

Neoadjuvantní léčba časného karcinomu prsu

Vlastimila Čmejlová

Onkologické oddělení FN Motol Praha

Neoadjuvantní léčba časného a lokálně pokročilého karcinomu prsu je nedílnou součástí moderní protinádorové léčby. Její přínos je z hlediska délky přežití bez onemocnění a celkového přežití srovnatelný s adjuvantní léčbou. Cílem neoadjuvantní léčby je dosažení operability pokročilého onemocnění, downstaging, zjištění biologických vlastností nádoru včetně prognostických informací, snížení radikality operačního výkonu a získání času ke stanovení genetických testů (BRCA 1,2). V posledních letech ji lze s výhodou podat i u rizikových pacientek s časnějším stadiem onemocnění ve snaze dosáhnout patologické kompletní remise, která je zvláště u triple negativního a HER2 pozitivního nádoru významným prognostickým faktorem rizika rekurence choroby. Standardem je podání chemoterapeutických režimů na bázi antracyklinů, taxanů, u HER2 pozitivních karcinomů cílená léčba, včetně hormonální terapie.

Klíčová slova: karcinom prsu, neoadjuvantní léčba, patologická kompletní remise, prognóza.

Neoadjuvant treatment of early breast cancer

Neoadjuvant treatment of early and locally advanced cancer is considered to be an integral part of modern anticancer treatment. Its advantage is comparable to adjuvant treatment in terms of disease-free survival and survival. Try neoadjuvant treatment with operatively advanced disease, downstaging, find the biological properties of the tumor including prognostic information, reduce the radicality of the operation and wait for the determination of genetic tests (BRCA 1.2). In recent years it has been possible to administer high-risk patients with an early stage of the disease in an effort to give pathological complete remissions, which in particular in triple negative and HER2 positive tumors may be a prognostic factor in the risk of disease recurrence. By default, administration of chemotherapeutic regimens for the composition of anthracyclines, taxanes, and HER2-positive cancers is targeted therapy, including hormonal therapy.

Key words: breast cancer, neoadjuvant treatment, pathological complete remission, prognosis.

Úvod

Karcinom prsu je morfologicky a geneticky velmi heterogenní onemocnění a přístup k léčbě by měl být přísně individuální. Neoadjuvantní terapie časného a lokálně pokročilého karcinomu prsu si klade za cíl jednak umožnit operabilitu pokročilého onemocnění, snížit počet radikálních operačních řešení a ověřit účinnost takto podávané systémové léčby. Podle randomizovaných studií má neoadjuvantní systémová léčba přínos z hlediska délky přežití bez choroby (EFS) a celkového přežití (OS) srovnatelný s adjuvantní léčbou (NSABP B18) (1). Nejlepším výsledkem neoadjuvantní léčby je dosažení patologické

kompletní remise (pCR), tedy nepřítomnosti invazivního nádoru v histologickém vyšetření operovaného prsu včetně lymfatických uzlin. Reziduální choroba po ukončení neoadjuvantní léčby je zvláště u triple negativního a HER2 pozitivního nádoru významným prognostickým faktorem rizika rekurence onemocnění. Podání neoadjuvantní léčby je výhodné u pacientek s infiltrací uzlin, kdy je při operačním výkonu vyšetřena sentinelová lymfatická uzlina (SNL) a nevyžaduje vždy provedení exenterace axily, která je spojená s vyšším rizikem výskytu lymfedému. Neoadjuvantní léčba je též zvažována u pacientek s karcinomem prsu vzniklým v tě-

hotenství, kdy nemocné nemohou být v první době operovány. Všechny pacientky by měly být před zahájením léčby posouzeny multidisciplinárním týmem, aby se maximalizoval přínos léčby a rizika zvoleného léčebného postupu byla co nejnižší.

Obecně nižších odpovědí na neoadjuvantní terapii dosahujeme u lobulárních, mucinózních, metaplastických a apokrinálních karcinomů, dále pak u nemocných s vysoce pozitivními hormonálními receptory, nízkou proliferační aktivitou a HER2 negativitou. Hormonální neoadjuvantní léčbu podáváme pacientkám s kontraindikací k chemoterapii, v celkově špatném biologickém

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Vlastimila Čmejlová, v.cmejlova@seznam.cz

Onkologické oddělení FN Motol, V Úvalu 84, 190 00 Praha

Cit. zkr: Onkologie 2019; 13(6): 266–272

Článek přijat redakcí: 22. 8. 2019

Článek přijat k publikaci: 10. 10. 2019

kém stavu, nebo těm, které chemoterapii odmítnou. Cílem této léčby je dosažení kontroly onemocnění, popřípadě operability nádoru. Standardním postupem po kompletním chirurgickém odstranění nádorového residua po neoadjuvantní léčbě je pooperační radioterapie a adjuvantní hormonální nebo cílená léčba podle rozsahu onemocnění a biologického profilu nádoru.

