

Neoadjuvantná liečba karcinómov prsníka

Mária Wagnerová

Klinika rádioterapie a onkológie, VOÚ, a. s., Košice

Karcinóm prsníka je príkladom rýchleho rozvoja vedeckých poznatkov, začínajúc od molekulárnej diagnostiky a končiac cieľnou liečbou na molekulárnej úrovni. Neoadjuvantná chemoterapia je indikovaná u veľmi heterogénnej skupiny nádorov. O type liečby rozhoduje nielen biologická variabilita (stav receptorov, stav HER-2), ale tiež individuálna variabilita (PS, vek, komorbidita, rozsah ochorenia). Primárna systémová liečba (neoadjuvantná, indukčná, iniciálna) je dnes štandardná pre lokálne pokročilé nádory a niektoré vybrané operabilné typy karcinómov prsníka. Pre neuspokojivú liečebnú odpoveď sa hľadajú nové režimy s iným konceptom dávkovej intenzity, denzity, sekvencie. V neoadjuvancii je možné využiť všetky necielené aj cieľné liečebné metódy na podklade výsledkov mnohých klinických štúdií.

Kľúčové slová: karcinóm prsníka, neoadjuvantia, patologická kompletná remisia, cieľná liečba.

Neoadjuvant therapy of breast cancer

Breast cancer is a model of quickly development scientific knowledges beginning from molecular diagnostic and termination with targeted therapies on the molecular level. Neoadjuvant chemotherapy is indicated for very heterogeneous group of tumours. Treatment type is decided not only by biologic variability (receptor status, HER-2 status) but with individual variability (PS, comorbidity, extent of illness). Primary systemic treatment (neoadjuvant, induction, initials) is standard treatment for locally advanced tumor and for some eligible type of surgery breast cancer, too. If treatment response is not satisfied it is necessary to look for new treatment regimens with different concept of dose intensity, density and sequence of treatment. In the neoadjuvant setting it is possible to employ all targeted and non-targeted therapies as was shown in a number of clinical trials.

Key words: breast cancer, neoadjuvant therapy, complet pathologic remission, targeted therapy.

Onkologie 2012; 6(5): 272–277

Úvod

Karcinóm prsníka je celosvetovo najčastejším zhubným nádorovým ochorením u žien. Predstavuje asi 30 % všetkých nádorov u žien. Incidencia sa každoročne zvyšuje o 12 % v mnohých krajinách. Ročne sa novodiagnostikuje celosvetovo asi 1 040 000 prípadov. Slovenská republika sa hodnotami štandardnej incidence karcinómu prsníka 474 na 100 000 žien zaraďuje ku krajinám so stredným výskytom. V posledných dekádach je jednoznačný trend vzostupnej incidence pri stabilizovanej až klesajúcej mortalite (18, 35).

V súčasnosti je známe, že rôzny klinický priebeh ochorenia u pacientov s histologicky identickými nádormi je výsledkom molekulárnych rozdielností malígnych nádorov. Štandardy v liečbe rakoviny prsníka sa tvoria na základe výsledkov rozsiahlych klinických štúdií, každý terapeutický postup by mal byť prispôbený potrebe jednotlivých pacientok. Dominuje snaha o individualizáciu indikácie podávanej liečby s ohľadom na biologickú povahu nádoru a charakteristiku pacientky. Malígne nádory prsníka sú klinicky heterogénne ochorenie a existujúce histologické klasifikácie nie sú schopné úplne zachytiť rôznorodosť klinického priebehu tohto ochorenia. Histologický typ, grading, veľkosť nádoru, postih lymfatických uzlín, pozitivita expresie receptorov a HER-2 receptor status (nadprodukcia alebo amplifikácia HER-2) vplyvajú

na prognózu a pravdepodobnosť odpovede na systémovú liečbu (19).

Primárna systémová liečba

Primárna systémová liečba (neoadjuvantná, indukčná, iniciálna) je dnes štandardná pre lokálne pokročilé, ale aj pre niektoré operabilné karcinómy prsníka. Neoadjuvantná chemoterapia je indikovaná u veľmi heterogénnej skupiny nádorov. O type liečby rozhoduje nielen biologická variabilita (stav receptorov, stav HER-2), ale tiež individuálna variabilita (PS, vek, komorbidita, rozsah ochorenia) (31, 37).

V roku 2007 boli publikované odporúčania medzinárodného panelu z Briedenhofu v Nemecku pre neoadjuvantnú liečbu, ktorá zahŕňa:

- zníženie mortality v dôsledku redukcie toxicity liečby,
- zlepšenie operačných možností,
- získanie včasných informácií o citlivosti nádorov na danú liečbu a o jeho biologických vlastnostiach.

Pre neuspokojivú liečebnú odpoveď sa hľadali nové režimy s iným konceptom dávkovej intenzity, denzity, sekvencie. Ďalšie modality kombinovanej liečby, ako je chirurgická liečba, rádioterapia, hormonálna liečba, nemajú optimálnu taktiku a stratégiu (26).

Lokálne pokročilé karcinómy prsníka (LABC) predstavujú veľmi heterogénnu sku-

pinu nádorov, ktorú predstavuje III. klinický stupeň ochorenia podľa TNM klasifikácie, teda III A a III B vrátane inflamatórneho (flogoidného) typu (11).

