

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบความปลอดภัยจากการได้รับยาโดเซแท็กเซลกับยาดีอกโซรูบิซินที่ให้ร่วมกับยาไซโคลฟอสฟาไมด์ก่อนการผ่าตัด ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่ โดยเปรียบเทียบจากจำนวนครั้งที่ต้องลดความเข้มข้นของขนาดยาลงเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง และเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของสูตรยาทั้ง 2 สูตรด้วย ในบทนี้จึงได้กล่าวถึงมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่, การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม, การวัดการสนองของมะเร็งต่อยาเคมีบำบัด และความสำคัญของความเข้มข้นของขนาดยาที่จะช่วยให้สามารถกำหนดวิธีการวิจัยได้อย่างเหมาะสมและถูกต้อง

มะเร็งเต้านม

ในปี ค.ศ. 2006 ประชากรโลกเสียชีวิตจากมะเร็งถึงประมาณ 8 ล้านคน⁽¹⁾ และมีการคาดการณ์ไว้ว่าในปี ค.ศ. 2030 ประชากรโลกจะเสียชีวิตจากมะเร็งมากถึงเกือบ 12 ล้านคน⁽¹⁾ สำหรับประเทศไทยก็พบว่าคนไทยเสียชีวิตจากมะเร็งเป็นอันดับ 1 จากสาเหตุการเสียชีวิตทั้งหมด (รวมถึงการเสียชีวิตจากอุบัติเหตุด้วย) ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543 เป็นต้นมา⁽²⁾ โดยในปี พ.ศ. 2548 คนไทยเสียชีวิตจากมะเร็งในอัตรา 81.4 ต่อประชากร 100,000 คน เป็นผู้ชายในอัตรา 96.2 และผู้หญิงในอัตรา 67.0 ต่อประชากร 100,000 คน⁽²⁾ ส่วนอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งในผู้ชายมีอัตรา 174.1 ต่อประชากร 100,000 คน โดยจะพบมะเร็งตับมากที่สุด รองลงมาคือ มะเร็งปอดและมะเร็งลำไส้ใหญ่ตามลำดับ ส่วนในผู้หญิงนั้นพบว่ามีอัตราเท่ากับ 151.4 ต่อประชากร 100,000 คน โดยจะพบมะเร็งเต้านมมากที่สุด รองลงมาคือ มะเร็งปากมดลูกและมะเร็งตับ ตามลำดับ⁽³⁾

สำหรับมะเร็งเต้านมพบได้ทั้งในผู้หญิงและผู้ชาย แต่จะพบในผู้หญิงมากกว่าเกือบ 100 เท่า⁽⁴⁾ มีรายงานว่า ค.ศ. 2000 และ ค.ศ. 2002 พบอุบัติการณ์การเกิดโรคในอัตราร้อยละ 22 และ 23 ของหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งทั้งหมด ตามลำดับ และมีผู้เสียชีวิตจากโรคนี้ถึง 373,000 - 411,000 คน หรือร้อยละ 14 จากผู้หญิงที่เสียชีวิตจากมะเร็งทั้งหมด ซึ่งส่วนมากจะพบในประเทศที่พัฒนาแล้วมากกว่าในประเทศกำลังพัฒนา^(5, 6) โดยในประเทศสหรัฐอเมริกามีการคาดคะเนว่าในปี ค.ศ. 2007 จะพบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเต้านมถึง 178,480 คน หรือประมาณร้อยละ 26 ของผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งทั้งหมด⁽³⁸⁾ ส่วนประเทศไทยเองตั้งแต่ปี พ.ศ. 2542 เป็นต้นมา ก็พบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมากเป็นอันดับที่ 1 แทนที่มะเร็งปากมดลูก โดยมีการคาดคะเนว่าในปี พ.ศ. 2551 จะพบผู้ป่วยรายใหม่ในจำนวนถึง 12,370 ราย หรือในอัตรา 29.8

ต่อประชากร 100,000 คน⁽³⁾ ซึ่งมักจะพบมากในผู้หญิงอายุ 45 ปี ขึ้นไป⁽⁷⁾ นอกจากนี้มะเร็งเต้านมยังเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญโดยพบในอัตรา 3.0 ต่อประชากรไทย 100,000 คน⁽⁸⁾

การแบ่งระยะของมะเร็งเต้านมจะแบ่งตาม TNM system ของ The American Joint Committee on Cancer (AJCC) โดยแบ่งตามลักษณะที่ตรวจพบในผู้ป่วย 3 ด้านด้วยกัน คือ

1. ขนาดของก้อนมะเร็งที่พบ (primary tumor, T)
2. การแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง บริเวณรักแร้ และ / หรือบริเวณกระดูกไหปลาร้า (regional lymph nodes, N)
3. การแพร่กระจายของโรคไปยังส่วนอื่น ๆ ของร่างกาย (distant metastasis, M)

ซึ่งสามารถแบ่งออกได้เป็น 5 ระยะ ดังแสดงในตารางที่ 2 นี้

ระยะ	ขนาดของก้อนมะเร็ง (Tumor status)	การแพร่ไปยังต่อมน้ำเหลือง (Regional lymph node status)	การแพร่กระจายไปยังส่วนอื่น (Distant metastasis status)
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
III A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
III B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
III C	Any T	N3	M0
IV	Any T	Any N	M1

ตารางที่ 2 การแบ่งระยะของโรคมะเร็งเต้านมของ AJCC โดยใช้ TNM system, 2006⁽⁹⁾

(Tis = carcinoma *in situ*, T = primary tumor, N = Regional lymph nodes, M = distant metastasis)

โดยรายละเอียดของแต่ละระยะนั้นสามารถอธิบายได้ ดังนี้

1. ระยะที่ 0 เป็นระยะเซลล์มะเร็งยังไม่แพร่ไปยังเนื้อเยื่อข้างเคียงยังคงอยู่ภายในท่อ
น้ำนม (Ductal carcinoma in situ) หรือภายในกลีบย่อยของต่อมน้ำนม (Lobular
carcinoma in situ) หรือผู้ป่วย Paget disease ของหัวนมที่ไม่พบเซลล์มะเร็ง
2. ระยะที่ I เป็นระยะที่พบขนาดของก้อนมะเร็งน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 เซนติเมตร และ
ไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียง
3. ระยะที่ II ระยะนี้จะต้องพบการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง บริเวณรักแร้ข้าง
เดียวกับก้อนมะเร็งที่เต้านมในลักษณะก้อนที่เคลื่อนที่ได้ โดยแบ่งได้อีกเป็นระยะที่
IIA และระยะที่ IIB
4. ระยะที่ III เป็นระยะที่มีขนาดของก้อนมะเร็งใหญ่ หรือต้องพบการแพร่กระจายไปยัง
ต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียง อาจพบมีการขยายของก้อนมะเร็งที่เต้านมไปยัง
ผิวหนังหรือผนังทรวงอกด้วย โดยแบ่งได้อีกเป็นระยะที่ IIIA, ระยะที่ IIIB และระยะที่
IIIC
5. ระยะที่ IV เป็นระยะที่มีการแพร่กระจายของโรคไปยังส่วนอื่นของร่างกาย⁽⁹⁾

ซึ่งการแบ่งระยะของโรคช่วยในการพยากรณ์โรคและการวางแผนการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีด้วยกัน
หลายวิธี ได้แก่ การผ่าตัด, การฉายรังสีรักษา, เคมีบำบัด และการรักษาด้วยฮอร์โมน โดยการให้
การรักษาผู้ป่วยนอกจากจะคำนึงถึงระยะของโรคแล้วยังต้องคำนึงถึงลักษณะทางกายภาพของ
ผู้ป่วยด้วย เช่น อายุ, สถานะการมีประจำเดือน และผลการตรวจหาตัวรับฮอร์โมน เป็นต้น

มะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่

มะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่ (Locally advanced breast cancer, LABC) คือ
มะเร็งเต้านมในระยะที่ IIB และระยะ III ของ TNM system หรือคือมะเร็งเต้านมที่มีก้อนมะเร็ง
ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 5 เซนติเมตร โดยมีการลุกลามไปยังผิวหนังหรือผนังทรวงอก (ไม่
รวมกล้ามเนื้อ pectoralis) ทำให้ผิวหนังบริเวณเต้านมมีลักษณะเปลี่ยนแปลงไป หรือมีการ
ลุกลามแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียง ได้แก่ บริเวณรักแร้ ไหล่บรา หรือคอ โดยไม่มี
การลุกลามไปยังอวัยวะอื่น^(10, 12 - 16) (ตารางที่ 3)

ระยะ	ขนาดของก้อนมะเร็ง (Tumor status)	การแพร่ไปยังต่อมน้ำเหลือง (Regional lymph node status)	การแพร่กระจายไปยังส่วนอื่น (Distant metastasis status)
II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
III A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
III B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
III C	Any T	N3	M0

ตารางที่ 3 มะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่แบ่งตาม TNM system^(10, 12, 13)

(T = primary tumor, N = Regional lymph nodes, M = distant metastasis)

อุบัติการณ์การเกิด LABC ในประเทศสหรัฐอเมริกา มีอัตราร้อยละ 2 – 5 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมด^(10, 16) หรือประมาณ 35 – 40 ราย ต่อประชากร 100,000 คน ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1975 - 2002⁽³⁹⁾ ถึงแม้ว่าจะมีการรณรงค์การตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมซึ่งจะทำให้สามารถตรวจพบมะเร็งได้ตั้งแต่ในระยะแรกเพิ่มมากขึ้นก็ตาม แต่อุบัติการณ์ของโรคงยังคงพบในอัตราเท่า ๆ เดิมซึ่งอาจเนื่องมาจากมีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้น⁽³⁹⁾ และยังพบว่าในประเทศกำลังพัฒนาจะพบผู้ป่วยกลุ่มนี้มากกว่าในประเทศที่พัฒนาแล้ว⁽¹³⁾ ผู้ป่วยประเภทนี้เป็นผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคไม่ค่อยดีเมื่อเทียบกับมะเร็งเต้านมในระยะเริ่มแรก (Early breast cancer) โดยการพยากรณ์โรคจะพิจารณาจากการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและขนาดของก้อนมะเร็งเป็นส่วนสำคัญ⁽¹¹⁾ หากว่ามีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองมากขึ้น การพยากรณ์โรคก็ยิ่งไม่ดีมากขึ้น และหากว่าขนาดของก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ การพยากรณ์โรคก็ยิ่งไม่ดียิ่งขึ้นด้วย⁽¹⁸⁾ โดยพบว่าอัตราการรอดชีวิตในระยะ เวลา 5 ปี (5 – year survival rate) ในผู้ป่วยที่มีขนาดก้อนมะเร็งน้อยกว่า 2 เซนติเมตร พบร้อยละ 92, ขนาดก้อนมะเร็งขนาด 2 – 5 เซนติเมตร พบร้อยละ 77 และขนาดก้อนมะเร็งขนาดมากกว่า 5 เซนติเมตร พบร้อยละ 65^(39, 17) นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีตรวจพบผลบวกตัวรับฮอร์โมนจะมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่าผู้ที่ตรวจพบผลลบ⁽¹¹⁾