Indikace neoadjuvantní systémové léčby

Na základě aktuálních NCCN a ESMO guidelines 2019 pro karcinom prsu bychom měli k neoadjuvantní léčbě přistoupit u nemocných po bioptické verifikaci karcinomu, kde není nález lokálně operabilní – v klinickém stadiu IIIA–IIIC nebo tam, kde lze dosáhnout prs šetřícího výkonu ve stadiích IIA–IIB. Dále je nutné zvážit neoadjuvantní léčbu také u HER2 pozitivních karcinomů a triple negativních nádorů velikosti nad 2 cm, kde je vysoká pravděpodobnost odpovědi na léčbu s dosažením patologické kompletní remise, která je spojena s lepšími výsledky přežití bez choroby a celkového přežití (2, 3).

Patologická kompletní remise (pCR) znamená nepřítomnost buněk invazivního karcinomu jak v prsu, tak v lymfatických uzlinách. Klinická kompletní regrese (cCR) nemusí vždy korelovat s pCR a téměř jedna třetina nemocných s cCR má zjištěna patologická residua při chirurgickém výkonu. Přítomnost nebo absence DCIS po předoperační léčbě nemá vliv na dlouhodobý interval bez choroby ani celkovou dobu přežití. Naopak přítomnost jakýchkoliv residuí nádoru v lymfatických uzlinách je spojena s horší prognózou. Patologická kompletní remise (ypT0/is ypN0) po neoadjuvantní léčbě má zásadní prognostický význam. Nejvíce z této léčby profitují nemocné s rychle rostoucími nádory, s vysokou proliferací, triple negativní tumory a HER2 pozitivní karcinomy s negativními hormonálními receptory, které podle některých studií dosahují pCR ve 45 až 60 %. Pacientky s nádorem luminal A a luminal B HER2 negativní s pozitivními hormonálními receptory dosahují nižší procento patologických kompletních remisí, pouze kolem 10 %, pacientky s nádorem luminal B HER2 pozitivní 10–25 %. Velká retrospektivní analýza studií s 1 731 nemocnými léčenými neoadjuvantní chemoterapií jasně prokázala nižší počet dosažení pCR

u nemocných hormonálně dependentních (8 % vs. 24 %). Stupeň objektivní léčebné odpovědi stanovujeme v průběhu a bezprostředně po ukončení neoadjuvantní léčby pomocí klinického vyšetření a zobrazovacími metodami. Takto lze tedy in vivo posoudit senzitivitu podané léčby (4).

Progrese onemocnění v průběhu neoadjuvantní léčby není častá a dosahuje podle různých autorů asi 3–5 % případů. Potom je nutné provést předčasně radikální operační výkon – mastektomii s axilární disekcí, v krajních případech je nutné operační výkon úplně vynechat a změnit léčebný režim na jiný, či dokonce paliativní při zjištění nádorového rozsevu (5).

Před zahájením neoadjuvantní terapie je vždy nezbytné provést bioptické vyšetření nádoru, stanovit jaderný grade, růstovou aktivitu, úroveň exprese hormonálních receptorů a overexpresi HER2. Zobrazovacími metodami (mamografie, ultrazvuk, popřípadě magnetická rezonance) stanovíme velikost nádoru, stav regionálních lymfatických uzlin a dále je též nutno vyloučit generalizaci onemocnění do vzdálených orgánů. Vlastní léčbu zahajujeme ihned po dokončení vstupního stagingu, ideálně během 2–4 týdnů. V době zahájení léčby je vhodné též označit nádor pomocí klipu, což umožní zacílit lokoregionální léčbu na oblast původního nádoru. Kromě biopsie vlastního nádoru v prsu lze též biopticky ověřit případné suspektní postižení regionálních lymfatických uzlin, což usnadňuje rozhodování o operačním zákroku v axile v závislosti na efektu neoadjuvantní léčby. Odběr sentinelové uzliny před neoadjuvantní systémovou léčbou se v současné době spíše nedoporučuje (6).

