

การให้ยาบำบัดก่อนผ่าตัดในมะเร็งเต้านม

องอาจ โสมอินทร์

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ประเทศไทย

²มหาวิทยาลัยขอนแก่น, กลุ่มวิจัยมะเร็งแบบองค์รวม

Neoadjuvant Therapy in Breast Cancer

Ongart Somintara^{1,2}

¹Department of Surgery, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Thailand.

²Khon Kaen University, Comprehensive Cancer Research Group (KKU CCRG)

การให้ยาก่อนผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมประกอบด้วย การให้ยาเคมีบำบัด ยาฮอร์โมนต้านมะเร็ง และยาที่จำเพาะเป้าหมาย ซึ่งต้องอาศัยการวางแผนและการติดตาม ประเมินผลการรักษาโดยแพทย์สหสาขา ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นที่มีก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ การให้ยาก่อนผ่าตัดช่วยเพิ่มโอกาสของการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านมให้สูงขึ้น และอาจมีแนวโน้มที่จะช่วยลดการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการตอบสนองทางพยาธิวิทยาแบบสมบูรณ์ จะนำไปสู่อัตราการรอดโดยปราศจากโรคและอัตราการรอดโดยรวมที่ดีขึ้น การให้ยาฮอร์โมนก่อนผ่าตัดอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยสูงอายุ วัชหมดประจำเดือนร่วมกับมีผลตัวรับฮอร์โมนเป็นบวกที่ไม่เหมาะสมในการให้ยาเคมีบำบัด การเลือกจะให้ยาชนิดใดขึ้นอยู่กับลักษณะการแสดงออกของเซลล์มะเร็งเต้านมในผู้ป่วยแต่ละราย ทั้งนี้เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมต่อไป

คำสำคัญ: มะเร็งเต้านม, การให้ยาบำบัดก่อนผ่าตัด, การรักษา

Neoadjuvant therapies in breast cancer consist of neoadjuvant chemotherapy, neoadjuvant endocrine therapy and neoadjuvant targeted therapy. These systematic treatments, which are given prior to definitive surgical therapy, need multidisciplinary team for planning, following and evaluation. In operable breast cancer, neoadjuvant therapies have many advantages in breast cancer patients including increase chance for breast conserving surgery. However, the potential of neoadjuvant therapies that lead to decrease axillary lymph node dissection is still controversial. Pathological complete response after neoadjuvant therapy is the surrogate outcome corresponding with the better disease free survival and overall survival. Neoadjuvant endocrine therapy is suitable for postmenopausal with hormone receptor-positive breast cancer patients who is not candidate for chemotherapy. Treatment options of neoadjuvant therapy depend on tumor biology and molecular subtype for individualizing treatment to the most benefit of patients.

Key words: Breast cancer, Neoadjuvant, Treatment.

ศรีนครินทร์เวชสาร 2558; 30 (2): 155-163. ♦ Srinagarind Med J 2015; 30 (2): 155-163.

บทนำ

Neoadjuvant therapy (NAT) คือการให้ยาก่อนผ่าตัด ซึ่งประกอบด้วย neoadjuvant chemotherapy (NAC), neoadjuvant endocrine therapy (NAE) และ neoadjuvant targeted therapy วัตถุประสงค์การให้ยาก่อนการผ่าตัดสำหรับมะเร็งเต้านมมีการใช้เริ่มต้นในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการลุกลามไปมาก (locally advanced breast cancer, LABC)

เพื่อลดขนาดของก้อนมะเร็ง และถือเป็นมาตรฐานของการรักษาในปัจจุบัน ในภายหลังได้มีการนำมาใช้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่สามารถผ่าตัดได้แต่ก้อนมีขนาดใหญ่ ไม่เหมาะในการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม (breast conserving surgery, BCS) ซึ่งผลการศึกษพบว่าสามารถเพิ่มอัตราการรอดแบบอนุรักษ์เต้านมได้มากขึ้น จึงนำมาสู่การศึกษาในหลายๆ

ประเด็นตามมา บทความชิ้นนี้เป็นการทบทวนเกี่ยวกับการให้ยาก่อนผ่าตัดโดยเฉพาะ NAC ในมะเร็งเต้านมที่สามารถผ่าตัดได้จากรายงานการศึกษาต่างๆ ตามหัวข้อดังต่อไปนี้

ข้อดีและข้อเสียของการให้ NAT

ข้อดีของการให้ NAT มีดังต่อไปนี้¹

1. ช่วยลดขนาดของก้อนมะเร็ง ทำให้ช่วยเพิ่มโอกาสของการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม ช่วยเพิ่มความสวยงามหลังการผ่าตัดเนื่องจากช่วยลดขอบเขตของการตัดเนื้อเยื่อเต้านม ช่วยลดโอกาสในการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ และช่วยเปลี่ยนมะเร็งที่อยู่ในระยะที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ให้เป็นระยะที่สามารถผ่าตัดได้

2. เป็นการทดสอบการตอบสนองของก้อนมะเร็งต่อยาที่ให้ เนื่องจากมีก้อนมะเร็งให้ประเมินขณะให้ยา รวมทั้งเพิ่มโอกาสในการทดสอบหรือพัฒนายาตัวใหม่ที่จะมาใช้ในการรักษามะเร็งเต้านม

