

NEOAJUVANTNÁ SYSTÉMOVÁ LIEČBA OPERABILNÉHO KARCINÓMU PRSNÍKA

Stanislav Špánik

Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Neoadjuvantná (primárna) systémová liečba je štandardnou liečbou lokálne pokročilého karcinómu prsníka a štandardnou možnosťou liečby operabilného karcinómu prsníka. Cieľom je zlepšiť možnosť vykonať konzervatívnu chirurgickú liečbu, určiť a zistiť citlivosť nádoru voči chemoterapii a dosiahnuť dlhodobé prežívanie bez choroby. Dôležité je správne vyberať pacientov, ktorí môžu z takéhoto postupu profitovať. Optimálne zloženie a trvanie liečby zatiaľ nie je jednoznačne definované.

Kľúčové slová: neoadjuvantná systémová liečba, karcinóm prsníka, prognostické faktory, chemoterapia, hormonálna liečba.

Kľúčové slová MeSH: nádory prsníka – farmakoterapia; terapia neoadjuvantná; prognóza; cytostatiká hormonálne.

NEOAJUVANT SYSTEMIC TREATMENT OF OPERABLE BREAST CANCER

Neoadjuvant (primary) systemic treatment (NST) is the standard treatment for locally advanced breast cancer and a standard option for primary operable disease. The aim of NST is to improve the surgical options (more breast-conserving procedures), to determine the response to NST and to obtain long-term disease-free survival. The optimal regimen and duration of NST have still not been defined.

Key words: neoadjuvant (primary) systemic treatment (NST), breast cancer, prognostic factors, chemotherapy, hormonal therapy.

Key words MeSH: breast neoplasms – drug therapy; neoadjuvant therapy; prognosis; antineoplastic agents, hormonal.

Onkológia (Bratisl.), 2006, roč. 1 (3): 169–174

Primárna systémová liečba alebo predoperačná systémová liečba sú termíny, ktoré dobre vystihujú uvedený spôsob liečby, ale termín *neoadjuvantná systémová liečba* (NST) karcinómu prsníka sa používa všeobecne, a preto sa ujal v odbornej literatúre a stal štandardný.

Pri liečbe karcinómu prsníka sa NST začala podávať v liečbe lokálne pokročilých štádií ochorenia a až neskôr aj v liečbe primárne operabilných nádorov. Tento článok sa zameriava na problematiku NST primárne operabilného karcinómu, liečba lokálne pokročilého ochorenia je samostatným problémom a tu jej nebude venovaná pozornosť.

Ciele neoadjuvantnej systémovej terapie (NST)

Prvým cieľom NST je dosiahnuť „downstaging“ ochorenia, umožniť konzervatívny, prsník zachovávajúci chirurgický výkon. Početné randomizované klinické štúdie dosiahli čiastočné splnenie tohto cieľa, i keď výsledky nie sú homogénne – tabuľka 1. Určite to súvisí s nehomogénnou súborm, kde vstupné kritériá kolísali v prípade tumoru (štádiá T1 – T4b) i axilárnych lymfatických uzlín (N0 – N2).

Dôležitým poznatkom je, že počas NST dochádza k progresii ochorenia len mimoriadne zriedkavo (tabuľka 2), a preto môžeme NST považovať za bezpečnú liečbu. Dôležité je aj to, že po konzervatívnom chirurgickom výkone nedochádza k častejším lokálnym recidívam ako po mastektómii. V štúdiu *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) B-27 sa ukázalo, že podanie doxorubicínu a cyklofosfamidu (AC) v sekvencii s docetaxelom

Tabuľka 1. Porovnanie možnosti konzervatívnej chirurgickej liečby po primárnej chemoterapii operabilného karcinómu prsníka.

Autor	Adjuvantná (% BCS)	Neoadjuvantná (% BCS)
Mauriac	0	63
Scholl	77	82
Powles	71	88
Fisher	60	68

viedlo k zníženiu počtu lokálnych recidív v porovnaní so samotnou kombináciou AC.

Druhým cieľom NST je „testovať“ senzitivitu nádoru voči podávanej liečbe a význam odpovede na liečbu pre dlhodobé prežívanie bez choroby (*disease free survival – DFS*). Včasná odpoveď po dvoch až troch cykloch chemoterapie sa ukazuje vhodným prediktorom na dosiahnutie kompletnej patologickej remisie (pCR), a tým aj prediktorom dlhodobého prežívania.

