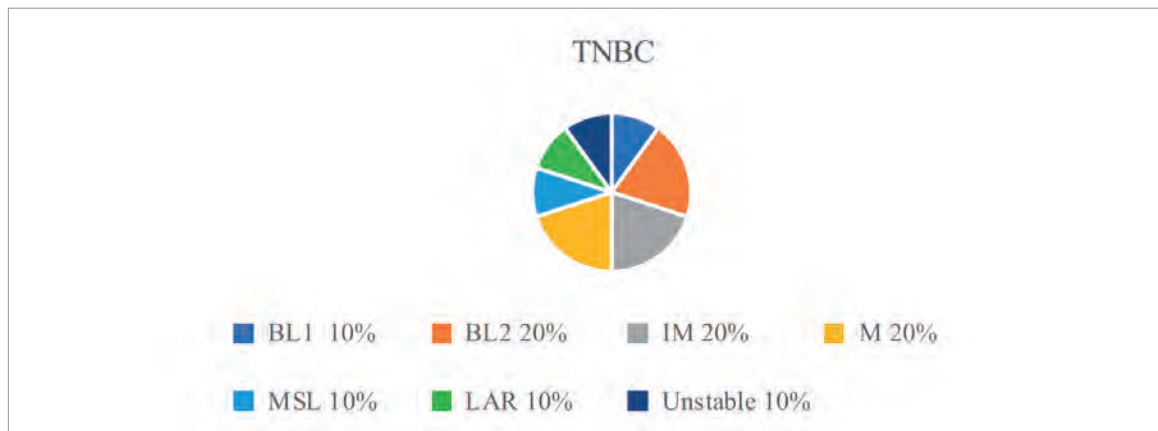
ปัจจุบันการแบ่งตาม gene expression แบ่งได้น้อย 7 กลุ่มตามการศึกษาของ Lehman ⁽¹⁵⁾ ดังภาพที่ 1 ได้แก่

- กลุ่ม Basal-like 1 กลุ่มนี้มีลักษณะแบ่งตัวเร็ว และไม่สามารถคุม cell cycle ได้ กลุ่มนี้จึงมีการเพิ่มขึ้นของ mRNA ของ Ki67 และตอบสนองต่อยากลุ่ม antimetabolic
- กลุ่ม Basal-like 2 กลุ่มนี้มี expression ของ EGFR, TP63 และ MET และเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นกระบวนการสลายกลูโคส (glycolysis) และขบวนการสังเคราะห์กลูโคสหรือไกลโคเจนจากสารที่ไม่ใช่คาร์โบไฮเดรต (gluconeogenesis)

- กลุ่ม immunomodulatory กลุ่มนี้ประกอบด้วยเซลล์จากระบบภูมิคุ้มกัน (immune system) เช่น TNF, NK เซลล์
- กลุ่ม mesenchymal และ mesenchymal stem-like ทั้งสองกลุ่มมีการแสดงของ epithelial-mesenchymal transition markers ซึ่งได้แก่ VEGFR2 และ mTOR แต่กลุ่ม mesenchymal stem-like จะมีปริมาณของ proliferation gene ที่ต่ำกว่า
- กลุ่ม Luminal androgen receptor กลุ่มนี้มี androgen receptors expression (AR) เต็ม โดยอาจมีมากถึง 9 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มอื่น โดยที่ยังมี estrogen receptor เป็นบวก
- กลุ่มอื่นๆ เรียกว่ากลุ่ม Unstable หรือ unclassified

TNBC จัดเป็น radiosensitivity หรือ radioresistance

เป็นข้อที่ยังถกเถียงกันว่า TNBC นั้นเป็น subtype ที่ดีต่อรังสีหรือตอบสนองต่อการรักษาด้วยรังสี การศึกษาที่ให้ข้อมูลในเชิงดีต่อการรักษาด้วยรังสีนั้นได้แก่ การศึกษาของ Kyndi ⁽¹⁶⁾ (Danish PMRT trial) ซึ่งฉายรังสีในผู้ป่วยที่ตามหลังการผ่าตัด mastectomy ถึงแม้ว่า TNBC จะพบว่ามีโอกาสกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ที่มากกว่าชนิดอื่น แต่เมื่อมีการเพิ่มการฉายรังสีเข้ามา การลดลงของการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่พบได้ในกลุ่ม TNBC น้อยที่สุดเมื่อเทียบกับกลุ่มอื่นๆ ซึ่งอาจจะแปลเป็นนัยได้ถึง radioresistance ของ TNBC ผลการศึกษาในลักษณะ



ภาพที่ 1 แสดงการแบ่งมะเร็งเต้านมตาม gene expression ⁽¹⁵⁾

Adapted from Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. The Journal of clinical investigation. 2011;121:2750.

เช่นนี้ใกล้เคียงกับผลการศึกษาจาก Oxford meta analysis⁽¹⁷⁾ ที่ว่าการเพิ่มการฉายรังสีหลังการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมนั้นได้ประโยชน์น้อยในกลุ่ม TNBC เมื่อเทียบกับกลุ่ม strong ER+

แต่การแปลผลดังกล่าว ไม่ได้แปลว่าเราไม่ควรฉายรังสีใน TNBC เนื่องจากการฉายรังสีไม่ว่าจะตามหลังการผ่าตัดแบบไหน ล้วนได้ประโยชน์ในการลดการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ และเพิ่มอัตราการรอดชีวิต

ในขณะที่สมมติฐานที่ว่า TNBC อาจเป็นชนิดที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยรังสีนั้นเกิดจากความรู้ที่ว่ากลุ่ม TNBC มี clinicopathology บางส่วนที่คล้ายคลึงกับกลุ่ม BRCA1 carriers นั่นคือ ไม่สามารถซ่อม DNA ที่ผิดปกติได้ ในกลุ่ม BRCA1 carriers นั้นพบว่ามี sensitivity ต่อยาเคมีบำบัดบางตัวมากขึ้น เช่นกลุ่ม platinum และไว ต่อการฉายรังสี⁽¹⁸⁾ ทำให้มีความเชื่อว่าอาจจะพบ sensitivity ที่มากขึ้นในกลุ่ม TNBC ด้วย

อย่างไรก็ตาม ยังมีผลการศึกษาที่น้อยมากและยังขัดแย้งกันว่ากลุ่ม TNBC นั้นเป็นกลุ่มที่ตอบสนองดีหรือไม่ดีกับรังสี เกิดข้อคิดเห็นว่าการตอบสนองของแต่ละ subtype ของ TNBC นั้นก็อาจจะไม่เหมือนกัน

อัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ของ TNBC เมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งเต้านมชนิดอื่นในผู้ป่วยที่รักษาด้วยการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมและตามด้วยการฉายรังสี (Breast-conserving therapy : BCT)

มีหลายการศึกษาที่ดูอัตราการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมตาม molecular subtype ผลการศึกษามีทั้งที่พบว่ากลุ่ม TNBC นั้นมีอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ที่มากกว่าชนิดอื่นและการศึกษาที่ไม่พบความแตกต่างของกลุ่ม TNBC และกลุ่มที่ไม่ใช่ TNBC ดังตารางที่ 2⁽¹⁹⁻²⁴⁾

ตารางที่ 2 แสดงการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ของแต่ละ subtype หลังการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมและตามด้วยการฉายรังสี โดยเทียบเป็น % และแสดงผลของการศึกษาว่า TNBC มี LRR มากกว่าชนิดอื่นหรือไม่