Napriek pokroku a novým liečebným stratégiám 5-ročné prežívanie kolíše od 30 % do 50 %.

Heterogenita sťažuje stanovenie optimálnej liečby. Len na základe kombinácie základných prognostických faktorov, možno určiť viac než 40 podskupín. Pozitívne lymfatické uzliny má 66 % – 90 % pacientok a zlyhanie liečby predstavuje metastázovanie v priebehu 2 rokov.

Výhody primárnej liečby:

- včasná aplikácia systémovej liečby,
- pôsobenie chemoterapie na intaktnú nádorovú vaskulatúru,
- možnosť hodnotenia liečebnej odpovede in vivo,
- možnosť navodenia „downstaging-u“ primárneho nádoru,
- menej radikálne lokoregionálne postupy,
- možnosť konzervatívneho chirurgického výkonu,
- eradikácia vzdialených metastáz.

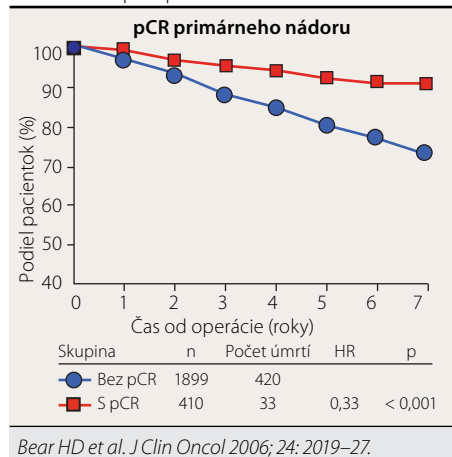
Nevýhody primárnej liečby:

- progresia ochorenia pri chemorezistencii,
- riziko vyselektovania rezistentných bunkových línii.

Tabuľka 1. Hodnotiace systémy patologickej kompletnej remisie (pCR) po primárnej systémovej liečbe

Chevalier et al.	1993
Miller & Payne et al.	1994
Sataloff et al.	1995
Honkoop et al.	1998
Fisher et al.	1998
Kuerer et al.	1999

Obrázok 1. Celkové prežívania v závislosti od dosiahnutia pCR primárneho nádoru



Primárna systémová liečba v publikáciách renomovaných odborníkov (Schol, Ragaz, Mauriac, Semiglazov, Powles) predstavuje možnosť konzervatívneho výkonu od 62 % do 88 %. Dôležitým momentom tejto úvodnej liečby je navodenie patologickej kompletnej remisie (pCR), pre ktorú boli vypracované špeciálne hodnotiace systémy – tabuľka 1 (32). Tabuľka 2 uvádza kritériá hodnotenia pCR.

Hodnotenie pCR je už dnes štandardizované (20). Z prediktívnych faktorov primárnej systémovej liečby:

pre pozitívnu odpoveď je dôležitá:

- pCR
 - vysoký mitotický index,
 - histopatologický grading,
 - receptorová negativita,
 - zníženie bcl-2,
 - vek menej ako 49 rokov,

pre negatívnu odpoveď v rámci prediktívnych faktorov je dôležitá:

- receptorová pozitivita,
- zvýšená expresia HER-2,
- mutácia p-53,
- dobrá diferenciácia nádoru.

Neoadjuvantná chemoterapia

Neoadjuvantná liečba je obvykle súčasťou multimodálnej liečby. Až 75 % žien má šancu dosiahnuť po úvodnej primárnej systémovej liečbe vynikajúcu liečebnú odpoveď, niekedy

Tabuľka 2. Parametre patologickeho hodnotenia liečebnej odpovede

- redukcia malígnych buniek
- reziduálne maligne bunky často vykazujú morfológické zmeny
- pCR je charakterizované fibrózou a zvýšením vaskularity
- cCR a pCR nemusia korelovať (cCR – klinická kompletná remisia)
- makroskopická pCR má až 60 % mikroskopických manifestácií

Tabuľka 4. Liečebné výsledky NSABP B-27

	AC → Operácia	AC-T → Operácia
	N = 1502	N = 687
CR	40 %	65 %
PR	45 %	26 %
OR	85 %	91 %
pCR	13,7 %	25,6 %

Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Protocol B-27. J Clin Oncol 2006; 24: 2019–27.

Tabuľka 6. Vplyv neoadjuvantnej CHT na OS u LABC

Autor	Počet	Medián sledovania	OS pre CR	OS pre PR	Poznámky
Eltahir (11)	77	5 rokov	74 %	36 %	cRR
Bonadonna (4)	536	8 rokov	86 % DFS	56 %	cRR
Kuerer (26)	372	5 rokov	89 %	64 %	pRR
Hennessy (21)	925	5 rokov	93 %	72 %	pRR LU
Guarneri (20)	1 731	9 rokov	91 % 5 r. 91 % 10 r.	80 % 5 r. 45 % 10 r.	pRR LU

až do úplného vymiznutia nádoru dokázateľne nielen zobrazovacími metódami, ale aj histologicky (pCR). Neoadjuvantná chemoterapia (CHT) môže zmeniť aj klinicky postihnuté, teda pozitívne axilárne uzliny na negatívne v rozsahu 23 – 38 % (21, 34).

