

Inflamatórny karcinóm prsníka

doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSC.

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

Inflamatórny karcinóm (IBC) predstavuje extrémne agresívny proces, ktorý rapídne progreduje a má zlovestnú prognózu. Ide o entitu s typickým klinickým obrazom charakterizovaným difúznou pružnou induráciou kože mliečnej žľazy s erysipeloidným okrajom, zvyčajne bez hmatného, ohraničiteľného nádoru, s obrazom pomarančovej kože, ktorú spôsobuje nádorová embolizácia kožných lymfatických ciev. Asi 55 % až 85 % pacientok má v čase diagnózy metastázy v regionálnych lymfatických uzlinách. Diagnóza IBC je založená na báze klinického obrazu a histologickej verifikácie. Náležitá diagnostika je dôležitá pre návrh multimodálnej liečby, ktorá prináša zlepšenie liečebných výsledkov. Primárna systémová liečba (neoadjuvantná, indukčná, iniciálna) je štandardná liečba inflamatórných karcinómov. Pre neuspokojivú liečebnú odpoveď sa hľadajú nové režimy s iným konceptom dávkovej intenzity, denzity, sekvencie. V neoadjuvancii je možné využiť všetky necielené aj ciele liečebné metódy na podklade výsledkov mnohých klinických štúdií.

Kľúčové slová: inflamatórny karcinóm prsníka, neoadjuvancia, patologická kompletná remisia, cielená liečba, mastektómia, rádioterapia.

Inflammatory breast cancer

Inflammatory breast cancer (IBC) is an extremely aggressive disease that progresses rapidly and carries a very grim prognosis. It is characterized by erythema, rapid enlargement of the breast, skin ridging, and a characteristics peau d'orange apperance of the skin secondary to dermal lymphatic tumor involvement. Although a palpable tumor may not be present, about 55% to 85% of patient will present with metastases to the axillary or supraclavicular lymph nodes. Diagnosis of IBC is made on the basis of these clinical characteristics, as well as histologic verification of carcinoma. Accurate diagnosis is critically important, as multimodal therapy can significantly improve outcome if instituted early enough. Primary systemic treatment (neoadjuvant, induction, initials) is standard treatment for inflammatory breast cancer. If treatment response is not satisfactory it is necessary to look for new treatment regimens with different concept of dose intensity, density and sequence of treatment. In the neoadjuvant setting it is possible to employ all targeted and non-targeted therapies as was shown in a number of clinical trials.

Key words: inflammatory breast cancer, neoadjuvant therapy, complete pathologic remission, targeted therapy, mastectomy, radiotherapy.

Onkológia (Bratisl.), 2012; roč. 7(2): 76–81

Úvod

Inflamatórny karcinóm mliečnej žľazy je najmálignejšia forma karcinómov prsníka (BC), ktorá býva v literatúre označovaná ako tzv. „akútny karcinóm“, „karcinomatózna mastitída“, „erysipeloidný karcinóm“, „inflamatórny karcinóm“, „zápalovo opuchová infiltratívna forma“. Bryant už v roku 1888 použil výstižné označenie „flogoidný“ (zápalu podobný) karcinóm.

Ide o entitu s typickým klinickým obrazom charakterizovaným difúznou pružnou induráciou kože mliečnej žľazy s erysipeloidným okrajom, zvyčajne bez hmatného, ohraničiteľného nádoru (1, 2).

Incidenca

IBC predstavuje asi 1 – 5 % pacientok s karcinómom prsníka. Asi 10 % incidencie sa vyskytuje v Pakistane a 20 % incidencia v Tunise. Pri retrospektívnej analýze údajov v USA sa našiel výskyt IBC v Michigenskej Univerzite až v 40 % a v MDACC (MD Anderson Cancer Center) v 24 %.

Tento agresívny nádor sa objavuje v mladšom veku. Pacientky majú hormonálny receptor negatívne a HER-2 pozitívne nádory s vysokým proliferáčnym indexom. Kožné lymfatické cievy sú v 80 % embolizované malígnymi bunkami.