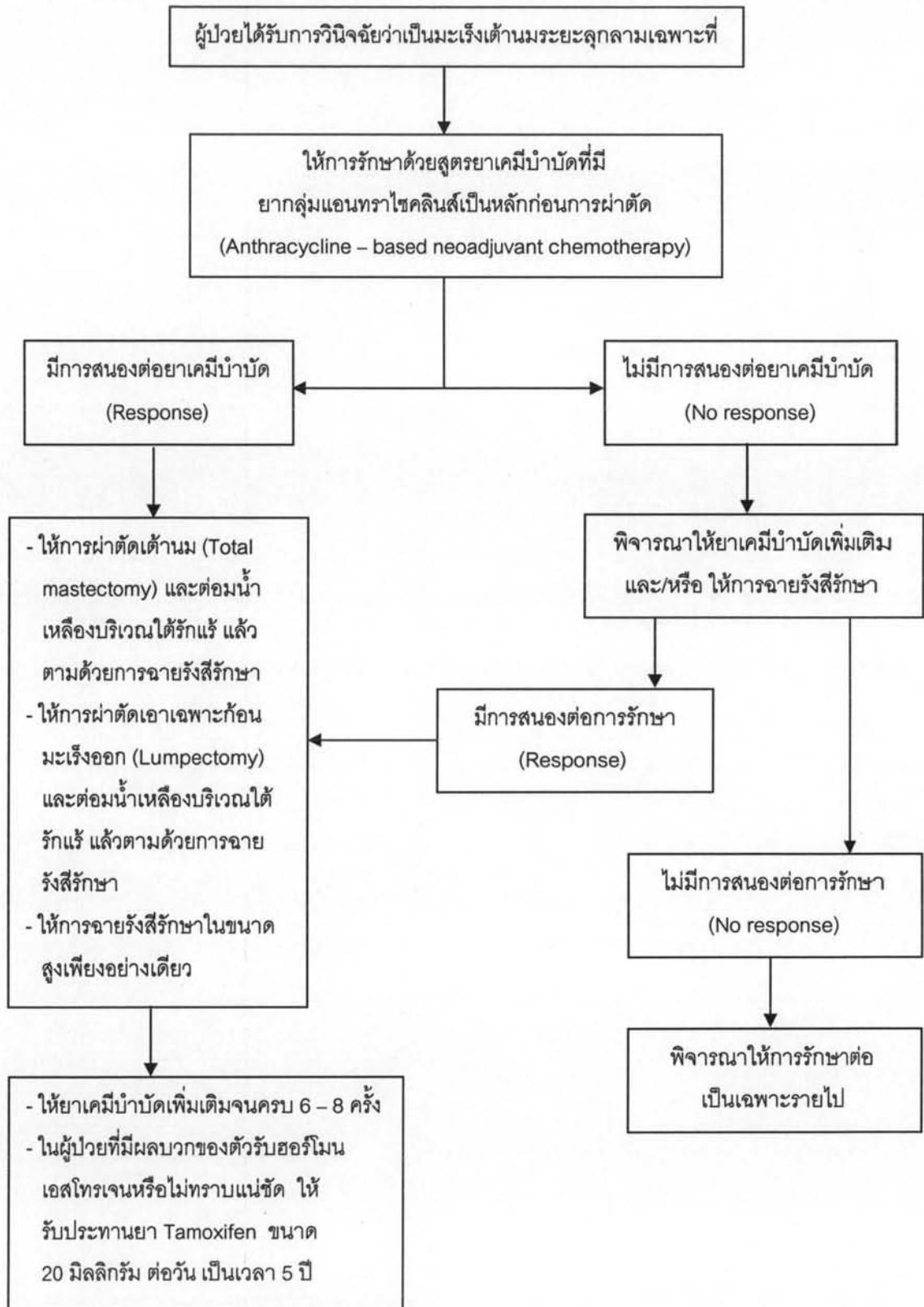
อาจแบ่ง LABC ออกเป็น 3 ประเภท ได้แก่

1. LABC ที่สามารถทำการผ่าตัดได้ (Operable LABC) คือ ระยะ T3N0M0 และ T3N1M0 ตาม TNM system
2. LABC ที่ไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ (Inoperable LABC) คือ ระยะ T4N0M0, anyTN2M0 และ anyTN3M0
3. LABC ที่มีการอักเสบ (Inflammatory LABC) คือระยะ T4dN0M0 และ T4dN3M0⁽¹³⁾

แต่โดยทั่วไปมักแบ่ง LABC ออกเป็น 2 ประเภท ตามลักษณะของก้อนมะเร็งที่พบครั้งแรก ได้แก่

1. LABC ที่สามารถทำการผ่าตัดได้ (Operable LABC)
2. LABC ที่ไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ (Inoperable LABC)^(10, 14, 15, 17)

การรักษาผู้ป่วย LABC จำเป็นต้องได้รับการรักษาหลายวิธีประกอบกัน (Multi – modality therapy) โดยผู้ป่วย LABC ที่ไม่สามารถทำการผ่าตัดได้และผู้ป่วย LABC ที่ต้องการผ่าตัดแบบคงรูปเต้านม (Breast conserving surgery) ในปัจจุบันจะเริ่มต้นด้วยการรักษาเชิงระบบ (Systemic therapy) ได้แก่ การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด (Neoadjuvant chemotherapy, NC) จากนั้นถ้าหากผู้ป่วยมีการสนองต่อยาเคมีบำบัดดีจนก้อนมะเร็งเล็กลงจึงให้การรักษาโดยการผ่าตัด และหากก้อนมะเร็งยังไม่เล็กลงอาจต้องให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมซึ่งมักจะเป็นสูตรยาเคมีบำบัดกลุ่มใหม่ และ/หรือให้การฉายรังสีรักษาแทนแล้วจึงทำการผ่าตัด และในผู้ป่วยที่ตรวจพบผลบวกตัวรับฮอร์โมนก็จะได้รับฮอร์โมนบำบัดต่อไปเป็นเวลา 5 ปีด้วย^(19, 20) นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่ตรวจพบผลบวกของยีน *HER - 2/neu* หรือ *c - erbB - 2* อาจจำเป็นต้องได้รับยา Trastuzumab ร่วมด้วย เนื่องจากพบว่าผู้ที่ตรวจพบยีนนี้มีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคสูงกว่าผู้ที่ตรวจไม่พบ⁽¹⁹⁾ โดยแบบแผนการรักษา LABC ของ National Comprehensive Cancer Network⁽¹⁹⁾ ได้เสนอข้อแนะนำไว้ดังรูปที่ 1 นี้ ซึ่งแบบแผนนี้เหมือนกับแบบแผนการรักษาที่เสนอโดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติของประเทศไทย⁽²⁰⁾



รูปที่ 1 แบบแผนการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่ของ

National Comprehensive Cancer Network⁽¹⁹⁾

ในอดีตนั้นการรักษาผู้ป่วย LABC มักจะให้การรักษาด้วยรังสีรักษาแล้วจึงทำการผ่าตัดหรือให้การรักษาเพียงวิธีใดวิธีหนึ่งซึ่งเป็นการรักษาแบบเฉพาะที่ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี มีอัตราการกลับเป็นซ้ำและอัตราการเสียชีวิตที่สูง^(14, 15, 40, 41) ในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีรักษาเพียงอย่างเดียวมีอัตราการรอดชีวิต (Overall survival rate, OS rate) ในช่วง 5 ปีอยู่ที่ร้อยละ 10 – 30 ซึ่งเป็นอัตราที่ใกล้เคียงกับการให้การรักษาเพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 10 – 40)⁽⁴²⁾ และเมื่อให้การผ่าตัดรวมกับการฉายรังสีรักษาก็ทำให้อัตราการปลอดจากโรค (Disease free survival rate, DFS rate) ลดลงแต่ไม่ได้เพิ่ม OS rate ของผู้ป่วย^(15, 21, 42) (ตารางที่ 4) ต่อมาในช่วงคริสต์ทศวรรษที่ 1970 จึงได้มีการริเริ่มนำยาเคมีบำบัดมาใช้เป็นการรักษาก่อนการผ่าตัด ซึ่งผลที่ได้ดีกว่าการให้การรักษาแบบเดิม⁽⁴³⁾ จากนั้นจึงมีการศึกษาวิจัยมากขึ้นจนทำให้ในปัจจุบันมาตรฐานการรักษาผู้ป่วย LABC เปลี่ยนมาเป็นการให้ NC เป็นวิธีการแรกแทน

การรักษา	ในระยะเวลา 5 ปี		ในระยะเวลา 10 ปี	
	จำนวนผู้ป่วย (คน)	ผู้รอดชีวิต (ร้อยละ)	จำนวนผู้ป่วย (คน)	ผู้รอดชีวิต (ร้อยละ)
การผ่าตัด	2453	41	853	19
การฉายรังสีรักษา	2386	29	978	23
การผ่าตัดและ การฉายรังสีรักษา	4216	33	1744	22
รวม	9055	33	3575	22

ตารางที่ 4 ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ III ที่รอดชีวิตหลังจากได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดและ/หรือการฉายรังสีรักษา⁽¹⁵⁾

การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด

ในปัจจุบัน NC ก็เป็นมาตรฐานในการรักษา มะเร็งระยะลุกลามที่พบในอวัยวะต่าง ๆ เช่น มะเร็งปอด, มะเร็งของอวัยวะในทางเดินอาหาร, มะเร็งกระดูก, มะเร็งเต้านม เป็นต้น ซึ่งการให้ NC นั้นเกิดขึ้นจากการศึกษาและสมมติฐานหลายประการ ได้แก่ การศึกษาของ Fisher และคณะ ที่ทำการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า การตัดก้อนมะเร็งเริ่มต้นออกทำให้อัตราการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งขนาดเล็กที่แพร่กระจายไปในอวัยวะส่วนอื่นนั้นเพิ่มสูงขึ้น และยังพบว่าประสิทธิภาพของยาไซโคลฟอสฟาไมด์จะสูงสุดเมื่อได้รับยาก่อนการผ่าตัด^(21, 44, 45), การศึกษาเกี่ยวกับการเกิดของหลอดเลือดแดงที่เข้ามาเลี้ยงเซลล์มะเร็ง (Angiogenesis) พบว่าก้อนมะเร็งบางชนิดมีการ

สร้างสารขึ้นมาเพื่อควบคุมการเกิดหลอดเลือดใหม่ ส่งผลให้มีการจำกัดการเจริญของเซลล์มะเร็งที่แพร่กระจายออกไปด้วย ดังนั้นเมื่อตัดก้อนมะเร็งเริ่มต้นออกก็ทำให้สารเหล่านี้มีปริมาณลดลงจนทำให้เซลล์มะเร็งที่แพร่กระจายไปแล้วนั้นเจริญเติบโตขึ้นได้^(21, 44, 45, 46) นอกจากนี้ยังมีสมมติฐานของ Goldie – Coldman ที่กล่าวว่าเมื่อมีการเจริญของเซลล์มะเร็งเพิ่มขึ้นทำให้มีจำนวนของเซลล์ที่ต้านทานยาเพิ่มขึ้นด้วย ส่งผลให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอาจล้มเหลว^(21, 44, 45) จากเหตุผลเหล่านี้และผลการศึกษาจากการให้ยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัด (Adjuvant chemotherapy, AdjC) ที่พบว่าเกิดการแพร่กระจายของมะเร็งในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดแล้ว ทำให้เกิดการศึกษาว่าถ้าหากนำยาเคมีบำบัดมาให้เป็นวิธีแรกในการรักษาจะมีผลดีกว่าหรือไม่

ประโยชน์ที่ได้จากการให้ NC มีด้วยกันหลายประการ ได้แก่

1. เพื่อลดขนาดของก้อนมะเร็งลง (Down staging) ทำให้เห็นขอบเขตของก้อนมะเร็งที่ชัดเจนขึ้น จนสามารถให้การผ่าตัดได้
2. เพื่อเพิ่มโอกาสในการให้การผ่าตัดแบบคงเต้านม (Breast - conserving surgery, BCS)
3. เป็นการทำลายเซลล์มะเร็งที่แพร่กระจายไปแล้วแต่ไม่สามารถตรวจพบได้เนื่องจากมีขนาดเล็กมาก (Micrometastasis) ซึ่งเป็นสิ่งที่น่าจะมีอยู่ในผู้ป่วย LABC เกือบทุกคน ทั้งนี้เพื่อลดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังส่วนอื่น ๆ ของร่างกาย
4. เพื่อตรวจสอบว่าเซลล์มะเร็งของผู้ป่วยนั้นมีการสนองกับยาเคมีบำบัดที่ได้รับหรือไม่ (*in vivo assessment of response*) โดยใช้ระยะเวลาไม่นาน
5. เป็นการให้ยาเคมีบำบัดในขณะที่เส้นเลือดที่มาเลี้ยงก้อนมะเร็งยังอยู่ในสภาพปกติอยู่
6. ทำให้ได้ศึกษาผลกระทบทางชีวสาร (Biological effect) ของยาเคมีบำบัด เพื่อช่วยในการวิจัยเพื่อวางแผนการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อไปได้^(11, 15, 16, 22)

ข้อเสียของการให้ NC

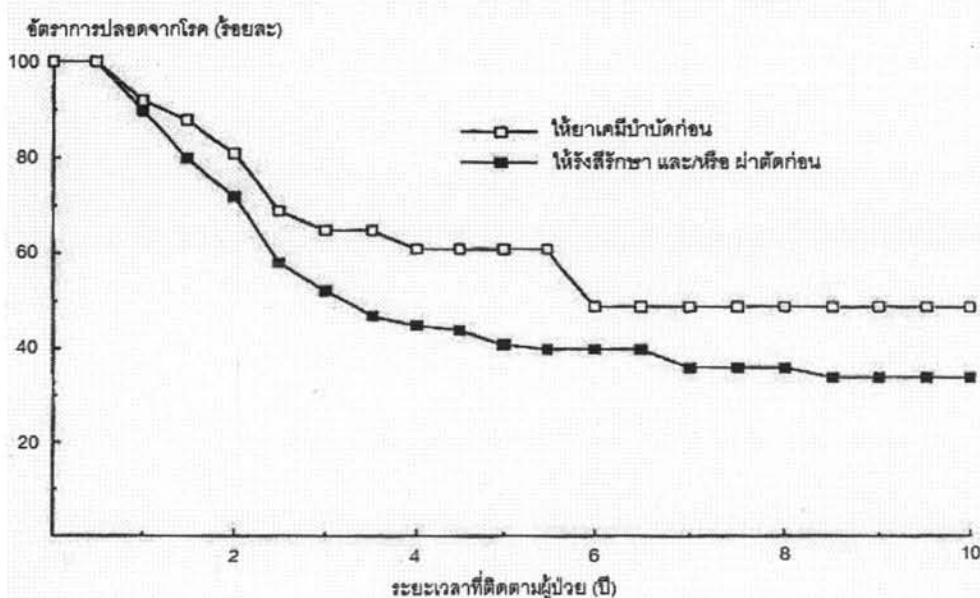
1. จะไม่สามารถใช้ประโยชน์ของตัวพยากรณ์โรคที่สำคัญต่าง ๆ ได้อย่างเต็มที่ เช่น ขนาดของก้อนมะเร็ง, จำนวนของต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงที่มีการแพร่กระจายไป เป็นต้น
2. ในผู้ป่วยที่ได้ผลการสนองทางคลินิกอย่างสมบูรณ์ ถ้าหากไม่กำหนดตำแหน่งไว้ให้ดีก็อาจจะทำให้ลำบากในการผ่าตัดได้
3. การสนองต่อยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยบางรายนั้นการยุบลงของก้อนมะเร็งจะไม่ได้เหลือเพียงก้อนเดี่ยวตรงกลางแต่จะเหลือเป็นหลาย ๆ จุดแบบดาวกระจาย ทำให้ยากต่อการผ่าตัด อาจจะเหลือเศษของเซลล์มะเร็งไว้ได้
4. อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการได้รับการผ่าตัดหรือการฉายรังสีรักษามากขึ้น^(11, 15, 22)

การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดในมะเร็งเต้านม

ข้อบ่งใช้ของ NC ในมะเร็งเต้านมนั้นเริ่มขึ้นในช่วงปีคริสต์ศตวรรษ 1970 ในการรักษาผู้ป่วย LABC ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้เพื่อต้องการลดขนาดของก้อนมะเร็งให้เล็กลงจนกระทั่งสามารถทำการผ่าตัดได้ จากนั้นในช่วงปีคริสต์ศตวรรษ 1980 จึงได้เริ่มมีการนำมารักษาในผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ที่สามารถผ่าตัดได้ (ขนาดมากกว่า 5 เซนติเมตร) แต่ต้องการผ่าตัดแบบคงรูปเต้านมไว้ และต่อมาจึงได้นำมารักษาในผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งขนาดเล็ก⁽²³⁾ ทั้งนี้วัตถุประสงค์ของการให้ NC ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมปัจจุบันนี้นอกจากจะเพื่อลดขนาดของก้อนมะเร็งลงแล้ว ยังมีความมุ่งหมายเพื่อลดการกลับเป็นซ้ำของโรค ทั้งการกลับเป็นซ้ำในที่เดิม, ในเต้านมอีกข้างหนึ่ง และการกลับเป็นมะเร็งแบบลุกลามในอวัยวะอื่น และเพื่อตรวจสอบผลการสนองของเซลล์มะเร็งต่อเคมีบำบัดอีกด้วย^(21, 22, 23)

ในปี ค.ศ. 1978 ได้มีรายงานการวิจัยที่ให้การรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วย NC เป็นครั้งแรกเป็นของ De Lena M. และคณะ ซึ่งทำการศึกษาโดยให้สูตรยาเคมีบำบัดที่มียาดีออกโซฟูบิซินเป็นหลักแก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ก่อนการผ่าตัดและการฉายรังสี ผลการวิจัยพบว่าผู้ป่วยมีการสนองทางคลินิกถึงร้อยละ 89⁽⁴³⁾ จากการวิจัยนี้จึงทำให้มีความสนใจในการให้ยาเคมีบำบัดเป็นวิธีการรักษาแรกมากขึ้นและเป็นแนวทางในการวิจัยและการรักษาต่อ ๆ มา

มีการศึกษาเปรียบเทียบผลการให้ NC กับการให้รังสีรักษาก่อนการผ่าตัดซึ่งเป็นมาตรฐานเก่าในการรักษาผู้ป่วย LABC ตัวอย่างเช่น การศึกษาแบบย้อนหลังของ Perez, C. A. และคณะ ที่ศึกษาในผู้ป่วย LABC ในช่วงปี ค.ศ. 1968 – 1989 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ NC มี DFS rate มากกว่าผู้ที่ได้รับการผ่าตัดและ/หรือการฉายรังสีรักษาตลอดช่วงระยะเวลา 10 ปี⁽⁴¹⁾ (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 อัตราการปลอดจากโรคของผู้ป่วย LABC ในการศึกษาของ Perez, C. A. และคณะ⁽⁴¹⁾

นอกจากนี้ยังได้มีการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาที่ได้จากการให้ NC กับ AdjC ซึ่งการวิจัยที่สำคัญได้แสดงไว้ในตารางที่ 5

ผู้ศึกษา (ชื่อกลุ่มวิจัย, ปี)	จำนวน ผู้ป่วย (คน)	การแบ่ง ระยะตาม TNM system	สูตรยาเคมี บำบัด	อัตราการรอด ชีวิตระหว่าง ผู้ที่ได้รับ NC กับ AdjC	อัตราผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด แบบคงรูปเต้านม (ร้อยละ)		
					NC	AdjC	P - value
Fisher, B. (NSABP, 1998)	1,523	T 1-3 N 0-1 M 0	AC	ไม่แตกต่างกัน มีนัยสำคัญทาง สถิติ (ที่ 9 ปี)	67	60	0.002
Gianni, L. (ECTO, 2005)	892	T 1-3 N 0-1 M 0	AP + CMF	ไม่ระบุ	65	34	<0.0001
van der Hage, J. A. (EORTC, 2001)	698	T 1-4 N 0-1 M 0	FEC	ไม่แตกต่างกัน มีนัยสำคัญทาง สถิติ (ที่ 5 ปี)	37	21	ไม่ระบุ
Jakesz, R. (ABCSG, 2001)	423	T 1-3 N 0-2 M 0	CMF	ไม่แตกต่างกัน มีนัยสำคัญทาง สถิติ	67	59.5	ไม่ระบุ
Scholl, S. M. (S6, 1994)	390	T 2-3 N 0-2 M 0	FAC	ไม่แตกต่างกัน มีนัยสำคัญทาง สถิติ (ที่ 10 ปี)	82	77	ไม่ระบุ

ตารางที่ 5 การศึกษาที่เปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดก่อนและหลังการผ่าตัด

ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

(เรียบเรียงจากรายงานของ Kaufmann, M. และคณะ⁽²³⁾ และของ B. T. Hennessy และคณะ⁽⁴⁷⁾)

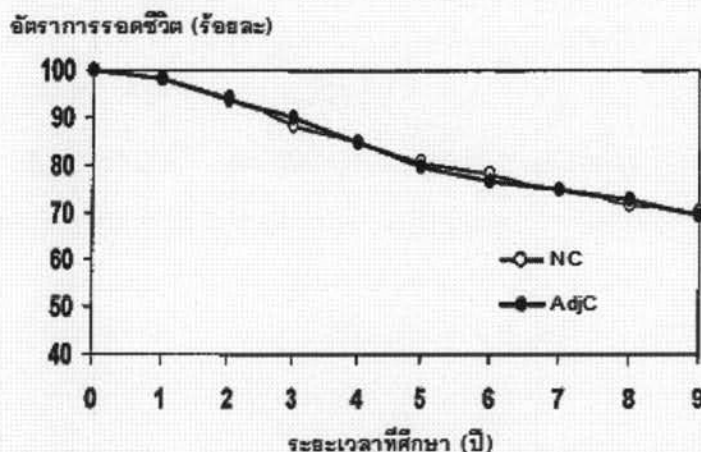
(NC = Neoadjuvant Chemotherapy, AdjC = Adjuvant Chemotherapy,

AC = Doxorubicin + Cyclophosphamide, CMF = Cyclophosphamide + Methotrexate + 5-Fluorouracil,

AP = Doxorubicin + Paclitaxel, FEC = 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamide,

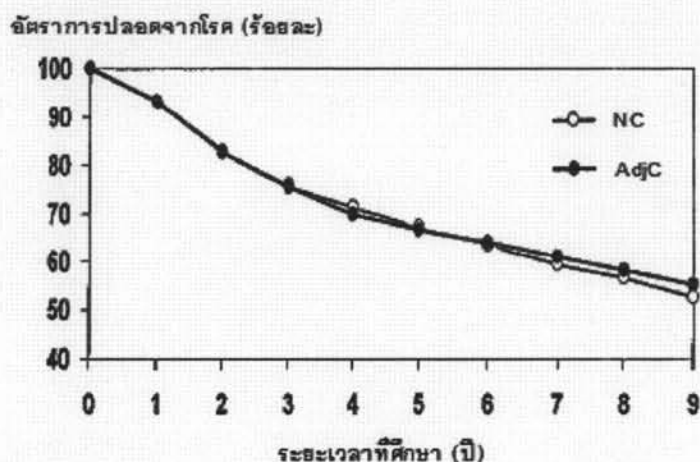
FAC = 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamide)

ในปี ค.ศ. 2005 ได้มีรายงานการศึกษาแบบ meta – analysis ของ Mauri, D. และคณะ ที่ได้รวบรวมการศึกษาแบบสุ่มจำนวน 9 การศึกษา ซึ่งล้วนเป็นการวิจัยเพื่อเปรียบเทียบการให้สูตรยาเคมีบำบัดเดียวกันก่อนและหลังการรักษาเฉพาะที่ (การผ่าตัด และ/หรือ การฉายรังสีรักษา) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระหว่างปี ค.ศ. 1985 - 1995 พบว่าทั้ง 2 วิธีไม่มีความแตกต่างกันในด้าน OS rate และอัตราการเกิดโรคซ้ำ (Overall disease progression) และก็พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ NC มีอัตราการกลับเป็นโรคซ้ำในท้องถิ่น (Loco - regional disease recurrence) มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ AdjC โดยเฉพาะในผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว ไม่ได้ทำการผ่าตัดหลังจากได้รับเคมีบำบัดแล้ว แต่ผู้ป่วยที่ได้รับ NC มีโอกาสในการได้รับการผ่าตัดแบบคงรูปเต้านมมากกว่าผู้ที่ได้รับ AdjC⁽⁴⁸⁾ และการศึกษาของ National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B - 18 (NSABP B - 18) เพื่อเปรียบเทียบผลของการให้ยาดีออกโซริบิซินร่วมกับยาไซโคลฟอสฟาไมด์ (AC) ก่อนและหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่สามารถผ่าตัดได้จำนวน 1,523 คน พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนั้นมี DFS rate และ OS rate ในระยะเวลา 9 ปี ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ที่ได้รับ NC และ AdjC มี DFS rate ร้อยละ 55 และ 53 ตามลำดับ ($p = 0.50$) (รูปที่ 3) และมี OS rate ร้อยละ 69 และ 70 ตามลำดับ ($p = 0.80$) (รูปที่ 4)⁽⁴⁹⁾ และผู้ป่วยที่ได้รับ NC มีโอกาสได้รับการผ่าตัดแบบคงรูปเต้านมมากกว่าผู้ที่ได้รับ AdjC ด้วย⁽⁵⁰⁾



รูปที่ 3 อัตราการรอดชีวิตในระยะเวลา 9 ปีของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมใน NSABP B - 18⁽⁴⁹⁾

(NC = Neoadjuvant Chemotherapy, AdjC = Adjuvant Chemotherapy)



รูปที่ 4 อัตราการปลอดจากโรคในระยะเวลา 9 ปีของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมใน NSABP B - 18⁽⁴⁹⁾

(NC = Neoadjuvant Chemotherapy, AdjC = Adjuvant Chemotherapy)

การศึกษาเกี่ยวกับสูตรยาเคมีบำบัดที่เหมาะสมในการให้ เป็น NC โดยส่วนมากจะเป็นการให้ยาในกลุ่มแอนทราไซคลินส์เป็นพื้นฐาน เนื่องจากว่าเป็นกลุ่มยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งในระยะเริ่มแรกและระยะแพร่กระจาย^(51, 52) ต่อมาได้มีการศึกษาใน กลุ่มแท็กเซน (Taxanes) ได้แก่ ยาแพคลิแท็กเซล และยาโดเซแท็กเซล ที่พบว่ามีประสิทธิภาพดีในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเช่นเดียวกัน^(42, 53) โดยในมาตรฐานการรักษาก็ได้ยอมรับให้ใช้ยา กลุ่มแท็กเซนทั้งแบบให้ร่วมในสูตรยาเดียวกันกับยากกลุ่มแอนทราไซคลินส์ (combination regimens), แบบให้ เป็นสูตรยารายานานเดี่ยวหลังจากได้รับยากกลุ่มแอนทราไซคลินส์แล้ว (sequential regimens) ในการให้ เป็น NC และ AdjC ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม และให้ เป็นสูตรยารายานานเดี่ยวในผู้ป่วยมะเร็ง เต้านมระยะแพร่กระจาย⁽¹⁹⁾ ได้มีการศึกษา ยาไวโนเรลบิน (Vinorelbine) ซึ่งเป็นยากกลุ่มวินคา อัลคาลอยด์ (Vinca alkaloids) ที่พบว่ามีประสิทธิภาพดีในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ แพร่กระจาย นำมาให้เป็น NC โดยให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น⁽⁴²⁾ นอกจากนี้ในปัจจุบันยังมีความสนใจศึกษาการให้ยากกลุ่ม Monoclonal antibody ได้แก่ Trastuzumab ใน NC เพิ่มมากขึ้น ในผู้ที่ตรวจพบผลบวกของยีน HER - 2 / neu โดยเป็นการให้ควบคู่กับยาเคมีบำบัด เนื่องจากพบว่าทำให้มี DFS rate และ OS rate สูงขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายและผู้ป่วยที่ ได้รับแบบ AdjC^(16, 19, 54) ซึ่งยาเหล่านี้ยังคงต้องศึกษา กันต่อไปว่าจะให้ผลการรักษาที่ดี, เหมาะสม และคุ้มค่ากับการให้ เป็น NC ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหรือไม่^(16, 54, 55) การศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพ จากการให้ NC ที่สำคัญในผู้ป่วย LABC ได้แสดงไว้ในตารางที่ 6 และการศึกษาอื่น ๆ เกี่ยวกับ NC ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้แสดงไว้ในตารางที่ 7