Najdôležitejším cieľom NST je samozrejme dosiahnuť dlhodobé prežívanie bez choroby, prípadne celkové vyliečenie.

Význam primárnej systémovej liečby pre zlepšenie prežívania – teoretický podklad

Neoadjuvantná systémová liečba je určitým in vivo testom senzitivity nádoru voči podávaným cytostatikám. Existujú aj ďalšie možné efekty primárnej systémovej liečby, ktoré majú aj svoje teoretické podklady. Chirurgická liečba a následné hojenie stimuluje rôzne rastové faktory, ktoré potom stimulujú rast reziduálneho nádoru a rast prípadných vzdialených metastatických prejavov ochorenia. Tieto teo-

Tabuľka 2. Riziko progresie ochorenia počas primárnej chemoterapie operabilného karcinómu prsníka.

Autor	PD (%)
Bonnadonna	2,5
Scholl	1,5
NSABP B-18	3
Aberdeen	2,5
EORTC	1,4

retické úvahy sa potvrdili vo viacerých experimentálnych modeloch. Zároveň sa pozorovalo, že predoperačné podanie chemoterapie (aj hormonálna liečba alebo rádioterapia) potlačilo rast nádoru a viedlo aj k predĺženiu prežívania. Vo viacerých štúdiách sa potvrdilo, že niektoré pacientky s novodiagnostikovaným karcinómom prsníka, mali imunohistochemicky detekovateľné mikrometastázy v kostnej dreni. Imunohistochemickými metódami sa vo viacerých prácach potvrdili cirkulujúce nádorové bunky v periférnej krvi asi u 10 % pacientok so včasným karcinómom prsníka.

Ďalším teoretickým podkladom pre primárnu systémovú liečbu je Goldieho-Coldmanova hypotéza, podľa ktorej spolu s rastom populácie nádorových buniek sa zvyšuje aj počet rezistentných fenotypových variantov, ktoré sú výsledkom spontánnych somatických mutácií a ich eradikácia je významným liečebným problémom. Ukazuje sa, že pri raste nádoru stúpa nielen absolútne množstvo rezistentných buniek, ale aj ich percentuálne zastúpenie. Je to spôsobené vlastnými rastovými faktormi a novými mutáciami pôvodne senzitivných buniek. Možno teda predpokladať, že zvýšením proliferácie buniek po odstránení primárneho nádoru sa zvýši aj počet rezistentných fe-

Tabuľka 3. Porovnanie pCR a prežívania po NST.

Autor/Štúdia	L 1	L2	pCR (%)	DFS (%)	OS (%)
Fisher, et al.	AC x 4		9,4	53 (9 r.)	70 (9 r.)
NSABP-B27	AC	AC-D	9,6 v 18,9	69 v 74	81 v 82
Therasse, et al.	CEF	EC	14 v 10	34 v 33,7	53 v 51
Aberdeen	CAVP-D	CAVP	30,8 v 15,4	90 v 72 (5 r.)	NA
Dieras, et al.	AT x 4	AC x 4	16 v 10	87 v 79 (3 r.)	NA

L1 a L2 – liečebná kombinácia; DFS – prežívanie bez choroby; OS – celkové prežívanie; A – doxorubicín, C – cyklofosfamid, D – docetaxel, E – epirubicín, F – 5-fluorouracil, T – paklitaxel, V – vinkristín, P – prednizón; NA – not available (výsledok nie je k dispozícii).

notypov v populácii metastatických buniek. NST teda nielen redukuje počet nádorových buniek, ale aj zvyšuje ich senzitivitu zmenou kinetiky, blokuje bunkovú proliferáciu, a tým aj blokuje zvýšenie počtu a pomeru rezistentných buniek.

Podľa mnohých klinických štúdií dosiahnutie dlhodobého prežívania bez choroby súvisí s dosiahnutím kompletnej patologickéj remisie (pCR) po NST (tabuľka 3).

Pri hodnotení pCR a významu pre zlepšenie prežívania je niekoľko problémov. Prvým je nejednotnosť definície pCR podľa rôznych autorov, niektoré štúdie hodnotili aj vymiznutie invazívnych a perzistenciu neinvazívnych lézií ako pCR. Preto je dôležité definovať pCR ako vymiznutie všetkých invazívnych aj neinvazívnych nádorových buniek z tkaniva prsníka a lymfatických uzlín axily. Ako je zrejme aj z tabuľky 3, nie sú výsledky dosiahnutia pCR vo všetkých štúdiách jednoznačne prediktívnym faktorom lepšieho prežívania (NSABP-B27).