TNBC ass higher LRR	การศึกษา	ระยะเวลาติดตาม (ปี)	จำนวนผู้ป่วย (คน)	% LRR			
				Luminal		Her2	TNBC
				A	B		
No	Haffy (2006)	7.9	482	non TNBC 17			17
Yes	Nguyen (2008)	5.8	793	1.8	1.5	8.4	7.1
No	Millar (2009)	7	482	5.1	8.7	15.4	17.3
Yes	Solin (2009)	8	519	non TNBC 4			8
Yes	Arvold (2011)	7.1	1434	0.8	1.1	10.8	6.7
No	Gangi (2014)	5	1851	5	4	4	7

คำย่อ TNBC = Triple negative breast cancer

LRR = Locoregional recurrence rate

TNBC ass higher LRR = Triple negative breast cancer associated with higher locoregional recurrence rate

การศึกษาทั้งหมดในตารางเป็น retrospective และอยู่ในยุคที่ไม่ได้ให้ targeted therapy ในผู้ป่วย HER2 เป็นบวก

เป็นที่น่าสังเกตว่าการศึกษาในช่วงปีหลังๆ จะมีการแบ่งชนิดของมะเร็งเต้านมที่ละเอียดขึ้น เช่นจากแบ่งสองกลุ่มคือกลุ่ม TNBC กับกลุ่มที่ไม่ใช่ TNBC เป็นการแบ่งเป็น 5 ชนิด โดยมี guideline เรื่องการนิยามและการตรวจยีนส์ HER2 ที่ซับซ้อนขึ้นเช่นการใช้วิธี gene amplification (fluorescence in-situ hybridization) เพื่อตรวจผู้ป่วยที่ได้ผล equivocal HER2 จาก immunohistochemistry⁽²⁵⁾ นอกจากนี้ในเรื่องการตรวจที่ละเอียดขึ้น การรักษาก็มีการเปลี่ยนแปลงไปมาก ไม่ว่าจะเป็นการกำเนียดยา Aromatase inhibitor และ targeted therapy (trastuzumab) ที่ทำให้ช่วยลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ได้เพิ่มมากขึ้นในกลุ่มผู้ป่วย luminal และ HER2 เป็นบวก ดังนั้นทำให้ผลการศึกษาในช่วงหลังๆ มีความแตกต่างกับการศึกษาในช่วงแรกๆ คือ การควบคุมโรคเฉพาะที่ของกลุ่ม HER2 ดีขึ้น ส่งผลให้การกลับเป็นซ้ำของ TNBC เป็นกลุ่มที่แย่ที่สุด

การศึกษา meta analysis ของ EBCTCG ในปี 2011 โดยรวมการศึกษาแบบสุ่ม 17 การศึกษานั้น ผลการวิเคราะห์พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีหลังการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม ผู้ป่วยกลุ่มที่มีค่าตัวรับตอบสนองต่อฮอร์โมนน้อย มีโอกาสการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ที่มากกว่ากลุ่มที่มีค่าตัวรับสูง⁽¹⁷⁾

จากการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้น อาจสรุปโดยรวมว่า การรักษาแบบผ่าตัดแบบสงวนเต้านมและตามด้วยการฉายรังสีนั้น ไม่ได้เป็นข้อห้ามในผู้ป่วย TNBC

อัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ของ TNBC เมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งเต้านมชนิดอื่นในผู้ป่วยที่ผ่าตัดทั้งเต้า (mastectomy)

ผลการศึกษานั้น ใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมแบบทั้งเต้าไม่ว่าจะได้ฉายรังสีตามหรือไม่ โดยกลุ่ม basal-like หรือ TNBC นั้น มีอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ที่สูงกว่ากลุ่ม luminal การศึกษาของ Voduc⁽²⁶⁾ ซึ่งศึกษาการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ ในผู้ป่วย 6 subtypes ได้แก่ Luminal A, B, Her2, และแยกกลุ่ม basal-like ออกจาก TNBC โดยการตรวจ EGFR และ Cytokeratin 5 หรือ 6 ผลการศึกษาระบุว่ากลุ่ม basal-like และกลุ่ม HER2 มีความเสี่ยงที่จะเกิดโอกาสกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่มากที่สุด การศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมด้วย ซึ่งความเสี่ยงของกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ก็สูงในกลุ่ม basal-like และ HER2 เช่นเดียวกัน

การศึกษาของ Kyndi⁽¹⁶⁾ ซึ่งนำผู้ป่วยประมาณ 1,000 คนจากการศึกษา DBCG (Danish Breast Cancer Cooperative Group) 82 trials b และ c สุ่มผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มคือกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดมาทำการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับ biology โดยวิธี tissue microarrays (TMAs), ย้อม immunohistochemical (IHC) stainings สำหรับ ER และ PR, ย้อม IHC และ fluorescence in situ hybridization (FISH) สำหรับ HER2

มีการนิยาม Rec+ คือ ER+ และหรือ PR+, Rec- คือทั้ง ER- และ PR- การวิเคราะห์ข้อมูลจะแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่มคือ Rec+/HER2-, Rec+/HER2+, Rec-/HER2- (TNBC) และ Rec-/HER2+ ผลการศึกษาคือ การเป็นกลุ่ม TNBC หรือ Rec-/HER2+ พบว่ามีความเกี่ยวข้องอย่างมีนัยสำคัญกับการเพิ่ม overall mortality (p=0.02, <0.001), การแพร่กระจาย (distant metastases p=0.02, <0.001), LRR (p=0.01, 0.009) ใน univariate analyses และกลุ่ม TNBC ยังคงเป็น prognostic factor สำหรับ overall mortality และ LRR ใน multivariate analyses ทั้งกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีและไม่ได้รับ

BCT vs mastectomy for TNBC

เนื่องจากหลายการศึกษาให้ข้อมูลไปในทางเดียวกันว่า กลุ่มผู้ป่วย TNBC ควรได้รับการรักษาเฉพาะที่แบบ aggressive ซึ่งในทางการผ่าตัดอาจหมายถึงการเอาเนื้อเยื่อเต้านมออกไปทั้งหมด ดังนั้นจึงเกิดข้อสงสัยว่าการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม ร่วมกับการฉายรังสีหลังผ่าตัดจะให้ประสิทธิภาพการรักษาแตกต่างกับการผ่าตัดแบบ mastectomy หรือไม่

Ihemelandu⁽²⁷⁾ ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชาวแอฟริกัน 372 คนว่าการรักษา BCT หรือ MRM จะมีผลหรือไม่ต่อ overall survival, metastasis-free survival และ LRR ตาม molecular subtype ซึ่งข้อสรุปที่ได้คือ ไม่มีความแตกต่างของวิธีการรักษาต่อ overall survival และ LRR โดย basal like subtype เป็นกลุ่มที่มี overall survival ที่แย่ที่สุด

Adkins⁽²⁸⁾ ได้ศึกษาผู้ป่วย TNBC 1325 คน โดย 49% ได้รับ BCT และอีก 51% ได้ MRM เมื่อติดตามไป 62 เดือน พบว่า 5 yr locoregional free survival สูงกว่าในกลุ่ม BCT (76 % vs 71%, p=0.032) เช่นเดียวกับ distant metastasis free survival (68 % vs 54%, p<0.0001) และ overall survival (74% vs 63%, p< 0.0001) อย่างไรก็ตามใน

multivariate analysis รูปแบบการรักษา (BCT , MRM) ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเพิ่ม LRR อย่างมีนัยสำคัญ (HR 1.07, P = 0.55) การศึกษานี้จึงสรุปว่า TNBC ไม่ได้เป็นข้อห้ามของการ BCT