ผู้ศึกษา (ปี)	จำนวนผู้ป่วย (คน)	การรักษา	การสนองอย่างสมบูรณ์ทางคลินิก (ร้อยละ)	ค่ามัธยฐานเวลาการรอดชีวิต (เดือน)	อัตราการรอดชีวิต (ร้อยละ)	
					ที่ 3 ปี	ที่ 5 ปี
De Lena, M. (1978) ⁽⁴³⁾	110	AV + RT ± AdjC	15.5	-	52.8	-
Hortobagyi, G. N. (1988) ⁽⁵⁶⁾	174	FAC ± S + RT + AdjC	16.7	48 (IIIB)	65	84 (IIIA) 44 (IIIB)
Swain, S. M. (1987) ⁽⁵⁷⁾	72	CAMF ± S + RT + CT	49	39	55	-
Jacquillat, C. (1988) ⁽⁵⁸⁾	98	VbThMAFP ± TAM + RT	23	-	77	-
Merajver, S. D. (1997) ⁽⁵⁹⁾	89	CAMF – PT ± S + RT	28	29	-	54

ตารางที่ 6 การศึกษาเกี่ยวกับการให้ NC ในผู้ป่วย LABC

(AdjC = Adjuvant Chemotherapy, AV = Doxorubicin + Vincristine,

CAMF – PT = Cyclophosphamide + Doxorubicin + Methotrexate + 5 – Fluorouracil + conjugated estrogen + Tamoxifen, FAC = 5 – Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamide, S = Surgery,

RT = Radiation therapy, VbThMAFP = Vinblastine + Thiotepa + Methotrexate + Doxorubicin +

5 – Fluorouracil + Prednisolone, IIIA = มะเร็งเต้านมระยะที่ IIIA, IIIB = มะเร็งเต้านมระยะที่ IIIB)

ผู้ศึกษา (ชื่อการวิจัย, ปี)	จำนวน ผู้ป่วย (คน)	สูตรยาเคมีบำบัด ที่ให้ก่อนการผ่าตัด	การส่องทาง คลินิกอย่าง สมบูรณ์ (ร้อยละ)	การส่องทาง พยาธิวิทยาอย่าง สมบูรณ์ (ร้อยละ)
Bear, H. D. (NSABP B-27, 2003) ⁽⁶⁰⁾	2,411	AC x 4 AC x 4 + D x 4	40.1 63.6 ‡	13.7 26.1 ‡
von Minckwitz, G. (GEPAR-DUO, 2005) ⁽⁶¹⁾	913	AD x 4 ทุก 2 สัปดาห์ AC x 4 + D x 4	31.2 55.7 *	7 14.3 ‡
Untch, M. (AGO, 2002) ⁽⁶²⁾	631	EP x 4 E x 3 + P x 3 ทุก 2 สัปดาห์	ไม่ระบุ	10.3 18
Evan, T. R. J. (ACCOG, 2005) ⁽⁶³⁾	363	AC x 6 AD x 6	17 20 †	24 21 †
Buzdar, A. U. (M. D. Anderson, 1999) ⁽⁶⁴⁾	174	FAC x 4 P x 4	24 27 *	18 6 *
Smith, I. C. (Tax 301, 2002) ⁽⁶⁵⁾	162	CVAPred x 8 CVAPred x 4 + D x 4	33 56 *	15.4 30.8 †

ตารางที่ 7 การศึกษาเกี่ยวกับการให้ NC ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

(AC = Doxorubicin + Cyclophosphamide, AD = Doxorubicin + Docetaxel,
CVAPred = Cyclophosphamide + Vincristine + Doxorubicin + Prednisolone,
D = Docetaxel, E = Epirubicin, EP = Epirubicin + Paclitaxel,
FAC = 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamide, P = Paclitaxel)
(† คือ $p > 0.05$, ‡ คือ $p < 0.001$, * คือ ไม่ระบุ p value)

จากการวิจัยต่าง ๆ ทำให้ในมาตรฐานการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ต้องได้รับ NC ไม่ว่าจะ
จะเป็นผู้ป่วย LABC หรือผู้ป่วยที่ต้องการผ่าตัดแบบคงรูปเต้านมในปัจจุบันต้องเป็นการให้สูตรยา
ที่มียากลุ่มแอนทราไซคลินส์เป็นพื้นฐานเหมือนกับในการให้แบบ AdjC ทั้งแบบแผนการรักษาของ
National Comprehensive Cancer Network⁽¹⁹⁾ ประเทศสหรัฐอเมริกา, แบบแผนการรักษาที่
เสนอใน International expert panel รายงานโดย Kaufmann, M. และคณะ⁽²³⁾, แบบแผนการ
รักษาที่เสนอใน Consensus conference โดย Schwartz, G. F. และคณะ⁽²²⁾, แบบแผนการรักษา
ที่เสนอโดย The steering committee on Clinical practice guidelines for the care and
treatment of breast cancer⁽¹⁴⁾ ประเทศแคนาดา และแบบแผนการรักษาที่เสนอโดยสถาบัน
มะเร็งแห่งชาติของประเทศไทย⁽²⁰⁾ โดยสูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับการยอมรับและนิยมใช้กัน ได้แก่

1. AC : ยาดีออกโซรูบิซิน + ยาไซโคลฟอสฟาไมด์
2. FAC : ยา 5 – ฟลูออโรยูราซิล + ยาดีออกโซรูบิซิน + ยาไซโคลฟอสฟาไมด์
3. EC : ยาอีพิรูบิซิน + ยาไซโคลฟอสฟาไมด์
4. FEC : ยา 5 – ฟลูออโรยูราซิล + ยาอีพิรูบิซิน + ยาไซโคลฟอสฟาไมด์
5. DAC : ยาโดเซแท็กเซล + ยาดีออกโซรูบิซิน + ยาไซโคลฟอสฟาไมด์
6. CMF : ยาไซโคลฟอสฟาไมด์ + ยาเม็ทโทเทรกเซท + ยา 5 – ฟลูออโรยูราซิล
7. AC หรือ EC หรือ FAC หรือ FEC แล้วตามด้วยยาโดเซแท็กเซลหรือยาแพคลิแท็กเซล
จำนวนครั้งของการให้ NC นั้นผู้ป่วยควรจะได้รับ NC ทั้งหมดไม่ต่ำกว่า 4 ครั้ง ^(14, 22, 55, 66)

โดยส่วนมากจะให้สูตรยาแรก 4 ครั้ง แล้วตรวจผลการสนอง ถ้าหากมีการสนองต่อยาเคมีบำบัดที่สมบูรณ์ หรือมีการสนองเพียงบางส่วน แพทย์ก็จะพิจารณาการผ่าตัดต่อไป หรือให้ยาสูตรเดิมต่ออีกจนครบ 6 ครั้งในสูตรยา FAC, FEC, TAC และ CMF แล้วค่อยทำการผ่าตัด แต่หากว่ายังมีการสนองที่ไม่ดีหรือมีการสนองเพียงบางส่วนแต่ยังไม่สามารถให้การผ่าตัดได้ก็จะมีพิจารณาให้ NC ต่อไป โดยจะเปลี่ยนสูตรยาใหม่เป็นยาในกลุ่มแท็กเซนอีก 4 ครั้ง ^(11, 22, 55) ในปัจจุบันได้มีการศึกษาเกี่ยวกับระยะเวลาในการให้ยาเคมีบำบัดมากขึ้น โดยมีทั้งการลดความห่างในการให้ยาแต่ละครั้งลงหรือเพิ่มความเข้มข้นของขนาดยาให้มากขึ้นหรือการศึกษาว่าการให้การรักษาด้วย NC ในระยะเวลาเท่าไรถึงจะให้ผลที่ดีที่สุด อย่างไรก็ตามยังคงต้องมีการศึกษากันต่อไปว่าจะมีผลที่ดีและเหมาะสมต่อผู้ป่วยหรือไม่ ^(15, 22, 40, 66)

การให้ยาโดเซแท็กเซลเป็นยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

กลุ่มยาแท็กเซน (Taxanes) ได้แก่ แพคลิแท็กเซล (Paclitaxel, P) และโดเซแท็กเซล (Docetaxel, D) เริ่มแรกนั้นใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายโดยให้เป็นยาชนิดแรกในการรักษา (first – line drug) หรือให้เป็นยาชนิดที่ 2 ซึ่งอาจให้เป็นยาขนานเดียวหรือให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น ⁽¹⁹⁾ เนื่องจากการศึกษา Phase III หลายการศึกษาพบว่ายากกลุ่มแท็กเซนช่วยเพิ่มการสนองของเซลล์มะเร็งและช่วยชะลอการลุกลามของโรคได้ ^(24, 55, 67) นอกจากนี้ยังพบว่าในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมากกว่าร้อยละ 50 ไม่เกิดการต้านทานยาของเซลล์มะเร็งข้ามกัน (cross resistance) ระหว่างยากกลุ่มแอนทราไซคลินซึ่งเป็นยาหลักในการรักษา มะเร็งเต้านมกับยาในกลุ่มแท็กเซนด้วย ^(23, 67) ได้มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาแท็กเซนทั้ง 2 ชนิด กับยาดีออกโซรูบิซิน (Doxorubicin, A) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ก็พบว่า D ทำให้เกิดการสนองของเซลล์มะเร็งต่อยาและช่วยชะลอการลุกลามของโรคได้ดีกว่า A ^(24, 25) แต่สำหรับ P นั้นยังมีการศึกษาทั้งที่ให้ผลเท่า ๆ กับ A ^(24, 26) และให้ผลน้อยกว่า A ^(24, 27)

D และ P ออกฤทธิ์โดยการจับกับ tubulin ในเซลล์แล้วทำให้เกิดการตายของเซลล์เหมือนกัน แต่ D มีค่าครึ่งชีวิตในน้ำเลือดนานกว่าและอยู่ในเซลล์ได้นานกว่า P จึงอาจทำให้ออกฤทธิ์ได้ดีกว่า^(67, 68) และมีรายงานการวิจัย Phase III ที่พบว่า การให้ D ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวเป็นตารางเมตร (mg / m^2) ทุก 3 สัปดาห์ ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายนั้นมี OS rate และช่วยชะลอการลุกลามของโรคได้มากกว่าการให้ P ขนาด $175 \text{ mg} / \text{m}^2$ ในความถี่การให้ยาเท่ากัน⁽⁶⁹⁾ และในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการให้ยากลุ่มแอนทราไซคลินส์เป็นหลักนั้นพบว่า การให้ D ไม่มีผลเพิ่มพิษต่อหัวใจอย่างมีนัยสำคัญเมื่อให้ร่วมกับ A แต่การให้ P ร่วมกับ A นั้นทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนพลศาสตร์ของ A ส่งผลให้มีการเพิ่มของ Doxorubicinol ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ของ A ที่ทำให้เกิดพิษต่อหัวใจ ดังนั้นการให้ P ร่วมกับ A จึงพบการเกิดพิษต่อหัวใจได้มากกว่าการให้ D ร่วมกับ A^(70, 71) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นในการให้ P นั้นที่สำคัญ คือ การเกิดพิษต่อระบบประสาท, การเกิดปฏิกิริยาไวเกิน (Hypersensitivity reaction) ซึ่งเกิดขึ้นบ่อยกว่าการให้ D และการกดไขกระดูก⁽⁷²⁾ ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของ D คือ การเกิดโรคของเส้นประสาทส่วนปลาย (Peripheral neuropathy), การคั่งของน้ำ (Fluid retention) และการกดไขกระดูก⁽⁷²⁾ และความสะดวกในการบริหารยา D ที่ให้ในเวลาสั้นกว่า P ซึ่งจะได้ผลการรักษาที่ดีเมื่อบริหารยาเป็นเวลานาน⁽⁷²⁾ จากข้อมูลข้างต้นทำให้มีความสนใจในการให้ D ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมากกว่า P โดยเฉพาะในการให้ เป็น NC

ในการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้เริ่มมีการยากลุ่มแท็กเซนมาใช้ในการรักษาเนื่องจากประสิทธิภาพของยาที่พบในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย มีทั้งการศึกษาที่ให้ยากลุ่มนี้ร่วมกับยากลุ่มแอนทราไซคลินส์ในสูตรยาเดียวกัน และให้ก่อนหรือหลังสูตรที่มียาแอนทราไซคลินส์เป็นหลักแล้ว ซึ่งการศึกษาที่นำ P มาให้แบบ NC ที่สำคัญแสดงไว้ในตารางที่ 8

