

# Neoadjuvantná liečba triple-negatívneho karcinómu prsníka

MUDr. Bibiána Vertáková Krakovská, PhD.

Interná onkologická klinika, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Triple-negatívne karcinómy prsníka (TNBC) tvoria približne 15 % všetkých malígnych nádorov prsníka. Sú to tumory, ktoré neexprimujú estrogénový receptor (ER) ani progesterónový receptor (PR), ani receptor pre ľudský epidermálny rastový faktor 2. Liečba včasného a lokálne pokročilého TNBC je komplexná a multimodálna. Neoadjuvantná liečba pri invazívnych nádoroch prsníka je systémová liečba podávaná pred plánovaným operačným výkonom u indikovaných pacientok spĺňajúcich indikačné kritériá. Všeobecne, ak nie je kontraindikácia, podávame chemoterapiu na báze antracyklínov a taxánov, preferenčne v sekvencii. Prítomnosť a rozsah reziduálnej invazívnej choroby po neoadjuvantnej liečbe je silným prognostickým faktorom pre riziko rekurencie ochorenia, najmä pri TNBC. V súčasnosti je snaha o zlepšenie prežívania pacientok s TNBC, skúšajú sa rôzne prístupy na zvýšenie dosiahnutých patologických kompletných remisií/pCR (pridanie platinových derivátov, imunoterapia). Väčšina pacientov po podaní štandardnej neoadjuvantnej chemoterapie/NACT, po dosiahnutí adekvátnej liečebnej odpovede už nevyžaduje žiadne podanie chemoterapie v adjuvantnej intencii. Bol však pozorovaný signifikantný prínos v prežívaní pri použití kapecitabínu u žien s reziduálnym ochorením po štandardnej NACT, najmä pri TNBC.

**Kľúčové slová:** rakovina prsníka, triple-negatívny karcinóm prsníka, neoadjuvantná liečba, chemoterapia, imunoterapia

## Neoadjuvant therapy of triple-negative breast cancer

Triple-negative breast cancer (TNBC) accounts for approximately 15% of all breast cancers. These are tumours that do not express the estrogen receptor (ER) or the progesterone receptor (PR) or the human epidermal growth factor receptor 2. The treatment of early and locally advanced TNBC is complex and multimodal. Neoadjuvant treatment for invasive breast tumours is systemic treatment given before planned surgery in indicated patients, who meet the indication criteria. In general, if not contraindicated, we administer chemotherapy based on anthracyclines and taxanes, preferably in sequence. The presence and extent of residual invasive disease after neoadjuvant treatment is a strong prognostic factor for the risk of disease recurrence, especially in TNBC. At present, there is an effort to improve the survival of patients with TNBC, various approaches are being tried to increase the achieved pCR (addition of platinum derivatives, immunotherapy). Most patients no longer require any adjuvant chemotherapy after administration of standard NACT, after achieving an adequate response. However, a significant survival benefit was observed with capecitabine in women with residual disease after standard NACT, especially TNBC.

**Key words:** breast cancer, triple-negative breast cancer, neoadjuvant therapy, chemotherapy, immunotherapy

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(4):283-288

## Triple-negatívny karcinóm prsníka

Triple-negatívne karcinómy prsníka (TNBC) tvoria približne 15 % všetkých malígnych nádorov prsníka, čo celosvetovo predstavuje približne 200-tisíc nových prípadov ročne (1). Za triple-negatívne nádory prsníka sú vo všeobecnosti považované tumory, ktoré neexprimujú estrogénový receptor (ER) ani progesterónový receptor (PR), ani receptor pre ľudský epidermálny rastový faktor 2 (HER 2) (2). V porovnaní s hormón-receptor pozitívnymi nádormi sa vyskytujú častejšie u žien mladších ako 40 rokov (3). Výskyt je častejší u afroamerických žien (4). Vyššia incidencia TNBC je asociovaná aj s premenopauzálnym statusom (4). Klinicky sa TNBC prejavujú rýchlym rastom, často ide o tzv. intervalové karcinó-

my (5). Sú prevažne nízkodiferencované (high-grade) s vyšším proliferáčnym indexom, najčastejšie sú to invazívne ductálne karcinómy bez bližšej špecifikácie, hoci napr. medulárny karcinóm ako raritný podtyp nádorov prsníka býva často TNBC. Sú charakterizované rýchlejším rastom a včasným metastázovaním do parenchýmových orgánov. V porovnaní s ostatnými podtypmi nádorov prsníka (napr. hormón receptor pozitívne, HER2 pozitívne) pacientky s TNBC majú horšie prežívanie bez choroby (DFS), ako aj celkové prežívanie (OS) (6). Termíny „basal-like“ karcinóm a „triple-negatívny“ karcinóm sú často zamieňané, ide však o čiastočne sa prekrývajúce podskupiny. Tzv. „triple-negatívny“ karcinóm (TNBC) je definovaný imunohistochemicky, kým „basal-like“ karcinóm prsníka

definujeme na základe génovej analýzy. Do heterogénnej skupiny TNBC často zaraďujeme aj tzv. veľmi zriedkavé histopatologické subtypy karcinómu prsníka (metaplastický, medulárny, adenoidnocystický a apokrinný karcinóm prsníka (2)). TNBC sú známe génovou instabilitou, dominuje u nich amplifikácia génov a delécia chromozómov. Pri TNBC bola zaznamenaná aj vysoká frekvencia anomálií PTEN, EGFR a VEGF (7). Až 20 % pacientok s TNBC má patogénny variant BRCA ½ génu v porovnaní s ostatnými podtypmi nádorov prsníka, kde sú patogénne varianty BRCA1/2 prítomné u menej ako šiestich percent pacientok (8). TNBC klinický fenotyp často zahŕňa tzv. basal-like podtyp, hoci TNBC a basal-like podtyp nie sú synonymom. Podľa viacerých autorov bolo opísaných niekoľko