Neoadjuvantní chemoterapie

Primární systémová léčba byla poprvé použita v sedmdesátých letech minulého století v léčbě lokálně pokročilých inoperabilních nádorů. Správně indikovaná neoadjuvantní chemoterapie u lokálně pokročilých karcinomů prsu může dosáhnout operability a vyššího počtu prs šetřících výkonů včetně patologické kompletní odpovědi, kde lze očekávat nejlepší prognostické výsledky pro pacienta. Ovšem ve srovnání s adjuvantní léčbou neoadjuvantní terapie nezlepšuje celkové přežití ani nezvyšuje dobu do progrese onemocnění (NSABP B-18). Obsáhla metaanalýza z roku 2007, která hodnotila výsledky neoadjuvantní léčby ve 14 studiích u 5,5 tisíce

pacientek tento fakt potvrdila. Neoadjuvance prokázala stejné OS a DFS a pacientky, které dosáhly pCR měly lepší OS i DFS než ty, u kterých pCR nedosaženo nebylo (7). Snížilo se sice riziko mastektomií, ale zvýšil se počet lokoregionálních recidiv.

Systémová chemoterapie prodělala několik významných vývojových stupňů, od ne-antracyklinového režimu CMF, přes antracyklinové režimy (AC, EC, FAC, FEC ...) až k taxanovým preparátům (paklitaxel, docetaxel) v různých kombinacích a dávkách spolu s platinovými deriváty či cílenými léky (trastuzumab, pertuzumab). Předmětem klinických studií bylo také použití jiných chemoterapeutik (kapecitabin, gemcitabin), cílených léků trastuzumab – emtansinu TDM-1, bevacizumabu nebo PARP inhibitorů. Volba chemoterapeutického režimu závisí na typu daného karcinomu prsu a chemoterapeutické režimy, které používáme v této indikaci, jsou v současnosti založeny na antracyklinech a taxanech – kombinace AC, EC, FAC, FEC, TAC, AC-T nebo AC-D. Nejčastěji je užíván režim 4xAC/4xD či 4x AC/12x weekly paklitaxel, který je v současnosti zároveň považován dle mezinárodních guidelines za standardní (2, 3). Randomizované studie fáze III v současnosti neprokázaly výhodu 5-fluorouracilu přidávaného k antracyklinovému režimům, který zvyšuje toxicitu léčby, a proto je podle nejnovějších guidelines v kombinaci s antracykliny spíše nedoporučován (2). U nemocných s kontraindikací antracyklinů je možné použít režim neantracyklinový. Na základě výsledků klinických studií se jeví kombinace antracyklin + cyklofosamid následovaný taxanem jako nejúčinnější (NSABP B27), pro jiná cytostatika či alternativní kombinace cytostatik nejsou dostatečná data podložená studiovými výsledky (8). Ani individuálně upravené sekvenční léčby na základě úrovně klinické odpovědi (GeparTrio) nelze považovat za standardní (9). V případě pozitivní odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii by měla být podána chemoterapie kompletně k dosažení maximálního klinického efektu, a poté je indikován operační výkon. Pro rozdělení léčby na neoadjuvantní a adjuvantní nemáme dostatek informací z klinických studií. Během léčby by měly být pacientky pečlivě sledovány pro případné včasné zachycení progrese onemocnění bez odpovědi na léčbu. Změna léčebného režimu respektive léčebné strategie je poté nezbytná.

U triple negativních karcinomů s vysokou proliferační aktivitou bylo v klinických studiích testováno přidání platinových derivátů k neoadjuvantní chemoterapii a bylo pozorováno vysoké procento pCR, ale jejich podávání dosud není standardním postupem (CALGB 40603, GeparQuinto-GBG 44, GeparSixto) (10, 11). U pacientek s triple negativním karcinomem prsu a zároveň se známou BRCA 1/2 pozitivitou je naopak třeba zařazení karbo – nebo cisplatiny do léčebného schématu pro vysokou chemosenzitivitu zvážit a vhodnost podání individuálně posoudit. Ve studii GeparQuinto byl zkoušeným preparátem mimo jiné v neoadjuvantní léčbě triple negativních nemocných i bevacizumab s 39 % pCR proti 28 % u pacientek v rameni s chemoterapií, ale jeho použití je zatím určeno pouze do klinických studií (12).