3. สามารถที่จะประเมินว่าก้อนมะเร็งมีการตอบสนองทางพยาธิวิทยาแบบสมบูรณ์หรือไม่ (complete pathological response, pCR) ซึ่งถือเป็น surrogate outcome ของอัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรค (disease free survival, DFS) และอัตราการอยู่รอดโดยรวม (overall survival, OS)^{2, 3}

ข้อเสียของการให้ NAT มีดังต่อไปนี้

1. สูญเสียความสมบูรณ์ในการบอกระยะของมะเร็งเต้านมเมื่อเริ่มต้น ทำให้อาจส่งผลต่อการได้รับการรักษาหลังผ่าตัด เช่น การฉายแสง เป็นต้น

2. ต้องอาศัยทีมแพทย์สหสาขาในการวางแผนการรักษาและการประเมินติดตามหลังการให้ยาก่อนผ่าตัด

3. การรักษาเฉพาะที่บริเวณเต้านมและต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ที่เหมาะสม ยังเป็นที่ถกเถียงในคนไข้ที่ได้รับการ NAT เช่น ช่วงเวลาที่เหมาะสมในการทำ sentinel lymph node biopsy (SLNB) เป็นต้น

4. อาจเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งบริเวณเต้านมและต่อมน้ำเหลืองหลังได้รับ NAT⁴

การประเมินการส่งตรวจ และการวางแผนก่อนให้ NAT

การวินิจฉัยมะเร็งเต้านมก่อนที่จะได้รับ NAT ควรเป็นการวินิจฉัยจาก core needle biopsy⁵ เพื่อที่จะได้ดู histology และ biology ของมะเร็งไม่ว่าจะเป็น tumor grade, lymphovascular invasion, ER, PR, Ki67 และ HER2 เพื่อประกอบการพิจารณาเลือกให้ยาก่อนผ่าตัดคนไข้ต้องได้รับการทำแมมโมแกรมและอัลตราซาวด์เพื่อประเมินขอบเขต และการกระจายของมะเร็ง

ส่วนการตรวจเต้านมด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าหรือ MRI ยังเป็นประเด็นที่ถกเถียงกันว่า เป็นมาตรฐานที่จำเป็นต้องทำในผู้ป่วยทุกรายหรือไม่ การตรวจหาการกระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่นให้ทำการนี้ที่ผู้ป่วยมีความผิดปกติหรือเป็นมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม โดยก่อนที่จะให้ยาก่อนผ่าตัดควรจะวางคลิปริเวณตำแหน่งกลางของก้อนมะเร็ง เพื่อประโยชน์ในการวางแผนการรักษาโดยเฉพาะกรณีจะทำการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม หรือกรณีที่ทำการผ่าตัดแบบตัดทั้งเต้านมก็มีประโยชน์ต่อพยาธิแพทย์ในการระบุตำแหน่งเดิมของก้อนมะเร็ง โดยเฉพาะกรณีที่ก่อนมีการตอบสนองแบบยุบหมดทั้งก้อน⁶

Landmark trials ใน NAC

มีหลายรายงานการศึกษาที่ทำการศึกษเกี่ยวกับการให้ NAC ซึ่งในช่วงแรกจะเป็นรายงานการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการลุกลามไปมาก⁷ ซึ่งให้ผลการรักษาที่ดีจนนำมาสู่การเป็นมาตรฐานในการรักษาในช่วงเวลาถัดมา จนภายในช่วงหลังได้มีการศึกษาในมะเร็งเต้านมที่สามารถผ่าตัดได้ซึ่งสามารถที่จะสรุปรายงานการศึกษาได้ดังตารางที่ 1 ซึ่งจากข้อมูลพบว่า การให้ NAC เทียบกับ adjuvant chemotherapy จะให้ DFS และ OS ที่ไม่แตกต่างกัน ยกเว้นกรณีที่ได้ pCR ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมี DFS และ OS ที่ดีกว่า และกลุ่มที่ได้รับ NAC จะเพิ่มอัตราของการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านมได้สูงกว่า โดยเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณร้อยละ 10 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ NAC

จากผลการศึกษาในหลายรายงานเกี่ยวกับ NAC ในมะเร็งเต้านมมีสองรายงานที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ในการศึกษาที่มักได้รับการอ้างอิงและควรที่จะทราบคือ รายงานของ The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18² และ B-27³ (NSABP-B18, NSABP-B27) โดย NSABP-B18 เป็นการศึกษาเปรียบเทียบการให้ยาเคมี AC regimen จำนวน 4 cycles ก่อนและหลังผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่สามารถผ่าตัดได้ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ NAC มี pCR ร้อยละ 13 และสามารถผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านมได้เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 60 เป็นร้อยละ 68 และพบว่า DFS และ OS ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่เมื่อดูในรายละเอียดพบว่ากลุ่มที่ได้ pCR จะมีความสัมพันธ์กับการมี DFS และ OS ที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ก็พบว่ากลุ่มที่ได้รับ NAC จะมีโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งบริเวณเต้านม และต่อมน้ำเหลืองที่สูงกว่าเล็กน้อยเป็นร้อยละ 9.9 และ 7.1 ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับรายงานการศึกษา metaanalysis ของ Mieog และคณะ¹⁴ ที่พบว่ากลุ่มที่ได้รับ NAC มีโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งมีแนวโน้มที่จะสูงกว่า