Táto najťažšia forma primárne inoperabilného karcinómu prsníka s rýchlou disemináciou a absolútnym zlyhaním lokoregionálnej liečby je jedným z najväčších terapeutických problémov (2, 3).

Klinické príznaky

Zahŕňajú tuhý zväčšený prsník („en block“ – „une masse unique“) s edémom a zhrubnutím kože. Erytém a zvýšená teplota prsníka sú často na viac než jednej tretine kože. Citlivosť na tlak a deformovaná bradavka sa nájdu u viac ako 50 % pacientok. Axilárne lymfatické uzliny sú postihnuté takmer vždy. Homolaterálne supraclavikulárne uzliny sú poškodené u viac než polovice pacientok. Riziko postihnutia kontralaterálneho prsníka sa vyskytuje u 10 – 30 % postihnutých žien (4).

Histopatológia

Histopatologicky predstavujú zvláštnu formu nádoru s masívnou neoplastickou inváziou kožných lymfatických ciev so stázou a s edémom. V rámci inflamatórneho karcinómu sa môžu vyskytnúť všetky typy karcinómov obvyčajne so zlým histopatologickým gradingom (5).

Diagnostika

Inflamatórny karcinóm prsníka je najmä klinická diagnóza charakterizovaná difúznym erytémom a edémom, ktoré postihujú viac ako jednu tretinu kože prsníka. Tento klinický obraz je spôsobený embolizáciou kožných lymfatických ciev nádorovými bunkami, pričom daný patologický nález podporuje diagnózu IBC, ale nie je pre diagnózu nutný.

Charakteristický mamografický (MMG) obraz predstavujú Bergerove známky s celkovým zvýšením denzity parenchýmu s obrazom jemnej siete kolmej na povrch (odraz dilatovaných kožných a podkožných lymfatických ciev). Spikulované aj stelárne opacity sú spôsobené zhrubnutím kožnej vrstvy a subcutis (toto môže prekryť nádorovú masu a malígne typy mikrokalifikácií) (6, 7).

Termografické vyšetrenie je typické a vždy pozitívne.

Ultrasonograficky (USG) sa zobrazuje zhrubnutie kože, edém podkožia a dilatované lymfatické cievy. Ak je prítomná tumorózna (Tu) masa, je častejšie viditeľná na USG ako MMG (význam pre cielenú biopsiu a hlavne zobrazenie lymfatických uzlín (LU) (7).

Magnetická rezonancia (MRI) prsníkov je predmetom viacerých retrospektívnych a aj pro-

spektívnych štúdií, poukazujúc na to, že MRI je najlepšia zobrazovacia modalita IBC.

Počítačová tomografia (CT) je prínosná pre vysoký metastatický potenciál IBC, preto iniciálny CT staging (PET/CT?) je na zváženie. Zatiaľ však pozitronová emisná tomografia (PET), PET/CT a MRI nie sú štandardom, treba prospektívne štúdie na dokázanie ich superiority (8).

Klasifikácia

Haagensen v roku 1956 (Columbia Clinical Classification Model) prvý raz stanovil špecifické diagnostické kritériá pre IBC (erytém pokrývajúci viac ako dve tretiny kože prsníka, rýchlosť nástupu týchto zmien, edém, histologický dôkaz karcinómu prsníka z biopsie).

Od roku 1959 sa zaviedla zvláštna subklasifikácia (Institute Gustave Roussy z Villejuif) na inflamatórne karcinómy s označením PEV („pousse evolutive“). Má štyri stupne: bez vývoja; s dvojnásobným zväčšením objemu nádoru za pol roka; so známami postihnutia lymfatických ciev dermis, v oblasti menšej ako tretina kože prsníka; postihnutie kože celého prsníka (9).

TNM klasifikácia (VIII verzia UICC) vyčlenila pre inflamatórne karcinómy symbol T4d (9).