Z výsledkov klinických štúdií (obrázok 1) vyplýva aj významná súvislosť medzi dosiahnutím pCR a predĺžením doby do progresie (DFS) a celkového prežívania (OS). Prognóza pacientok s lokálne pokročilým karcinómom prsníka je závislá od počtu postihnutých uzlín (tabuľka 3).

Neoadjuvantná chemoterapia operabilného karcinómu zavedená do bežnej klinickej praxe je dnes výsledkom mnohých klinických štúdií. Kým nerandomizované štúdie ukázali nehomogénne súbory pri rôznej chemoterapii s vysokým % liečebných odpovedí a nízkym rizikom progresie, randomizované štúdie sa zaoberali porovnávaním primárnej chemoterapie a následnej operácie, oproti primárnej operácii a následnej adjuvantnej chemoterapii (12, 13, 38).

V štúdií National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B 18 bolo zaradených 1 523 pacientok s primárne operabilným karcinómom prsníka. V 2 ramenách sa porovnal výsledok neoadjuvantnej a adjuvantnej chemoterapie aplikovanej na báze antracyklínov. Neoadjuvantná

Tabuľka 3. Prognóza pacientok s lokálne pokročilým karcinómom prsníka v závislosti od počtu postihnutých uzlín

Počet pozitívnych uzlín po neoadjuvancii	5-ročné prežívanie
LU 0	75 %
LU 1 – 4	40 – 50 %
LU 5 – 10	30 %
LU > 10	20 %

Hennessy BT et al. J Clin Oncol 2005; 23: 9304–11.
Kuerer HM. J Clin Oncol 1999; 17: 460–9.

Tabuľka 5. Liečebné výsledky klinickej štúdie TAX 301 (Aberdeen)

N = 162	CVAP x 4 → Docetaxel x 4	CVAP x 8
OR	94 %	66 %
CR	62 %	34 %
pCR	34 %	16 %

Heys SD et al. Breast Cancer Res Treat 2005; 90: 169–85.

chemoterapia zvýšila podiel konzervatívnych výkonov o 12 %. Podobný výsledok dosiahli aj iné štúdie. Po 9,5-ročnom sledovaní sa nedokázal rozdiel medzi DFS (disease free survival) a OS (overall survival). Toto potvrdila aj metaanalýza s rovnakými parametrami sledovaní (7).

Pridanie taxánov v neoadjuvancii prispelo k ďalšiemu zlepšeniu liečebných výsledkov.

Klinická štúdia NSABP B 27 (obrázok 4) sledovala 2 411 pacientok s operabilným karcinómom prsníka. Po predoperačnej chemoterapii 4 cyklami adriamycínu a cyklofosfamid (AC) boli pacientky randomizované do 3 ramien, buď k operácii alebo pokračovaniu v neoadjuvancii 4 cyklami docetaxelu, alebo k operácii s následnou adjuvantnou chemoterapiou docetaxelom. Dosiahnutie pCR korelovalo so zlepšením OS. Pridanie taxánu zvýšilo pCR z 13 % na 26 %, nedosiahlo sa však predĺženie prežívania (3, 30).

Neoadjuvantná chemoterapia je indikovaná u operabilného karcinómu prsníka v prípade ohrozenia agresivitou nádoru, potom u žien mladších ako 35 rokov, KI 67 viac ako 50, G 3,

Tabuľka 7. Kontraindikácie konzervatívneho výkonu po neoadjuvancii

- T4 tumor
- Multicentrické ochorenie
- Mnohopočetné mikrokalcifikácie

Tabuľka 8. Kritériá pre vhodnosť konzervatívneho operačného výkonu po neoadjuvancii

Nevhodné	Vhodné
T4	T3
Progresia	Významné zmenšenie nádoru
Neakceptovateľný kozmetický efekt	Malé rezíduum s možnosťou kompletného odstránenia
DCIS na okraji, Tu na okraji, reziduálny nádor vo zvyšku žľazy	R0 resekcia s dostatočným okrajom
Multicentricita	Jedno ložisko nádoru
Rozsiahle mikrokalcifikácie s intraduktálnou komponentou	Invazívny karcinóm bez prítomnosti intraduktálnej zložky presahujúci kvadrant
Nepomer medzi veľkosťou rezídua	Malý reziduálny zvyšok a objemný prsník
Lupus erytematodes, sklerodermia, dermatomyozitída	Neprítomnosť systémového ochorenia

von Minckwitz et al. *Breat Cancer Symposium, San Antonio, 2010.*

Tabuľka 9. Indikácia rádioterapie (RT) po operácii konzervatívnej (BSC) a mastektómii (MEK)

Po neoadjuvantnej CHT a BCS	Po neoadjuvantnej CHT a MEK
Klinicky N2 alebo N3	cT3
Invázia lymfovaskulárnych priestorov	Klinicky št. III
Multifokálna alebo roztrúsená reziduálna choroba	Iniciálne T3N0
Reziduálna choroba > 2 cm	

Buchholz TA et al. *ASCO 2007.*

s vaskulárnou inváziou, s perineurálnym šírením a uzlinovým postihnutím (4, 35).