Početné klinické štúdie porovnávali rôzne sekvencie primárnej chemoterapie a chirurgickej liečby.

Najrozsiahlejšia je štúdia **NSABP B-27** s 2 411 pacientkami (štádiá T1 – T3), ktoré boli randomizované na 3 rôzne sekvencie. V prvom ramene dostali pacientky 4 cykly kombinácie AC s následnou chirurgickou liečbou, v druhom ramene 4 cykly AC, následne 4 cykly docetaxelu a potom chirurgickú liečbu, v treťom ramene bola chirurgická liečba po 4 cykloch AC a nasledovali 4 cykly docetaxelu.

Ďalšou je štúdia **ECTO**. Porovnávala 2 ramená s chirurgickou liečbou a následnými 8 cyklami chemoterapie. Rameno A je sekvencia 4 cykly doxorubicínu a 4 cykly CMF, rameno B je sekvencia 4 cykly AT a 4 cykly CMF, rameno C pozostáva z 8 cyklov primárnej chemoterapie (4 cykly AT a 4 cykly CMF), po ktorej nasleduje chirurgická liečba. Do štúdie bolo zaradených 1 350 pacientov. Známe sú predbežné výsledky primárnej chemoterapie, ktorá dosiahla 52 % cCR, 23 % pCR, v porovnaní s primárnou chirurgickou liečbou bola negatívna axilárna lymfadenopatia 71 % vs. 35 % a konzervatívny chirurgický výkon bol možný v 61 % vs. 38 %.

Štúdia **GEPAR – DUO** porovnávala dve rôzne predoperačné liečby. Prvá, denzná, pozostávala

z 8 týždňov kombinácie Doxorubicín 50 mg/m² + Taxotere 75 mg/m² (AT) každé 2 týždne x 4. Druhá bola konvenčná schéma AC každé 3 týždne x 4 a sekvenčne Taxotere 100 mg/m² každé 3 týždne x 4, teda celková predoperačná liečba trvala 24 týždňov. V oboch ramenách po primárnej chemoterapii nasledovala chirurgická liečba.

Ďalšou významnou štúdiou bola škótska štúdia z Aberdeenu. Všetky pacientky dostali 4 cykly chemoterapie v schéme CVAP (cyklofosfamid, vinkristín, adriamycin, prednizón). Pacientky, ktoré na liečbu odpovedali, boli randomizované na po-

kračovanie rovnakou liečbou alebo na 4 cykly docetaxelu.

Veľmi mnoho klinických štúdií sa venovalo efektívnosti rôznych možností primárnej cytostatickej liečby. Predovšetkým sa porovnávali kombinácie antracyklínové s kombináciami, resp. sekvenciami s taxánmi, denzné a štandardné režimy. Prehľad výsledkov významnejších klinických štúdií je v tabuľke 4.

V liečbe pacientok s metastatickým karcinómom prsníka a už pomaly aj v adjuvantnej liečbe sa pre tie z nich, ktoré majú zvýšenú expresiu Her2/neu, štandardne podáva monoklonálna protilátka trastuzumab, väčšinou v kombinácii s rôznymi cytostatikami. Výsledky zatiaľ nie veľmi početných klinických štúdií s trastuzumabom v NST ukazujú, že tento postup je prínosom a dosahuje sa pomerne vysoké percento kompletnej patologickéj remisie (pCR). Prehľad štúdií NST s trastuzumabom je v tabuľke 5.

Primárna hormonálna liečba

Postmenopauzálnym pacientkam s nádormi, ktoré vykazovali pozitívitu hormónových receptorov, kto-

Tabuľka 4. Prehľad NST s antracyklínmi a taxánmi.