podtypov TNBC. Basal-like nádory sú charakterizované genomickou expresiou tzv. bazálneho klastra génov, tento klastor zahŕňa EGFR1 nazývaný aj HER1, bazálne cytokeratíny CK5/6, c-Kit, proliferatívny klastor a nízkoexprimované gény asociované s hormonálnymi receptormi a HER2 asociované gény (9-12). Pomocou génovej expresie boli charakterizované podtypy TNBC: basal-like podtyp 1 a 2 (BL1, BL2), imunomodulačný podtyp, mezenchymálny, mesenchymal stem-like, luminálny androgen podtyp (13). Ďalšie podtypy sú claudin-low a na interferón-bohatý podtyp (14, 15). Liečba včasného a lokálne pokročilého TNBC je komplexná a multimodálna. Zahŕňa sekvenčné podávanie kombinácie lokálnej liečby (chirurgia a rádioterapia), systémovej liečby (chemoterapia) a podporných liečebných opatrení.

### Neoadjuvantná liečba

Neoadjuvantná liečba pri invazívnych nádoroch prsníka je systémová liečba podávaná pred plánovaným operačným výkonom na zmenšenie primárneho tumoru tzv. „downstaging“ (umožní operačný výkon menšieho rozsahu v prsníku aj v oblasti axily, čo vedie k zníženiu pooperačných komplikácií (napr. lymfedému) (16). Umožní *in vivo* stanovenie odpovede na podávanú cytostatickú liečbu a umožňuje zmenu terapeutických rozhodnutí v priebehu liečby s ohľadom na odpoveď tumoru na podávanú terapiu, navyše vedie k redukcii rizika vzdialenej diseminácie, rekurencie (17).

Indikácie neoadjuvantnej chemoterapie (NACT) (18):

- lokálne pokročilý karcinóm prsníka – III. štádium, T3 alebo T4 lézie bez ohľadu na podtyp – primárne nere-sekovateľné tumory,
- vybrané podtypy včasných karcinómov prsníka – štádium I a II pri vysokorizikových tumoroch; pacientky s malými cT1 triple negat/alebo HER2 pozit. nádormi, pri ktorých je indikované podanie systémovej liečby pooperačne, preto je vhodné jej podanie v neoadjuvantnom režime, najmä pre vysokú pravdepodobnosť dosiahnutia výbornej liečebnej odpovede (pCR) a zmenšenia rozsahu operačného výkonu na prsníku a v axile,

- pri nepomere veľkosti tumor/prsník s ohľadom na plánovaný operačný výkon,
- klinicky pozitívne axilárne LU – indikácia NACT bez ohľadu na veľkosť primárneho tumoru – downstaging axily, umožnenie konverzie na ypN0 najmä pri agresívnych podtypoch nádorov,
- jednoznačnou indikáciou je inflama-tórny karcinóm prsníka,
- pacienti s kontraindikáciou na operačný výkon.

Základné indikácie a pravidlá neoadjuvantnej liečby sú zhrnuté v tabuľke 1 (19). Hoci bolo vyslovených viacero hypotéz v súvislosti s možným zlepšením celkového prežívania (OS) po neoadjuvantnej CHT, najmä s ohľadom na fakt, že podaním CHT neoadjuvantne dochádza k skoršiemu vystaveniu vysokorizikových nádorov pôsobeniu cytostatik, randomizované štúdie preukázali ekvivalentnú mortalitu pri adjuvantnej, resp. neoadjuvantnej liečbe (20). Veľká metaanalýza bola publikovaná vedcami v Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, kde bolo zahrnutých 4 756 žien z 10 klinických štúdií, ktoré prebehli v rokoch 1983 – 2002 (21). Nebol preukázaný žiadny signifikantný rozdiel v riziku vzdialenej rekurencie ochorenia medzi neo-, resp. adjuvantnou chemoterapiou (15-ročné riziko rekurencie bolo 38 % v oboch ramenách) ani v mortalite (34 % v oboch ramenách). Od publikovania výsledkov týchto štúdií sa zdokonalil výber pacientok indikovaných na podanie NACT, taktiež sa ako vhodné preukázalo aj ovplyvnenie následných terapeutických rozhodnutí s ohľadom na efekt NACT (dosiahnutie odpovede), preto možno v súčasnosti výsledky týchto metaanalýz interpretovať s obmedzením (18).

V klinickej praxi pacientky indikované na podanie adjuvantnej liečby často spĺňajú kritériá na neoadjuvanciu. Najväčší benefit je očakávaný u pacientov s agresívnejšími nádormi (vek < 40 rokov, IDC, nízkodiferencované nádory, vysoké Ki67, negat ER/PR, TNBC alebo HER2 pozit). Ak je neistota indikácie podania NACT, nie je odporúčaná (22). Osobitná pozornosť a prísne individuálny prístup sa musí venovať liečbe špeciálnych subpopulácií pacientok (napr. veľmi mladé pacient-