V štúdiu TAX 301 (Abeerden) 162 pacientok s lokálne pokročilým karcinómom prsníka absolvovalo 4 cykly AC s vinkristínom a prednizonom, potom polovica pacientok pokračovala rovnakým režimom ešte 5 cyklov a v druhom ramene pacientky absolvovali liečbu docetaxelom. Liečebné výsledky sú uvedené v tabuľke 5.

Výsledky boli porovnateľné s mnohými ďalšími štúdiami (tabuľka 6), na podklade čoho vzniklo odporúčenie pre liečbu lokálne pokročilých karcinómov. Na úvod pacientky absolvujú 4 cykly CHT s antracyklínmi. Ak pacientky odpovedajú, mali by pokračovať v liečbe taxánmi v podobe ďalších 4 cyklov a až po dosiahnutí liečebnej odpovede indikovať operáciu. V prípade progresie, ak nález nie je operabilný, prichádza do úvahy rádioterapia a až v ďalšom slede operácia (23, 29, 35).

Lokoregionálna liečba po neoadjuvancii

Po primárnej systémovej liečbe je veľmi dôležitá správna stratégia ďalšej lokoregionálnej liečby, čo vyžaduje komplexné vyšetrenie zobrazovacími metódami (mamografia, USG, NMR). Ešte pri zahájení liečby je nutné označenie lokalizácie nádoru kovovými klipmi pre šetrnosť operácie alebo následnej rádioterapie po konzervatívnom výkone. Nedostatočné predoperačné vyšetrenie prezentoval vo svojom príspevku von Minckwitz

et al. (San Antonio, 2008). Predstavil skutočnosť, že až 53 zo 496 (10,7 %) pacientok malo pCR pri mastektómii po neoadjuvancii a 31 pacientok (6,2 %) malo in situ karcinóm (22).

Tabuľky 7 a 8 uvádzajú kontraindikácie a kritériá konzervatívneho výkonu po neoadjuvancii. Problematiku vyšetřovania sentinelovej lymfatickej uzliny (SLN) po úvodnej liečbe priblížili výsledky NSABP B 27 štúdie, kde z 2 465 pacientok malo SLN 428. Úspešná identifikácia bola uvedená v 85 %, pozitívita v 35 % a falošná negatívita v 11 %. Vyšetřenie SLN nie je súčasťou odporúčaní po neoadjuvantnej liečbe.

Indikácie pre rádioterapiu po neoadjuvantnej CHT a operáciu uvádza tabuľka 9.

Neoadjuvantná hormonálna liečba je doménou starších postmenopauzálnych pacientok. Pre tieto receptor pozitívne nádory dnes máme k dispozícii skúsenosti s inhibítorami aromatáz (anastrozol, letrozol, exemestan), ktorými možno navodiť liečebnú odpoveď od 36 % do 55 %, so 17 % patologických kompletných remisíí. Pri rozhodovaní o indikácii, by malo hlavnú úlohu zohrávať posúdenie miery hormonálnej dependencie a rastovej aktivity nádoru. Proliferačný index (PEPI) odporúčaný niektorými autormi, by mohol byť pomocou pri rozhodovaní o indikácii CHT a eventuálne hormonálnej neoadjuvancii (10, 28).

Karcinóm prsníka je príkladom rýchleho rozvoja vedeckých poznatkov, začínajúc od molekulárnej diagnostiky a končiac cieľnou liečbou na

molekulárnej úrovni. Je to nádor morfológicky aj geneticky veľmi heterogénny. Klasické delenie na podskupiny podľa klinicko-patologických parametrov nezodpovedá klinickej rozdielnosti tohto ochorenia. Len molekulárna klasifikácia umožňuje rozlíšiť nádory rovnakého histologického obrazu, ale rozdielnych biologických vlastností, a tým rozdielnej liečebnej odpovede. V budúcnosti iste základom pre predikciu biologického správania a následnej cieľnej liečby bude molekulárna klasifikácia.

Každá pacientka s diagnózou invazívneho karcinómu prsníka by mala mať vyšetřenie HER-2 statusu (t. j. vyšetřenie expresie a/alebo amplifikácie HER-2). HER-2 pozitívita tumoru sa stanovuje imunohistochemicky a hybridizačnými technikami na zistenie amplifikácie. Až 20–25 % pacientok s diagnózou rakoviny prsníka má amplifikáciu génu HER-2, čo vedie k overexpresii proteínu. Len u cca 5 % pacientok s overexpresiou HER-2 nie je prítomná amplifikácia génu. HER-2 pozitívne nádory prsníka tvoria samostatnú skupinu v rámci molekulovej klasifikácie. Tumory majú agresívnejšie správanie, s vyššou mitotickou aktivitou, zvýšenou invazivitou a schopnosťou bunkovej motility, čo vedie k skorším a častejším relapsom ochorenia po primárnej multimodálnej liečbe. Navyše, HER-2 pozitívita je často zistená u nádorov s absenciou hormonálnych receptorov (estrogénové a progesterónové), čo je negatívnym prognostickým údajom (25).

Cieľná liečba v neoadjuvancii

HER-2 pozitívita vyžaduje zásah cieľnej liečby. Mechanizmus účinku cieľnej liečby sa líši od účinku tradičnej chemoterapie. Kým cytostatiká zasahujú všetky rýchlo sa deliace bunky nádorové i nenádorové, cieľná liečba na rozdiel od nich inhibuje proliferáciu nádorových buniek ovplyvnením špecifických molekúl potrebných pre rast a proliferáciu. Cieľná liečba pri karcinóme prsníka v podobe monoklonových protilátok, či malých molekúl zásadne ovplyvnila liečebné výsledky na úrovni, aj neoadjuvancie (1, 8).