Cílená neoadjuvantní léčba – u nemocných s HER2 pozitivitou

Cílená léčba podaná pacientkám s HER2 pozitivním karcinomem je spojena s vysokou pravděpodobností dosažení pCR, což může u těchto nemocných významně ovlivnit prognózu. Standardním neoadjuvantním režimem v současnosti je u HER2 pozitivních karcinomů prsu režim 4xAC (antracyklin + cyklofosamid) následovaný režimem 4xD (docetaxel) nebo 12xP (paklitaxel) + trastuzumab, který je podáván po operaci dále adjuvantně s/bez hormonální léčby maximálně celkem po dobu 1 roku.

Přínos přidání trastuzumabu k neoadjuvantním chemoterapeutickým režimům byl potvrzen v řadě klinických studií (NOAH, GeparQuattro, TECHNO), kdy došlo k signifikantnímu zvýšení počtu patologických kompletních remisí a zlepšení EFS i OS. Na základě studie NOAH se stal trastuzumab standardní součástí neoadjuvantní léčby pacientek s HER2 pozitivním karcinomem prsu. Chemoterapie samotná zde byla srovnávána s chemoterapií v kombinaci s trastuzumabem. V roce 2014 byly publikovány výsledky této studie po mediánu sledování 5,4 roku, kdy přidání trastuzumabu k chemoterapii vedlo jednak k vyššímu počtu navozených pCR (38 vs. 19 %) a též došlo ke zvýšení doby do progresu onemocnění (EFS – 58 vs. 43 %). (13) Studie GeparQuattro ověřovala účinnost kapecitabinu v neoadjuvanci a chemoterapie (EC, docetaxel a kapecitabin) byla

u HER2 pozitivních karcinomů prsu kombinována s trastuzumabem. Celkové procento pCR bylo zaznamenáno u 41,4 % HER2 pozitivních nemocných a 17,8 % pacientek s HER2 negativním onemocněním (14). Potvrzení významu dosažení pCR doložila i studie TECHNO, kde byly pacientky léčeny chemoterapií EC s následným podáním paklitaxelu s trastuzumabem a dosahovaly pCR v 39 % a zároveň měly lepší EFS i OS než pacienti s nádorovým reziduem (15). Studie HannaH porovnávala efekt subkutánního a intravenózního trastuzumabu u pacientek HER2 pozitivních v neoadjuvantním režimu (docetaxel, FEC, trastuzumab) a v obou ramenech byl zaznamenán stejný počet pCR (16).

Duální cílená léčba trastuzumab + pertuzumab v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvanci dosáhla dalšího zvýšení počtu patologických kompletních remisí spolu se zlepšením EFS a OS (Neosphere, TRYPHAENA, BERENICE). Počty pCR v těchto dosahovaly až 50–80 % u hormonálně negativních karcinomů. Subanalýzy podskupin těchto studií potvrdily vyšší frekvenci pCR u pacientek s HR negativními karcinomy než u pacientek s HR pozitivními. Pravděpodobnost dosažení pCR je nepřímo spojena s úrovní exprese estrogenových receptorů u HER2 pozitivních nádorů. Tato kombinace by měla být zvážena u vysoce rizikových nemocných s N+ chorobou a negativními hormonálními receptory.

Ve studii Neosphere byly pacientky ve 4 ramenech kombinacemi trastuzumab + docetaxel, trastuzumab + pertuzumab + docetaxel, pertuzumab + docetaxel a trastuzumab + pertuzumab. Nejvyššího procenta dosažených pCR – 45,8 % bylo dosaženo v rameni pacientek léčených trojkombinací trastuzumab + pertuzumab + docetaxel. Celkově byla frekvence pCR vyšší u pacientek s HR negativních než u pacientek s HR pozitivních bez ohledu na použitý neoadjuvantní režim a u pacientek HR negativních i samotná anti-HER2 léčba pertuzumabem a trastuzumabem bez chemoterapie navodila poměrně vysoké procento pCR. Proto lze konstatovat, že určitou podskupinu nemocných můžeme poměrně úspěšně léčit i bez chemoterapie podáním kombinace pertuzumab + trastuzumab (17). Studie TRYPHAENA přinesla porovnání běžných kombinací chemoterapie v neoadjuvanci (FEC, docetaxel, pertuzumab + trastuzumab) s karboplatinou. Procento pCR bylo ve všech ramenech velmi podobné 45,3 až 66,2 % a opět se potvrdil větší přínos neo-