ตารางที่ 1 สรุปรายงานการศึกษาวิจัยการให้ยาเคมีก่อนผ่าตัดเปรียบเทียบกับหลังผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

Study	No of pts.	Stage	Treatment	pCR (%)	BCS (%)
NSABP-B18(2)	1,523	Operable	ACx4→Sx Sx→ACx4	13	67
EORTC 10902(8)	698	T ₁ -T ₄ ,N ₀₋₁	FECx4→Sx Sx→FECx4	4	23
NSABP-B27(3)	2,411	Operable	ACx4→Sx ACx4→Dx4→Sx	14	62
Aberdeen Trial(9)	162	T ₃ -T ₄ ,N ₂	CVAP→Sx CVAPx4→Dx4→Sx	15	48
GEPAR Duo(10)	913	T ₂ -T ₃ ,N ₀₋₂	ACx4→Dx4→Sx 2wADx4→Sx	14	63
MDACCtrial(11)	258	Stage I-IIA	3wTx4→FACx4→Sx wTx12→FACx4→Sx	16	38
ECTO trial(12)	1,355	T ₂ -T ₃ ,N ₀₋₁	ATx4→CMFx4→Sx Sx→ATx4→CMFx4	17	65
AGO study(13)	631	T>3 cm.	2wEx3→2wTx3→Sx ETx4→Sx	10	66

Note : pCR = pathological complete response, BCS = breast conservative surgery, Sx = surgery, AC= doxorubicin + cyclophosphamide, FEC = 5FU + epirubicin + cyclophosphamide, D = docetaxel, CVAP = cyclophosphamide + vincristine + doxorubicin + prednisolone, 2wAD = doxorubicin + docetaxel every 2 wk., 3wT = paclitaxel every 3 wk., FAC = 5FU + doxorubicin + cyclophosphamide, CMF = cyclophosphamide + metotrexate + 5FU, 2wE = epirubicin every 2 wk., ET = e+ paclitaxel

แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (RR=1.13, CI=0.82-1.54) สาเหตุอาจเนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่ม NAC มีสัดส่วนของการทำผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านมที่สูงกว่า

ในส่วนรายงานของ NSABP-B27 เป็นการศึกษาแบบสุ่มเพื่อดูประสิทธิภาพในการให้ยาในกลุ่ม taxane base ร่วมกับยาในกลุ่ม antracycline base เปรียบเทียบกับการให้เฉพาะยาในกลุ่ม antracycline base เป็น NAC ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่สามารถผ่าตัดได้ พบว่าการให้ยาเคมี AC regimen จำนวน 4 cycles ตามด้วย docetaxel อีก 4 cycles จะได้ pCR ที่สูงกว่าการให้ยาเคมี AC regimen จำนวน 4 cycles เป็นร้อยละ 26 และ 13 ตามลำดับ แต่สัดส่วนของการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านมในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันเป็นร้อยละ 64 และ 62 ตามลำดับ ในส่วนของ DFS และ OS ให้ผลเช่นเดียวกับใน NSABP-B18 คือโดยรวมจะไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม แต่ในกรณีที่ได้ pCR จะสัมพันธ์กับการมี DFS และ OS ที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากผลการศึกษาของ NSABP-B18 และ 27 และรายงานที่สรุปในตารางที่ 1 สามารถที่จะสรุปได้ว่าการให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัดที่ประกอบด้วย antracycline และ taxane base

regimen จะได้รับ pCR ที่สูงกว่า โดยอาจพิจารณาให้เป็นแบบ concurrently หรือ sequentially ก็ได้ โดยระยะเวลาที่เหมาะสมจะอยู่ระหว่าง 4-6 เดือน และโดยส่วนมากมักจะแนะนำให้ยาเคมีให้ครบตามสูตรแล้วค่อยไปผ่าตัด

การรักษาต่อกรณีไม่ตอบสนองต่อ NAC ในครั้งแรก

ในกรณีให้ NAC แล้วก่อนมะเร็งมีการตอบสนองไม่ค่อยดีต่อยาเคมีที่ให้จากรายงานการศึกษาของ Aberdeen Trial⁹ ที่ผู้ป่วยได้รับยาเคมีก่อนผ่าตัดเป็น CVAP regimen จำนวน 4 cycles แล้วไม่ตอบสนอง ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับ docetaxel อีก 4 cycles พบว่ามี pCR เพียงร้อยละ 2 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ตอบสนองต่อยาเคมีในช่วงแรกที่จะได้ pCR สูงถึงร้อยละ 34 และจากการศึกษาของ GEPAR trio¹⁵ ของเยอรมันก็พบในลักษณะเดียวกันคือผู้ป่วยที่ได้รับ NAC เป็น TAC regimen จำนวน 2 cycles แล้วไม่ตอบสนอง จะถูกนำไปสุ่มเพื่อให้ TAC ต่ออีก 4 cycles หรือให้ vinorelbine และ capecitabine อีก 4 cycles พบว่าจะได้ pCR ร้อยละ 5.3 และ 6 ตามลำดับ เปรียบเทียบกับถ้ามีการตอบสนองหลังได้ TAC 2 cycles และให้ต่อจนครบ 6 cycles จะได้ pCR สูงถึงร้อยละ 21 ซึ่งบ่งบอก