Minimálne kritériá na diagnostiku IBC sú konsenzom medzinárodnej konferencie IBC v roku 2008. Predstavujú rýchly nástup erytému, edému so známami pomarančovej kože, s prítomnosťou alebo aj bez prítomnosti palpabilnej masy. Prítomnosť retrakcie bradavky, diagnóza mastitídy neodpovedajúca na ATB liečbu, trvanie zmien nie viac ako 6 mesiacov, erytém zasahujúci viac ako jednu tretinu povrchu prsníka, palpabilná masa s palpabilným zväčšením lokoregionálnych lymfatických uzlín, histologická verifikácia cestou biopsie a odporúčenie biopsie kože dokumentujúcej postihnutie kožných lymfatických ciev sú minimálne kritériá potvrdzujúce diagnózu IBC.

Prognóza a identifikácia nových biologických znakov

Prognostická signifikancia pri inflamatórných karcinómoch prsníka je definovaná mutáciou p53 supresorového génu a nadprodukcii p53 proteínu s 8,6-krát vyšším rizikom úmrtia. Hormón receptor negativita a nadprodukcia p53 proteínu ukazuje až 17,9-krát vyššie riziko úmrtia oproti pacientkam len s pozitívou p53 proteínu, kde je riziko úmrtia len 2,8-krát vyššie. Prítomnosť mutácie p53 signifikantne súvisí s rozsahom ochorenia. Napriek tomu, uvedené skutočnosti nemajú dostatočnú senzitivitu či špecifitu pre stratifikáciu liečby (10, 11).

Naproti tomu adhézne gény **E-cadherin** a **MUC 1** sú 100 % nadprodukované pri inflama-

Tabuľka 1. Prehľad klinických štúdií neoadjuvantnej CHT pri IBC

Autor	No.	CHT	ORR [%]	5-r. OS [%]
Ueno [16]	178	antracyklin	71	40
Harris [22]	54	CMF-CAF	52	56
Cristofanilli [31]	240	FACvFA+P	74 vs. 82	N/A
Low [23]	46	CAFM	57	26,7
Veyret [28]	120	FEC-HD	91,1	41,2

Legenda: C – cyclofosfamid, M – methotrexate, F – 5-fluorouracil, E – epirubicin, P – paclitaxel, A – doxorubicin, HD high-dose N/A nezhodnotené
Seminars in oncology Vol. 35 No.1, 2008

Tabuľka 2. Výsledky štúdií neoadjuvantnej liečby na báze trastuzumabu pri IBC

Autor	N	Režim	pCR%
Dawood	40	FEC+P+T	55
Hurley	48	D+CDDP+T	17
Van Pelt	22	D+T	40
Limentani	31	D+V+T	39
Burstein	40	P + T	18

Legenda: P – paclitaxel, T – trastuzumab, D – docetaxel; CDDP – cisplatina; V – vinorelbin
Seminars in oncology Vol. 35 No.1, 2008

tórnych karcinómoch a len v 68 % pri non-IBC nádoroch. Nadprodukcia E-cadherinu spolu s dysfunkciou MUC 1 je typická pre inflamatórne karcinómy a pravdepodobne zodpovedná za typický obraz tejto klinicko-patologickej entity (12).

Nádejná sa zdá identifikácia nových génov. Ukázalo sa, že inflamatórny karcinóm má špecifický znak fenotypu. Dnes je známy rozdiel medzi flogoidnou bunkovou líniou SUM 149 a normálnou marmárnou epiteliálnou líniou (HME). Zo 17 FISH identifikovaných transkripcií len sedem sa našlo aj pri flogoidoch a len dva gény sú signifikantne rozdielne. Sú to RhoC GTP – onkogén (z „RAS family“), ktorý má úlohu pri invázii a angiogenéze (prítomný v 90 % pri flogoidoch vs. 38 % pri neflogoidných nádoroch) a WISP 3 gén (kódujúci „insuline-like growth factor“) neprítomný v 80 % pri flogoidoch vs. 21 % pri neflogoidných formách a má úlohu pri nádorovej progresii. Tieto nedávno odhalené údaje ukazujú možnosť dôležitého liečebného cieľa (13).

Z nových biologických znakov sa zdajú dôležité chemokínové receptory (CXCR4, CCR7) imunohistochemicky dokazované z parafínových bločkov. Nadprodukcia rastových faktorov (HER2-neu a EGFR) a chemokínových receptorov predstavuje indikátor metastatického potenciálu, zvyšuje riziko relapsu a smrti a takisto predstavuje liečebný cieľ (14).