adjuvantní léčby HR negativních karcinomů (18). Studie BERENICE primárně sledovala kardiotoxicitu pertuzumabu a trastuzumabu a počty pCR byly v léčených ramenech srovnatelné a dosahovaly 60–62 %, nejvyšších hodnot pCR dosahovala podskupina pacientek s HER2-enriched karcinomem – 75 % (19). Dalším testovaným preparátem v neoadjuvanci byl lapatinib (studie NeoALLTO, GeparQuinto, NSABP B-41, CALGB 40601), který se v monoterapii s chemoterapií ukázal jako méně účinný, i když v kombinaci s trastuzumabem se jeho výsledky zlepšily. Analýza podskupin pacientek podle HR positivity či negativity znovu potvrdila lepší odpovědi na neoadjuvantní léčbu u HR negativních nemocných (20). Ve studii TBCRC 006 byl v neoadjuvanci u pacientek HER2 pozitivních použit lapatinib s trastuzumabem a u HR pozitivních karcinomů též hormonální terapie letrozol bez chemoterapie. 27 % nemocných dosáhlo patologické kompletní odpovědi a ve skupině nemocných s HR – nádory došlo k dosažení pCR v 36 % vs. 21 % u HR + pacientů (21). Biologická léčba kombinovaná pouze s hormonální terapií u HER2 pozitivních HR+ pacientů je dobře tolerována, je výhodná u starších nemocných se závažnými komorbiditami, ale nelze ji považovat za standardní postup.

V rámci hledání nových léčebných možností bylo testováno i zařazení antiangiogenní léčby do neoadjuvantní terapie. Ve studii GeparQuattro byl podáván bevacizumab a pacientky HR negativní měly signifikantně vyšší procento pCR než pacientky HR pozitivní (11). V neoadjuvanci byl testován také trastuzumab emtansin (T-DM1). Do studie ADAPT byly zařazeny pacientky s HER2+ HR+ karcinomem indikovány k neoadjuvantní terapii TDM1, TDM1 s hormonoterapií a nebo trastuzumabem s hormonoterapií. Procento pCR bylo po pěti letech nejvyšší v rameni TDM1 (41,0 % vs. 41,5 % vs. 15,1 %). Přidání hormonoterapie již nezvyšovalo počet dosažených pCR (22). Ve studii KRISTINE a TRIO-021 byl v neoadjuvanci posuzován pertuzumab s TDM1 a chemoterapií, docetaxel + karboplatina s trastuzumabem. Ačkoliv bylo procento pCR v rameni s trastuzumabem a docetaxelem poměrně vysoké – 44,4 %, v rameni s chemoterapií bylo procento ještě vyšší – 55,7 % (23).

Hormonální terapie

Neoadjuvantní hormonální terapii podáváme nejčastěji postmenopauzálním paci-

entkám, kde lze očekávat odpověď na hormonální léčbu (nádory s vysoce pozitivními hormonálními receptory, nízkou proliferací aktivitou) s kontraindikací chemoterapie nebo nemocným ve špatném biologickém stavu. Cílem je minimalizace toxicity u nemocných, u kterých nepředpokládáme dostatečnou léčebnou odpověď na chemoterapii. Pro příznivý profil nežádoucích účinků je tato léčba vhodná pro starší nemocné a nemocné s intolerancí chemoterapie. Nedosažení pCR v případě neoadjuvantní hormonální terapie ale nelze v tomto případě interpretovat jako rezistenci k hormonální léčbě.

Premenopauzální pacientky s pozitivními hormonálními receptory by neměly být předoperačně léčeny rutině hormonální terapií a ty, které odmítnou chemoterapii, jsou indikovány spíše k operačnímu řešení, pokud je to technicky možné.