การศึกษาของ Abdulkarim⁽²⁹⁾ ทำในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม T1-2N0M0 768 คนแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่ม BCT และกลุ่ม MRM ติดตามไป 7.2 ปี พบว่า 5 yr LRR free survival คือ 94%, 85% และ 87% ในกลุ่ม BCT, MRM และ MRM ที่ได้รับการฉายรังสี (p<0.001) ใน multivariate analysis พบว่า MRM, lymphovascular invasion และการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง สัมพันธ์กับการเพิ่ม LRR ผู้ทำการศึกษารายว่าผู้ป่วยระยะ T1-2N0M0 TNBC ที่ได้ MRM และไม่ได้ฉายรังสีตามหลังนั้นจะพบ LRR ที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้ BCT

ดังนั้นจากการศึกษาข้างต้นที่ยังไม่สามารถหาข้อสรุปที่ชัดเจนได้ การผ่าตัดไม่ว่าแบบไหน (BCT หรือ mastectomy) ก็ไม่ได้เป็นข้อห้ามสำหรับการรักษาผู้ป่วย TNBC

Meta analysis

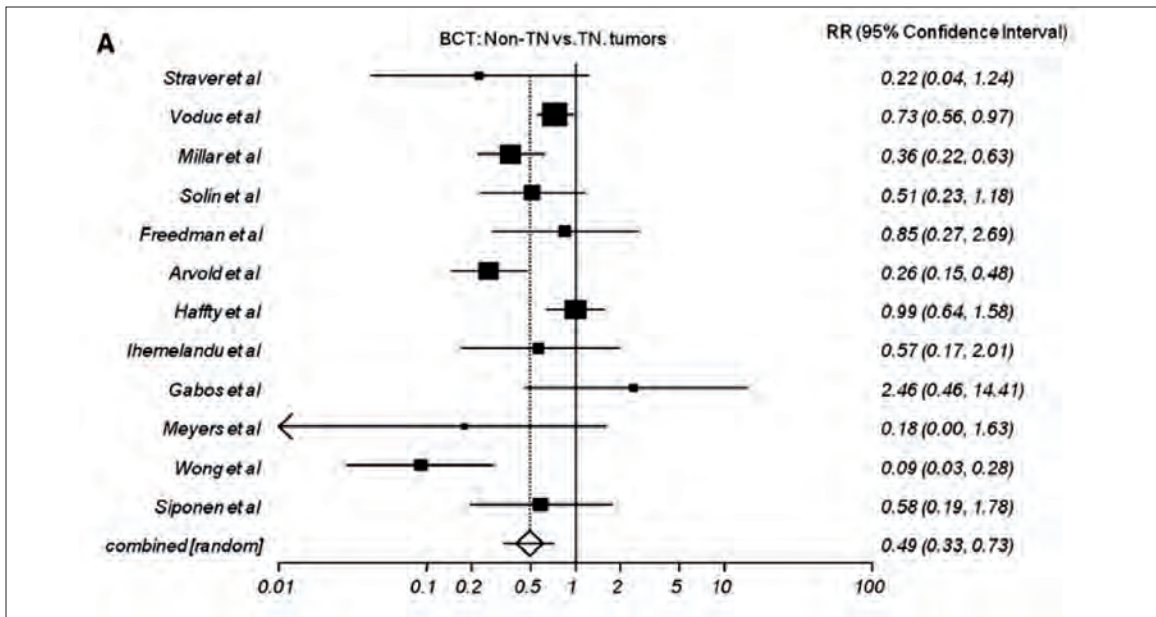
การศึกษาอื่นๆ ที่เป็น meta-analysis ซึ่งศึกษาต่ออัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่หลังจากผ่าตัดโดยแยกตาม subtype ได้แก่การศึกษาของ Lowery⁽³⁰⁾ ซึ่งรวมผู้ป่วย 12,592 คนจาก 15 การศึกษาในตารางที่ 3 การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่เป็น luminal subtype มีความเสี่ยงของการเกิดกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ที่ต่ำกว่ากลุ่ม TNBC (RR 0.38, 95%CI 0.23-0.61) และกลุ่ม HER2 (RR 0.34 , 95%CI 0.26-0.45) ตามหลังการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมร่วมกับการฉายรังสี นอกจากนี้กลุ่ม Luminal ยังมีอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ที่น้อยกว่าทั้งกลุ่ม TNBC (OR 0.69, 95%CI 0.54-0.89) และกลุ่ม HER2 (OR 0.61, 95%CI 0.46-0.79) ในผู้ป่วยหลังผ่าตัด mastectomy การศึกษานี้สรุปว่ากลุ่ม TNBC และ HER2 มีความเสี่ยงการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ที่มากกว่ากลุ่มอื่น ดังนั้นอาจจะได้ประโยชน์ต่อการรักษาเฉพาะที่ที่ aggressive กว่า ดังภาพกราฟในภาพที่ 2 และ 3

ตารางที่ 3 แสดงการศึกษาทั้งหมดที่เข้ามารวมอยู่ใน meta analysis ของ Lowery et al.⁽³⁰⁾

Authors	Country of origin	Year	Study duration	Median follow-up time (months)	Median age (years)	Number of patients analyzed	BCT (n)	Mastectomy (n)	Luminal (n)	Her2+ (n)	TN (n)
Arvold et al.	USA	2011	1997–2006	85	*	1,434	1,434	0	1,208	55	171
Siponen et al.	Finland	2011	2001–2005	57	58	1,281	1,281	0	1,178	23	80
Mersin et al.	Turkey	2011	2004–2008	44	49	1,101	0	1,101	913	82	106
Meyers et al.	USA	2011	1997–2005	55	48	149	49	100	80	20	49
Wong et al.	Singapore	2011	1989–2007	72	49	413	413	0	323	34	56
Wang et al.	China	2010	2000–2004	47	49	835	0	835	595	99	141
Voduc et al.	Canada	2010	1986–1992	144	59	2,985	1,271	1,714	2,202	227	556
Straver et al.	Netherlands	2010	2000–2007	35	45	251	126	125	138	56	57
Gabos et al.	Canada	2010	1998–2003	58	*	602	233	369	442	88	72
Millar et al.	Australia	2009	*	84	61	482	482	0	417	13	52
Solin et al.	USA	2009	1990–2003	47	55	519	519	0	370	59	90
Kyndi et al.	Denmark	2008	1982–1990	204	*	996	0	996	724	120	152
Freedman et al.	USA	2008	1990–2006	44	54	753	753	0	600	55	98
Ihemelandu et al.	USA	2008	1998–2005	*	*	309	131	178	207	34	68
Haffty et al.	USA	2006	1980–2003	95	*	482	482	0	365	*	117