ผู้ศึกษา (ปี)	จำนวนผู้ป่วย (คน)	สูตรยาเคมีบำบัด	การสนองทางคลินิกทั้งหมด (ร้อยละ)	การสนองทางพยาธิวิทยาอย่างสมบูรณ์ (ร้อยละ)
Semiglazov, V. F. (2002)	103	AP x 4 FAC x 4	84 73	25 10
Pouillart, P. (1999)	247	AP x 4 AC x 4	83 66	16 10
Fumoleau, P. (2001)	232	AP x 4 AP x 6	82 86	17 28
Gianni, L. (2005)	892	AP x 4 + CMF x 4	78	23
Green, M. C. (2002)	258	P x 4 + FAC x 4 P(80 mg/m ²) ทุกสัปดาห์ x 12 + FAC x 4 P(150 mg/m ²) ทุกสัปดาห์ x 12 + FAC x 4	ไม่ระบุ	14 29 28
Untch, M. (2002)	631	EP x 4 E ทุก 2 สัปดาห์ x 3 + P ทุก 2 สัปดาห์ x 3	ไม่ระบุ	10 18

ตารางที่ 8 การศึกษาที่ให้ยาแพคลิแท็กเซลก่อนการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (เรียบเรียงจากรายงานของ Estevez, L. G. และคณะ⁽⁶⁷⁾)

(AC = Doxorubicin + Cyclophosphamide, AP = Doxorubicin + Paclitaxel,

CMF = Cyclophosphamide + Methotrexate + 5-Fluorouracil, E = Epirubicin, P = Paclitaxel,

EP = Epirubicin + Paclitaxel, FAC = 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamide)

สำหรับการให้ยาโดเซแท็กเซลก่อนการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมนั้นได้มีการศึกษา Phase III แบบสุ่มขนาดใหญ่อยู่ 4 คณะด้วยกัน ได้แก่การวิจัยที่ชื่อ NSABP B - 27^(60, 73), Tax 301 study^(65, 74), GEPARDUO⁽⁶¹⁾ และ ACCOG⁽⁶³⁾ ดังแสดงในตารางที่ 9

ชื่อการวิจัย	จำนวนผู้ป่วย (คน)	สูตรยาเคมีบำบัด	การสนองทางคลินิก อย่างสมบูรณ์ (ร้อยละ)	การสนองทางพยาธิวิทยาอย่างสมบูรณ์ (ร้อยละ)	อัตราการปลอดจากโรค (ร้อยละ)	อัตราการรอดชีวิต (ร้อยละ)
NSABP B-27 ^(60, 73)	2,411	AC x 4 AC x 4 + S + D x 4 AC x 4 + D x 4 + S	40.1 63.6 §	13.7 26.1 §	† (ที่ 5 ปี)	† (ที่ 5 ปี)
Tax 301 ^(65, 74)	162	CVAPred x 8 CVAPred x 4 + D x 4	33 56 *	15.4 30.8 †	77 90 ‡ (ที่ 3 ปี)	84 97 † (ที่ 3 ปี)
GEPAR DUO ⁽⁶¹⁾	913	AD x 4 ทุก 2 สัปดาห์ AC x 4 + D x 4	31.2 55.7 *	7 14.3 §	-	-
ACCOG ⁽⁶³⁾	363	AC x 6 AD x 6	17 20 †	24 21 †	† (ที่ 32 เดือน)	† (ที่ 32 เดือน)

ตารางที่ 9 การศึกษาที่ให้ยาโดเซแท็กเซลก่อนการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

(AC = Doxorubicin + Cyclophosphamide, AD = Doxorubicin + Docetaxel, D = Docetaxel

CVAPred = Cyclophosphamide + Vincristine + Doxorubicin + Prednisolone, S = Surgery)

(† คือ $p \geq 0.05$, ‡ คือ $p < 0.05$, § คือ $p < 0.001$, * คือ ไม่ระบุ p value)

การศึกษาโดย The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) ซึ่งมีชื่อว่า B - 27 trial นั้นได้มีการรายงานผลครั้งแรกในปี ค.ศ. 2003 โดยศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่สามารถให้การผ่าตัดได้จำนวน 2,411 คน แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 ได้รับ AC จำนวน 4 ครั้ง แล้วให้การผ่าตัด, กลุ่มที่ 2 ได้รับ AC จำนวน 4 ครั้ง แล้วให้การผ่าตัด และได้รับ D หลังผ่าตัดจำนวน 4 ครั้ง และกลุ่มที่ 3 ได้รับ AC จำนวน 4 ครั้ง ตามด้วย D จำนวน 4 ครั้ง แล้วจึงให้การผ่าตัด (ขนาดยา AC = Doxorubicin 60 mg / m² + Cyclophosphamide 600 mg / m², D = Docetaxel 100 mg / m²) โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยทุกรายจะได้รับยา Tamoxifen ขนาด 20 มิลลิกรัม เป็นระยะเวลา 5 ปี โดยเริ่มรับประทานตั้งแต่วันที่ได้รับยาเคมีบำบัด พบว่าเมื่อให้ D หลังจากที่ได้ AC (กลุ่มที่ 3) แล้วจะเพิ่มการสนองทางคลินิก (Overall clinical response, OCR), เพิ่มการสนองทางคลินิกอย่างสมบูรณ์ (Clinical complete response, cCR) และเพิ่มการสนองทางพยาธิวิทยาอย่างสมบูรณ์ (Pathological complete response, pCR) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) เมื่อเปรียบเทียบกับที่ได้รับเพียง AC อย่างเดียว

(กลุ่มที่ 1 และ 2) ในขณะที่อาการไม่พึงประสงค์ (Adverse drug reaction, ADR) ระดับความรุนแรง 4 พบว่าผู้ที่ได้รับ D เกิดขึ้นทั้งหมดร้อยละ 23.4 โดยเกิดภาวะนิวโทรฟิลล์ต่ำร่วมกับมีไข้ (Febrile neutropenia) ร้อยละ 21.2 และผู้ที่ได้รับเพียง AC เกิด ADR ระดับ 4 ทั้งหมดร้อยละ 10.3 โดยเกิดภาวะนิวโทรฟิลล์ต่ำร่วมกับมีไข้ร้อยละ 7.3⁽⁶⁰⁾ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังคงมีข้อสังเกตว่าเป็นการแสดงผลของการให้แบบ NC ของ AC จำนวน 4 ครั้ง เปรียบเทียบกับการให้ AC จำนวน 4 ครั้งและ D อีก 4 ครั้ง แต่ก็อาจกล่าวได้ว่าการเพิ่ม D หลังจากได้รับ AC ในการให้แบบ NC นั้นให้ผลที่ดีกว่าการได้รับเพียง AC อย่างเดียว เพราะนอกจากผลข้างต้นแล้วการให้ D ยังลดการกลับเป็นซ้ำที่เดิมของโรคได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย ($p = 0.0034$)⁽⁷³⁾

การศึกษาของ University of Aberdeen หรือ Tax 301 study นั้นเป็นการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีขนาดก้อนมะเร็งมากกว่า 3 เซนติเมตร ขึ้นไป หรือผู้ที่เป็น LABC จำนวน 162 คน โดยเป็นผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา CVAPred (Cyclophosphamide 1000 mg / m² + Vincristine 1.5 mg / m² + Doxorubicin 50 mg / m² + Prednisolone 40 mg / day x 5 วัน) มาแล้วจำนวน 4 ครั้ง จากนั้นจึงแบ่งผู้ป่วยออกตามการสนองทางคลินิก⁽⁶⁵⁾ ดังแสดงในรูปที่ 5



รูปที่ 5 เกณฑ์การแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม ของ Tax 301 study⁽⁶⁵⁾

(CVAPred = Cyclophosphamide + Vincristine + Doxorubicin + Prednisolone, D = Docetaxel,

cCR = clinically complete response, cPR = clinically partial response,

SD = stable disease, PD = progressive disease)

จากผลการศึกษาพบว่าในผู้ที่ไม่สนองต่อยา CVAPred ร้อยละ 55 นั้น พบการสนองทางคลินิกทั้งแบบสมบูรณ์และเพียงบางส่วนหลังจากได้รับ D ซึ่งสนับสนุนข้อสมมติฐานที่ว่าผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 50 ที่ได้รับ D ไม่มีการต้านทานของเซลล์มะเร็งซ้ำกับกลุ่มแอนทราไซคลินส์

และในการศึกษานี้ก็พบว่า การได้รับ D ต่อจาก CVAPred (รวมเป็น 8 ครั้ง) ทำให้ OCR และ pCR เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.03$ และ $p = 0.06$ ตามลำดับ) เมื่อเปรียบเทียบกับ การได้รับ CVAPred จำนวน 8 ครั้ง สำหรับ ADR ในระดับ 3 และ 4 นั้น พบว่าในผู้ที่ได้รับ CVAPred 8 ครั้ง มีการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (ร้อยละ 60) และภาวะนิวโทรฟิลส์ต่ำ (ร้อยละ 69) มากกว่าผู้ที่ได้รับ CVAPred + D ซึ่งพบการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำร้อยละ 40 และภาวะนิวโทรฟิลส์ต่ำร้อยละ 46 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.029$ และ $p = 0.006$ ตามลำดับ)⁽⁶⁵⁾

ในการศึกษาของ The German Breast Group ชื่อว่า GERPADUO ที่รายงานในปี ค.ศ. 2005 นั้นเป็นการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่สามารถผ่าตัดได้จำนวน 913 คน เป็นการเปรียบเทียบการให้ยาแบบปกติ คือ กลุ่มที่ 1 ได้รับ AC ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 4 ครั้ง แล้วตามด้วย D ทุก 3 สัปดาห์ อีกเป็นจำนวน 4 ครั้ง (ขนาดยา AC = Doxorubicin 60 mg / m² + Cyclophosphamide 600 mg / m², D = Docetaxel 100 mg / m²) กับกลุ่มที่ 2 ได้รับ AD ทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 4 ครั้ง (ขนาดยา Doxorubicin 50 mg / m² + Docetaxel 75 mg / m²) ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 มี pCR สูงกว่ากลุ่มที่ 2 (ร้อยละ 14.3 และ 7 ตามลำดับ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) นอกจากนี้ในกลุ่มที่ 1 ยังมี OCR ร้อยละ 78.6 สูงกว่ากลุ่มที่ 2 ที่พบร้อยละ 68.6 ($p < 0.001$) และ ADR ระดับ 3 ถึง 4 ที่เกิดขึ้นบ่อย (มากกว่าร้อยละ 5) ในทั้ง 2 กลุ่ม คือ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (ร้อยละ 74.2 และร้อยละ 53.7 ตามลำดับ) และภาวะนิวโทรฟิลส์ต่ำ (ร้อยละ 66.4 และร้อยละ 44.7 ตามลำดับ) โดยเกิดภาวะนิวโทรฟิลส์ต่ำร่วมกับมีไข้ ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 จำนวน 21 คน (เกิดในระหว่างได้รับ AC 14 คน และใน ระหว่างได้รับ D 6 คน) และกลุ่มที่ 2 จำนวน 14 คน⁽⁶¹⁾ อาจเป็นไปได้ว่าการได้รับ AD ในความเข้มข้นของขนาดยามากกว่าเดิมจะเพิ่มความปลอดภัยจากการเกิด ADR ได้ แต่ในการศึกษานี้มีการให้ยา Filgrastim ที่เป็นยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวควบคู่ไปด้วยในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2⁽⁶¹⁾ ดังนั้นจึงยังคงต้องมีการศึกษากันไปว่าการลดความห่างของการให้ยาในแต่ละครั้งจะมีผลดีต่อผู้ป่วยหรือไม่ในด้านความเหมาะสมของประสิทธิภาพ, ความปลอดภัย และราคาของการรักษา

สุดท้ายคือการศึกษาของ The Anglo – Celtic Cooperative Oncology Group Study (ACCOG) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน 363 คน ที่มีขนาดก้อนมะเร็งมากกว่า 3 เซนติเมตร ขึ้นไป หรือผู้ที่ เป็น LABC โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับ AD (ขนาดยา Doxorubicin 60 mg / m² + Docetaxel 75 mg / m²) และกลุ่มที่ 2 ได้ AC (ขนาดยา Doxorubicin 60 mg / m² + Cyclophosphamide 600 mg / m²) ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 6 ครั้งเท่ากัน ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้านของ cCR, OCR และ pCR ระหว่าง 2 กลุ่ม และจากการติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 32 เดือนก็ยังไม่พบว่าจะมีความแตกต่างกันในด้านการรอดชีวิต

และการกลับเป็นซ้ำของทั้ง 2 กลุ่ม⁽⁶³⁾ ดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่าการให้ AD ไม่ได้ให้ผลที่ดีไปกว่าการให้ AC ซึ่งเป็นสูตรยาหลักที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน

สำหรับการให้ยา D แบบขนานเดียวในผู้ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อน นั้นได้มีการรายงานการศึกษา Phase II อยู่ด้วยกัน 2 การศึกษา ได้แก่ งานวิจัยของ Gradishar, W. J. และคณะ⁽²⁸⁾ และของ Amat, S. และคณะ⁽²⁹⁾ (ตารางที่ 10)

ผู้ศึกษา (ปี)	จำนวนผู้ป่วย (คน)	ระยะของโรค	การรักษา	การสนองทางคลินิกอย่างสมบูรณ์ (ร้อยละ)	การสนองทางพยาธิวิทยาอย่างสมบูรณ์ (ร้อยละ)	อัตราการรอดชีวิต (ร้อยละ)
Gradishar, W. J. (2005) ⁽²⁸⁾	41	III	D x 4 + S + AC x 4 + RT ± HT	15	10	80 (ที่ 5 ปี)
Amat, S. (2003) ⁽²⁹⁾	88	II - III	D x 6 + S + RT ± AdjC ± HT	19	13.2	90 (ที่ 2.5 ปี)