**Tabuľka 1.** Základné pravidlá neoadjuvantnej liečby – upravené podľa ESMO 2019 (19)  
Rozhodnutie o podaní NACT:

<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozsah primárneho tumoru (nádorová nálož)</li> <li>• veľkosť a lokalita primárneho tumoru</li> <li>• počet lézií (multicentricita/multifokalita)</li> <li>• rozsah postihnutia axilárnych lymfatických uzlín</li> <li>• biológia nádoru: histológia (typ, grade, ER, PR, HER2, Ki67), génová expresia, biomarkery</li> <li>• charakteristiky pacientky: vek, menopauzálny status, celkový stav/komorbidity, preferencia pacientky</li> <li>• zväžiť riziko/benefit podania NACT</li> <li>• zväžiť individuálne riziko relapsu</li> <li>• zväžiť riziko krátkodobej/dlhodobej toxicity liečby</li> </ul>
Neoadjuvantná liečba je preferovaná pri podtypoch s vysokou senzitivitou na CHT (TNBC, HER2+), tumory > 2 cm a/alebo pozitívne axilárne lymfatické uzliny
NACT: začať okamžite, ako je ukončená diagnostika a iničiálny staging (ideálne 2 – 4 týždne od dg.)
Dĺžka trvania NACT: 12 – 24 týždňov (4 – 8 cyklov) – ak je indikovaná NACT, preferuje sa podanie kompletnej CHT pred OP
Sekvenčné podanie režimu na báze antracyklínu a taxánu je štandardom pre väčšinu pacientov
Antracyklínový režim by nemal obsahovať 5-FU (štandardom je AC/EC režim)
Non-antracyklínové režimy u pacientov s kardiálnou komorbiditou
Dávkovo-denzné režimy s podporou G-CSF sú vhodné u vysokorizikových pacientov pri tumoroch s vysokou proliferáčnou aktivitou
Sekvenčné podanie antracyklínov + taxánov +/- platinový derivát pri TNBC alebo gBRCA ½

ky a staršie pacientky). Mladšie pacientky by nemali byť nadliečené len preto, že sú mladé a, naopak, staršie pacientky by nemali byť podliečené len z dôvodu vyššieho veku. U žien vo fertilnom veku je nevyhnutná diskusia aj o plodnosti a pacientke by mali byť po vzájomnej diskusii navrhnuté možnosti prezervácie fertility ešte pred podaním akejkoľvek systémovej liečby (19). Počas liečby je nevyhnutný prísny monitoring odpovede na liečbu (klinické vyšetrenie pred každým cyklom NACT, USG/MRI prsníkov na objektívne zhodnotenie regresie), hoci frekvencia zobrazovacích vyšetrení nie je jednoznačne odporúčaná (22). Prítomnosť a rozsah reziduálnej invazívnej choroby po neoadjuvantnej liečbe je silným prognostickým faktorom pre riziko rekurencie ochorenia, najmä pri TNBC a HER2 pozitívnych nádoroch prsníka.

### Úloha tumor-infiltrujúcich lymfocytov

Predpokladá sa, že stanovenie prítomnosti tumor-infiltrujúcich lym-

focytov (TIL) má prognostický význam pri TNBC a HER2 pozitívnych nádoroch (19). Vo viacerých prospektívnych štúdiách s neoadjuvantnou liečbou boli opísané ako možný prediktor kompletnej patologickej odpovede (pCR) na NACT. Javí sa, že ich zvýšená hodnota vedie k zlepšeniu prognózy po liečbe a ich využitie ako prognostického faktora podporujú aj záver St. Gallen konsenzu z roku 2019 (23). V posterii prezentovanom Dr. Rapoportom na ESMO BREAST 2020 Virtual meeting v retrospektívnej analýze vyzdvihol úlohu TILs ako signifikantného a potenciálne prediktívneho faktora najmä pri TNBC. Prítomnosť vysokých hladín TILs je asociovaná s lepšou prognózou pri včasnom TNBC (24). Jednoznačne však TIL skóre napriek pozitívnym výsledkom nemožno v súčasnosti používať na zmenu liečebnej stratégie v terapeutických rozhodnutiach (eskalácia, resp. de-eskalácia liečby) (23).

### Neoadjuvantná systémová liečba

Keď sa zamýšľame nad voľbou chemoterapie, pre neoadjuvantnú liečbu by sa mali používať rovnaké režimy ako v adjuvantnom podaní. Na základe uvedených indikácií je NACT zaujímavou možnosťou, ktorú možno ponúknuť vyselektovanej skupine pacientov s rakovinou prsníka po splnení indikačných kritérií. Efektivita podanej liečby závisí od individuálneho rizika u každého pacienta.

Viaceré štúdie demonštrovali, že pridanie taxánu k antracyklínovému režimu, konkomitantne alebo sekvenčne, vedie k navýšeniu odpovedí na liečbu (25). Štúdia fázy III, NSABP-B27 bola dizajnovaná, aby zodpovedala otázku, či sekvencia s docetaxelom po predchádzajúcej liečbe doxorubicínom a cyklofosfamidom predlžuje DFS a OS u pacientov s operabilným karcinómom prsníka. Pacienti boli randomizovaní do troch ramien. Dve experimentálne ramená – v prvom pacientky liečené kombináciou doxorubicín + cyklofosfamid + tamoxifen a následne docetaxel predoperačne, v druhom pacientky liečené kombináciou doxorubicín + cyklofosfamid + tamoxifen predoperačne a následne docetaxel pooperačne. Pacientky v kontrolnom ra-