Liečebná odpoveď neoadjuvantnej liečby u HER-2 pozitívnych nádorov bez trastuzumabu sa pohybuje do 40 %. Boli publikované výsledky klinických štúdií II. a III. fázy, ktoré hodnotili efekt trastuzumabu v neoadjuvancii, pričom pCR sa pohybovala v rozmedzí od 7 % do 78 %. Nová molekulárna klasifikácia karcinómov prsníka podľa génovej expresie na lumenálny typ A, B, „basal-like“ a HER-2 pozitívny typ umožní pravdepodobne aj v tejto liečebnej stratégii individualizovaný liečebný prístup. Aplikácia trastuzumabu v neoadjuvantnej forme prináša patologické kompletné

remisie od 18 do 65 %. Dnes máme k dispozícii výsledky klinickej štúdie NOAH, Gepar Quatro, výsledky triálu z MDACC a viaceré výsledky prevažne II. fáz klinického skúšania (6, 24).

V neoadjuvantnom podaní trastuzumabu v kombinácii s taxánmi boli podľa jednotlivých autorov publikované výsledky liečebných odpovedí patologických kompletných remisii v rozsahu 12 – 28 % (Burnstein, Bines, Molucon, Schifhauer). Kombinácia trastuzumabu s dubletmi antineoplastických látok navodila liečebnú odpoveď v rozpätí 19 – 42 % (Hurley, Steger, Limentani, Harris) (19).

V súčasnosti niekoľko ďalších štúdií III. fázy zhodnocujúcich efekt trastuzumabu v neoadjuvancii (napr. GeparQuatro) potvrdzuje, že kombinácia trastuzumabu s taxánom po predchádzajúcej aplikácii antracyklínového režimu v neoadjuvantnom podaní preukázala vyššie percento pCR bez prejavov klinicky relevantnej včasnej toxicity (36).

GeparQuinto – štúdia fázy III, priame porovnanie neoadjuvantného podania lapatinibu a trastuzumabu v kombinácii s CHT, potvrdila, že trastuzumab je účinnejší ako lapatinib v neoadjuvancii. Neo-ALTTO – porovnanie efektivity neoadjuvantného podania lapatinibu s paklitaxelom, verus trastuzumab plus paklitaxel, verus kombinované podanie lapatinibu + trastuzumabu a paklitaxelu. Dve biologické látky boli zaradené do neoadjuvantnej liečby u 8 000 pacientok s HER-2 pozitívnym, alebo flogoidným karcinómom (2).

Primárny cieľ štúdie bolo dosiahnutie pCR. Kombinovaná liečba priniesla 51 % pCR. V rámci štúdie prebehol aj výskum cirkulujúcich nádorových buniek a časť pacientok sa podrobila PET/CT.

V roku 2010 profesor Gianni predstavil v San Antoniu štúdiu II. fázy NEOSPHERE, ktorá porovnala v neoadjuvancii pertuzumab a trastuzumab v kombinácii s docetaxolom, oproti kombinácii 2 biologických látok bez CHT. Najlepšie výsledky sa dosiahli v kombinácii s trastuzumabom, pertuzumabom a docetaxelom. Aj samotná biologická liečba dosiahla 17 % pCR. Zdá sa, že kombinovaná biologická liečba tzv. duálnou inhibíciou, môže byť významne účinná pre určitú skupinu HER-2 pozitívnych karcinómov prsníka (17).

V budúcnosti pravdepodobne prinesie nádejné výsledky aj kombinácia pertuzumabu a T-DM1. Prehľad klinických štúdií neoadjuvancie je v tabuľke 10.

Neoadjuvantná cieleňá liečba inflamatórneho karcinómu prsníka (IBC)

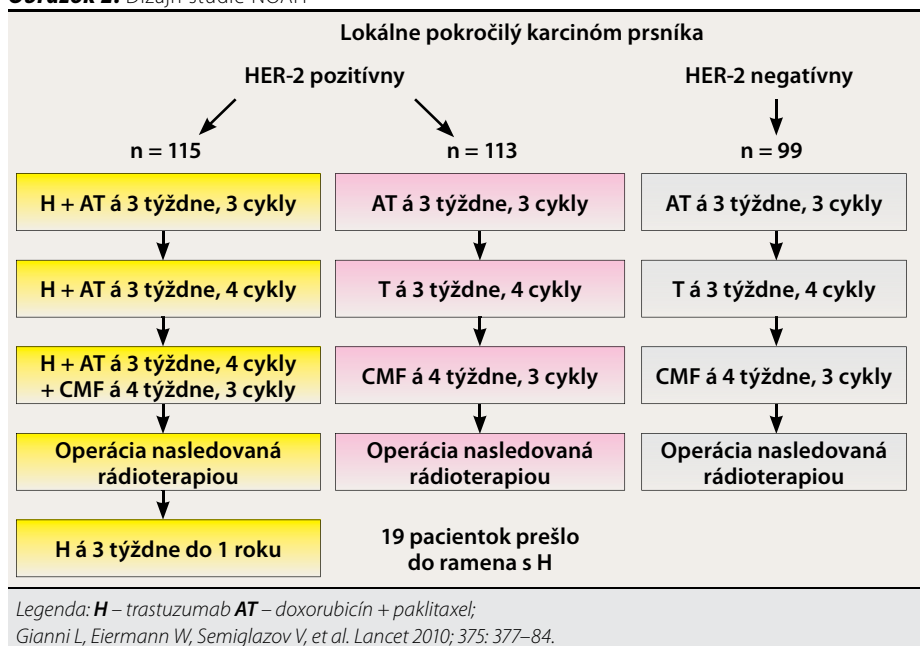
Neoadjuvantná chemoterapia je štandardnou súčasťou liečby aj inflamatórneho karcinómu mliečnej žľazy. Táto najťažšia forma primárne