ว่ากรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อ NAC ตั้งแต่เริ่มต้น โอกาสที่จะตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดสูตรเดิมหรือสูตรใหม่มีน้อย ควรที่จะมองหาแนวทางการรักษาแบบใหม่ เช่น นำผู้ป่วยไปผ่าตัด หรือฉายแสงตามความเหมาะสมเป็นรายๆไป ถ้าจะให้ยาเคมีบำบัดต่อหรือให้สูตรใหม่ก็ควรที่จะมีการติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิดเพื่อดูการตอบสนองต่อยาที่ให้ เพราะมีโอกาสจะกลายเป็นมะเร็งเต้านมระยะที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ซึ่งผู้ป่วยในกลุ่มนี้อาจเหมาะสมในการเข้าร่วมการศึกษาแบบสุ่มในการทดสอบยาเคมีบำบัดตัวใหม่¹

บทบาทของการให้ยาเคมีบำบัดหลังได้รับ NAC

ในกรณีที่ได้รับ NAC ครบตาม regimen ที่ให้ก่อนผ่าตัดแล้ว จากข้อมูลในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่รองรับถึงประโยชน์ของการให้ยาเคมีต่อหลัง NAC⁵ ซึ่งคงต้องอาศัยผลการศึกษาแบบสุ่มถึงประโยชน์ในการให้ยาเคมีบำบัดต่อในกรณีที่ให้ยาเคมีบำบัดต่อก็ควรพิจารณาเป็นรายๆไป ส่วนการได้รับ endocrine therapy หรือ targeted therapy สามารถที่จะให้ได้โดยพิจารณาจาก tumor biology ของผู้ป่วยตามข้อบ่งชี้ของมาตรฐานการรักษาโดยทั่วไป

Neoadjuvant therapy ใน HER2-positive breast cancer

มีการศึกษาอยู่หลายรายงานที่เปรียบเทียบการให้ยาที่จำเพาะเป้าหมายต้าน HER2 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีผล HER2 เป็นบวกโดยส่วนมากจะให้ร่วมกับยาเคมีบำบัด ซึ่งสามารถสรุปการศึกษาต่างๆ ได้ดังตารางที่ 2

จากข้อมูลของการศึกษาในตารางที่ 2 จะพบว่าการให้ยาที่จำเพาะเป้าหมายต้าน HER2 ร่วมกับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่มีผล HER2 เป็นบวกจะได้ pCR อยู่ระหว่างร้อยละ 32-65¹⁶⁻²¹ ขึ้นกับว่าให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตรอะไร ระยะเวลาที่ให้นานเท่าไร และมะเร็งเต้านมอยู่ในระยะไหน ซึ่งการให้ยาต้าน HER2 เพิ่มเข้าไปช่วยทำให้ได้ pCR เพิ่มขึ้น โดยเฉลี่ยประมาณสองเท่าหรือมากกว่าเมื่อเทียบกับเฉพาะให้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียว และบางรายงานพบว่าช่วยเพิ่ม DFS¹⁶, OS หรือ EFS (event free survival)¹⁷ ซึ่งสอดคล้องกับการให้ยาต้าน HER2 ในช่วงหลังผ่าตัด²³ แต่กลับพบว่าอัตราการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านมของทั้งสองกลุ่มไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 2 สรุปรายงานการศึกษาการให้ยาเคมีร่วมกับยาที่จำเพาะเป้าหมายต้าน HER2 ก่อนผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีผล HER2 เป็นบวก

Study	No of pts.	Stage	Treatment	pCR (%)	BCS (%)
MDACC(16)	42	Operable	3wTx4->FECx4 Same+H	26 65	53 57
NOAH(17)	288	LABC (40% IBC)	ATx3->Tx4->CMFx4 Same+H	23 43	NA
GEPAR Quatto(18)	445	Operable/LABC	ECx4->T(X) Same+H	16 32	NA
GEPAR Quinto(19)	620	Operable/LABC	ECx4+H->D(X)+H ECx4+L->D(X)+L	31 22	66 56
NeoALTTO(20)	455	Operable	L->wT H->wT L+H->wT	25 30 51	43 39 41
NeoSphere(21)	417	Operable/LABC	D+H D+H+P H+P D+P	26 46 17 24	NA
NSABP-B41(22)	529	Operable	ACx4->wT+H ACx4->wT+L ACx4->wT+H+L	49 47 60	55 46 50