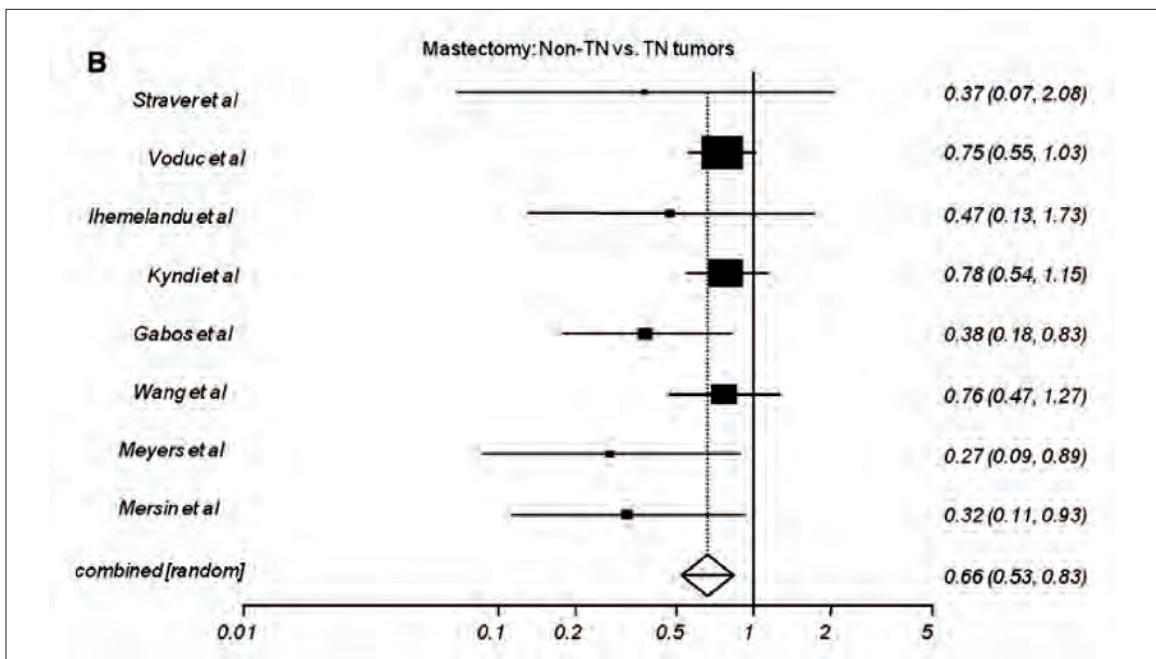
BCT breast conserving therapy, Luminal Luminal A and B subtype, HER2+ HER2neu-overexpressing, TN triple negative, % all percentages are of number of patients analyzed within the study, * data not reported or not extractable from publication

Adapted from Lowery, A, Kell, M, Glynn, R, Kerin, M, and Sweeney, K. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 133: 831–841



ภาพที่ 2 แสดง locoregional outcome ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบ BCT (TN คือ มะเร็งเต้านมชนิด triple negative) จากการศึกษาของ Lowery et al. (30)

Adapted from Lowery, A, Kell, M, Glynn, R, Kerin, M, and Sweeney, K. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. Breast Cancer Res Treat. 2012; 133: 831-841



ภาพที่ 3 แสดง locoregional outcome ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบ Mastectomy จากการศึกษาของ Lowery et al. (30)

Adapted from Lowery, A, Kell, M, Glynn, R, Kerin, M, and Sweeney, K. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. Breast Cancer Res Treat. 2012; 133: 831-841

การศึกษาของ Chen ⁽³¹⁾ ซึ่งรวมผู้ป่วย 21,645 คนจาก 15 การศึกษา พบว่าเมื่อตั้งให้กลุ่ม Luminal A เป็น baseline กลุ่ม Luminal B, HER2, TNBC มีความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่และการแพร่กระจายได้มากกว่ากลุ่ม Luminal A อย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม TNBC กับกลุ่มที่ไม่ใช่ TNBC พบว่ากลุ่ม TNBC มีความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำทั้งหมด (overall recurrence) HR 3.19, 95% CI 1.91-5.31 และความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ HR 3.31, 95% CI 1.69-6.45 การศึกษานี้สรุปไปในทางเดียวกันว่ากลุ่ม TNBC ซึ่งมีความเสี่ยงการกลับเป็นซ้ำมากที่สุดเมื่อเทียบกับกลุ่มอื่นๆ ดังนั้นควรจะต้องพิจารณาฉายาเคมีบำบัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้

การศึกษา meta analysis ของ Wang ⁽³²⁾ ซึ่งศึกษาเรื่องการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่และการกลับแพร่กระจายในผู้ป่วย TNBC จำนวน 15,312 คน จาก 22 การศึกษา ผลการศึกษาสรุปว่าผู้ป่วย TNBC ที่ได้รับการรักษาแบบผ่าตัดสงวนเต้านมร่วมกับการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัด มีความเป็นไปได้ที่จะมีความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่และการแพร่กระจายที่น้อยกว่าการรักษาแบบ mastectomy (RR 0.75, 95%CI 0.65-0.87, RR 0.68 95%CI 0.60-0.76) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบแรกนั้น (BCT) กลุ่ม TNBC เพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่และการแพร่กระจายมากกว่ากลุ่มที่ไม่ใช่ TNBC (RR1.88 95%CI 1.58-2.22, RR 2.12 95%CI 1.72-2.62) แต่กลุ่ม TNBC มีความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ที่น้อยกว่ากลุ่ม HER2 (RR 0.69 95%CI 0.53-0.91) แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของความเสี่ยงของการแพร่กระจายของทั้งสองกลุ่ม

การฉายรังสีตามหลังการผ่าตัด mastectomy (Postmastectomy irradiation : PMRT)

PMRT ลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ และช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยบางกลุ่ม ^(33,34) ข้อบ่งชี้ดั้งเดิมของ PMRT ได้แก่ มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้, ก้อนที่มีขนาดใหญ่กว่า 5 ซม. , positive margin ซึ่งการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วย TNBC นั้นมี LRR ที่สูงกว่ากลุ่มอื่น จึงอาจเป็นข้อบ่งชี้ของการทำ PMRT

การศึกษาของ Wang ⁽³⁵⁾ ทำในผู้ป่วย 681 คน ซึ่งเป็น TNBC ระยะ 1,2 ที่ได้ mastectomy ผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มคือกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดอย่างเดียว และอีกกลุ่มที่ได้รับทั้งยา

เคมีบำบัดและการฉายรังสี การศึกษานี้ติดตามผู้ป่วยไป 86.5 เดือน พบว่า 5-yr Recurrence free survival คือ 88.3% และ 74.6% (p=0.02) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาทั้งสองอย่างเทียบกับยาเคมีบำบัดอย่างเดียว และกลุ่มที่ได้รับทั้งยาเคมีบำบัดและการฉายรังสีมี 5 yr overall survival ที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (90.4% และ 78.7%,P=0.03)

การศึกษาของ Abdulkarim ⁽²⁹⁾ ตามผลการศึกษาข้างต้นที่ได้กล่าวไว้แล้วคือ ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม T1-2N0M0 768 คน แบ่งเป็น 3 กลุ่มคือกลุ่ม BCT , MRM และ MRM ที่ได้ PMRT ติดตามไป 7.2 ปี พบว่า 5 yr LRR free survival คือ 94%,85% และ 87% ในกลุ่ม BCT, MRM และ MRM ที่ได้รับการฉายรังสี (p<0.001) ซึ่งผู้ทำการศึกษารูปว่า ผู้ป่วยระยะ T1-2N0M0 TNBC ที่ได้ MRM และไม่ได้ฉายรังสีตามหลังนั้นจะพบ LRR ที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้ BCT

ถึงแม้การศึกษาดังกล่าวจะให้ผลไปในทางเดียวกันว่ากลุ่ม TNBC ที่มี LRR สูงอาจมีแนวโน้มได้ประโยชน์จาก PMRT แต่ยังมีการศึกษาที่น้อย และการระยะเวลาติดตามไปอาจไม่นานพอ ทำให้ guideline ในปัจจุบันยังไม่ได้เพิ่มข้อบ่งชี้ทางด้าน subtype กับ PMRT เช่นในการประชุมของ St.Gallen ⁽³⁶⁾ , ASTRO ⁽³⁷⁾ และ ESMO guideline ⁽³⁸⁾ ที่กล่าวว่า ยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะแนะนำให้ทำ

การ boost ตามหลังการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม

เรามักจะเพิ่มการฉายรังสีไปที่ tumor bed ตามหลังการฉายรังสีทั้งเต้า เพื่อลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่มากขึ้น โดยผลการศึกษาที่มีการติดตามที่ยาวนาน ยืนยันประโยชน์นี้กับทุกช่วงอายุของผู้ป่วย ⁽³⁹⁾ โดยกลุ่มที่ได้ประโยชน์มากที่สุดคือกลุ่มอายุน้อยกว่า 50 ปี และผู้ป่วยที่มีผลชิ้นเนื้อเป็น high grade ⁽⁴⁰⁾