Liečba

Liečebné postupy, ktoré boli v minulosti zamerané len na lokoregionálne zvládnutie ochorenia (chirurgická liečba a rádioterapia), sklimali, pretože väčšina pacientok podľahla ochoreniu v priebehu 12 – 18 mesiacov (15).

Retrospektívna analýza 15 štúdií so zaradením 293 pacientok s IBC (1924 – 1981), ktoré podstúpili mastektómiu s RAT alebo bez nej, odhalila 5-ročné celkové prežívanie (OS) len 4 %!

Zavedenie multimodálnej liečby s úvodnou indukčnou neoadjuvantnou chemoterapiou zvýšilo medián prežívania viac ako dvojnásobne (8, 15).

Ueno a spol. z MDACC publikovali retrospektívnu analýzu 20-ročných skúseností u 178 žien s IBC liečených v 4 prospektívnych štúdiách neoadjuvantným antracyklínovým režimom, kde sa dosiahlo 5-ročné OS 40 % (16).

Prognostická hodnota HER-2 stavu nemusí byť rovnaká pri IBC a non-IBC!

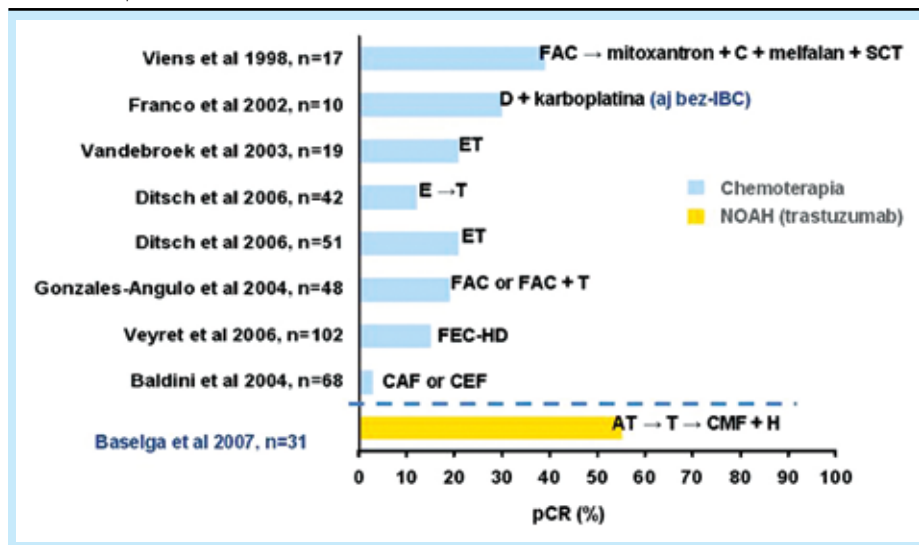
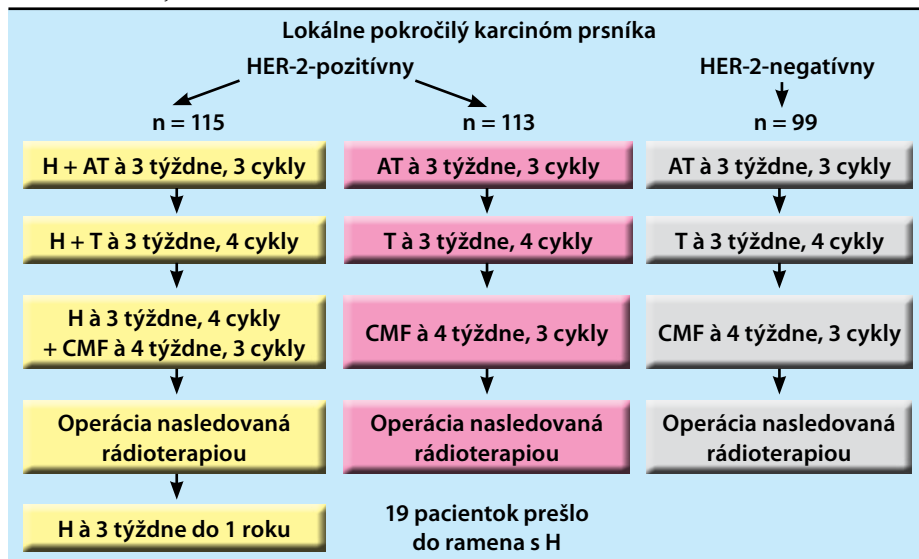
Dawood a spol. z MD Andersonu retrospektívne vyhodnotili 179 žien s IBC, št. IIIB, ktoré nedostali trastuzumab v liečbe (1989 – 2005) so známym HER-2 stavom:

- 38 % HER2 pozitívny – 61,8 % recidívy
- 62 % HER2 negatívny – 55,9 % recidívy (medián sledovania 41 mesiacov)

Zaujímavou skutočnosťou bola informácia, že sa nepotvrdil signifikantný rozdiel medzi časom do progresie medzi HER-2 pozitívnou a HER-2 negatívnou skupinou u pacientok, ktoré neboli liečené trastuzumabom. Išlo o porovnateľné prežívanie bez rekurencie u pacientok, ktoré boli HER-2 pozitívne a nedostali trastuzumab v adjuvancii v porovnaní s HER-2 negatívnymi pacientkami (17).

IBC súčasný štandard

IBC je definovaný ako biologicky inoperabilný nádor v čase prezentácie. Ťažisková liečba je neoadjuvantná chemoterapia (≥ 6 cyklov) s antracyklínmi a ±taxánmi. Výhoda tejto stratégie

Obrázok 1. pCR (bez ohľadu na HER-2 stav)**Obrázok 2.** Dizajn štúdie NOAH

Legenda: H – trastuzumab

AT – doxorubicín + paclitaxel;

Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. *Lancet* 2010; 375: 377–84.

je včasné liečenie mikrometastáz, downstaging „in vivo“, monitorovanie odpovede na liečbu (stupeň dosiahnutej odpovede je prognostický marker). (8, 18).

Štandard chirurgickej liečby sú radikálna mastektómia a exenterácia axily. Biopsia sentinelovej uzliny nie je považovaná za spoľahlivú. Operácia zachovávajúca prsník nie je odporúčaná.

Rádioterapia nasleduje zvyčajne po operácii v adjuvantnom podaní v podobe akcelerovanej hyperfrakcionácie v celkovej dávke 66 Gy na hrudnú stenu, axilu, infra- a supraklavikulárnu oblasť ako i oblasť vnútorných mamárnych lymfatických uzlín.

Hormonálna liečba je indikovaná pri receptor pozitívnom ochorení. Pre skupinu pacientok HER-2 pozitívnych je bezpodmienečne nutná anti-HER-2 terapia (19,20).

Primárna systémová liečba a patologická kompletná remisia (pCR)

Primárna systémová liečba (neoadjuvantná, indukčná, iniciálna) je dnes štandardná pre liečbu inflamatórneho karcinómu. Táto liečba je obvyčajne súčasťou multimodálnej liečby. Až 75 % žien má šancu dosiahnuť po úvodnej primárnej systémovej liečbe vynikajúcu liečebnú odpoveď, niekedy až do úplného vymiznutia nádoru, dokázateľne nielen zobrazovacími metódami, ale aj histologicky (pCR) (21).

Z polychemoterapeutických režimov najlepšie výsledky sa zaznamenali v kombináciách s antracyklínmi. Liečebná odpoveď kolíše od 30 do 60 %. Zaradenie novších látok, ako sú taxány, vinorelbin, gemcitabin, kapecitabin, a biologicky aktívnych látok do multimodálnych režimov priniesli nádejné výsledky (22).

Prehľad klinických štúdií neoadjuvantnej chemoterapie (CHT) sú uvedené v tabuľke č. 1.

Liečebná stratégia inflamatórnych karcinómov prsníka je problematická. Ide o raritnú diagnózu, kde je k dispozícii len málo prospektívnych randomizovaných štúdií (exkludovanie IBC z veľkých štúdií) a extrapolácia dát zo štúdií non-IBC nie je ideálna.