Data z klinických studií prokázala větší efektivitu inhibitorů aromatáz než tamoxifenu a lze použít kterýkoli inhibitor (anastrozol, letrozol či exemestan) dle studie Z1031 se stejnou účinností. Nástup účinku léčby je pomalejší než u chemoterapie a délka podávání neoadjuvantní hormonální léčby jsou minimálně 3 měsíce, ideálně pak 4 až 8 měsíců podle stupně klinické odpovědi (24). Předoperační endokrinní prognostický index (PEPI) byl vyvinut k odhadu rizika relapsů a míry přežití po neoadjuvantní hormonální léčbě a byl odvozen z nádorových charakteristik po operačním výkonu – velikost nádorového residua, uzlinové postižení, index proliferace Ki67 a stav estrogenového receptoru. Byly identifikovány tři skupiny rizika (rizikové skóre 0, 1–3 a ≥ 4) Pacientkám s nízkým rizikem relapsu pak nemusí být podávána adjuvantní chemoterapie (25).

Randomizovaná studie posuzovala u postmenopauzálních žen s hormonálně dependentním karcinomem prsu efekt neoadjuvantní chemoterapie (doxorubicin + paklitaxel) versus neoadjuvantní hormonální léčba inhibitorem aromatázy (anastrozol nebo exemestan) podávané 3 měsíce před plánovaným chirurgickým výkonem. Objektivní odpověď byla zaznamenána shodně v obou ramenech studie a nebyly popsány ani rozdíly v četnosti lokálních recidiv, takže studie potvrdila hormonální léčbu jako možnou alternativu k chemoterapii u hormonálně dependentního onemocnění.

Chirurgický zákrok po neoadjuvantní chemoterapii

Během neoadjuvantní léčby by měly být pacientky sledovány jak klinicky, tak zobrazovacími metodami k posouzení odpovědi na léčbu. Frekvence kontrol není přesně stanovena, ale klinické vyšetření by mělo být prováděno pravidelně v průběhu chemoterapie, ideálně před každým cyklem, sonografické vyšetření cca v polovině plánované léčby a nejpozději při ukončení léčby před chirurgickým zákrokem. Pokud pacientky vstupně absolvovaly i MRI prsů, je užitečné toto vyšetření provést před operačním výkonem k posouzení reziduální choroby. Klinické vyšetření a zobrazovací metody nepochybně korelují s následným histopatologickým vyšetřením chirurgického preparátu. Rebiopsie tumoru proto po skončení neoadjuvantní terapie není standardně doporučována. Operační výkon indikujeme co nejdříve po odeznění vedlejších účinků léčby. Po ukončení neoadjuvantní terapie by měl být definitivně stanoven rozsah operačního výkonu na základě zhodnocení léčebné odpovědi a rozhodnutí multidisciplinárního týmu (onkolog, radiolog, chirurg, radioterapeut).

Operační léčba karcinomu prsu je v poslední době provázena trendem snížení radikality zákroků k maximálnímu snížení výskytu pooperačních komplikací. Vždy je však nutné zachovat adekvátní onkologickou bezpečnost. Na základě konsensu St. Gallen Breast Cancer Conference 2017 je možné chirurgické odstranění reziduálního tumoru v jeho velikosti po ukončení neoadjuvantní léčby, nikoli tedy v jeho původní velikosti před jejím zahájením. Jedinou výjimkou je reziduální multicentrické postižení, kde je nutno rozšířit resekci až k hranicím původního nádoru. Mastektomie je po neoadjuvantní chemoterapii indikována na základě diskuse s pacientkou podle rozsahu choroby po léčbě, s malou klinickou odpovědí na léčbu, inflamatorních karcinomů, BRCA pozitivních pacientek spolu s druhostranným profylaktickým výkonem a dle vlastního rozhodnutí pacientky. Dosažení prs šetřícího výkonu však zůstává stále jedním z nejvýznamnějších cílů neoadjuvantní léčby.

Význam neoadjuvantní terapie je z hlediska chirurgie axily nesporný, ale situace ohledně úpravy axilárního stagingu je zvláště v případě klinicky prokázané infiltrace axilárních uzlin (cN1) složitější. Existuje několik velkých klinických