Tabuľka 10. Prehľad klinických štúdií kombinovanej liečby

Štúdia	Zodp. riešiteľ	Detaily	Pac.
Neo-ALTTO/EGF106903		L vs. L + T vs. T; + týž. paklitaxel, týž. 7–18., fáza III	450
NSABP B-41R		L vs. L + T vs. T; + týž. paklitaxel, fáza III	522
GeparQuinto	von Minckwitz	L vs. T + EC → docetaxel + kapecitabín, fáza III	2 547
EGF102580	Cristofanilli	2 týž. L → 12 týž. L + paklitaxel, fáza II	49
Cherlob/LAP106988	Conte	L vs. L + T vs. T; + týž. paklitaxel → FEC, fáza IIB	120
LapaTax/EORTC 10054 LAP 105592	Bonnefoi	L + docetaxel, fáza I	10

Legenda: L – lapatinib, T – trastuzumab, EC – epirubicín, cyklofosfamid, FEC – 5-fluorouracil, epirubicín, cyklofosfamid

Obrázok 2. Dizajn štúdie NOAH



inoperabilného karcinómu prsníka s rýchlou disemináciou a absolútnym zlyhaním lokoregionálnej liečby je jedným z najväčších terapeutických problémov. Zavedenie multimodálnej liečby s úvodnou indukčnou neoadjuvantnou chemoterapiou zvýšilo medián prežívania viac ako dvojnásobne (5).

Nádejnou sa zdá byť u týchto nádorov identifikácia nových génov (33).

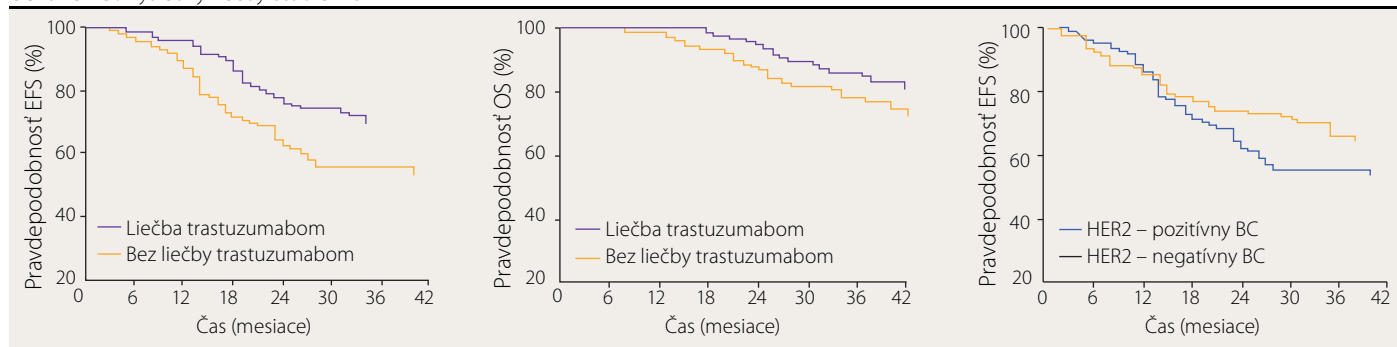
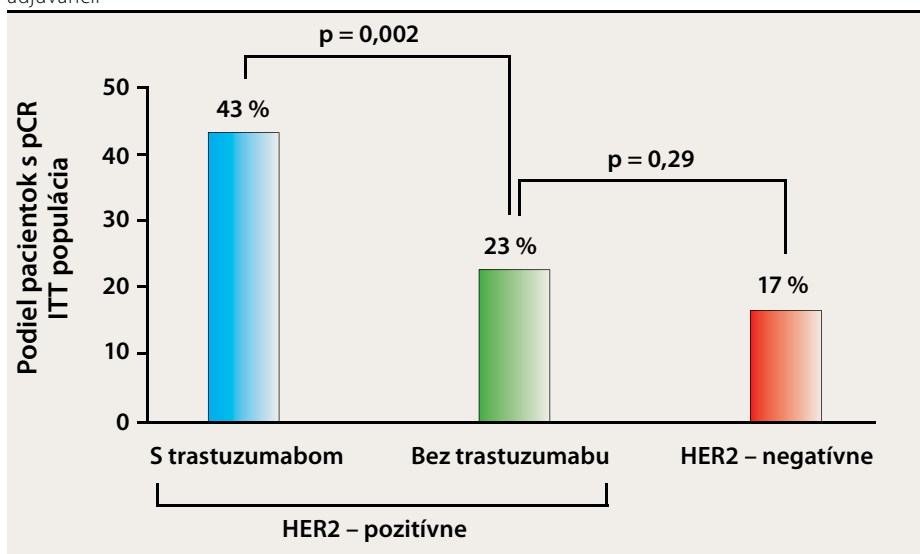
Ukázalo sa, že inflamatórny karcinóm má špecifický znak fenotypu. Dnes je známy rozdiel medzi flogoidnou bunkovou líniou SUM 149 a normálnou marmárnou epiteliálnou líniou (HME). Zo 17 FISH identifikovaných transkripcií len sedem sa našlo aj u IBC a len dva gény sú signifikantne rozdielne. Sú to RhoC GTP – oncogene (RAS family), ktorý má úlohu pri invázii a angiogenéze (90 % u flogoidov vs. 38 %) a WISP 3 gene (insulin like growth factor) neprítomný u 80 % flogoidov vs. 21 %, ktorý má úlohu pri nádorovej progresii. Tieto nedávno odhalené údaje ukazujú možnosť dôležitého liečebného cieľa (9, 27).