Vzhľadom na odlišnú kliniku, prognózu a komplex špecifických molekulárne biologických charakteristík mala táto klinická diagnóza dlho nejednoznačné diagnostické kritériá, ktoré sťažovali retrospektívne sumarizovanie dát z viacerých pracovísk (23).

Cristofanilli a spol. z MDACC retrospektívnu analýzu dát z neoadjuvantnej liečby pri IBC hodnotili efekt pridania taxánov k antracyklínovému režimu. U 178 pacientok s IBC aplikovali úvodne režim FAC (5-fluorouracil, adriamycin, cyclofosfamid) a 62 pacientkam s IBC aplikovali režim FAC a sekvenčne paclitaxel.

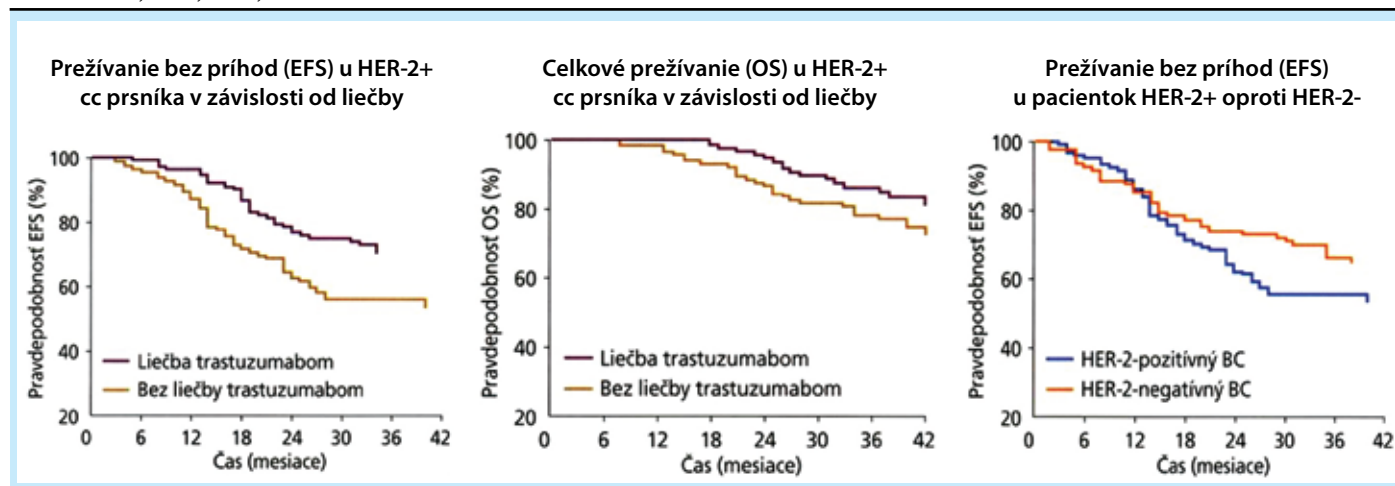
Z výsledkov je jednoznačné, že sekvenčná liečba dosiahla lepšiu liečebnú odpoveď pCR 25 % vs. 10 % ($p = 0,012$). OS a PFS sa zlepšili v skupine s taxánom, ale štatistickú signifikanciu dosiahli iba v skupine s negatívnymi estrogénovými receptormi (ER.) (24).

Inflamatórne karcinómy prsníka bývajú často HER-2 pozitívne a tieto predstavujú horšiu prognózu. V skupine inflamatórnych karcinómov sa identifikuje HER-2 asi u 50 % pacientok (25).