studií, které se problematikou rozsahu chirurgického výkonu v axile zabývalo, ať předoperačně nebo po neoadjuvantní léčbě – Z0011, AMAROS, Z 1071, SENTINA (26, 27, 28). Chirurgické řešení axilárních uzlin závisí na negativitě či pozitivitě uzlin před zahájením neoadjuvantní léčby, které byly diagnostikovány klinicky palpačně, ultrazvukově či punkcí tenkou jehlou nebo core cut biopsií, případně vyšetřením sentinelové uzliny (SNL). Ve studiích bylo doloženo, že přestože je provedení biopsie SLN u pacientek s infiltrativními uzlinami po neoadjuvantní léčbě zatíženo vysokou falešnou negativitou, je možné při vhodném předoperačním značení falešnou negativitu detekce infiltrativních uzlin snížit. Při klinicky negativních uzlinách je u pacientek po neoadjuvantní terapii indikována pouze exstirpace sentinelové uzliny. Pacientkám, u kterých byla nalezena mikrometastáza v SNL (0,2–2mm), není exenterace axily též doporučována (IBCSG 23–01). Při makroskopickém postižení 1–2 sentinelových uzlin u nádoru předoperačně T1–T2cN0, prs zachovávajícím operačním výkonu a plánované adjuvantní radioterapii a systémové léčbě, lze též disekci axily vynechat (10letý follow-up studie ACOSOG – Z0011). U pacientek s klinicky i biopsicky verifikovanými pozitivními uzlinami v axile lze akceptovat odebrání 3 a více sentinelových uzlin. Pokud jsou negativní, lze disekci axily vynechat. U 1 nebo 2 pozitivních sentinelových uzlin je vysoké riziko falešné negativity, a pak je nutné disekci provést. Nemocné, které mají klinické nebo ultrazvukové podezření a perzistenci nádoru v uzlinách, jsou indikovány k exenteraci axily. Pokud bylo na začátku onemocnění v axile masivní postižení v rozsahu cN2 nebo cN3 před zahájením neoadjuvance, je nutné po jejím ukončení provést exenteraci axily bez ohledu na odpověď na léčbu v uzlinách. Taktéž v případě malé klinické odpovědi na neoadjuvantní terapii, je disekce axilárních uzlin plně indikována.

V rámci patologického vyšetření není imunohistochemické vyšetření ER, PR a HER2 nezbytně nutné opakovat, pokud bylo provedeno v diagnostické biopsii. Vzácně jsou popisovány změny v hodnotách těchto parametrů v nádoru, ale není zcela jasné, zda jsou způsobeny skutečnou změnou nádorové populace či přímým efektem léčby. Doporučuje se tedy při volbě následné léčby přihlídnout k výsledku biopsie před léčbou.

Adjuvance po neoadjuvantní léčbě

Indikace systémové adjuvantní léčby nad rámec standardů je předmětem klinických studií, jejichž cílem je redukce rizika relapsu onemocnění u pacientek s poléčebnou reziduální chorobou. Systémová adjuvantní léčba standardně zahrnuje u HER2 pozitivních nemocných trastuzumab po dobu jednoho roku. Duální antiHER2 terapie (trastuzumab + pertuzumab) má benefit zejména u pacientek s hormonálně negativním nádorem a/nebo pozitivními lymfatickými uzlinami (AFINITY) (29). U nemocných s hormonálně pozitivním nádorem, pozitivními lymfatickými uzlinami a nádorovým reziduem, které nejsou předléčeny duální blokádou (trastuzumab + pertuzumab) je možné po absolvování roční adjuvance trastuzumabem zvážit podání neratinibu, jehož podání je zatíženo významnými

vedlejšími účinky (ExteNET) (30). HER2 pozitivním pacientkám, které nedosáhly pCR po absolvování neoadjuvantní chemoterapie a trastuzumabem bez pertuzumabu, lze trastuzumab nahradit adjuvantním podáním TDM-1 (trastuzumab emtansine) na základě schválení FDA z května tohoto roku (KATHERINE) (31). Adjuvantní chemoterapie kapecitabinem by měla být zvážena u triple negativních nemocných, které nedosáhly pCR (CREATE-X) (32). Hormonální léčba je indikována adjuvantně všem pacientkám s pozitivními hormonálními receptory, podle výše rizika relapsu přidáváme premenopauzálním pacientkám k hormonální terapii LHRH analoga. Radioterapie po skončení neoadjuvantní léčby je doporučována podle rozsahu operačního výkonu, definitivní velikosti tumoru a stupni postižení axilárních lymfatických uzlin. Otázkou zůstává indikace radioterapie s malým rozsahem uzlinového postižení.