Note : 3wT = Paclitaxel every 3 wk, FEC = 5 FU +epirubicin+cyclophosphamide AT = doxorubicin + paclitaxel, CMF = cyclophosphamide + metotrexate + 5FU, EC = epirubicin + cyclophosphamide, T(X) = paclitaxel and/or capecitabine, D(X) = docetaxel and/or capecitabine, wT = paclitaxel every 1 wk. H = herceptin, L = lapatinib, P = pertuzumab D = docetaxel

จากข้อมูลรายงานของ GEPAR Quinto จากเยอรมันได้เปรียบเทียบการให้ยา trastuzumab ซึ่งเป็น humanized monoclonal antibody กับ lapatinib ซึ่งเป็น tyrosine kinase inhibitor ร่วมกับยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด EC 4 cycles ตามด้วย docetaxel อีก 4 cycles พบว่าการให้ trastuzumab จะได้ pCR ที่สูงกว่าเป็นร้อยละ 50 และ 35 ตามลำดับ

ล่าสุดมีรายงานการให้ยาต้าน HER2 แบบ dual blockage ของ NeoALTTO และ NeoSphere trial พบว่าการให้ paclitaxel ร่วมกับ trastuzumab และ lapatinib ใน NeoALTTO trial จะได้ pCR ที่สูงถึงร้อยละ 51 และการให้ docetaxel ร่วมกับ trastuzumab และ pertuzumab ใน NeoSphere trial จะให้ pCR ร้อยละ 49 จากข้อมูลที่กำลังมาจะพบว่าการให้ neoadjuvant targeted therapy ร่วมกับ NAC จะช่วยเพิ่ม pCR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีบางรายงานที่ช่วยเพิ่ม DFS หรือ OS แต่คงต้องอาศัยการติดตามการรักษาที่นานขึ้น รวมทั้งผลของการศึกษาที่กำลังดำเนินการอยู่ เช่น ACOSOG-Z1041 เพื่อสนับสนุนประโยชน์ของ neoadjuvant targeted therapy ต่อไป

บทบาทของ Anti-VEGF กับ TNBC ใน NAC

จากรายงานผลการศึกษาของ NSABP-B40²⁴ และ GEPAR Quinto²⁵ เกี่ยวกับการให้ bevacizumab ซึ่งเป็น anti-VEGF ใน tripple negative breast cancer (TNBC) พบว่า ในรายงานของ NSABP-B40 การให้ bevacizumab

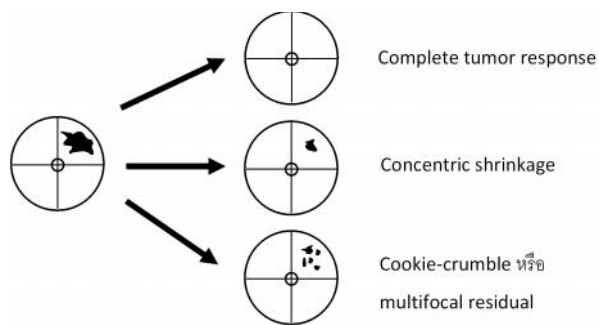
ร่วมกับยาเคมีบำบัดเป็น docetaxel 4 cycles ตามด้วย doxorubicin และ cyclophosphamide อีก 4 cycles ไม่ได้ช่วยเพิ่ม pCR อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 51 และ 47, p=0.44) แต่จากรายงานของ GEPAR Quinto กลับพบว่าการให้ bevacizumab ร่วมกับ epirubicin และ cyclophosphamide 4 cycles ตามด้วย docetaxel อีก 4 cycles ช่วยเพิ่ม pCR อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 40 และ 31 p=0.022) ซึ่งจากผลการศึกษาของทั้งสองรายงานไม่ได้เป็นไปในทิศทางเดียวกัน คงยังสรุปประโยชน์ของการให้ anti-VEGF ร่วมกับ NAC ในผู้ป่วย TNBC ยังไม่ได้ คงต้องรอผลการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อที่จะตอบคำถามดังกล่าว

Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer

จากข้อมูลผลการศึกษาพบว่าการให้ neoadjuvant endocrine therapy (NAE) จะมีประโยชน์ในผู้ป่วยสูงอายุวัยหมดประจำเดือนที่มีผลชิ้นเนื้อที่มีตัวรับฮอร์โมนเป็นบวกและคนไข้ไม่เหมาะที่จะให้ยาเคมีบำบัด ไม่ว่าจะเนื่องจากสภาวะของผู้ป่วยเอง หรือลักษณะ biology ของชิ้นเนื้อ²⁶ โดยพบว่าอัตราการรับยาได้ครบและการทนต่อผลข้างเคียงของยาจะดีกว่าการให้ยาเคมีบำบัด จากรายงานพบว่าการให้ยากลุ่ม aromatase inhibitor (AI) จะให้การตอบสนองต่อการรักษาดีกว่า tamoxifen ทั้งในแง่ของ clinical response และอัตราการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านมที่สูงกว่า²⁷⁻³⁰ แต่โอกาสที่จะได้ pCR จะต่ำมาก มักจะไม่เกินร้อยละ 5^{27, 30} ซึ่งได้มีการพยายาม

ตารางที่ 3 สรุปรายงานการศึกษาการให้ยา neoadjuvant endocrine therapy ก่อนผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