Autor/Štúdia	N (počet pacientov)	L1	L2	pCR (%)
NSABP-B27	2. 411	AC	AC-D	9. 6 v 18,9
Geparduo	913	AD	AC-D	7 v 14,3
Moliteri et al	811	AT	EV	4 v 8
Evans et al	363	AC x 6	AD x 6	16 v 12
Gepartrio	286	TAC x 6 TAC	TAC-NX	NR: 7,3 v 3,1 R: 23
Gepardo	248	AD	AD + Tam	10,3 v 9,1
Dieras et al	200	AC x 4	AT x 4	10 v 16
Steger et al	292	ED x 3	ED x 6	7,7 v 18,6
Green et al	258	T á 3 týždne	T w	13,7 v 28
Buzdar et al	174	FAC x 4	T x 4	16,4 v 8,1
Aberdeen	104	CVAP	CVAP-D	15,4 v 30,8

NX – vinorelbin + kapecitabin (Navelbin + Xeloda); Tam – tamoxifén; w – týždňový interval (weekly); NR – non-responders, R – responders (odpoveď na liečbu po 2 cykloch NST).

Tabuľka 5. Prehľad NST s trastuzumabom.

Autor/Štúdia	N (počet)	kombinácia	cRR (%)	pCR (%)
Buerstein, et al.	40	PH	75	18
Coudert, et al.	33	DH	73	47
Harris, et al.	28	NH	93	NA
Hurley, et al.	36	DCaH	NA	26
Buzdar, et al.	42	H	NA	65
Bines, et al.	33	DH w	70	12
Molucon, et al.	18	DH	95	28
Limentani, et al.	17	DNH dd	89	24
Steger, et al.	9	EDH	100	22

PH – paklitaxel + trastuzumab (Herceptin), DH – docetaxel + trastuzumab; NH – vinorelbin + trastuzumab (Navelbin + Herceptin); DcaH – docetaxel + karboplatina + trastuzumab; W – týždňový interval (weekly); DNH dd – docetaxel + vinorelbin + trastuzumab dose dense (intenzívne dávkovanie); EDH – epirubicín + docetaxel + trastuzumab.

Tabuľka 6. NST tamoxifen vs. letrozol.

	Letrozol		Tamoxifen		p
	N	%	N	%	
Spolu	124	100	126	100	
OR (CR + PR)	74	60	52	41	.004
BCS	60	48	45	36	.036
PD	10	9	15	12	.036
ErbB-1/2 ER+	15/17	88	4/19	21	.0004
ErbB-1/2-ER+	55/101	54	42/100	42	.0780

Tabuľka 7. NST anastrozol vs. tamoxifén vs. kombinácia.

	A	T	K
cRR	37 %	36 %	39 %
USG RR	24 %	20 %	28 %
% BCS	*46 %	22 %	26 %
RR (HER2+)	58 %	22 %	31 %

Tabuľka 8. Štúdie s inhibítormi aromatázy a tamoxifénom v NST postmenopauzálnych žien.

Autor/Štúdia	N	Liečba	cRR (%)	BCS (%)
Eierman et al	337	L v T	55 v 36	45 v 35
IMPACT	330	A v T v K	37 v 36 v 39	46 v 22 v 26
Gil, et al.	55	E	45	42
Paepke, et al.	33	L 4 v 8 mes.	57 v 90	67
Semiglazov, et al.	121	CT v A v E	76 v 76 v 82	24 v 32 v 34

L – letrozole, T – tamoxifén, A – anastrozol, E – exemestan.

ré boli indikované na mastektómiu, ale pre celkový stav (PS) alebo rôznu komorbiditu neboli vhodné na chemoterapiu ako NST, bola v niekoľkých klinických štúdiách podávaná primárna hormonálna liečba.

Klinické štúdie prebiehali a prebiehajú predovšetkým vo Veľkej Británii a Škandinávii a ako hormonálny prípravok najčastejšie použili tamoxifén a neskôr inhibítory aromatázy. Odpovede na liečbu sa pohybovali od 36 % do 82 %, kompletných patologických remisii je pomerne málo (1 – 8 %).

Klinická štúdia (Ellis et al., J Clin Oncol, 2001) neoadjuvantnej hormonálnej liečby porovnávala letrozol vs. tamoxifén. Signifikantne viac klinických odpovedí sa dosiahlo v ramene s letrozolom (OR 60 % vs. 41 %), rovnako viac bolo konzervatívnych chirurgických výkonov (BCS – *breast conserving surgery*), a naopak menej progresii. Významný rozdiel bol v skupine pacientok s pozitívou ErbB-1/2 v prospech letrozolu. Výsledky sú v tabuľke 6.