Trastuzumab

Z dôvodu, že inflamatórne karcinómy sú súčasťou lokálne pokročilých karcinómov prsníka (LABC), prospektívnych klinických štúdií so zaradením len inflamatórnych karcinómov je veľmi málo. Údaje LABC v oblasti neoadjuvantnej liečby vo všeobecnosti zohľadňujú možnosti liečebných odpovedí IBC. Liečebná odpoveď neoadjuvantnej liečby pri HER-2 pozitívnych nádoroch aj IBC bez trastuzumabu sa pohybuje do 40 %. Boli publikované výsledky klinických štúdií II a III fázy, s podielom IBC, ktoré hodnotili efekt trastuzumabu v neoadjuvancii, pričom pCR sa pohybovala v rozmedzí od 7 % do 78 %. Aplikácia trastuzumabu v neoadjuvantnej forme prináša patologické kompletné remisie od 18 – 65 %. V neoadjuvantnom podaní trastuzumabu v kombinácii s taxánmi boli podľa jednotlivých autorov publikované výsledky liečebných odpovedí patologických kompletných remisii v rozsahu 17 – 55 % (Burnstein, Dawood, Hurley, vanPelt, Limentani), tabuľka č. 2.

Z výsledkov prospektívnych štúdií kombinácie anti-HER-2 cieľenej liečby s chemoterapiou pri LABC a IBC vyplynula liečebná odpoveď v rozpätí

Obrázok 3. Výsledky liečby štúdie NOAH

17 % – 40 %. (Burnstein, Dawood, Hurley, vanPelt, Limentani, Gianni, Cristofanili) (8, 26, 27, 28).

Trastuzumab s chemoterapiou je dnes štandardná liečebná možnosť pri HER-2 pozitívnych lokálne pokročilých a inflamatórnych karcinómoch prsníka v neoadjuvancii.

Prehľad miery pCR pri IBC bez ohľadu na HER-2 stav je uvedený na obrázku č. 1.

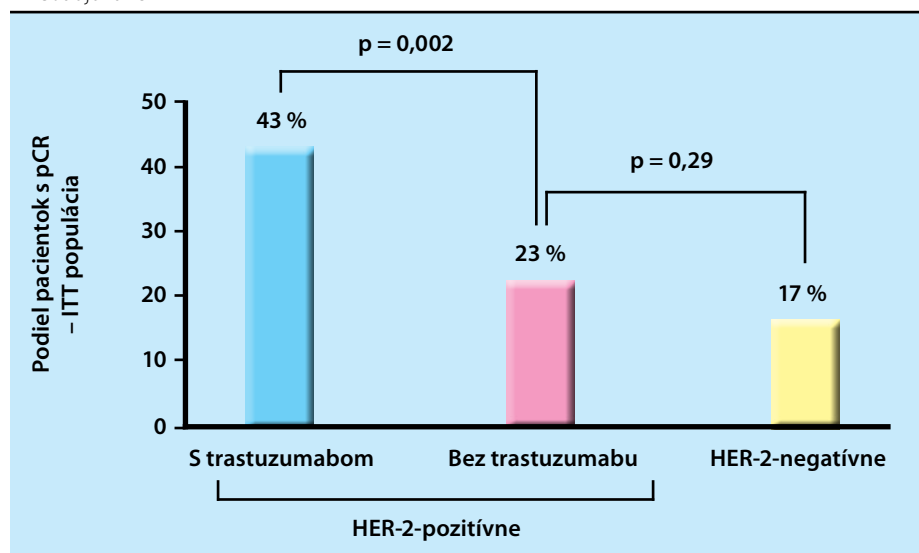
V budúcnosti pravdepodobne donesie nádejné výsledky aj kombinácia nových biologických látok, pertuzumabu a T-DM1 (29).

Primárna systémová cielená liečba inflamatórneho karcinómu prsníka (IBC) trastuzumabom

Najväčšia neoadjuvantná štúdia pri HER-2 pozitívnom karcinóme prsníka je „NOAH“ štúdia s viac ako 300 (334) zaradenými pacientkami. V tejto štúdii bolo začlenených približne 30 % inflamatórnych karcinómov prsníka. Ide o porovnávaciu štúdiu HER-2 pozitívnych a HER-2 negatívnych pacientok s aplikáciou trastuzumabu s antracyklin-taxánovým režimom, oproti režimu bez trastuzumabu. Primárnym cieľom bolo určenie prežívania bez udalosti. Sekundárnym cieľom bolo sledovanie celkovej miery odpovede, miery patologickej kompletnej remisie, bezpečnosti a tolerancie (8, 30). Dizajn štúdie je uvedený na obrázku č. 2.