**Tabuľka 2.** Preferované režimy neoadjuvantnej chemoterapie (upravené podľa 30)

Preferované režimy	
Dávkovo-denzný 4 x AC à 14 dní s následným podaním 4 x paklitaxel à 14 dní	doxorubicín 60 mg/m <sup>2</sup> + cyklofosfamid 600 mg/m <sup>2</sup> paklitaxel 175 mg/m <sup>2</sup>
Dávkovo-denzný 4 x AC à 14 dní s následným podaním 12 x paklitaxel à 7 dní	doxorubicín 60 mg/m <sup>2</sup> + cyklofosfamid 600 mg/m <sup>2</sup> paklitaxel 80 mg/m <sup>2</sup>
4 x TC à 21 dní	docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> + cyklofosfamid 600 mg/m <sup>2</sup>
Dávkovo-denzný 4 x AC à 14 dní	doxorubicín 60 mg/m <sup>2</sup> + cyklofosfamid 600 mg/m <sup>2</sup>
4x AC à 21 dní	doxorubicín 60 mg/m <sup>2</sup> + cyklofosfamid 600 mg/m <sup>2</sup>
4x AC à 21 dní s následným podaním 12 x paklitaxel à 7 dní	doxorubicín 60 mg/m <sup>2</sup> + cyklofosfamid 600 mg/m <sup>2</sup> paklitaxel 80 mg/m <sup>2</sup>
4 x paklitaxel à 7 dní + karboplatina à 21 dní	paklitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> (d1, 8, 15, 21) + karboplatina AUC 6 (d1)
4 – 6 x docetaxel + karboplatina à 21 dní	docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> + karboplatina AUC 6 (d1)
4 x AC à 21 dní s následným podaním 4 x docetaxel à 21 dní	doxorubicín 60 mg/m <sup>2</sup> + cyklofosfamid 600 mg/m <sup>2</sup> docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup>
8 x EC à 21 dní	epirubicín 100 mg/m <sup>2</sup> + cyklofosfamid 830 mg/m <sup>2</sup>
6 x TAC à 21 dní	docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> + doxorubicín 50 mg/m <sup>2</sup> + cyklofosfamid 500 mg/m <sup>2</sup>
6 x CMF à 28 dní	cyklofosfamid 100 mg/m <sup>2</sup> per os (d1-14) + metotrexát 40 mg /m <sup>2</sup> (d1,d8) + 5-FU 600 mg /m <sup>2</sup> (d1,d8)

mene boli liečené len kombináciou doxorubicín + cyklofosfamid + tamoxifen predoperačne, bez podania docetaxelu. Pridanie docetaxelu do schémy predoperačnej chemoterapie navýšilo percento dosiahnutia pCR z 13 % na 26 %, ale bez preukázateľného vplyvu na 5-ročné OS (74 vs 75 %) alebo na 5-ročné prežívanie bez choroby (DFS; 59 vs 62 %) v celej liečenej populácii pacientov. Pacientky, ktoré dosiahli pCR, majú signifikantne lepšie DFS a OS v porovnaní s pacientkami, ktoré pCR nedosiahli (26).

Tzv. antracyklín-free režim je možnosťou pre pacientov, ktorí nie sú vhodní na podanie potenciálne kardiotoxického režimu (pacienti s kardiálnou komorbidity, kardiálnymi rizikovými faktormi). Kombinácia TC (docetaxel, cyklofosfamid) je plne akceptovaná, najmä u pacientov s nižším rizikom, ak je vhodné vynechanie antracyklínu (25). Alternatívou pri TNBC je aj možnosť pridania platinového derivátu (napr. docetaxel + karboplatina). Jedinou neoadjuvantnou štúdiou, ktorá bola zameraná na prospektívne hodnotenie efektu sekvencie antracyklínu a taxánu na dosiahnutie pCR, bola štúdia Neo-tAnGo. Pacienti boli randomizovaní do ramena s podaním 4x EC (epirubicín/cyklofosfamid) s následným podaním štyroch cyklov paklitaxelu +/- gemcitabín, alebo na rameno s opačnou sekvenciou. Pacienti, ktorí dostali paklitaxel ako prví, mali pCR

20 % v porovnaní s 15 % pri podaní EC ako prvej časti sekvencie. Dosiahnutý rozdiel bol štatisticky signifikantný (27). Taktiež preliminárne dáta z retrospektívnej analýzy (viac ako 3 000 pacientov) ukazujú, že pacienti liečení najprv paklitaxelom pred podaním antracyklínu mali lepšie 5- aj 10-ročné prežívanie bez relapsu (RFS – 10-ročné: 82 vs 74 %) ako aj OS (10-ročný: 84 vs 66 %) (28). Uvedené preliminárne dáta však nie sú dostatočne presvedčivé na jednoznačné odporúčenie stabilnej sekvencie liekov.

Všeobecne, ak nie je kontraindikácia, podávame chemoterapiu na báze antracyklínov a taxánov, preferenčne v sekvencii (4 x AC/EC s následným podaním 12 x paklitaxel týždenne alebo 4 x docetaxel sólo, event. v kombinácii s cyklofosfamidom alebo karboplatinou v závislosti od podtypu tumoru). Možnosťou je aj režim TAC/docetaxel, doxorubicín a cyklofosfamid/, ktorý sa s ohľadom na toxicitu podáva len u vybraných pacientov. Vzhľadom na to, že uvedené liečebné režimy majú určité rozdiely v toxicite, ako aj v dĺžke trvania liečby, je nevyhnutné prediskutovať výber liečby aj s pacientkou a zohľadniť jej potreby (29). Prehľad štandardných schém chemoterapie je uvedený v tabuľke 2 (30). U pacientov s včasným TNBC sa NACT stala štandardným liečebným prístupom. Pri TNBC je vyšší predpoklad dosiahnutia patologickej kompletnej remisie (pCR), navyše došlo k dramatickému