V ďalšej štúdií **IMPACT** (Smith et al., Breast Cancer Res Treat, 2003) porovnávali anastrozol vs. tamoxifén vs. kombináciu v liečbe operabilného karcinómu prsníka, T ≥ 2 cm, ER + a/alebo PgR +. Počet zaradených pacientok bol 330 a celkové trvanie liečby 12 týždňov. Výsledky sú v tabuľke 7. Jediným signifikantným rozdielom vo výsledku bol vyšší počet konzervatívnych chirurgických výkonov po primárnej liečbe anastrozalom.

V inej štúdií (M. Tubiana-Hulin et al., ASCO, 2004) podávali 41 ER a/alebo PR+ postmenopauzálnym pacientkam s operabilným karcinómom prsníka exemestan 25 mg 1 x denne 16 týždňov. Dosiahli celkovo 75,6 % odpovedí a 17,6 % pCR.

Prehľad významnejších štúdií hormonálnej liečby ako NST postmenopauzálnych žien je v tabuľke 8.

V hormonálnej NST je niekoľko problémov. Neboli vykonané štúdie, ktoré by porovnávali sekvencie hormonálnej NST a následnej operácie s operáciou a následnou adjuvantnou hormonálnou liečbou. Z doterajších štúdií nemožno jednoznačne potvrdiť, či konzervatívny chirurgický výkon po hormonálnej NST je rovnako bezpečný ako mastektómia, predovšetkým čo sa týka lokálnych recidív. Nie sú údaje o hormonálnej NST premenopauzálnych žien.

Trvanie NST

Optimálne trvanie NST sa zatiaľ nepodarilo definovať. V rôznych klinických štúdiách sa použili veľmi

rozdielne liečby čo do zloženia tak i trvania, ktoré sa pohybuje od 8 do 36 týždňov, spočiatku to boli 4 cykly, neskôr väčšinou 8 cyklov chemoterapie. Niekedy sa chemoterapia rozdelila na predoperačnú a pooperačnú. Aj trvanie hormonálnej liečby sa pohybuje od 2 do 8 mesiacov. Niektoré štúdie, ktoré porovnávali rôznu dĺžku trvania, sú uvedené v tabuľke 9.

Zatiaľ platí, že sa odporúčajú najmenej 4 cykly chemoterapie a 3 až 4 mesiace hormonálnej liečby ako NST. Chemoterapia by sa mala aplikovať kompletne pred operáciou na zvýšenie pravdepodobnosti dosiahnutia pCR. Ukazuje sa, že dlhšie trvanie liečby je prínosom pre niektoré pacientky, a naopak, niektorým stačí kratšia liečba. Identifikovať optimálne trvanie liečby pre jednotlivé pacientky sa zatiaľ nepodarilo.

Chirurgická liečba po NST

Primárna systémová liečba môže dosiahnuť pomerne vysoké percento klinických odpovedí, a to sa môže ešte zvýšiť pri využití nových efektívnych cytostatik (taxány) alebo s použitím intenzívnejších cytostatických režimov. Tým sa zvyšuje možnosť konzervatívnej chirurgickej liečby (BCS). Nie všetky pacientky po NST môžu podstúpiť BCS. Ak odpoveď na NST nie je dostatočná, BCS zvyšuje riziko lokálnej recidívy. Snahou je definovať selekčné kritériá proti BCS. Niektoré z navrhovaných kritérií: klinické štádiá N2 a N3, reziduálny tumor väčší ako 2 cm, lymfovaskulárna invázia a multifokálna reziduálna choroba. Biopsia sentinelovej lymfatickej uzliny je akceptovaná, ak je primárny tumor T1 – 2, N0, M0 a na pracoviskách, ktoré majú dostatočné skúsenosti a štandardizovanú túto vyšetrovaciu techniku.

Podmienky NST

Diagnostika

Predoperačná diagnostika sa musí robiť core-cut biopsiou. Výhodou core-cut biopsie je presnosť histologickej diagnostiky, možnosť vyšetriť dostatočné množstvo prognostických faktorov, nevýhodou je záťaž pre pacienta a dĺžka časového intervalu od biopsie po výsledok.

Patológia

Kvalitné pracovisko patológie je nevyhnutnou podmienkou rozšírenia NST. Je nevyhnutné kva-

Tabuľka 9. Klinické štúdie porovnávajúce rozdielne trvanie NST.