ตารางที่ 10 การศึกษาการให้ยาโดเซแท็กเซลแบบขนานเดียวก่อนการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (AC = Doxorubicin + Cyclophosphamide, AdjC = Adjuvant Chemotherapy, D = Docetaxel, HT = Hormonal Therapy, RT = Radiation Therapy, S = Surgery)

การศึกษาของ Gradishar, W. J. และคณะ เป็นการให้ยา D ก่อนผ่าตัดแก่ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ III ในขนาด 100 mg / m² จำนวน 4 ครั้ง แล้วจึงให้ AC หลังการผ่าตัดอีก 4 ครั้ง (Doxorubicin 60 mg / m² + Cyclophosphamide 600 mg / m²) พบว่าหลังจากได้รับ D ผู้ป่วยร้อยละ 15 มี cCR และพบ pCR ร้อยละ 10 นอกจากนี้เมื่อติดตามผู้ป่วยในระหว่าง 5 ปี ก็มีอัตราการรอดชีวิตกว่าร้อยละ 80 สำหรับ ADR ที่พบบ่อยในระหว่างที่ได้รับ D นั้นเกิดภาวะนิวโทรฟิลล์ต่ำร้อยละ 93 ส่วนในระหว่างที่ได้รับ AC เกิดขึ้นได้ร้อยละ 86⁽²⁸⁾

อีกหนึ่งการวิจัยที่ให้ D ขนานเดียวก่อนการผ่าตัด คือการศึกษาของ Amat, S. และคณะ ได้ศึกษาการให้ D ขนาด 100 mg / m² จำนวน 6 ครั้ง แล้วจึงให้การผ่าตัดและการฉายรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ II และ III พบว่าหลังจากได้รับ D ผู้ป่วยร้อยละ 19 มี cCR และผู้ป่วยร้อยละ 13.2 มี pCR ส่วน ADR ที่สำคัญคือการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในความรุนแรงระดับ 3 ในผู้ป่วยร้อยละ 26.1 และการเกิดภาวะนิวโทรฟิลล์ต่ำในระดับ 3 และ 4 ในผู้ป่วยร้อยละ 70.5⁽²⁹⁾ ดังนั้นการเริ่มต้นให้ D แบบสูตรยาขนานเดียวก่อนการผ่าตัดก็มีประสิทธิภาพและน่าสนใจในการศึกษาเปรียบเทียบกับสูตรยาที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบันต่อไป

การประเมินการสนองต่อยาเคมีบำบัดที่ให้อ่อนผ่าตัด (Response evaluation)

หลักเกณฑ์มาตรฐานในการประเมินผลการสนองของก้อนมะเร็ง (solid tumor) ต่อยาเคมีบำบัดที่นิยมใช้กันมีอยู่ 2 หลักเกณฑ์ (ตารางที่ 11) คือ

1. World Health Organization (WHO) criteria ปี ค.ศ. 1979⁽⁷⁵⁾
2. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) guidelines ปี ค.ศ. 2000⁽³⁶⁾

ระดับการสนอง	WHO criteria	RECIST guidelines
การสนองแบบสมบูรณ์ (Complete response, CR)	ไม่พบก้อนมะเร็งเลย (ตรวจเพื่อยืนยันผลหลังจากตรวจครั้งแรกแล้วไม่น้อยกว่า 4 สัปดาห์)	ไม่พบก้อนมะเร็งเลย (ตรวจเพื่อยืนยันผลหลังจากตรวจครั้งแรกแล้วไม่น้อยกว่า 4 สัปดาห์)
การสนองเพียงบางส่วน (Partial response, PR)	ก้อนมะเร็งมีขนาดลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50 ของขนาดเดิม (ตรวจเพื่อยืนยันผลหลังจากตรวจครั้งแรกแล้วไม่น้อยกว่า 4 สัปดาห์)	ก้อนมะเร็งมีขนาดลดลงอย่างน้อยร้อยละ 30 ของขนาดเดิม (ตรวจเพื่อยืนยันผลหลังจากตรวจครั้งแรกแล้วไม่น้อยกว่า 4 สัปดาห์)
ไม่พบการสนอง (Stable disease, SD)	ก้อนมะเร็งไม่มีการเปลี่ยนแปลงขนาดและรวมถึงก้อนมะเร็งที่มีขนาดลดลงน้อยกว่าร้อยละ 50 ของขนาดเดิม และก้อนมะเร็งที่มีขนาดเพิ่มขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 25 ของขนาดเดิม	ก้อนมะเร็งไม่มีการเปลี่ยนแปลงขนาดและรวมถึงก้อนมะเร็งที่มีขนาดลดลงน้อยกว่าร้อยละ 30 ของขนาดเดิม และก้อนมะเร็งที่มีขนาดเพิ่มขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 20 ของขนาดเดิม
มีการลุกลามของโรคมมากขึ้น (Progressive disease, PD)	ก้อนมะเร็งมีขนาดเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 25 ของขนาดเดิม	ก้อนมะเร็งมีขนาดเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 20 ของขนาดเดิม หรือผู้ป่วยเสียชีวิตระหว่างได้รับการรักษาไม่ว่าด้วยสาเหตุใดก็ตาม

ตารางที่ 11 แสดงคำจำกัดความของการประเมินการสนองต่อยาเคมีบำบัดตามหลักเกณฑ์ของ WHO criteria และ RECIST guidelines^(36, 75)

หลักเกณฑ์ของ RECIST guidelines นั้นเกิดขึ้นเนื่องจากการพบข้อปัญหาจากการใช้ WHO criteria ในงานวิจัยต่าง ๆ หลายข้อด้วยกัน เช่น พบว่ามีความแตกต่างในการกำหนดวิธีการวัดขนาดที่เปลี่ยนแปลงไปของก้อนมะเร็งในงานวิจัยต่าง ๆ, การกำหนดจำนวนของรอยโรคที่ต้องบันทึกเพื่อใช้ในการวัดการเปลี่ยนแปลงไม่เท่ากันในแต่ละงานวิจัย, มีการใช้ทั้งรอยโรคเดียวและ

รอยโรคทั้งหมดในทางวัดการสนอง และปัญหาจากการใช้ผลเอกซเรย์ทางคอมพิวเตอร์เพื่อช่วยประเมินการสนอง เป็นต้น^(36, 76) ซึ่งปัญหาเหล่านี้ส่งผลต่อนุเคราะห์ทางการแพทย์ในการประยุกต์ใช้งานวิจัยเพื่อใช้ในการปฏิบัติงานทางคลินิกเป็นอย่างมาก

ซึ่งใน RECISE guidelines ได้ทำการปรับปรุงหลักเกณฑ์ใหม่ เช่น การวัดขนาดของก้อนมะเร็งทั้งก่อนและหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดนั้นควรจะวัดด้วยวิธีเดียวกัน โดยใช้ค่าจากการวัดในมิติเดียวแทนการใช้ค่าจากการวัดแบบสองมิติ ซึ่งกำหนดให้วัดในหน่วยเมตริกโดยใช้ไม้บรรทัดหรือคาลิเปอร์ (caliper) หรืออาจใช้ผลเอกซเรย์ทางคอมพิวเตอร์ร่วมด้วย โดยมีข้อกำหนดว่าจำนวนของรอยโรคที่ใช้เป็นรอยโรคเป้าหมายในการวัดผลการสนองจะต้องมีจำนวนไม่มากกว่า 5 รอยโรคต่ออวัยวะ หรือไม่มากกว่า 10 รอยโรคต่อคน โดยการคัดเลือกรอยโรคเป้าหมายนั้นให้ใช้รอยโรคที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางยาวที่สุด, การใช้ผลรวมของความยาวเส้นผ่าศูนย์กลางของรอยโรคเป้าหมายทั้งหมด มาใช้ในการประเมินว่ามีการสนองเพียงบางส่วนหรือมีการลุกลามของโรคมามากขึ้นแทนการใช้เพียงรอยโรคเดียวในการประเมิน เป็นต้น⁽³⁶⁾ ซึ่งมีการนำหลักเกณฑ์นี้ไปใช้มากขึ้นเนื่องจากพบว่ามีการวิจัยที่พบว่ามีความตรงตามทฤษฎีและมีความชัดเจนสะดวกในการนำมาใช้มากกว่า WHO criteria^(76, 77)

การวัดผลการสนองตาม RECIST guidelines และ WHO criteria นั้นเป็นการวัดทางคลินิก (Clinical response) แต่ยังมีอีกวิธีหนึ่งเรียกว่า การวัดการสนองทางพยาธิวิทยา (Pathological response) ซึ่งได้จากผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อที่ผ่าตัดออกมาหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดครบแล้ว ในปัจจุบันยังไม่มีมาตรฐานในการให้คำจำกัดความของผลการสนองทางพยาธิวิทยา โดยเฉพาะในแง่ของการสนองอย่างสมบูรณ์ทางพยาธิวิทยาว่าควรเป็นเช่นใดทำให้มีความแตกต่างกันไปในแต่ละการวิจัยโดยที่นิยมใช้กัน เช่น The Chevallier classification, The Kuerer classification, The Miller and Payne grading system และ The NSABP's classification เป็นต้น^(78, 79, 80) โดยผู้ที่มีการสนองทางพยาธิวิทยาอย่างสมบูรณ์ (pathological complete response, pCR) อาจเป็นผู้ที่มีการสนองทางคลินิกอย่างสมบูรณ์ (clinical complete response, cCR) หรือไม่ก็ได้

ในการรายงานผลการวิจัยมักจะรายงานทั้งผลการสนองทางคลินิกและทางพยาธิวิทยา เนื่องจากผลทั้ง 2 ประเภทมีประโยชน์แตกต่างกัน การสนองทางคลินิกมีประโยชน์ในการบอกถึงประสิทธิภาพของสูตรยาเคมีบำบัดนั้น ๆ ว่าสามารถทำให้ก้อนมะเร็งเล็กลงได้หรือไม่และเล็กลงเป็นสัดส่วนเท่าไร เพื่อใช้ในการตัดสินใจของแพทย์ว่าควรใช้วิธีการรักษาแบบใดต่อไป^(76, 77) ซึ่งหากพิจารณาจากแบบแผนการรักษา LABC ของ National Comprehensive Cancer Network จะพบว่าถ้าหากพบว่าผู้ป่วยที่มีผล cCR หลังจากได้รับ NC หรือมีการสนองเพียงบางส่วนก็สามารถให้การผ่าตัดแก่ผู้ป่วยได้ แต่ถ้าหากผู้ป่วยไม่มีการสนองก็อาจต้องเปลี่ยนสูตรยาเคมี

บำบัดหรือให้เป็นการฉายรังสีรักษาแทนต่อไป⁽¹⁹⁾ และในบางครั้งก็อาจใช้เป็นปัจจัยหนึ่งในการพยากรณ์โรคได้^(50, 81) ส่วนการสนองทางพยาธิวิทยา มักจะใช้เป็นส่วนหนึ่งในการพยากรณ์โรคและมักจะเป็นการวัดจากผู้ที่มีผล pCR ว่าจะมี DFS rate อยู่เป็นจำนวนเท่าไร หรือมีอัตราการรอดชีวิต OS rate อยู่เป็นจำนวนเท่าไร⁽⁸¹⁾ ซึ่งมีหลายงานวิจัยที่รายงานความสัมพันธ์ของผลการสนองต่อยาเคมีบำบัดกับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม เช่น ในการวิจัยของ The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B – 18 (NSABP B-18) พบว่าในระยะเวลา 5 ปี ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่พบผล cCR หลังจากได้รับยาดีออกไซรูบิซินและยาไซโคลฟอสฟาไมด์ก่อนการผ่าตัด จะมี DFS rate ที่สูงกว่าผู้ที่มีการสนองเพียงบางส่วนหรือไม่สนองเลยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่สำหรับ OS rate ในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มนั้นไม่พบว่ามี ความแตกต่างกัน ส่วนผู้ป่วยที่มีผล pCR พบว่ามี DFS rate และ OS rate ที่แตกต่างจากผู้ที่มีการสนองทางพยาธิวิทยาเพียงบางส่วนและผู้ที่ไม่สนองเลยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁵⁰⁾ และผลการติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 9 ปี ยังพบเพิ่มเติมอีกว่าผู้ที่มีผล cCR มีความสัมพันธ์กับ OS rate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอีกด้วย⁽⁵¹⁾ หรือในรายงานของ The European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902 (EORTC trial 10902) ก็พบว่าผู้ที่มีผล pCR หลังจากได้รับยาฟลูออโรอูราซิล (Fluorouracil), ยาอีพิรูบิซิน (Epirubicin) และยาไซโคลฟอสฟาไมด์ ร่วมกันก่อนการผ่าตัด จะมีความสัมพันธ์กับ OS rate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ผู้ที่มีผล cCR กลับไม่พบความสัมพันธ์กับ OS rate และ DFS rate หลังจากติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 8 ปี⁽⁸²⁾ เป็นต้น