ส่วนในผู้ป่วย TNBC ซึ่งมักจะพบได้บ่อยอยู่แล้วในผู้ป่วยอายุน้อยและเป็น high grade ซึ่ง risk factor เหล่านี้ส่งผลให้เพิ่มโอกาสการจะมี microscopic disease ตามหลังการผ่าตัด ⁽⁴¹⁾ ดังนั้นกลุ่มผู้ป่วย TNBC น่าจะเป็นกลุ่มที่ได้รับประโยชน์จากการฉายรังสีเพิ่มตามหลังการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม

การใช้เทคนิค Hypofractionation ในผู้ป่วยกลุ่ม TNBC

ปัจจุบันเทคนิคนี้ได้รับการยอมรับเป็นวิธีมาตรฐานที่สามารถใช้ได้กับมะเร็งเต้านมระยะต้น หลังจากการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม จากการศึกษาแบบสุ่มที่ได้ผลการศึกษาว่าความปลอดภัยและประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับการฉายรังสีแบบเดิม (42-45)

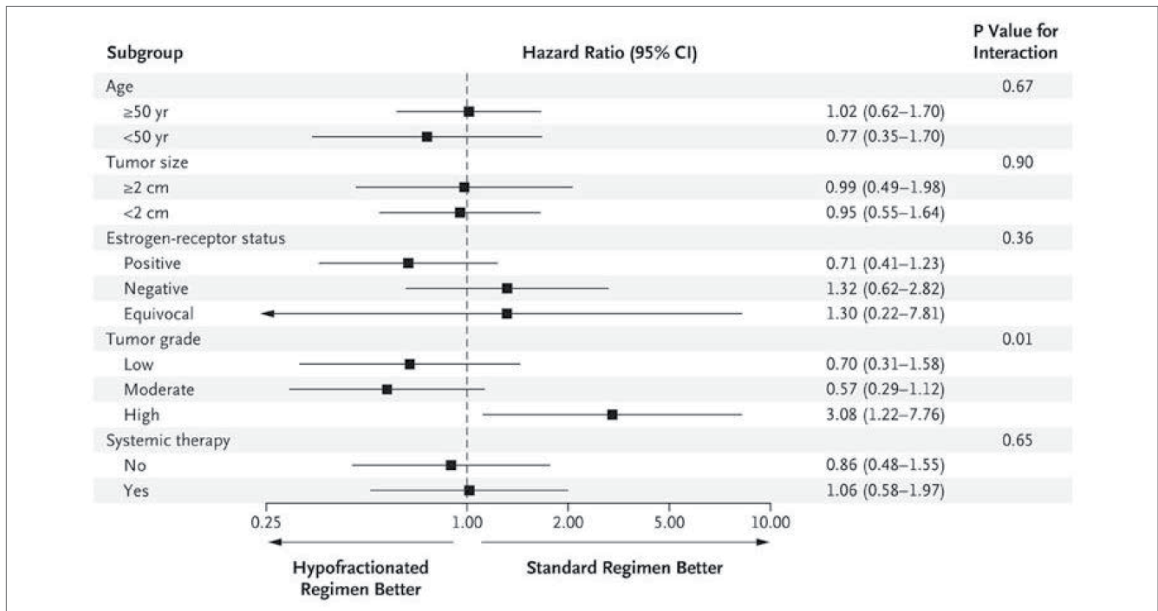
การฉายรังสีแบบนี้ ลดการจำนวนการฉายรังสีและเพิ่มปริมาณรังสีต่อครั้งจากเดิม 5-6 สัปดาห์เหลือ 3-4 สัปดาห์ประโยชน์ที่ได้กับผู้ป่วยคือลดจำนวนวันที่ต้องมาโรงพยาบาลและลดค่าใช้จ่ายในการฉายรังสี การฉายรังสีแบบนี้อยู่บนพื้นฐานของความรู้เกี่ยวกับ radiobiology ของเซลล์มะเร็งเต้านม

อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีผลการศึกษาของการใช้เทคนิคนี้กับผู้ป่วยกลุ่ม TNBC ถึงแม้การศึกษาของ Whelan (45) จะมี subset analysis ว่าให้ระมัดระวังการใช้ในกลุ่มผู้ป่วย ER negative ดังภาพที่ 4 แต่ Astro guideline (46) ในปัจจุบันยังไม่มีการระบุ factor ที่เฉพาะเกี่ยวกับ subtype ของมะเร็งเต้านมกับการฉายรังสีโดยเทคนิคนี้ ถึงแม้ว่าอาจจะมีให้เห็นว่าแต่ละ subtype อาจมี sensitivity ต่อ radiation fractionation ที่ต่างกัน แต่ก็ยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจน

การใช้เทคนิค Accelerated partial breast irradiation (APBI) ในผู้ป่วยกลุ่ม TNBC

เทคนิคนี้มุ่งฉายไปที่ tumor bed เพราะเนื่องจากเป็นบริเวณที่เกิด local recurrence ได้มากกว่าบริเวณอื่น แต่เนื่องจากชนิด TNBC นี้มีการศึกษาว่ามีโอกาสที่จะเกิด true local recurrence ได้มากกว่า subtype อื่นๆ ด้วย (47) ทำให้เกิดความกังวลว่า TNBC จะสามารถใช้เทคนิค partial irradiation ได้หรือไม่

การศึกษาจาก Shaitelman (48) ซึ่งแบ่งผู้ป่วยเป็นสามกลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม suitable, cautionary และกลุ่ม unsuitable เมื่อติดตามไป 53.5 เดือนพบว่าการกลับมาของมะเร็งที่เต้านมข้างเดิมที่ 5 ปี (5-year actuarial rates of ipsilateral breast tumor recurrence : IBTR) คือ 2.59%, 5.43% และ 5.28% ตามลำดับ ใน univariate analysis พบว่าปัจจัยเดียวที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับ IBTR คือ ER negative (OR, 4.01; 95% CI, 1.87-8.57; P = .0003) ซึ่งการศึกษานี้ให้ผลไปในทางเดียวกันกับการศึกษาของ McHaffie, Stull และ Pashtan (49-51) ว่ากลุ่ม ER negative นั้นสัมพันธ์กับ in-breast failure มากกว่ากลุ่ม ER positive



ภาพที่ 4 แสดง Hazard ratio ของการเกิด ipsilateral recurrence ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในแต่ละกลุ่ม จากการศึกษาของ Whelan et al. (45) Adapted from Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. N Engl J Med. 2010;362(6):513-20.