Study	No of Pts.	Duration of Treatment	Treatment	Clinical Response (%)	BCS (%)	PCR (%)
Eieman et al (27)	324	4 mo.	Letrozole	55	45	1.3
			Tamoxifen	36	35	1.9
Smith et al (29)	330	3 mo.	Anastrozole	37	46	NR
			Tamoxifen	36	22	
			Combined	39	26	
Cataliotti et al (28)	461	3 mo.	Anastrozole	40	NR	NR
			Tamoxifen	35		
Zemiglavov et al (30)	73	3 mo.	Exemestane	89	39	5
			Tamoxifen	57	11	3
Ellis et al (35)	377	4 mo. (16-18 wk.)	Exemestane	63	67	NR
			Letrozole	75	60	
			Anastrozole	70	76	



รูปที่ 1 แสดงการตอบสนองของมะเร็งเต้านมหลังได้รับ neoadjuvant therapy

หา predictive marker ของกลุ่มที่เหมาะสมในการให้ NAE เช่น การที่ ER มี all ed score ตั้งแต่ 6 ขึ้นไป³¹ หรือการมีค่า Ki67 ที่ลดลงหลังจากได้ NAE³² รวมทั้งการหา prognostic factors ต่างๆ เช่น PEPI (preoperative endocrine prognostic index)³³ เพื่อทำนาย RFS เป็นต้น ซึ่งรายงานการศึกษาเกี่ยวกับ NAE ได้สรุปดังตารางที่ 3

ส่วนการศึกษาที่เปรียบเทียบการให้ NAE กับ NAC มีรายงานของ Zemiglavov และคณะ³⁴ ได้ทำการศึกษาคือเปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเคมี AC regimen เปรียบเทียบกับการให้ยา AI (anastrozole หรือ exemestane) ในผู้ป่วยสูงอายุที่หมดประจำเดือนร่วมกับผลชิ้นเนื้อที่มีตัวรับฮอร์โมนเป็นบวก พบว่า overall response ไม่ต่างกัน ดังนั้น การให้ NAE จึงนับเป็นทางเลือกหนึ่งโดยเฉพาะในคนไข้สูงอายุที่ไม่เหมาะในการให้ยาเคมีบำบัด

Predictive and prognostic factor ใน NAC

ได้มีการพยายามหาปัจจัยทำนายการตอบสนอง (prognostic factor) และปัจจัยพยากรณ์โรค (prognostic factor) ของการให้ NAC พบว่าการได้ pCR ถือเป็น surrogate outcome ของ DFS และ OS ถึงแม้ว่าในแต่ละการศึกษาจะให้คำจำกัดความของภาวะ pCR ที่แตกต่างกันบ้าง ไม่ว่าจะเป็นของ MDACC Trial, NSABP หรือ German Breast Group แต่ก็พบว่าให้ผลสอดคล้องกับการได้ DFS และ OS (โดยเฉพาะ DFS) ไปในทิศทางเดียวกัน โดยพบว่าปัจจัยที่ทำนายโอกาสได้ pCR สูงได้แก่ ก้อนมะเร็งขนาดเล็ก, high tumor grade, ผล HER2 เป็นบวก, คนไข้ TNBC, high Ki67 เป็นต้น ส่วนปัจจัยที่จะทำนายโอกาสได้ pCR ต่ำได้แก่ ผล histology เป็น invasive lobular carcinoma, ผล HR เป็นบวก เป็นต้น

จากการศึกษาหลายรายงานพบว่ามะเร็งเต้านมที่มี intrinsic subtype เป็น HER2-positive หรือ basal subtype มีโอกาสที่จะได้ pCR จากการให้ NAC สูงกว่า luminal A และ B ใน

ทางตรงกันข้ามในกรณีที่ผู้ป่วย intrinsic subtype เป็น basal subtype หรือ HER2-positive ที่ได้ NAC แต่ไม่ได้ pCR ก็จะมีการพยากรณ์โรคที่แย่กว่า^{36, 37}

การประเมินการตอบสนองต่อ NAT

การตอบสนองของมะเร็งเต้านมหลังได้ NAT มีโอกาสเป็นได้ 3 แบบ¹ คือ complete tumor response, concentric shrinkage และ cookie-crumble หรือ multifocal residual (รูปที่ 1)

การประเมินการตอบสนองหลังได้ NAC ควรที่จะตรวจร่างกายและวัดขนาดก้อนมะเร็งที่เต้านมและต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ทุกครั้งก่อนที่จะให้ยา ควรที่จะใช้อัลตราซาวด์และ/หรือแมมโมแกรมในการติดตามดูขนาดเนื่องจากให้ความแม่นยำที่สูงกว่าการตรวจร่างกายเพียงอย่างเดียว³⁸ ถึงแม้จะมีรายงานการใช้ MRI³⁹ หรือ PET-Scan¹ ในการประเมินการตอบสนองซึ่งมีหลายรายงานที่บอกว่าจะให้ความแม่นยำที่สูงกว่า โดยเฉพาะกรณีที่วางแผนจะทำการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม แต่ข้อมูลในปัจจุบันยังไม่มีวิธีไหนที่เชื่อถือได้มากที่สุดที่จะบอกว่าไม่มีเซลล์มะเร็งเหลืออยู่ เพื่อที่จะได้ไม่ต้องผ่าตัด จึงควรพิจารณาเลือกใช้ให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละรายไป

การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ในผู้ป่วยที่วางแผนจะให้ NAT

ประเด็นที่ยังเป็นที่ถกเถียงกันว่าควรทำ sentinel lymph node biopsy (SLNB) ก่อนหรือหลังให้ NAT คือ กรณีที่ผู้ป่วยมี clinical N₀ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกรณี clinical stage T₂ N₀ ซึ่งข้อดีของการทำ SLNB ก่อนให้ NAC คือ เพื่อที่จะทราบว่ามีกระจายของมะเร็งมาที่ต่อมน้ำเหลืองหรือไม่ และเป็นมะเร็งระยะที่เท่าไรเมื่อเริ่มต้น เพื่อที่จะนำข้อมูลไปประกอบการพิจารณาเลือกให้สูตรยาเคมีบำบัด ตลอดจนนำไปวางแผนแนวทางการผ่าตัด หรือฉายแสงหลังจากได้ NAT ส่วนข้อดีของการทำ SLNB หลังจากได้ NAT คือ จะได้เป็นการผ่าตัดในครั้งเดียวกัน การตอบสนองของต่อมน้ำเหลืองเนื่องจากได้ NAT ทำให้ไม่จำเป็นต้องผ่าตัดเลาะน้ำเหลืองที่รักแร้ออกทั้งหมด และภาวะต่อมน้ำเหลืองหลังจากได้ NAT น่าจะเป็นปัจจัยในการพยากรณ์โรคที่ดีกว่า ประเด็นหนึ่งที่มีความกังวลถึงการทำให้ SLNB หลังจากได้ NAT คือ ความแม่นยำและความน่าเชื่อถือของการทำ SLNB ซึ่งจากข้อมูลจากการศึกษาทั้งแบบ RCT และ meta-analysis พบว่า false negative rate (FNR) ของ SLNB หลัง NAT อยู่ระหว่างร้อยละ 7-12^{40, 41} ซึ่งไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการทำในกรณีที่ไม่ได้รับ NAT⁴² ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ ACOSOG-Z1071⁴³ พบว่าการทำ SLNB หลัง NAC ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม clinical T₁₋₂ N₀₋₁ และได้ต่อมน้ำเหลืองตั้งแต่สองต่อขึ้นไป พบมี FNR ที่ร้อยละ 12.6

จากข้อมูลในปัจจุบันสามารถที่จะสรุปแนวทางในการวางแผนการรักษาได้ดังนี้ กรณี clinical node positive ทั้ง จากการตรวจร่างกายหรืออัลตราซาวด์ แนะนำให้ทำ ultrasound guide FNA ก่อนให้ NAT กรณี clinical T₂-T₃N₀ สามารถที่จะให้ NAT และทำ SLNB หลังจากได้ NAT ครบได้ ส่วนในกรณี clinical N₂ หรือตรวจพบก้อนให้ NAT ว่าเซลล์มะเร็งมีการกระจายมาที่ต่อมน้ำเหลือง หลังการให้ NAT ควรที่จะผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ทุกราย

การผ่าตัดที่เต้านมหลังจากได้ NAT

เป้าหมายหนึ่งของการให้ NAT คือเพื่อเพิ่มโอกาสให้สามารถผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านมได้ แต่ข้อจำกัดในปัจจุบันคือ ยังไม่มีวิธีการประเมินทางรังสีวิธีใดที่ให้ความแม่นยำสูงว่าไม่มีเซลล์มะเร็งเหลืออยู่หลังจากได้ NAT ในทางปฏิบัติควรผ่าตัดเอาบริเวณที่สงสัยว่าจะมีเซลล์มะเร็งเหลืออยู่โดยอาศัยการตรวจร่างกายและภาพทางรังสี โดยทั้งนี้อาจไม่มีความจำเป็นต้องตัดเอาเนื้อเยื่อเต้านมบริเวณที่เคยมีก้อนมะเร็งอยู่ออกทั้งหมดในผู้ป่วยทุกราย¹

บทบาทของการฉายรังสีหลังได้รับ NAT

การพิจารณาให้การฉายแสงหลังผ่าตัดในกรณีที่เคยได้ NAT มาก่อน ให้พิจารณาใช้ระยะของมะเร็งทั้งก่อนและหลังให้ NAT หลังจากได้ผลชิ้นเนื้อประกอบกัน ถ้ามีข้อบ่งชี้ให้การฉายแสง ก็พิจารณาปรับการรังสีแพทย์เพื่อพิจารณาฉายแสงตามข้อบ่งชี้ของการฉายแสงทั่วไป¹