Najväčšou neoadjuvantnou štúdiou u HER-2 pozitívneho karcinómu prsníka je štúdia NOAH s viac ako 300 (334) zaradenými pacientkami.

Ide o porovnávaciu štúdiu HER-2 pozitívnych a HER-2 negatívnych pacientok s aplikáciou trastuzumabu s antracyklín-taxánovým režimom, oproti režimu bez trastuzumabu. Primárnym cieľom bolo určenie prežívania bez udalosti. Sekundárnym cieľom bolo sledovanie celkovej miery odpovede, miery patologickej kompletnej remisie, bezpečnosti a tolerancie (14, 15, 16). Dizajn štúdie je uvedený na obrázku 2.

Štúdia bola veľmi dobre balansovaná v jednotlivých ramenách. V ramene HER-2 negatívnych pacientok však bolo menej inflamatórných karcinómov.

Plánovaný počet cyklov absolvovalo 91 % pacientok. Liečba trastuzumabom bola predčasne ukončená u 7 % chorých. V štúdii NOAH bolo zaradených približne 30 % inflamatórných karcinómov prsníka. V ramene s aplikáciou trastuzumabu sa potvrdila signifikantne o 100 % lepšia liečebná odpoveď. V skupine s inflamatórnym karcinómom to bol rozdiel až o 200%. U pacientok HER-2 pozitívnych viedla liečba trastuzumabom k 41 % zníženiu rizika rekurenacie, progresie či úmrtia. Výsledky liečby v štúdii NOAH sú uvedené na obrázku 3.

Obrázok 3. Výsledky liečby štúdie NOAH**Obrázok 4.** Štúdia NOAH – porovnanie pCR pri liečbe s trastuzumabom a bez trastuzumabu v neoadjuvancii

Liečba prebehla pri akceptovateľnom bezpečnostnom profile, vrátane kardiálneho. Liečba trastuzumabom bola dobre tolerovaná pri nízkych kumulatívnych dávkach antracyklínu. V priebežnej analýze sa nevyskytla žiadna symptomatická kardiálna odpoveď. U HER-2 pozitívneho IBC viedlo pridanie trastuzumabu k trojnásobnému zvýšeniu patologických kompletných remisii. Porovnanie pCR pri liečbe s trastuzumabom a bez trastuzumabu dokumentuje obrázok 4.

Prínos trastuzumabu bol jednoznačný vo všetkých predšpecifikovaných skupinách pacientov. NOAH režim poskytol najvyššiu zdokumentovanú mieru patologických kompletných remisii u HER-2 pozitívneho inflamatórneho karcinómu prsníka (14, 15, 16, 35).

Trastuzumab s chemoterapiou je dnes štandardnou liečebnou možnosťou u HER-2 pozitívnych lokálne pokročilých karcinómov prsníka v neoadjuvancii. Bohužiaľ, na Slovensku zatiaľ nie je kategorizovaná možnosť aplikácie trastuzumabu neoadjuvantne, ale pevne veríme, že sa v krátkom čase tak stane.

Aj keď sa multimodálnou liečbou a zaraďením nových látok do liečebných protokolov

LABC, IBC a HER-2 pozitívnych karcinómov posunula latka odpovedí a prežívania, doterajšie výsledky nie sú uspokojivé, a preto je potrebné hľadať nové liečebné stratégie.

Úlohy ďalšieho výskumu si vyžadujú klinické skúšania určujúce úlohu cytostatík a biologických látok s prihliadnutím na ich rôznu kombináciu, dávkovú intenzitu a sekvenciu. Dôležitým problémom je tiež identifikácia mechanizmov ovplyvňujúcich angiogézu, apoptózu, čím sa otvoria možnosti selektívnejšej a úspešnejšej liečebnej stratégie.

Literatúra

1. Alvarez RH, Valero V, Hortobagyi GN. Emerging targeted therapies for breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3366–3379.
2. Baselga J, Bardbury I, Eidman H, et al. First results of the NCoALTTO trial (BIG 01-06/EGF 106903) A Phase III randomized, open label neoadjuvant study of lapatinib, trastuzumab, and their combination plus paclitaxel in women with HER2-positive primary breast cancer. Program and abstracts of the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. December 8–12, 2010, San Antonio, Texas. Abstract S 3–3.
3. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2019–2027.

4. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998; 16: 93–100.
5. Buzdar AU, Singletary SE, Booser DJ, et al. Combined modality treatment of stage III and inflammatory breast cancer. M.D. Anderson Cancer Center experience. *Surg Oncol Clin NAm* 1995; 41715–41734.
6. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2 positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3676–3685.
7. Colleoni M, Viale G, Goldhirsch A. Lessons on responsiveness to adjuvant systemic therapies learned from the neoadjuvant setting. *Breast* 2009; 18 (Suppl 3): S 137–140.
8. Costa RB, Kurra G, Greenberg I, et al. Efficacy and cardiac safety of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy regimens for HER 2 positive early breast cancer. *Annals of Oncology* 2010; Vol 21, No 11: pp2153–2160.
9. Ellis GK, Barlow WE, Russell CA, et al. SWOG 0012, a randomized phase III comparison of standard doxorubicin (A) and cyclophosphamide (C) followed by weekly paclitaxel (T) versus weekly doxorubicin and daily oral cyclophosphamide plus G-CSF (G) followed by weekly paclitaxel as neoadjuvant therapy for inflammatory or locally advanced breast cancer (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24: 12 s.
10. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1380–1388.
11. Eltahir A, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Treatment of large and locally advanced breast cancers using neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 1998; 175: 127–132.
12. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672–2685.
13. Gallet JC, Ford HT, Gray R, et al. Estrogen-receptor-directed neoadjuvant therapy for breast cancer: results of a randomized trial using formestane and methotrexate, mitoxantrone and mitomycin C (MMM) chemotherapy. *Ann Oncol* 2001; 12: 685–914.
14. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, 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 parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375: 377–384.
15. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant trastuzumab in patients with HER2 positive locally advanced breast cancer: primary efficacy analysis of the NOAH trial. *SABCS* 2008; Abstract 31.
16. Gianni L, Semiglazov V, Manikhas GM, et al. Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): Antitumor and safety analysis (abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25: 10 s.
17. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Neoadjuvant pertuzumab (P) and trastuzumab (H): Antitumor and safety analysis of a randomized phase 2 study (NeoSphere) Program

and abstracts of the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. December 8–12, 2010; San Antonio, Texas Abstract S 3–3.

18. Gralow JP. Preoperative therapy in invasive breast cancer reviewing the state of the science and exploring new research directions. *J Clin Oncol* 2008; 26: 696–697.

19. Grell P, Svoboda M, Fabian P, et al. Clinical aspects of trastuzumab treatment in breast cancer. *Klin Onkol* 2009; 22: 3–10.

20. Guarneri V, Broglio K, Kau SW, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1037–1044.

21. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9304–9311.

22. Herrada J, Lyer RB, Atkinson EN, et al. Relative value of physical examination, mammography, and breast sonography in evaluating the size of the primary tumor and regional lymph node metastases in women receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 1565–1569.

23. Heys SD, Sarkar T, Hutcheon AW. Primary docetaxel chemotherapy in patients with breast cancer: impact on response and survival. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90: 169–185.

24. Chang HR. Trastuzumab-based neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2010; 116: 285–267.

25. Iwata H. Neo(adjuvant) trastuzumab treatment: current perspectives. *Breast Cancer* 2009; 16: 288–294.

26. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tu-

mor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 460–469.

27. Levine PH, Steinhorn SC, Ries LG, et al. Inflammatory breast cancer: the experience of the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74: 291–297.

28. Makris A, Powled TJ, Ashley SE, et al. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol* 1998; 9: 1179–1184.

29. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 188–194.

30. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol* 1999; 10: 47–52.

31. Shenkier T, Weir L, Levine M, et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ* 2004; 170: 983–994.

32. Schwartz GF, Hortobagyi GN. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26–28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2004; 100: 2512–2532.

33. Sinclair S, Swain SM. Primary systemic chemotherapy for inflammatory breast cancer. *Cancer* 2010; 116 (II Suppl): 2821–2828.

34. Thomas E, Holmes FA, Smith TL, et al. The use of alternate, non-cross-resistant adjuvant chemotherapy on the basis of pathologic response to a neoadjuvant doxorubicin-based regimen in women with operable breast cancer: long-term results from a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2294–2302.

35. Tesařová P. Současný pohled na neoadjuvantní léčbu karcinomu prsu. *Farmakoterapia* 2011 1(1): 82–91.

36. Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2024–2031.

37. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4224–4237.

38. von Minckwitz G, Costa SD, Raab G, et al. Dose-dense doxorubicin, docetaxel, and granulocyte colony-stimulating factor support with or without tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable carcinoma of the breast: a randomized, controlled, open phase IIb study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3506–3515.

39. von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, et al. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized Gepar Trio study *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 552–562.

Převzato z Onkológia 2012; 7(1) 24–29.

**doc. MUDr. Mária Wagnerová,
CSc.**

*Klinika rádioterapie
a onkológie VOÚ, a. s.
Rastislavova 43, 041 91 Košice
wagnerova@vou.sk*