zlepšeniu DFS a OS u pacientok s TNBC, ktoré po neoadjuvantnej liečbe dosiahli pCR (31). Pacientky s reziduálnou invazívnou chorobou po NACT však majú horšie prežívanie a vyššie riziko relapsu ochorenia (32). Existuje signifikantná asociácia medzi pCR a prežívaním, ale celková prognóza TNBC je naďalej neuspokojivá, len 30 % pacientov dosiahne napriek kombinovanej NACT odpoveď na úrovni pCR (33). V súčasnosti je snaha o zlepšenie prežívania pacientok s TNBC, skúšajú sa rôzne prístupy na zvýšenie dosiahnutých pCR. Pridanie platinových derivátov, ktoré indukujú zlomy v dvojzávitnici DNA, a tým navodia smrť nádorovej bunky, k štandardnej chemoterapii bolo predmetom skúmania viacerých randomizovaných klinických štúdií a viedlo k zlepšeniu hodnoty dosiahnutia pCR, najmä u pacientok s patogénnym variantom BRCA génu (34, 35, 36). GEPAR-SIXTO, randomizovaná klinická štúdia fázy 2, ktorej výsledky publikoval Von Minckwitz v roku 2014, skúmala efektivitu prídania karboplatiny k neoadjuvantnej liečbe TNBC a HER2 pozitívneho karcinómu prsníka. Pridanie karboplatiny k režimu na báze antracyklínu a taxánu signifikantne zvýšilo dosiahnutie pCR, najmä pri TNBC (odds ratio 1.94; 95 % CI, 1,24 – 3,04). pCR bola dosiahnutá u 53,2 % pacientov v ramene s karboplatinou v porovnaní s 36,9 % v ramene bez karboplatiny (CBDCA). Výsledky potvrdzujú predklinický predpoklad, že TNBC sú senzitívne na podanie liekov indukujúcich zlomy v dvojvlákne DNA. Okrem zvýšenia efektivity však došlo aj k signifikantnému zvýšeniu hematologickej aj nehematologickej toxicity (37). Štúdia Alliance CALBG 40603 bola randomizovaná štúdia fázy 2, ktorá skúmala vplyv prídania karboplatiny a/alebo bevacizumabu do neoadjuvantnej liečby s paklitaxelom (týždenný režim) + dávkovo-denzný režim AC na dosiahnutie pCR u pacientok s TNBC v II. a III. štádiu. V čase primárnej analýzy prídanie karboplatiny a/alebo bevacizumabu k paklitaxelu a dávkovo-denznému režimu AC signifikantne zlepšilo dosiahnutie pCR v prsníku (ypT0) – 60 % vs 44 % ( $p = 0,0018$ ), resp. 59 % vs 48 % ( $p = 0,0089$ ). Navyše len karboplatina zlepšila aj dosiahnutie pCR v axile (ypN0) – 41 % vs 54 % ( $p = 0,0029$ ). V update analýze po mediáne sledovania

**Tabuľka 3.** Prehľad dosiahnutých odpovedí (pCR) na podanie platinových derivátov (podľa 37,38, 42)

	Počet pacientov	pCR s karboplatinou	pCR kontrola	P- hodnota
CALGB 40603	443	54 %	41 %	$p = 0,003$
GeparSixto	315	59 %	38 %	$p < 0,05$
I-SPY2	116	52 %	26 %	90 % pravdepodobnosť

39 mesiacov bol trojročný interval prežívania bez udalosti 86 % u pacientov, ktorí dosiahli pCR v prsníku/axile v porovnaní s 62 % u pacientov bez dosiahnutia pCR ( $p < 0,0001$ ) a 3-ročné OS bolo 93 % v skupine s pCR a 73 % u pacientov bez dosiahnutia pCR ( $p < 0,0001$ ) (38). Prehľad dosiahnutých odpovedí na podanie platinových derivátov je zhrnutý v tabuľke 3. Vieme, že existujúce dáta z klinických štúdií preukázali, že prídanie karboplatiny k štandardnej NACT pri TNBC zvýšilo dosiahnutie pCR približne o 20 % (tabuľka 3). Kedy sa odporúča zväziť prídanie platinového derivátu? V prípade potreby rýchlej lokoregionálnej kontroly, napr. na zvýšenie resekability alebo u pacientok s vysokým rizikom relapsu, napr. veľký tumor T3-T4, extenzívna axilárna lymfadenopatia, inflamatórny karcinóm. Podanie sa odporúča aj u veľmi mladých pacientok (napr. mladšie ako 30 rokov) po dôkladnom zvážení. Benefit u pacientok s patogénnymi variantmi BRCA génu je stále nejednoznačný napriek tomu, že táto skupina pacientok je predmetom viacerých štúdií. Je nutná dôsledná selekcia pacientok s ohľadom na vyššie riziko krátkodobej a dlhodobej toxicity, preto prídanie platinových derivátov k NACT pri TNBC zostáva naďalej kontroverzné, pretože údaje o ich dlhodobom efekte sú zatiaľ nedostupné. Rutinné použitie platinových derivátov nie je odporúčané, ale môže sa zväziť u selektovaných pacientov (30). Aj podľa ACSO odporúčaní z roku 2020 nie je rutinne odporúčané prídanie karboplatiny k antracyklínovému a taxánovému režimu (39). Bevacizumab, monoklonálna protilátka proti endotelialnému rastovému faktoru A, tiež preukázal zlepšenie % dosiahnutých pCR po prídani k štandardnej NACT v štúdií v ARTemis, ktorej výsledky boli publikované v roku 2016 (40). Z neskôr publikovaných výsledkov však vyplýva, že prídanie bevacizumabu k štandardnej NACT nepreukázalo benefit v DFS a OS v porovnaní s ramenom docetaxel + FEC (5-FU, epirubicín, cyklofosfamid). Použitie bevacizumabu v neo-