การศึกษา ELIOT⁽⁵²⁾ ซึ่งแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มได้แก่ กลุ่มที่ฉายรังสีทั้งเต้าโดยรับรังสีมาจากภายนอก (whole breast radiation : WBRT) เทียบกับการฉายรังสีเพียงหนึ่งครั้งในท้องผ่าตัดเฉพาะที่ tumor bed (intraoperative radiation : IORT) เมื่อติดตามไป 5.8 ปีพบว่า 5-year IBRT คือ 4.4% ในกลุ่มที่ได้รับ IORT และ 0.4% ในกลุ่มที่ได้รับ WBRT เมื่อนำกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ IORT ไปวิเคราะห์พบว่า 5-year IBRT จะสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีขนาดก้อนเกิน 2 ซม., มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองมากกว่าหรือเท่ากับ 4 ต่อมน, เป็นgrade3, ER negative และ TNBC ดังตารางที่ 4

อย่างไรก็ตาม มีบางการศึกษาที่ไม่พบว่า TNBC มีผลการกลับเป็นซ้ำที่แย่กว่าsubtypeอื่น ได้แก่งการศึกษาของ Wilkinson และ Wilder⁽⁵³⁻⁵⁴⁾ ซึ่งเป็นการรายงานจากสถาบันเพียงสถาบันเดียว

ปัจจุบัน ASTRO guideline ปี 2017⁽⁵⁵⁾ ยังคงให้กลุ่ม ER negative ตกอยู่ในกลุ่ม cautionary คือให้ระมัดระวังการใช้ APBI ในผู้ป่วยกลุ่มนี้และควรทำเป็น clinical trial ตามตารางที่ 5

ตารางที่ 4 แสดงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับ IBRT ในผู้ป่วยที่ได้รับ IORT ด้วย electron

	patients	IBTR 5-yr event rate (95%CI)	Log-rank P value
Total	35/651	4.4% (2.7-6.1)	-
Pathological size			
<= 1 cm.	5/199	1.9% (0.0-4.0)	-
1-1.5 cm.	13/243	4.2% (1.5-6.9)	-
1.5-2 cm.	7/120	4.7% (0.7-8.8)	-
>2 cm.	10/83	10.9%(3.7-18.1)	0.006
Number of positive nodes			
None	21/478	3.5% (1.7-5.3)	-
1-3	10/138	5.3% (1.5-9.2)	-
>=4	4/31	15 % (1.4-28.7)	0.06
Tumor grade			
G1	5/196	1.1% (0.0-2.7)	-
G2	15/305	3.8% (1.5-6.1)	-
G3	15/129	11.9%(5.7-18.2)	0.0003
Estrogen receptor			
Absent	8/63	14.9%(5.2-24.5)	-
Present	21/583	3.3% (1.8-4.9)	0.004
Proliferation index (Ki-67)			
<14%	8/263	1.8%(0-3.5)	-
14-20%	5/138	1.5%(0-3.6)	-
>20%	22/244	9.1%(5.1-13.1)	0.002
Molecular subtype			
Luminal A	7/256	1.4%(0-3.0)	-
Luminal B	20/327	4.9%(2.4-7.4)	-
HER2+ (non luminal)	1/20	5.9%(0-17.1)	-
TNBC	7/43	18.9%(6.1-31.7)	0.001
Characteristics suggesting subsequent whole breast irradiation			
No	14/452	1.5%(0.3-2.7)	-
Yes	21/199	11.3%(6.4-16.1)	<0.0001

Adapted from Veronesi, U, Orecchia, R, Luini, A et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 124: 141–151

ตารางที่ 5 แสดงการเปรียบเทียบของข้อแนะนำในการใช้ APBI โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่ม suitability, cautionary และ unsuitable

Patient group	Risk factor	Original	Update
Suitability	Age	≥60 y	≥50 y
	Margins	Negative by at least 2 mm	No change
	T stage	T1	Tis or T1
	DCIS	Not allowed	If all of the below: <ul style="list-style-type: none"> • Screen-detected • Low to intermediate nuclear grade • Size ≤2.5 cm • Resected with margins negative at ≥3 mm
Cautionary	Age	50-59 y	<ul style="list-style-type: none"> • 40-49 y if all other criteria for "suitable" are met • ≥50 y if patient has at least 1 of the pathologic factors below and does not have any "unsuitable" factors <i>Pathologic factors:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Size 2.1-3.0 cm^a • T2 • Close margins (<2 mm) • Limited/focal LVSI • ER(-) • Clinically unifocal with total size 2.1-3.0 cm^b • Invasive lobular histology • Pure DCIS ≤3 cm if criteria for "suitable" not fully met • EIC ≤3 cm
	Margins DCIS	Close (<2 mm) ≤3 cm	No change ≤3 cm and does not meet criteria for "suitable"
Unsuitable	Age	<50 years	<ul style="list-style-type: none"> • <40 y • 40-49 y and do not meet the criteria for cautionary
	Margins DCIS	Positive >3 cm	No change No change

^a The size of the invasive tumor component.

^b Microscopic multifocality allowed, provided the lesion is clinically unifocal (a single discrete lesion by physical examination and ultrasonography/mammography) and the total lesion size (including foci of multifocality and intervening normal breast parenchyma) falls between 2.1 and 3.0 cm.

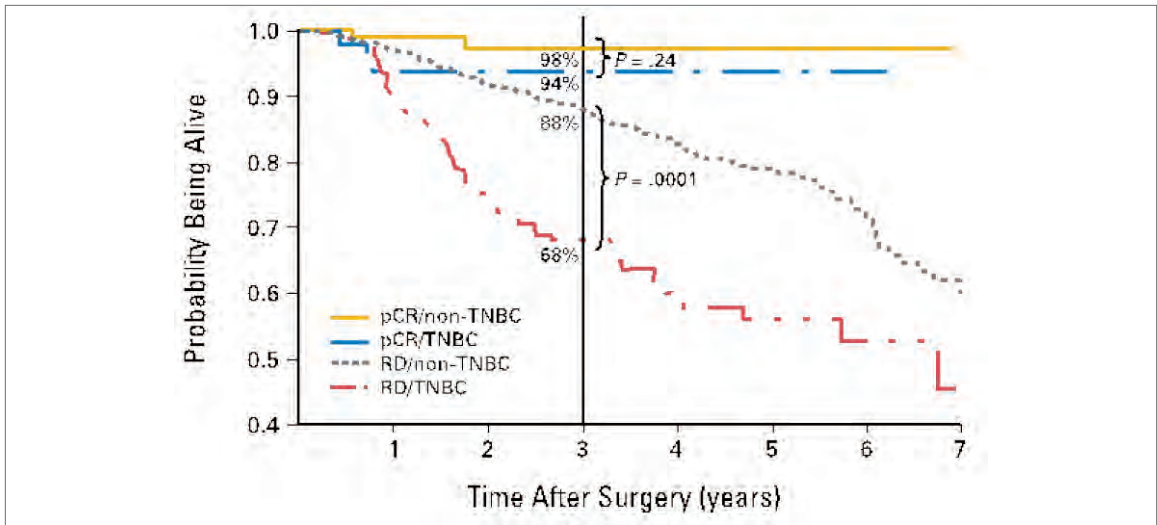
Adapted from Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7(2):73-79.

Locally advanced TNBC

ในกรณีที่เป็นระยะ locally advanced การให้ neoadjuvant chemotherapy ถือเป็น standard of care ในการศึกษาของ Liedtke⁽⁵⁶⁾ ซึ่งนำผู้ป่วย 1,118 คนที่ได้รับ neoadjuvant chemotherapy จาก M.D. Anderson cancer center เพื่อมาเปรียบเทียบผลการตอบสนองจากยาเคมีบำบัด pCR (pathologic complete response) ของผู้ป่วยกลุ่ม TNBC และกลุ่มที่ไม่ใช่ TNBC ผลการศึกษาพบว่า กลุ่ม TNBC มี pCR rate ที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (22% vs 11%, p=0.034) นอกจากนี้ยังพบว่า TNBC มี 3-yr PFS, 3-yr OS ที่น้อยกว่าอีกกลุ่ม (p<0.0001) และในกรณีที่ มี pCR ทั้งสองกลุ่มมี overall survival ที่ไม่แตกต่างกันทาง