Závěr

Hlavním cílem neoadjuvantní léčby je downstaging nádoru ke zlepšení operability s dosažením příznivého kosmetického efektu a snížení rizika nádorového rozsevu. Mezinárodní guidelines (ESMO, NCCN, St. Gallen) doporučují podat neoadjuvantní léčbu všem pacientkám od klinického stadia II s přesně stanoveným rozsahem onemocnění, nejen s histologicky ověřeným tumorem včetně imunohistochemie a stanovení overexpresu HER2, ale i ověřenými suspektními uzlinami v axile, eventuálně s jejich označením. Součástí léčebného procesu je posouzení jednotlivých případů multidisciplinárním týmem jak před zahájením léčby, tak následně ke zhodnocení efektu terapie a indikace k chirurgickému výkonu včetně další adjuvantní léčby a dispensární péče.

LITERATURA

1. Fischer B 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(7): 2483–2493.
2. Cardoso F. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology*, 2019; 30(8): 1194–1220.
3. National Comprehensive Cancer Network guidelines for treatment of breast cancer. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (12 February 2019, date last accessed).
4. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384(9938): 164–172.
5. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).
6. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2206–2223.
7. Mieog JS, van der Hage J, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD005002.
8. Mamounas EP NSABP Protocol B-27. Preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide followed by preoperative or postoperative docetaxel. *Oncology (Williston Park)*. 1997; 11(6 Suppl 6): 37–40.
9. Huober J, von Minckwitz G, Denkert C, et al. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. *Breast Cancer Res Treat*, 2010; 124: 133.
10. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol*, 2015; 33: 13.
11. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative

- and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(7): 747–756.
12. Untch M, von Minckwitz G, GBG and the AGO-B Study Group. Survival Analysis After Neoadjuvant Chemotherapy With Trastuzumab or Lapatinib in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor2-Positive Breast Cancer in the GeparQuinto (G5) Study (GBG 44). *J Clin Oncol*. 2018; 36(13): 1308–1316.
13. 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 a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375: 377.
14. Von Minckwitz G, Rezaei M, Loibl S, et al. Capecitabine in addition to anthracycline – and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 2015.
15. Untch M et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol*. 2011; 29(25): 3351–3357.
16. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, Pienkowski T, Lichinitser M, Semiglazov V, Melichar B, Jackisch C. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(9): 869–878.
17. Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(1): 25–32.
18. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, Eng-Wong J, Kirk S, Cortés J. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2018; 89: 27–35.

19. Swain SM, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline – and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study *Ann Oncol*. 2018; 29(3): 646–653. Published online 2017 Dec 15. doi: 10.1093/annonc/mdx773
20. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379(9816): 633–640.
21. Chang JCN, et al. TBCRC 006: A multicenter phase II study of neoadjuvant lapatinib and trastuzumab in patients with HER2-overexpressing breast cancer. DOI: 0.1200/jco.2011.29.15_suppl.505 *Journal of Clinical Oncology* 29, no. 15_suppl (May 20 2011) 505–505.
22. Nadia Harbeck, et al. De-Escalation Strategies in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Early Breast Cancer (BC): Final Analysis of the West German Study Group Adjuvant Dynamic Marker-Adjusted Personalized Therapy Trial Optimizing Risk Assessment and Therapy Response Prediction in Early BC HER2 – and Hormone Receptor-Positive Phase II Randomized Trial—Efficacy, Safety, and Predictive Markers for 12 Weeks of Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine With or Without Endocrine Therapy (ET) versus Trastuzumab Plus ET DOI: 10.1200/JCO.2016.71.9815 *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 26 (September 10 2017) 3046–3054.
23. Sara A. Hurvitz. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial.
24. Ellis MJ, et al. ACOSOG Z1031: A randomized phase II trial comparing exemestane, letrozole, and anastrozole in postmenopausal women with clinical stage II/III estrogen receptor-positive breast cancer. DOI: 10.1200/jco.2010.28.18_suppl.lba513 *Journal of Clinical Oncology* 28, no. 18_suppl.
25. 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: 1380–1388. 10.1093/jnci/djn309
26. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival

val among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318(10): 918–926.

27. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14(7): 609–618.

28. SABCS 2018: AMAROS Trial: 10-Year Follow-up of Axillary Radiotherapy or Surgery in Early-Stage Breast Cancer By The ASCO Post.

29. von Minckwitz G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 122–131.

30. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast

cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(12): 1688–1700.

31. von Minckwitz G, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer (KATHERINE) *N Engl J Med* 2019; 380:617–628 doi:0.1056/NEJMoa1814017

32. Masuda N. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy *N Engl J Med* 2017; 376: 2147–2159.