Autor	N	Liečba	cRR (%)	pCR (%)	BCS (%)
Steger et al	292	ED 3 v 6	NA	7.7 v 18.6	67 v 76
Von Minckwitz et al	913	4 x dd AD v 4 x AC + 4 xD	75 v 85	11 v 22.3	55 v 66
Therasse et al	448	6 x dd EC v 6 x CEF	27 v 31	14 v 10	NA

ED – epirubicin, docetaxel, dd AD – dose dense režim každých 14 dní, ddEF – dose dense režim každých 14 dní.

Tabuľka 10. Hormonálne receptory a dosiahnutie pCR cytostatickou NST.

Autor	N	Liečba	% HR	% pCR	% pCR
			Negat.	HR negat.	HR pozit
Houston (pool.data)	1,018	pool. data	NA	20,6	5,6
Geparduo	913	dd AD/AC-D	26,3	22,8	6,2
ECTO	438	AP-CMF	38,2	42,2	11,6
NSABP-B27	2 411	AC v AC-D	32	16,7	8,3
Gepartrio	286	DAC/DAC-NX	31,9	36,6	10,1
Gepardo	250	dd AD +/-Tam	43,9	15,4	1,1

litné a kompletne vyšetrenie biotického materiálu pred NST, stanovenie diagnózy, určenie hormonálnych receptorov a stavu HER2/neu, ktoré patria medzi základné prognostické faktory. Vyšetrenie histologického materiálu po operácii je rovnako dôležité a niekedy veľmi náročné. Dôležitou úlohou je zjednotiť metódy hodnotenia pCR v tkanive a v axilárnych lymfatických uzlinách, používať jednotnú klasifikáciu.

Prognostické a prediktívne faktory

Prognostické faktory – majú určit pravdepodobnosť výsledku liečby (riziko relapsu alebo mortality) na základe informácií ako sú veľkosť tumoru a stav LU (TNM štádium) pre skupinu pacientov s danou diagnózou, bez ohľadu na spôsob liečby.

Prediktívne faktory – majú určit odpoveď alebo prínos určitého spôsobu liečby pre konkrétneho pacienta podľa určitých charakteristík nádoru. Príkladom je stav hormonálnych (steroidových) receptorov (SR) a odpoveď na endokrinnú liečbu alebo expresia génu HER-2/neu a odpoveď na liečbu anti-HER-2/neu protilátkami.

Viacero klinických štúdií preukázalo, že negatívny stav hormonálnych receptorov je významný prediktívny faktor chemoterapie NST (tabuľka 10).

Pridanie trastuzumabu do NST pacientov s nadmernou (zvýšenou) expresiou ErbB-2 viedlo v niektorých štúdiách k výraznému zvýšeniu pCR (až okolo 60 %). Pre pacientky s pozitívnymi hormonálnymi receptormi, ktoré mali zvýšenú expresiu ErbB-2, bola výhodná liečba letrozolom. Z uvedeného možno predpokladať, že pre tieto pacientky by mohla byť veľmi výhodná kombinácia trastuzumabu s letrozolom.

V súčasnosti sa veľa pozornosti venuje vyšetrovaniu profilu expresie génov a imunohistologickému rozlišovaniu medzi nádormi (luminal-like vs. basal-like).

Súčasný stav a perspektívy

V súčasnosti prebieha veľké množstvo randomizovaných prospektívnych klinických štúdií, ktoré porovnávajú rôzne cytostatiká (docetaxel, pak-

litaxel, gemcitabín, vinorelbín, antracyklíny), monoklonálne protilátky (trastuzumab), ich rôzne kombinácie a rôzne schémy, sekvencie v primárnej systémovej liečbe a majú kontrolné ramená, ktoré používajú rovnaké látky, schémy a kombinácie v adjuvancii po chirurgickom výkone. Rovnako prebiehajú aj klinické štúdie, ktoré používajú hormonálne prípravky v primárnej systémovej liečbe. Porovnávajú efektivitu preparátov z jednotlivých skupín (antiestrogény, analógy LHRH, inhibítory aromatázy) a ich vzájomné kombinácie. Predovšetkým sa skúšajú v liečbe pacientok vo vyššom veku. Kým nie sú známe výsledky týchto štúdií, je predčasné určiť, ktoré lieky a v akej kombinácii dosahujú najlepšie výsledky.