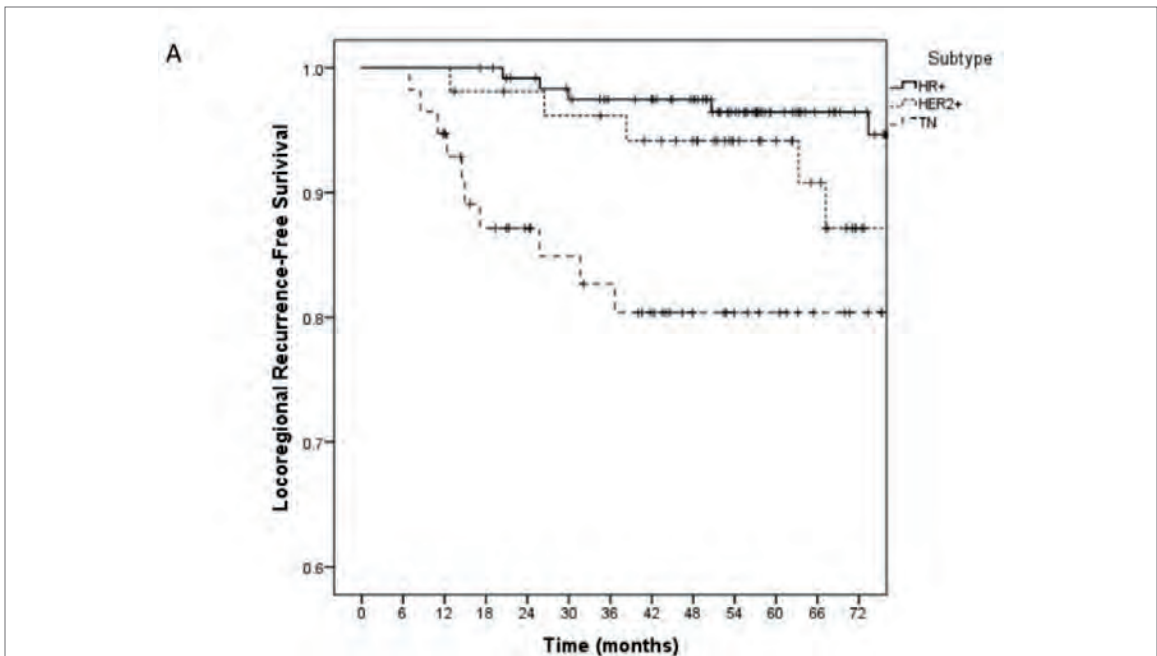
สถิติ (p=0.24) แต่ถ้าไม่ pCR กลุ่ม TNBC จะมี overall survival ที่แย่กว่าอย่างมีนัยสำคัญ (p<0.0001) ดังภาพที่ 6

เมื่อดู pCR แบ่งตาม subtype เฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับ การรักษาแบบ BCT ตามการศึกษาของ Swisher⁽⁵⁷⁾ พบว่า pCR ของผู้ป่วย HR+/HER2-, HR+/HER2+, HR-/HER2+, HR-/HER2- คือ 16.5%, 45.7%, 72.4% และ 42% (p<0.001) และ 5-yr LRR-free คือ 97.2%, 96.1%, 94.4% และ 93.4% (p=0.44) ตามลำดับ สำหรับกลุ่ม HR-/HER2- เมื่อเปรียบเทียบ LRR-free survival ของกลุ่มที่ได้ pCR และไม่ได้ pCR ก็จะ พบว่ากลุ่มที่ได้ pCR มี LRR-free survival ที่สูงกว่าอย่างมีนัย สำคัญคือ 98.6 % และ 89.9% (p=0.007) ใน multivariate



ภาพที่ 5 แสดง overall survival ในผู้ป่วยที่ได้รับ neoadjuvant chemotherapy โดยแบ่งเป็นกลุ่ม TNBC และ non-TNBC และแบ่งผู้ป่วยที่ได้ pCR และ residual disease หลังการให้ยา

Adapted from Liedtke C1, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, Symmans WF, Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2008;26(8):1275-81.



ภาพที่ 6 แสดง 5-yr LRR ตาม subtype

Adapted from Yang TJ, Morrow M, Modi S, Zhang Z, Krause K, Siu C, et al. The effect of molecular subtype and residual disease on locoregional recurrence in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and postmastectomy radiation. Annals of surgical oncology. 2015;22(3):495-501.

ตารางที่ 6 แสดง 5 yr LRR ตามจำนวนการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง และ pCR ตามหลัง neoadjuvant chemotherapy ตาม subtype

5-Year Actuarial LRR Rates According to Number of Positive Nodes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy

Patients	TN (LRR at 5 years/total patients [actuarial LRR])	HER2+ (LRR at 5 years/total patients [actuarial LRR])	HR+ (LRR at 5 years/total patients [actuarial LRR])	p=
pCR				
yes	0 / 13 (0%)	0 / 11 (0%)	0 / 8 (0%)	NA
no	10 / 44 (26%)	3 / 42 (7%)	4 / 115 (4%)	<0.001
Number of positive nodes				
0	0 / 29 (0%)	0 / 21 (0%)	1 / 19 (5%)	0.33
1-3	6 / 16 (46%)	2 / 16 (13%)	0 / 38 (0%)	<0.001
≥4	4 / 12 (35%)	1 / 16 (7%)	3 / 64 (5%)	<0.001

Adapted from Yang TJ, Morrow M, Modi S, Zhang Z, Krause K, Siu C, et al. The effect of molecular subtype and residual disease on locoregional recurrence in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and postmastectomy radiation. *Annals of surgical oncology*. 2015;22(3):495-501.

analysis พบว่า HR-/HER2-, โรคระยะที่3 และการที่ไม่มี pCR เกี่ยวข้องกับการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ การศึกษาชิ้นนี้สรุปได้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบ BCT และ neoadjuvant chemotherapy มี 5-yr LRR-free survival ที่ต่างกันตาม molecular subtype และการตอบสนองจาก neoadjuvant chemotherapy

ในขณะที่การศึกษาของ Yang⁽⁵⁸⁾ ซึ่งศึกษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ 2-3 ที่ได้ neoadjuvant chemotherapy และได้ mastectomy ตามด้วย postmastectomy irradiation ทั้งหมด 233 คน โดยต้องการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง LRR กับ biologic subtype ผลที่ได้คือ ตามภาพที่ 6 ผู้ป่วยที่เป็น TNBC มี LRR ที่สูงที่สุดเมื่อเทียบกับกลุ่ม HER2+ และ HR+ (20% , 6%, 4% p=0.005) และในผู้ป่วยที่ไม่มี pCR ที่

เป็น TNBC ก็จะมี LRR สูงที่สุดเมื่อเทียบกับกลุ่มอื่นเช่นเดียวกัน (26% , HER2 7%, HR+4%, p<0.001) ดังแสดงในตารางที่ 6 การศึกษาชิ้นนี้ให้ผลการศึกษาไปในทางเดียวกันคือ TNBC เมื่อได้ neoadjuvant chemotherapy ไปและไม่ได้อาจมี LRR ที่น้อยที่สุดเมื่อเทียบกับ subtype อื่นๆ

โดยสรุป TNBC ถือเป็นมะเร็งเต้านมที่ถือว่ามีธรรมชาติทำร้ายต่อแพทย์ผู้รักษามาก เนื่องจากมี aggressive nature ยังไม่มี targeted therapy และมีความ heterogeneity มาก ข้อบ่งชี้ของการรักษาด้วยการฉายรังสียังไม่ได้มีการเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม แต่คาดว่าอนาคตอาจมีการรักษา locoregional treatment ที่ไปตามลักษณะของแต่ละ subtype มากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-52.
2. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98:10869-74
3. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *American journal of cancer research*. 2015;5:2929.
4. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clinical cancer research*. 2004;10:5367-74.
5. Boyle P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Annals of oncology*. 2012;23(suppl_6):vi7-vi12.
6. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Jama*. 2006;295:2492-502
7. Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, Theriault RL, Edge SB, Wong YN, et al. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer*. 2012;118:5463-72.
8. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, Chen H, Litton JK, Potter J, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clinical Cancer Research*. 2011;17:1082-9.
9. Rodríguez-Pinilla SM, Sarrió D, Honrado E, Hardisson D, Calero F, Benitez J, et al. Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in node-negative invasive breast carcinomas. *Clinical cancer research*. 2006;12:1533-9.
10. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, Bégin LR, Goffin JR, Wong N, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95:1482-5.
11. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clinical cancer research*. 2007;13:4429-34.
12. Fulford L, Easton D, Reis-Filho J, Sofronis A, Gillett C, Lakhani S, et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology*. 2006;49:22-34.
13. Meshkat B, Prichard R, Al-Hilli Z, Bass G, Quinn C, O'Doherty A, et al. A comparison of clinical-pathological characteristics between symptomatic and interval breast cancer. *The Breast*. 2015;24:278-82.
14. Moran MS, Yang Q, Harris LN, Jones B, Tuck DP, Haffty BG. Long-term outcomes and clinicopathologic differences of African-American versus white patients treated with breast conservation therapy for early-stage breast cancer. *Cancer*. 2008;113:2565-74.
15. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121:2750.
16. Kyndi M, Sørensen FB, Knudsen H, Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26:1419-26.