adjuvantnej liečbe nie je odporúčané (41). V štúdií I-SPY 2, multicentrická štúdia fázy 2 s adaptívnym dizajnom, prídanie veliparibu (PARP inhibítor) a karboplatiny k štandardnej NACT navýšilo percento dosiahnutia pCR pri TNBC v porovnaní s kontrolnou skupinou. Dizajn štúdie bol: týždenný paklitaxel x 12 → 4 x AC alebo týždenný paklitaxel x 12 + veliparib 100 mg/deň + karboplatina AUC6 à 3 týždne → 4 x AC. Primárnym cieľom bolo dosiahnutie pCR v čase operácie. Pri TNBC (skupina 38 pacientok) pCR dosiahlo 52 % vs 26 % v kontrolnom ramene. Pridanie karboplatiny a veliparibu však viedlo k zvýšeniu hematologickej toxicity (aj % febrilnej neutropénie), vyššiemu výskytu stomatitídy a hnačky (42). Na rozdiel od I-SPY však štúdia NeoPARP nepreukázala rozdiely v dosiahnutej miere pCR medzi ramenom s iniparibom a paklitaxelom v porovnaní so sólo paklitaxelom (43). Štúdia BrighTNess (NCT02032277), randomizovaná, placebom kontrolovaná, dvojito-zaslepená štúdia fIII skúmala vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti prídania veliparibu + karboplatiny vs prídanie karboplatiny k štandardnej neoadjuvantnej CHT v porovnaní so štandardnou neoadjuvantnou u pacientok s včasným štádiom TNBC. Pridanie veliparibu k režimu karboplatina + paklitaxel s následným podaním AC preukázalo zvýšenie dosiahnutia pCR v porovnaní so sólo paklitaxelom + AC (53 % vs 31 %,  $p < 0,0001$ ). Pridanie veliparibu a karboplatiny navýšilo percento nežiaducich účinkov (44). Rutinné použitie PARP inhibítorov nie je v neoadjuvantnej liečbe odporúčané.

### Neoadjuvantná imunoterapia

Prebieha viacero klinických štúdií skúmajúcich využitie imunoterapie v liečbe nádorov prsníka. Skúma sa viacero preparátov, výsledky sú však prevažne preliminárne a konečné výsledky sa očakávajú. Anti-PD-1 protilátka pembrolizumab (pembro) preukázal klinickú protinádorovú aktivitu, s manažovateľnými vedľajšími účinkami v kli-

nických štúdiách fázy 1 a 2 pri karcinóme prsníka. Checkpoint inhibícia môže zvyšovať endogénnu protirakovinovú imunitu po zvýšenom uvoľňovaní tumor-špecifických antigénov (v kombinácii s chemoterapiou). Štúdia KEYNOTE-522, ktorej výsledky prezentoval Schmidt na SABCS 2019, je prvá prospektívna, randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia fázy 3, ktorá skúma pembrolizumab (v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom, s následným podaním epirubicínu alebo doxorubicínu) pri včasnom TNBC v neo/adjuvantnej liečbe. Pridanie pembrolizumabu k platinovému režimu v neoadjuvancii viedlo k štatisticky signifikantnému a klinicky významnému zvýšeniu percenta dosiahnutia pCR (ypT0/Tis ypN0) – o 13,6 % (51,2 % vs 64,8 %) ( $p = 0,00055$ ). Benefit pembrolizumabu bol nezávislý od PD-L1 statusu. Bol pozorovaný pozitívny trend pre prežívanie bez udalosti (EFS) v ramene s pembrolizumabom (HR 0,63; 95 % CI 0,43 – 0,93) v čase sledovania v trvaní 18 mesiacov. Bezpečnostný profil bol konzistentný so známym profilom nežiaducich účinkov v závislosti od režimu, pričom dlhodobá bezpečnosť je predmetom sledovania. Ako bolo uvedené v prezentácii na SABCS 2019, pembrolizumab preukázal benefit, najmä u vysokorizikových pacientov s pozitívnymi LU. Hoci sú dáta zo štúdie KEYNOTE-522 sľubné, v súčasnosti nie je odporúčané rutinné podanie checkpoint inhibítorov v NACT pri TNBC (45). Štúdia NeoTRIPaPDL1 Michelangelo, otvorená randomizovaná štúdia fázy 3, hodnotí účinnosť pridania atezolizumabu k neoadjuvantnej chemoterapii (karboplatina + nab-paklitaxel) bez antracyklínu predoperačne. Problém je, že z dostupných dát v oboch štúdiových ramenách je absolútna dosiahnutá miera pCR nižšia, ako sa pôvodne predpokladalo pri TNBC. Dôvodom je pravdepodobne „neštandardná“ predOP chemoterapia – vynechanie antracyklínu a dávkovanie liečiv (čo môže byť obzvlášť dôležité v populácii s vyšším rizikom). Vynechanie predoperačného antracyklínu môže znížiť účinok atezolizumabu na dosiahnutie pCR, keďže antracyklíny môžu mať imunomodulačný účinok a pôsobia synergicky s atezolizumabom. Primárny cieľ štúdie ešte nebol analyzovaný, preto nemožno robiť závery (46).

### Stanovenie odpovede na liečbu

RCB (residual cancer burden – rozsah zvyškovej choroby po neoadjuvantnej liečbe) je parameter, ktorý kombinuje meranie veľkosti reziduálneho tumoru a jeho celularity so stanovením počtu a veľkosti metastáz v lymfatických uzlinách (47). Poskytuje štandardizovaný postup na hodnotenie odpovede na NACT. V nedávnej prospektívnej štúdii bolo preukázané, že RCB je prognostickým faktorom na dlhodobé prežívanie po NACT pri troch hlavných podtypoch nádorov prsníka (s pozitívnymi hormonálnymi receptormi ER+, HER2 negatívne a TNBC) (48). Je prediktorom rekurencie a prežívania aj na základe dát prezentovaných na SABCS 2019 (49). Preto je štandardizované hodnotenie dosiahnutej odpovede na NACT nevyhnutné.