ในปัจจุบันมีการให้ความสนใจในการหาปัจจัยที่มีผลต่อการสนองของของก้อนมะเร็งต่อยาเคมีบำบัดที่ได้รับ โดยเฉพาะสารสื่อมะเร็ง (tumor markers) ต่าง ๆ เช่น ตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนและโพรเจสเทอโรน, ยีน *HER - 2 / neu*, ระดับทางจุลกายวิภาคของเซลล์มะเร็ง (nuclear or histologic grade), ขนาดของก้อนมะเร็งที่พบ และยีนมะเร็ง (oncogene) อื่น ๆ เช่น p53, CD - 31, P - glycoprotein เป็นต้น^(81, 83, 84, 85, 86) ซึ่งถ้าหากสามารถหาความสัมพันธ์ที่ชัดเจนระหว่างปัจจัยจากเซลล์มะเร็งเหล่านี้กับการสนองต่อยาเคมีบำบัดได้อย่างชัดเจนแล้วจะทำให้สามารถให้การรักษาแก่ผู้ป่วยได้เหมาะสมมากยิ่งขึ้น จึงถือว่าเป็นบทบาทสำคัญอีกประการหนึ่งของการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดที่สามารถให้ผลการสนองในผู้ป่วยจริงที่ชัดเจนภายในระยะเวลาที่ไม่นานจนเกินไปเมื่อเทียบกับการให้ยาหลังการผ่าตัดหรือการทดลองในสัตว์

ความเข้มของขนาดยา

ในการศึกษาวิจัยยาเคมีบำบัดเพื่อรักษามะเร็งนั้นนอกจากจะเป็นการศึกษาเพื่อค้นหาประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์ของยาชนิดต่าง ๆ ทั้งแบบที่ให้เป็นยาขนาดเดียว หรือเป็นสูตรที่มียาหลายชนิดผสมกัน ยังมีการศึกษาหาขนาดของยาที่ใช้และระยะห่างในการให้ยาในแต่ละครั้งด้วยเพื่อให้ได้ขนาดยาและระยะห่างการให้ยาที่ได้ประสิทธิภาพมากที่สุด ซึ่งทั้ง 2 สิ่งนี้มีความสำคัญมากเนื่องจากยาเคมีบำบัดเป็นยาที่มี narrow therapeutic index⁽⁸⁷⁾ ขนาดยาที่ให้ประสิทธิภาพในการรักษาจะใกล้เคียงกับขนาดยาที่ทำให้เกิดพิษ ดังนั้นการให้ยาในขนาดและความถี่ที่เหมาะสมจึงเป็นสิ่งที่ควรพิจารณาในผู้ป่วยแต่ละราย

ขนาดของยา (Dose) และระยะห่างของการให้ยา (Schedule) สามารถเรียกรวมกันได้ว่า ความเข้มของขนาดยา (Dose Intensity, DI) มีหน่วยเป็นขนาดยา ต่อพื้นที่ผิว (Body surface area) ต่อเวลา คือ มิลลิกรัม ต่อพื้นที่ผิวเป็นตารางเมตร ต่อสัปดาห์ (mg / m² / wk) ซึ่งเป็นทฤษฎีที่เสนอโดย Hryniuk, W. และคณะ ในปี ค.ศ. 1984⁽³⁰⁾ Hryniuk, W. ได้เสนอการคำนวณ DI ในสูตร ที่มียาหลายชนิดผสมกันโดยใช้คำว่า Relative dose intensity (RDI) เป็นผลของค่า DI ของยาแต่ละชนิดหารด้วย DI ที่ให้ในสูตรมาตรฐาน แล้วนำ RDI ของยาแต่ละชนิดมารวมกันก็จะได้ Average RDI ที่นำมาใช้หาความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพของยา โดยค่านี้ตั้งอยู่บนสมมติฐานที่ว่ายาแต่ละชนิดมีการออกฤทธิ์เท่ากัน^(30, 88, 89) ต่อมาในปี ค.ศ. 1998 Hryniuk, W. และคณะ ได้เสนอการคำนวณค่า DI ใหม่ในรูปของ Summation dose intensity (SDI) คือค่าของ DI รวมของสูตรยาโดยที่สามารถนำค่านี้มาเปรียบเทียบกันระหว่างสูตรยาแต่ละสูตรได้ มีวิธีการคำนวณ ดังนี้

$$SDI = \text{ผลรวมของค่า (DI / UDI) ของยาแต่ละชนิดในสูตรยา}$$

ค่า Unit dose intensity (UDI) คือ ค่า DI ของยานั้น ๆ ที่ให้ผล OR rate (ผลรวมของอัตราการสนองอย่างสมบูรณ์กับการสนองเพียงบางส่วน) เท่ากับร้อยละ 30⁽⁹⁰⁾

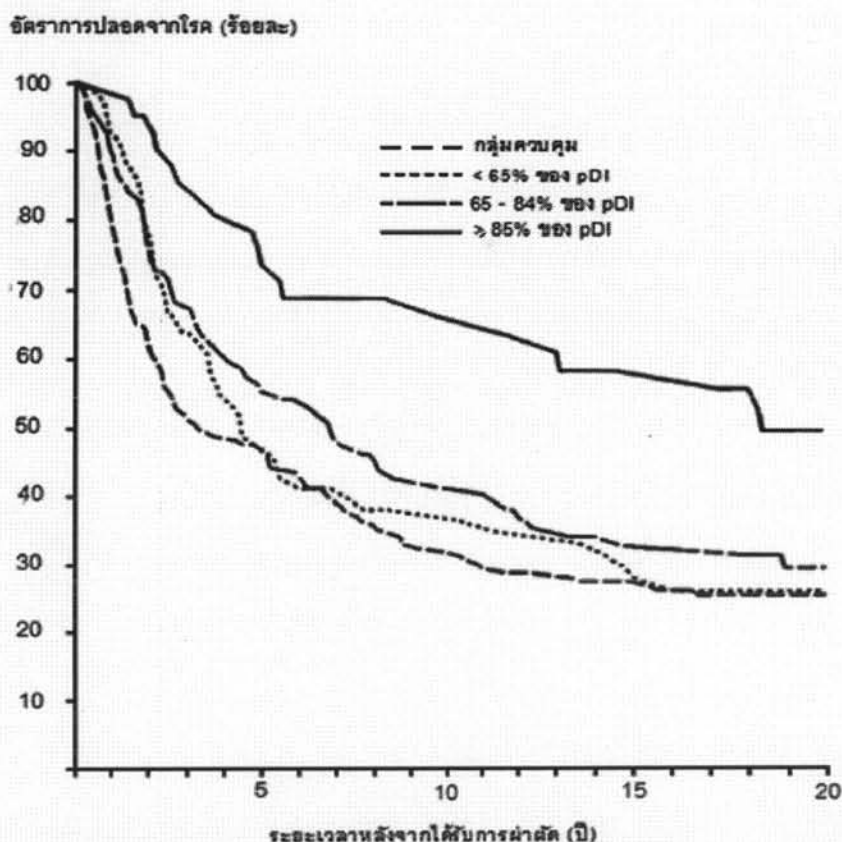
ในรายงานการวิจัยมักจะใช้ค่า RDI ในความหมายที่แตกต่างออกไปจากของ Hryniuk คือ

$$RDI = \frac{\text{received DI}}{\text{planned DI}} \times 100$$

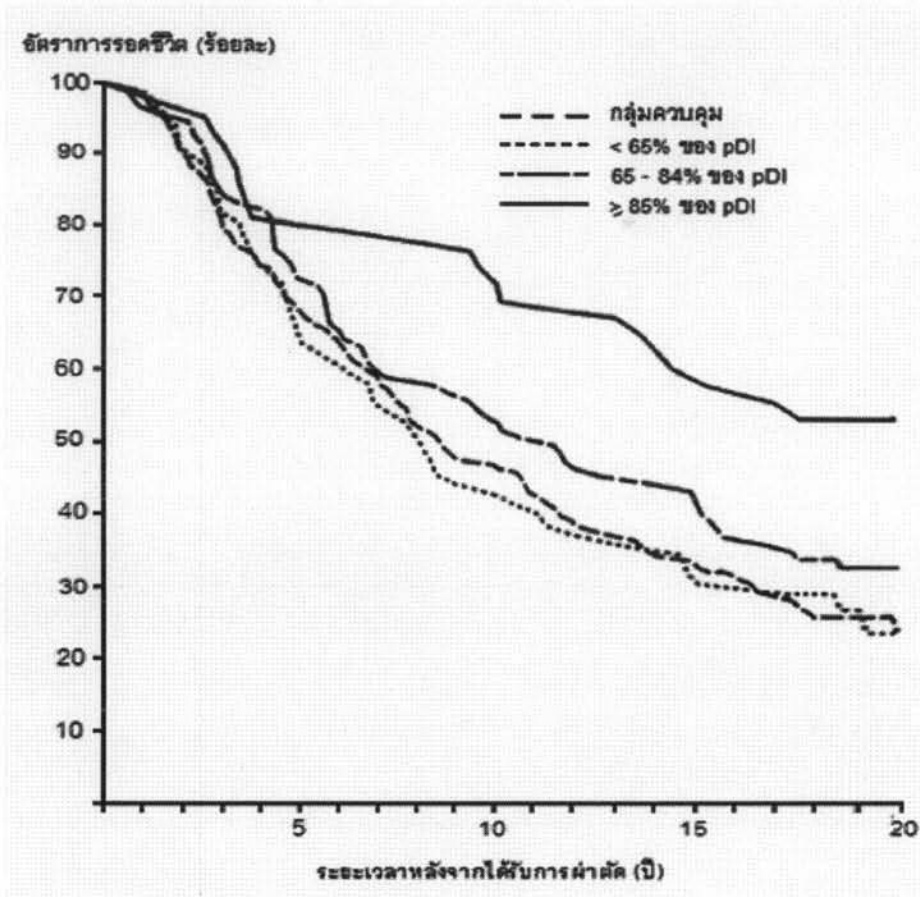
โดยค่า received DI (rDI) หมายถึง ค่า DI จริงที่ผู้ป่วยได้รับ และค่า planned DI (pDI) หมายถึง ค่า DI ที่กำหนดไว้ในการทำวิจัย ซึ่ง RDI นี้จะทำให้ผู้อ่านทราบว่า การให้ยาเคมีบำบัดสูตรนั้น ๆ กับผู้เข้าร่วมการวิจัยได้ทำให้เกิดการลดความเข้มของขนาดยาไปหรือไม่ และลดไปเป็นสัดส่วนเท่าใดเมื่อเทียบกับขนาดที่ได้กำหนดไว้ นอกเหนือจากการรายงานผลทางประสิทธิภาพของยาเท่านั้น^(33, 34)

ความสัมพันธ์ระหว่าง DI กับผลประสิทธิภาพของยานั้นมีด้วยกันหลายการศึกษา ได้แก่ การศึกษาของ Hryniuk, W. และคณะ ที่ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายและการให้แบบ AdjC ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ II ก็พบว่าหากค่า DI สูงขึ้น ค่า OS rate และ DFS rate ก็จะมีสูงขึ้นด้วยเช่นกัน^(30, 88) และยังพบว่าค่า SDI มีความสัมพันธ์แบบเส้นตรงกับการสนองต่อยาและระยะเวลาเฉลี่ยของการรอดชีวิตของผู้ป่วย โดยในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายพบว่าเมื่อค่า SDI เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.54 หน่วย จะมีผลให้มีการสนองต่อยามากขึ้นด้วย และระยะเวลาเฉลี่ยของการรอดชีวิตของผู้ป่วยก็เพิ่มขึ้นเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงค่า SDI ส่วนในการให้แบบ AdjC พบว่าเมื่อค่า SDI เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.65 หน่วย จะมีผลเพิ่ม DFS rate ด้วยเช่นกัน⁽⁹⁰⁾

ในการศึกษาของ Bonadonna, G. และคณะ ที่ให้ AdjC สูตร CMF จำนวน 12 ครั้ง ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ก็พบว่าเมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 20 ปี ผู้ป่วยที่ได้รับยา (rDI) ในขนาดน้อยกว่าร้อยละ 85 ของ DI ที่กำหนดไว้ (pDI) จะไม่ได้ประโยชน์จากการให้ AdjC ทั้งในแง่ของ OS rate และ DFS rate และผู้ที่ได้รับยาน้อยกว่าร้อยละ 65 ของ pDI นั้นเกือบจะมี OS rate และ DFS rate เท่ากับผู้ที่ไม่ได้รับยาเลย⁽³¹⁾ ดังรูปที่ 6 และ 7



รูปที่ 6 อัตราการปลอดจากโรคในผู้ที่ได้รับยาในความเข้มข้นของขนาดยาแตกต่างกัน
 จากรายงานของ Bonadonna, G. และคณะ⁽³¹⁾ (pDI = planned Dose intensity)



รูปที่ 7 อัตราการรอดชีวิตในผู้ที่ได้รับยาในความเข้มข้นของขนาดยาแตกต่างกัน
จากรายงานของ Bonadonna, G. และคณะ⁽³¹⁾ (pDI = planned Dose intensity)