17. Group EBCTC. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *The Lancet*. 2011;378:1707-16.
18. Lips E, Mulder L, Oonk A, Van Der Kolk L, Hogervorst F, Imholz A, et al. Triple-negative breast cancer: BRCAness and concordance of clinical features with BRCA1-mutation carriers. *British journal of cancer*. 2013;108:2172-7.
19. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 2006;24:5652-7.
20. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, Niemierko A, Abi Raad RF, Boon WL, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *Journal of clinical oncology*. 2008;26:2373-8.
21. Millar EK, Graham PH, O'Toole SA, McNeil CM, Browne L, Morey AL, et al. Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. *Journal of clinical oncology*. 2009;27:4701-8.
22. Solin LJ, Hwang W-T, Vapiwala N. Outcome after breast conservation treatment with radiation for women with triple-negative early-stage invasive breast carcinoma. *Clinical breast cancer*. 2009;9:96-100.
23. Arvold ND, Taghian AG, Niemierko A, Abi Raad RF, Sreedhara M, Nguyen PL, et al. Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29:3885-91.
24. Gangi A, Mirocha J, Leong T, Giuliano AE. Triple-negative breast cancer is not associated with increased likelihood of nodal metastases. *Annals of surgical oncology*. 2014;21:4098-103.
25. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Journal of clinical oncology*. 2013;31:3997-4013.
26. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(10):1684-91.
27. Ihemelandu CU, Naab TJ, Mezghebe HM, Makambi KH, Siram SM, Leffall Jr LD, et al. Treatment and survival outcome for molecular breast cancer subtypes in black women. *Annals of surgery*. 2008;247:463-9.
28. Adkins FC, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, Hernandez-Aya LF, Mittendorf EA, Litton JK, et al. Triple-negative breast cancer is not a contraindication for breast conservation. *Annals of surgical oncology*. 2011;18:3164.
29. Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, Deschênes J, Lesniak D, Sabri S. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29:2852-8.
30. Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. *Breast cancer research and treatment*. 2012;133:831-41.
31. Chen J, Jiang P, Wang H-j, Zhang J-y, Xu Y, Guo M-h, et al. The efficacy of molecular subtyping in predicting postoperative recurrence in breast-conserving therapy: a 15-study meta-analysis. *World journal of surgical oncology*. 2014;12:212.

32. Wang J, Xie X, Wang X, Tang J, Pan Q, Zhang Y, et al. Locoregional and distant recurrences after breast conserving therapy in patients with triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Surgical oncology*. 2013;22:247-55.
33. Overgaard, M. Overview of randomized trials in high risk breast cancer patients treated with adjuvant systemic therapy with or without postmastectomy irradiation. *Semin Radiat Oncol*. 1999; 9: 292-299
34. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Elsevier*; 2014.
35. Wang J, Shi M, Ling R, Xia Y, Luo S, Fu X, et al. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in triple-negative breast carcinoma: a prospective randomized controlled multi-center trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2011;100:200-4.
36. Goldhirsch A, Winer EP, Coates A, Gelber R, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology*. 2013;24:2206-23.
37. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19:1539-69.
38. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013;24:vi7-vi23.
39. Bartelink H, Horiot J-C, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25:3259-65.
40. Jones HA, Antonini N, Hart AA, Peterse JL, Horiot J-C, Collin F, et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *Journal of clinical oncology*. 2009;27:4939-47.
41. Sioshansi S, Ehdaivand S, Cramer C, Lomme MM, Price LL, Wazer DE. Triple negative breast cancer is associated with an increased risk of residual invasive carcinoma after lumpectomy. *Cancer*. 2012;118:3893-8.
42. Bentzen S, Agrawal R, Aird E, Barrett J, Barrett-Lee P, Bliss J, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2008;9:331-41.
43. Trialists' Group TS. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *The Lancet*. 2008;371:1098-107.
44. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *The lancet oncology*. 2013;14:1086-94.
45. Whelan TJ, Pignol J-P, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;362:513-20.

46. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, Hahn CA, Hardenbergh PH, Ibbott GS, et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:59-68.
47. Hattangadi-Gluth JA, Wo JY, Nguyen PL, Raad RFA, Sreedhara M, Niemierko A, et al. Basal subtype of invasive breast cancer is associated with a higher risk of true recurrence after conventional breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:1185-91.
48. Shaitelman SF, Vicini FA, Beitsch P, Haffty B, Keisch M, Lyden M. Five-year outcome of patients classified using the American Society for Radiation Oncology consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation. *Cancer.* 2010;116:4677-85.
49. McHaffie DR, Patel RR, Adkison JB, Das RK, Geye HM, Cannon GM. Outcomes after accelerated partial breast irradiation in patients with ASTRO consensus statement cautionary features. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81: 46–51
50. Stull TS, Goodwin MC, Gracely EJ, Chernick MR, Carella RJ, Frazier TG, et al. A single-institution review of accelerated partial breast irradiation in patients considered “cautionary” by the American Society for Radiation Oncology. *Annals of surgical oncology.* 2012;19:553-9.
51. Pashtan IM, Recht A, Ancukiewicz M, Brachtel E, Abi-Raad RF, D'Alessandro HA, et al. External beam accelerated partial-breast irradiation using 32 gy in 8 twice-daily fractions: 5-year results of a prospective study . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: e271–77.
52. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Zurrada S, Intra M, et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons. *Breast cancer research and treatment.* 2010;124:141-51.
53. Wilkinson JB, Reid RE, Shaitelman SF, Chen PY, Mitchell CK, Wallace MF, et al. Outcomes of breast cancer patients with triple negative receptor status treated with accelerated partial breast irradiation. . *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81: e159–e164
54. Wilder RB, Curcio LD, Khanijou RK, Eisner ME, Kakkis JL, Chittenden L, et al. Results with accelerated partial breast irradiation in terms of estrogen receptor, progesterone receptor, and human growth factor receptor 2 status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 78: 799–803
55. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, et al. Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. *Practical radiation oncology.* 2017;7:73-9.
56. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *Journal of clinical oncology.* 2008;26:1275-81.
57. Swisher SK, Vila J, Tucker SL, Bedrosian I, Shaitelman SF, Litton JK, et al. Locoregional control according to breast cancer subtype and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients undergoing breast-conserving therapy. *Annals of surgical oncology.* 2016;23:749-56.
58. Yang TJ, Morrow M, Modi S, Zhang Z, Krause K, Siu C, et al. The effect of molecular subtype and residual disease on locoregional recurrence in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and postmastectomy radiation. *Annals of surgical oncology.* 2015;22:495-501.