Záver

1. Neoadjuvantná systémová liečba (NST) operabilného karcinómu prsníka dosahuje rovnaké celkové prežítie ako i prežítie bez choroby ako rovnaká liečba v adjuvancii.
2. Taktiež dosahuje pomerne vysoké percento celkových odpovedí a umožňuje zvýšenie proporcie konzervatívnej chirurgickej liečby.
3. Dôležité je identifikovať správne pacientky na BCS, lebo v niektorých štúdiách pacientky po konzervatívnej chirurgickej liečbe mali vyššie percento lokálnych recidív.
4. Riziko progresie ochorenia počas liečby je malé 1 – 3 %.

Literatúra

1. Klener, P, Abrahámová, J. Nádory prsu. V: Klener, P.: Klinická onkologie, Galén, Praha, 2002, 495–512.
2. Miller, WR, Ingle, JN. Endocrine Therapy in Breast Cancer, Marcel Dekker, New York-Basel, 2002, 378.
3. Harris, JR, Lippman, ME, Morrow, M, Osborne, CK. Disease of the Breast, Third Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia • Baltimore • New York • London • Buenos Aires • Hong Kong • Sydney • Tokyo, 2004, 1563s.
4. Bolješiková, E, Knotek, J, Špánik, S. Zhubné nádory prsníka. In: Kaušitz, J, Altaner, Č. Onkológia, Veda, Bratislava, 2003, 411–421.
5. Kaufmann, M, et al. Recommendations From International Expert Panel on Use of Neoadjuvant (Primary) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: An Update. J Clin Oncol, 24, 2006, 1940 – 1949.
6. Guarneri, V, et al. Prognostic Value of Pathologic Complete Response After Primary Chemotherapy in Relation to Hormone Receptor Status and Other Factors. J Clin Oncol, 24, 1037–1044.
7. Coudert, BP, et al. Pre-operative systemic (neo-adjuvant) therapy with trastuzumab and docetaxel for HER2- overexpressing stage II or III breast cancer: results of a multicenter phase II trial. Ann Oncol, 17, 2006, 409–414.
8. Hurley, J, et al. Docetaxel, Cisplatin, and Trastuzumab As Primary Systemic Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 – Positive Locally Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol, 24, 2006, 1831–1838.
9. Thuerigen, O, et al. Gene Expression Signature Predicting Pathologic Complete Response With Gemcitabine, Epirubicin, and Docetaxel in Primary Breast Cancer. J Clin Oncol, 24, 1839–1845.

5. Odpoveď na NST je prediktorom dlhodobého prežívania, i keď len dosiahnutie pCR sa premietlo do zlepšenia prežívania bez choroby a predovšetkým celkového prežívania. Dosiahnutie zvýšeného počtu pCR sa v niektorých štúdiách neodrazilo v zlepšení celkového prežívania.
6. Nádory s negatívnymi hormonálnymi receptormi dosahujú častejšie pCR.
7. Biologické markery sú stále významnejšie na identifikáciu pacientok podľa miery rizika a možno predpokladať, že umožnia vybrať správnu liečbu, ktorá by bola presne stanovená pre individuálnu pacientku („ušitá na mieru konkrétnej pacientky“).
8. Optimálne zloženie NST nie je známe, najlepšie výsledky dosahujú kombinácie na báze antracyklínov a taxánov, sľubne sa ukazujú sekvencné i denzné režimy.
9. Hormonálna NST je zatiaľ indikovaná pre postmenopauzálne pacientky s nádormi, ktoré majú pozitívne hormonálne receptory, inhibítory aromatázy sú účinnejšie ako tamoxifen.
10. Optimálne trvanie NST nie je určené, zatiaľ sa odporúčajú najmenej 4 cykly chemoterapie a 3 až 4 mesiace hormónovej NST.

Neoadjuvantná systémová liečba dosahuje porovnateľné výsledky ako štandardné adjuvantné postupy. Predstavuje alternatívu pre pacientky s operabilnými nádormi. V súčasnosti je indikovaná predovšetkým pacientkam, ktoré by boli kandidátkami na adjuvantnú liečbu a ktoré by boli indikované na mastektómiu. Nové poznatky o biologických vlastnostiach konkrétneho nádoru, cieľovej cytostatickej, hormonálnej a biologickej liečbe, pomôžu správne identifikovať vhodné pacientky i optimálne liečebné postupy v NST.

prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc.
Onkologický ústav sv. Alžbety
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
e-mail: sspanik@ousa.sk