และในการรายงานของ Wood, W. C. และคณะ หรือ The cancer and leukemia group B (CALGB) นั้น ได้ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ II จำนวน 1572 คน เพื่อเปรียบเทียบ DI 3 ขนาด ของสูตรยา FAC ที่ให้เป็น AdjC ดังแสดงในตารางที่ 12 ซึ่งพบว่าเมื่อติดตามผู้ป่วยไปเป็นเวลาเฉลี่ย 3 ปี ผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 และ 2 นั้นมี DFS rate และ OS rate สูงกว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ 3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$ และ $p = 0.004$ ตามลำดับ) โดยเมื่อลด DI ลงร้อยละ 50 จะมีผลลด DFS rate ลงไปร้อยละ 11⁽⁹¹⁾ และจากผลการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 9 ปี ก็ยังคงให้ผลเช่นเดิม⁽⁹²⁾

กลุ่มที่	รายละเอียดของยา	ยา 5 - ฟลูออโรยูราซิล*	ยาดีออกซิฟูริบีน	ยาไซโคลฟอสฟาไมด์
1	ขนาดยา (mg / m ²)	600 x 2	60	600
	จำนวนครั้งการให้ยา	4	4	4
	DI (mg / m ² / wk)	300	15	150
	ขนาดยารวม (mg / m ²)	4800	240	2400
2	ขนาดยา (mg / m ²)	400 x 2	40	400
	จำนวนครั้งการให้ยา	6	6	6
	DI (mg / m ² / wk)	200	10	100
	ขนาดยารวม (mg / m ²)	4800	240	2400
3	ขนาดยา (mg / m ²)	300 x 2	30	300
	จำนวนครั้งการให้ยา	4	4	4
	DI (mg / m ² / wk)	150	7.5	75
	ขนาดยารวม (mg / m ²)	2400	120	1200

ตารางที่ 12 ขนาดยาและความเข้มข้นของขนาดยาที่ใช้ในการศึกษาของ Wood, W. C. และคณะ⁽⁹¹⁾

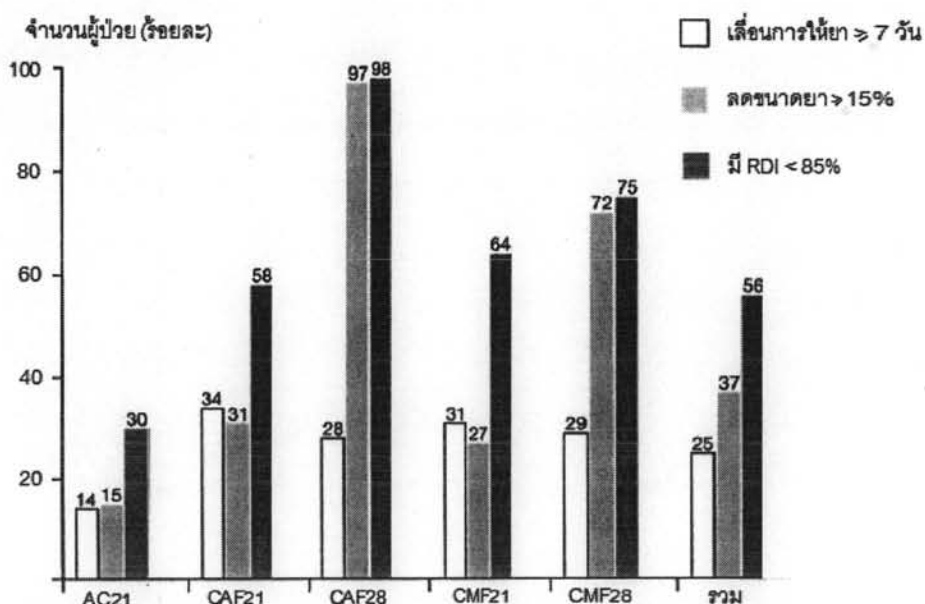
(DI = dose intensity, * = ยา 5 - ฟลูออโรยูราซิลจะให้ยาในวันที่ 1 และ 8)

นอกจากนี้จากการศึกษาของ French Adjuvant Study Group ที่ชื่อว่า FASG 05 ซึ่งติดตามผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FEC เป็นเวลา 5 ปี พบว่าผู้ที่ได้รับ FEC ที่มีขนาดยาดีฟิรูบีน 100 mg / m² (33.3 mg / m² / wk) มีค่า OS rate และ DFS rate สูงกว่าผู้ที่ได้รับ FEC ที่มีขนาดยาดีฟิรูบีน 50 mg / m² (16.7 mg / m² / wk) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.007$ และ $p = 0.03$ ตามลำดับ)⁽⁹²⁾ จากการศึกษาเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าความเข้มข้นของขนาดยามีผลสัมพันธ์กับประสิทธิภาพของยาในด้านการรอดชีวิตของผู้ป่วย โดยหากผู้ป่วยได้รับยาในขนาดความเข้มข้นของยาน้อยลงจะมีผลลดอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยด้วย

ในการปฏิบัติงานจริงทางคลินิกนั้นการเปลี่ยนแปลง DI เกิดขึ้นได้เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงขนาดยาของผู้ป่วยหรือมีการเปลี่ยนระยะห่างของการให้ยาในแต่ละครั้ง ซึ่งส่วนใหญ่แล้วจะเป็นการลด DI โดยการลดขนาดยาหรือการเลื่อนเวลาในการให้ยาออกไป หากลองยกตัวอย่างการให้ยาเคมีบำบัดจำนวน 6 ครั้ง และในครั้งที่ 2 ของการให้ยามีการลดขนาดยาลงร้อยละ 25 ของขนาดยาเดิม และผู้ป่วยจะได้รับขนาดยาเท่านั้นไปจนถึงครั้งที่ 6 ดังนั้นจะส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับ DI เพียงร้อยละ 79 ของ pDI เท่านั้น⁽⁹³⁾ หรือถ้าต้องเลื่อนการให้ยาออกไปอีก 1 สัปดาห์ จะมีผลลด DI ลงประมาณร้อยละ 5 ของ pDI ในแต่ละครั้ง⁽⁹³⁾ เหตุผลของการลดขนาดยาหรือเลื่อนการให้ยามักจะเกิดจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงหรือมีผลกระทบต่อผู้ป่วยมาก โดยเฉพาะฤทธิ์

การกดไขกระดูกของยาเคมีบำบัดที่เป็นการเกิดพิษที่มีผลต่อขนาดยาที่ผู้ป่วยจะได้รับ (Dose limiting toxicity) ในยาเคมีบำบัดเกือบทุกชนิด ซึ่งส่งผลให้เซลล์เม็ดเลือดมีจำนวนต่ำลง ทั้งเม็ดเลือดแดง, เม็ดเลือดขาว และเกร็ดเลือด โดยเฉพาะการเกิดภาวะนิวโทรฟิลล์ต่ำ^(87, 94, 95)

รายงานของ Lyman, G. H. และคณะ ซึ่งทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ระยะเริ่มแรกจำนวน 20,799 คน ที่ได้รับ AdjC พบว่ามีการลดขนาดยาลงอย่างน้อยร้อยละ 15 อยู่ ร้อยละ 36.5, มีการเลื่อนการให้ยาออกไปอีกอย่างน้อย 1 สัปดาห์ ร้อยละ 24.9 และมีผู้ที่ได้รับ RDI น้อยกว่าร้อยละ 85 อยู่ร้อยละ 55.5 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด มีค่าเฉลี่ย RDI รวมเท่ากับ ร้อยละ 79 และผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี จะมีโอกาสได้รับ RDI น้อยกว่าร้อยละ 85 สูงกว่าผู้ที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.0001$) สำหรับสูตรยาเคมีบำบัดที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับ rDI น้อยกว่า pDI สูงสุด คือ CAF (ร้อยละ 26.2) ทั้งแบบที่ให้ทุก 21 วัน และ 28 วัน รองลงมาคือ CMF (ร้อยละ 10.2 ในแบบที่ให้ทุก 21 วัน และร้อยละ 10.3 ในแบบที่ให้ทุก 28 วัน) และ AC (ร้อยละ 2.2) โดยมีค่า RDI เฉลี่ยประมาณร้อยละ 54, 69, 78, 82 และ 89 ในผู้ที่ได้รับ CAF ทุก 28 วัน, CMF ทุก 28 วัน, CMF ทุก 21 วัน, CAF ทุก 21 วัน และ AC ตามลำดับ (รูปที่ 8) ในการวิจัยนี้ไม่ได้มีการรายงานถึงสาเหตุที่ทำให้ต้องลดขนาดความเข้มข้นของยาลงว่าเกิดจากสาเหตุใดบ้าง แต่มีการรายงานว่าพบการให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยร้อยละ 26.4 โดยในจำนวนนี้ส่วนใหญ่เป็นการให้เพื่อการรักษาภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ⁽⁹⁶⁾



รูปที่ 8 จำนวนผู้ป่วยที่มีการลดขนาดยา, เลื่อนการให้ยา และมีค่า RDI น้อยกว่าร้อยละ 85 แยกตามชนิดของสูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ จากรายงานของ Lyman, G. H. และคณะ⁽⁹⁶⁾

(A = Doxorubicin, C = Cyclophosphamide, F = 5-fluorouracin, M = Methotrexate,

RDI = relative dose intensity, 21 = ให้ยาทุก 21 วัน, 28 = ให้ยาทุก 28 วัน)

ในรายงานของ Chang, J. ที่ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับ AdjC จำนวน 444 คน พบว่าผู้ที่ได้รับยาแล้วเกิดภาวะนิวโทรฟิลส์ต่ำร่วมกับมีไข้จนต้องลดขนาดยาลง หรือต้องเลื่อนเวลาให้ยาออกไปอีกมากกว่า 1 สัปดาห์ นั้นมีอยู่ถึงร้อยละ 42 โดยพบได้ในผู้ที่ได้รับ ยาสูตร CMF (ที่ได้รับยาไซโคลฟอสฟาไมด์แบบรับประทาน) ร้อยละ 49, สูตร CMF (ที่ได้รับยาไซโคลฟอสฟาไมด์แบบฉีด) ร้อยละ 44, สูตร CEF ร้อยละ 71, สูตร AC ร้อยละ 24 และผู้ที่ได้รับยาสูตรอื่น ๆ พบได้ร้อยละ 42⁽⁹⁷⁾

และในรายงานของ Leonard, R. C. F. และคณะ ได้ศึกษาการเกิดภาวะนิวโทรฟิลส์ต่ำในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในสหราชอาณาจักรจำนวน 422 คน โดยกำหนดว่าภาวะนิวโทรฟิลส์ต่ำนั้นจะต้องที่มีผลทำให้ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากเกิดภาวะไข้ร่วมด้วย หรือทำให้เกิดการลดขนาดยาลงร้อยละ 15 หรือทำให้ต้องเลื่อนการให้ยาออกไปอีกมากกว่า 7 วัน พบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 29 ที่เกิดภาวะนิวโทรฟิลส์ต่ำ และส่วนใหญ่จะต้องมีการเลื่อนการให้ยามากกว่าการลดขนาดยาหรือการเข้ารับรักษาในโรงพยาบาล ไม่ว่าผู้ป่วยนั้นจะได้รับสูตรยา CMF หรือสูตรยาที่มียากลุ่มแอนทราไซคลินส์เป็นหลักก็ตาม และผู้ที่เกิดภาวะนิวโทรฟิลส์ต่ำมีค่า RDI น้อยกว่าผู้ที่ไม่เกิดภาวะนี้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) นอกจากนี้ผู้ป่วยร้อยละ 11 มี rDI น้อยกว่าร้อยละ 85 ของ pDI จากการเกิดภาวะนิวโทรฟิลส์ต่ำ โดยผู้ป่วยที่ได้รับ CMF แล้วเกิดภาวะนิวโทรฟิลส์ต่ำนั้นร้อยละ 40 มี rDI น้อยกว่าร้อยละ 85 ของ pDI ขณะที่พบเพียงร้อยละ 9 เท่านั้นในผู้ที่ไม่เกิดภาวะนี้ สำหรับในผู้ป่วยที่ได้สูตรยากลุ่มแอนทราไซคลินส์เป็นหลักแล้วเกิดภาวะนิวโทรฟิลส์ต่ำนั้นร้อยละ 32 มี rDI น้อยกว่าร้อยละ 85 ของ pDI ขณะที่พบเพียงร้อยละ 7 เท่านั้นในผู้ที่ไม่เกิดภาวะนี้⁽⁹⁸⁾

จะเห็นได้ว่าการที่ผู้ป่วยจะได้รับผลการรักษาที่ดีที่สุดก็ต่อเมื่อผู้ป่วยนั้นสามารถรับยาเคมีบำบัดได้ในขนาดยาและเวลาที่กำหนดไว้ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับยาเคมีบำบัดที่รุนแรงอาจทำให้แพทย์พิจารณาลดความเข้มข้นของขนาดยาโดยการลดขนาดยาลงหรือเลื่อนการให้ยาออกไป ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพของยาที่ผู้ป่วยพึงได้รับ ดังนั้นการศึกษาเกี่ยวกับโอกาสของการเกิดอุบัติการณ์การลดขนาดความเข้มข้นของยาในสูตรยาต่างสูตรกันจึงเป็นสิ่งสำคัญที่สามารถนำไปใช้ในการวางแผนการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยได้ต่อไป