### Adjuvantná liečba po neoadjuvancii

Väčšina pacientov po podaní štandardnej NACT, po dosiahnutí adekvátnej liečebnej odpovede už nevyžaduje žiadne podanie chemoterapie v adjuvantnej intencii. Podľa preliminárnych výsledkov metaanalýzy 52 štúdií (28-tisíc pacientov) s NACT dosiahnutie pCR bolo asociované so zlepšením EFS (event-free survival) aj OS, bez ohľadu na podanie adjuvantnej chemoterapie (50). Podobné výsledky priniesla aj randomizovaná štúdia WGT-ADAPT, ktorá nepreukázala benefit pridania adjuvantnej chemoterapie u pacientov, ktorí dosiahli pCR (51). S ohľadom na uvedené závery je odporúčané, ak je to možné, podanie kompletnej systémovej liečby (režim na báze antracyklínu AC/EC s následným podaním paklitaxelu v týždennom režime alebo docetaxelu + cyklofosfamidu) pred operáciou. U pacientov, ktorí z akýchkoľvek dôvodov neukončili celý priebeh NACT, pokračujeme v plánovanom priebehu liečby v adjuvantnom podaní a podľa potreby upravujeme dávku s ohľadom na toxicitu. Bol pozorovaný signifikantný prínos v prežívaní pri použití kapecitabínu u žien s reziduálnym ochorením po štandardnej NACT, najmä pri TNBC. Ukazuje sa, že tieto pacientky môžu byť vhodnými kandidátkami na adjuvantný kapecitabín. Štúdia fázy 3

CREATE-X randomizovala 900 pacientok s HER2 negatívnym karcinómom prsníka (30 % bolo TNBC) s reziduálnou chorobou po štandardnej NACT na podanie ôsmich cyklov adjuvantného kapecitabínu alebo na observáciu. Pacienti liečení kapecitabínom mali vyššie 5-ročné prežívanie bez choroby (DFS – 74 % vs 68 % (hazard ratio pre úmrtie HR = 0,70, 95 % CI 0,53 – 0,92) a OS (89 % vs 84 %; HR = 0,59, 95 % CI 0,39 – 0,90). Analýza podskupín preukázala, že zlepšenie výsledkov bolo spôsobené najmä výsledkami pri TNBC populácie (70 % vs 56 %; HR = 0,58, 95 % CI 0,39 – 0,87). Bola pozorovaná aj vyššia toxicita v ramene s podávaním kapecitabínu (hnačky, neutropénia, hand-foot syndróm) (52). V štúdii fázy 3, ktorá taktiež skúmala adjuvantné podanie kapecitabínu po štandardnej neo/adjuvantnej chemoterapii pri TNBC (štúdia GEICAM), DFS nebolo signifikantne predĺžené v porovnaní s observačným ramenom (HR – 0,82;  $p = 0,136$ ). Na rozdiel od štúdie CREATE-X však boli zaradované aj pacientky po podaní adjuvantnej liečby, nielen neoadjuvantnej, taktiež neboli stratifikované podľa dosiahnutia pCR, preto štúdie nemožno priamo porovnať (53).

### Záver

Súčasným liečebným štandardom pre včasný TNBC naďalej zostáva systémová chemoterapia. Pre pacientov je základom aj naďalej liečebná sekvencia antracyklín s alkylačnou látkou s následnou liečbou na báze taxánu. Preferuje sa sekvenčné podanie, je vhodné zvážiť aj dávkovo-denzné režimy, ako aj podanie platinových derivátov u pacientok s TNBC. Pacienti, ktorí dosiahli pCR, nie sú indikovaní na podanie adjuvantnej chemoterapie. Je jednoznačne odporúčaný prísne individuálny prístup k adjuvantnému podaniu kapecitabínu s ohľadom na rozsah reziduálnej choroby po ukončení NACT a chirurgickej liečby.

### Literatúra

1. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1938-1948.
2. Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;6(4):195-197.

3. Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, et al. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes Control*. 2009;20(7):1071-1082.
4. Millikan RC, Newman B, Tse CHK, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109(1):123-139.
5. Collett K, Stefansson IM, Eide J, et al. A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen detected tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(5):1108-1112.
6. Berry DA, Cirincione C, Henderson C, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA*. 2006;295(14):1658-1667.
7. Andre F, Job B, Dessen P, et al. Molecular characterization of breast cancer with high resolution oligonucleotide comparative genomic hybridization array. *Clin Cancer Res*. 2009;15(2):441-445.
8. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17(5):1082-1089.
9. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol*. 2006;19(2):264-271.
10. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(7):1688-1698.
11. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, et al. How basal are triple-negative breast cancers? *Int J Cancer*. 2008;123(1):236-240.
12. Shah SP, Roth A, Goya R, et al. The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple-negative breast cancers. *Nature*. 2012;486(7403):395-399.
13. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011;121(7):2750-2767.
14. Teschendorff AE, Miremadi A, Pinder SE, et al. An immune response gene expression module identifies a good prognosis subtype in estrogen receptor negative breast cancer. *Genome Biol*. 2007;8(8):R157.
15. Prat A, Parker JS, Karginova O, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12(5):R68.
16. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol*. 2006;24(12):1940-1949.
17. Shannon C, Smith I. Is there still a role for neoadjuvant therapy in breast cancer? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;45(1):77-90.
18. Sikov WM, Boughey JC, Al-Hilli Z, et al. General principles of neoadjuvant management of breast cancer. *Navštvívený júl 2020*; www.uptodate.com.
19. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019;30:1194-1220, 2019. doi:10.1093/annonc/mdz173. *Pblikované online*: 4. júna 2019.
20. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA, et al. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(3):188-194.
21. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018;19:27.
22. Kaufmann M, Minckwitz G, Mamounas EP, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(5):1508-1516.
23. Morigi C. Highlights of the 16th St Gallen International Breast Cancer Conference, Vienna, Austria, 20-23 March 2019: personalised treatments for patients with early breast cancer. *ecancer* 2019;13:924
24. Rapoport BL. ESMO BREAST Virtual Meeting 2020. *Publikované online*: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-breast-cancer-virtual-meeting-2020/tumour-infiltrating-lymphocytes-in-breast-cancer-high-levels-of-cd3-cd8-cells-and-immunoscore-R-are-associated-with-pathological-cr-in-patients-re>.
25. Sikov V. Choice of neoadjuvant chemotherapy for HER2-negative breast cancer. *sekcia Publikované online*: www.uptodate.com. <https://www.uptodate.com/contents/choice-of-neoadjuvant-chemotherapy-for-her2-negative-breast-cancer>.
26. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008;26(5):778-785.
27. Earl HM, Vallier AL, Hiller L, et al. Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (Neo-tAnGo): an open-label, 2x2 factorial randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):201-212.
28. Alvarez RH, Bianchini G, Hsu L, et al. Clinical outcome of two sequences of administering paclitaxel (P) and anthracyclines (A) as primary systemic therapy (PST) and adjuvant chemotherapy (ACT) in breast cancer (BC) patients: a retrospective analysis from the MD Anderson Cancer Center. *Cancer Res*. 2010;70S: SABCS #P5-10-02
29. Schmidt M. Chemotherapy in early breast cancer: when, how and which one? *Breast Care* 2014;9:154-160.
30. *Publikované online*: www.nccn.org, NCCN guidelines verzia 4.2020
31. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*. 2007;13(8):2329-2334.
32. 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.
33. Liedtke C, Mazouni Ch, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1275-1281.
34. Ando M, Yamauchi H, Aogi K, et al. Randomized phase II study of weekly paclitaxel with and without carboplatin followed by cyclophosphamide/epirubicin/5-fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy for stage II/IIIA breast cancer without HER2 overexpression. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(2):401-409.
35. Zhang P, Yin Y, Mo H, et al. Better pathologic complete response and relapse-free survival after carboplatin plus paclitaxel compared with epirubicin plus paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced triple-negative breast cancer: a randomized phase 2 trial. *Oncotarget*. 2016;7(37):60647-60656.
36. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrightNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):497-509.
37. von Minckwitz, 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.
38. Sikov M, 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(1):13-21.
39. Tung N, et al. Management of Hereditary Breast Cancer. *JCO*, 2020. *Publikované online*: ASCO guidelines - <https://www.asco.org/research-guidelines/quality-guidelines/guidelines/breast-cancer/#143725>
40. Earl HM, Hiller L, Dunn JA, et al. Efficacy of neoadjuvant bevacizumab added to docetaxel followed by fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, for women with HER2-negative early breast cancer (ARTemis): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):656-666.
41. Earl HM, Hiller L, Dunn JA, et al. Disease-free and overall survival at 3.5 years for neoadjuvant bevacizumab added to docetaxel followed by fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide, for women with HER2 negative early breast cancer: ARTemis Trial. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1817-1824.
42. Rugo HS, Olopade OI, DeMichele A, et al. Adaptive randomization of veliparib-carboplatin treatment in breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(1):23-34.
43. Llombart-Cussac A, Bermejo B, Villanueva C, et al. SOLTI NeoPARP: a phase II randomized study of two schedules of iniparib plus paclitaxel versus paclitaxel alone as neoadjuvant therapy in patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;154(2):351-357.
44. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrightNess): A Randomised, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):497-509.
45. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:810-821.
46. Gianni L. Combining Atezolizumab with Neoadjuvant chemotherapy does not improve pathologic complete response rates for patients with triplenegative breast cancer. *Prezentované na SABCS 2019*.
47. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis CH, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4414-4422.
48. Selli C, Sims AH. Neoadjuvant therapy for breast cancer as a model for translational research. *Breast Cancer (Auckl)*. 2019;13:1178223419829072.
49. Yau CH, et al. abstrakt GS5-01. Residual cancer burden after neoadjuvant therapy and long-term survival outcomes in breast cancer: A multi-center pooled analysis. *Prezentované online*: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/7946/presentation/1923>.
50. Spring LM, Fell G, Arfe A, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and mortality, stratified by breast cancer subtypes and adjuvant chemotherapy usage: Individual patient-level meta-analyses of over 27,000 patients. *Cancer Res*. 2019;79(4 Suppl):GS2-03.
51. Gluz O, U Nitz, C Liedtke, et al. No survival benefit of chemotherapy escalation in patients with pCR and „high-immune“ triple-negative early breast cancer in the neoadjuvant WSG-ADAPT-TN trial. *Cancer Res*. 2019;79(4 Suppl):GS5-06.
52. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med* 2017;376:2147-2159.
53. Lluch A, Barrios CH, Torrecillas L, et al. Phase III trial of adjuvant capecitabine after standard neo-/adjuvant chemotherapy in patients with early triple-negative breast cancer (GELCAM/2003-11\_CIBOMA/2004-01). *JCO*. 2020;38(3):203-213.

**MUDr. Bibiána Vertáková Krakovská, PhD.**  
Interná onkologická klinika OÚSA  
Heydukova 10, 812 50 Bratislava  
bibiana.vertakova@ousa.sk