สรุป

การให้ยา ก่อนผ่าตัด ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ประกอบด้วยการให้ยาเคมีบำบัด ยาฮอร์โมนต้านมะเร็ง และยาที่จำเพาะเป้าหมาย ซึ่งต้องอาศัยการวางแผนและการติดตามประเมินผลการรักษาโดยแพทย์สหสาขาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นที่มีก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ การให้ยา ก่อนผ่าตัดช่วยเพิ่มโอกาสของการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านมให้สูงขึ้น และอาจมีแนวโน้มที่จะช่วยลดการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการตอบสนองทางพยาธิวิทยาแบบสมบูรณ์ จะนำไปสู่อัตราการอยู่รอด โดยปราศจากโรคและอัตราการอยู่รอดโดยรวมที่ดีขึ้น การให้ยาฮอร์โมนก่อนผ่าตัดอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยสูงอายุวัยหมดประจำเดือนร่วมกับมีผลตัวรับฮอร์โมนเป็นบวกที่ไม่เหมาะในการให้ยาเคมีบำบัด การเลือกที่จะให้ยาชนิดใดขึ้นอยู่กับลักษณะการแสดงออกของเซลล์มะเร็งเต้านมในผู้ป่วยแต่ละราย ทั้งนี้เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมต่อไป

Reference

1. Bear HD. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer: individualizing locoregional and systemic therapy. Surg Oncol Clin N Am 2010; 19: 607-26.
2. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol 1997; 15: 2483-93.
3. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Jr., Mamounas EP, Fisher B, 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: 2019-27.
4. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2005; 97 (3): 188-94.
5. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. J Clin Oncol 2008; 26 (5): 814-9.
6. Plana MN, Carreira C, Muriel A, Chiva M, Abaira V, Emparanza JI, et al. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. Eur Radiol 2012; 22: 26-38.
7. De Lena M, Zucali R, Viganotti G, Valagussa P, Bonadonna G. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol 1978; 1: 53-9.
8. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. J Clin Oncol 2001; 19: 4224-37.
9. Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. Clinical breast cancer. 2002; 3 (Suppl 2): S69-74.
10. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schutte M, Hilfrich J, Blohmer JU, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. J Clin Oncol 2005; 23: 2676-85.

11. Green MC, Buzdar AU, Smith T, Ibrahim NK, Valero V, Rosales MF, et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol* 2005; 23 (25): 5983-92.
12. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Guillem Porta V, Semiglazov V, Lluch A, 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(24 Pt 1): 8715-21.
13. Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ, du Bois A, Thomssen C, Kurbacher C, et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (17): 2874-80.
14. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 1189-200.
15. von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, et al. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100 (8): 552-62.
16. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007; 13 (1): 228-33.
17. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375 (9712): 377-84.
18. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2024-31.
19. Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, Kaufmann M, Blohmer JU, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 135-44.
20. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379 (9816): 633-40.
21. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25-32.
22. Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Greil R. Neoadjuvant chemotherapy and targeted therapy in breast cancer: past, present, and future. *J Oncol* 2013; 2013.
23. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 236-44.
24. Bear HD, Tang G, Rastogi P, Geyer CE, Jr., Robidoux A, Atkins JN, et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366 (4): 310-20.
25. von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, Fasching PA, Tesch H, Eggemann H, et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366 (4): 299-309.
26. Chia YH, Ellis MJ, Ma CX. Neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer: indications and use as a research tool. *Br J Cancer* 2010; 103 (6): 759-64.
27. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001; 12: 1527-32.
28. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006; 106: 2095-103.
29. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5108-16.

30. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashian GA, Zhil'tsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, et al. [Phase II clinical trial of neoadjuvant hormone therapy in comparison with chemotherapy of patients with breast cancer]. *Vopr Onkol* 2007; 53: 400-8.
31. Abrial C, Durando X, Mouret-Reynier MA, Thivat E, Bayet-Robert M, Nayl B, et al. Role of neo-adjuvant hormonal therapy in the treatment of breast cancer: a review of clinical trials. *Int J Gen Med* 2009; 2: 129-40.
32. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Griffith C, et al. Short-term changes in Ki-67 during neoadjuvant treatment of primary breast cancer with anastrozole or tamoxifen alone or combined correlate with recurrence-free survival. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (2 Pt 2): 951s-8s.
33. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100 (19): 1380-8.
34. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer* 2007; 110: 244-54.
35. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Lin L, Snider J, Prat A, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype-ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2342-9.
36. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4414-22.
37. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 11: 5678-85.
38. Peintinger F, Kuerer HM, Anderson K, Boughey JC, Meric-Bernstam F, Singletary SE, et al. Accuracy of the combination of mammography and sonography in predicting tumor response in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1443-9.
39. Croshaw R, Shapiro-Wright H, Svensson E, Erb K, Julian T. Accuracy of clinical examination, digital mammogram, ultrasound, and MRI in determining postneoadjuvant pathologic tumor response in operable breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3160-3.
40. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, Guerrero C, Babiera GV, Bedrosian I, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg* 2009; 250: 558-66.
41. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 539-46.
42. Krag DN, Julian TB, Harlow SP, Weaver DL, Ashikaga T, Bryant J, et al. NSABP-32: Phase III, randomized trial comparing axillary resection with sentinel lymph node dissection: a description of the trial. *Ann Surg Oncol* 2004; 11 (3 Suppl): 208S-10S.
43. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1455-61.