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

Plánovaný počet cyklov absolvovalo 91 % pacientok. Liečba trastuzumabom bola predčasne ukončená u 7 % chorých. V ramene s aplikáciou trastuzumabu sa potvrdila signifikantne o 100 % lepšia liečebná odpoveď. V skupine s inflamatórnym karcinómom to bol rozdiel až o 200 %. U pacientok HER-2 pozitívnych viedla liečba trastuzumabom k 41 % zníženiu rizika rekuren-

Obrázok 4. Štúdia NOAH – porovnanie pCR pri liečbe s trastuzumabom a bez trastuzumabu v neoadjuvancii

cie, progresie či úmrtia. Výsledky liečby v štúdiu NOAH sú uvedené na obrázku č. 3.

Pri mediáne dĺžky sledovania 3,2 roka bolo zaznamenaných 87 príhod u pacientok HER-2 pozitívnych vs. 35 príhod u HER-2 negatívnych pacientok. Početnosť 3-ročného EFS bola 71 % (95 % CI: 61 – 78) u pacientok liečených trastuzumabom vs. 56 % (95 % CI: 46 – 65) u neliečených.

Výskyt úmrtí sa u pacientok s HER-2 pozitívnym BC liečených alebo neliečených trastuzumabom signifikantne nelíšil. Početnosť 3-ročného OS bola 87 % vs. 79 %. Frekvencia lokálnych, regionálnych i vzdialených rekurencií bola nižšia pri podávaní trastuzumabu. U pacientok s HER-2 negatívnym BC bola početnosť 3-ročného EFS 67 % a početnosť 3-ročného OS 86 %. Trastuzumab ďalej signifikantne zvyšoval výskyt pCR.

Liečba prebehla pri akceptovateľnom bezpečnostnom profile vrátane kardiálneho. Liečba trastuzumabom bola dobre tolerovaná pri nízkych kumulatívnych dávkach antracyklinu. V interim analýze sa nevyskytla žiadna symptomatická

kardiálna príhoda. Pri HER-2 pozitívnom IBC viedlo pridanie trastuzumabu k trojnásobnému zvýšeniu patologickej kompletnej remisie. Porovnanie pCR pri liečbe s trastuzumabom a bez trastuzumabu dokumentuje obrázok č. 4.

Prínos trastuzumabu bol jednoznačný vo všetkých predšpecifikovaných skupinách pacientok. NOAH režim poskytol najvyššiu zdokumentovanú mieru patologickej kompletnej remisie pri HER-2 pozitívnom inflamatórnym karcinóme prsníka. Obrázok č. 1 (8, 30).

Lapatinib

Tento perorálne aktívny, duálny inhibitor tyrozin kinázy už vo včasných fázach klinického skúšania v liečbe IBC potvrdil dobrú odpoveď u žien s inflamatórnym karcinómom HER-2 pozitívnym v kombinácii v neoadjuvantnom podaní, ale aj v monoterapii pri relapsoch (26).

Cristofanilli a spolupracovníci predstavili v roku 2006 na 29. ročníku Breast Cancer konferencie v San Antoniu liečebné výsledky 21 pacientok

Tabuľka 3. Liečebné výsledky EGF 103009

	Skupina pacientok A HER-2+ (n = 30)	Skupina pacientok B HER-2- (n = 15)
Parciálna remisia	15 (50 %)	1
DoR – trvanie odpovede (týž.)	16,9	NA
PFS – prežívanie bez progresie (týž.)	14	4
<i>Johnston S et al. J Clin Oncol 2008; 26:1066–1072</i>		

Tabuľka 4. Liečebné výsledky EGF 103009 extenzie

	Skupina pacientok HER-2+ (n = 126)
Klinická odpoveď (RECIST)	49 (39 %)
PFS – prežívanie bez progresie	14,6 týž.
DoR – trvanie odpovede	20,9 týž.
RR – odpoveď na liečbu (RECIST z 96 pac.)	15 %
<i>Johnston S et al. J Clin Oncol 2008; 26: 1066–1072, Kaufman B et al. Lancet Oncol 2009; 10: 581–88.</i>	

s IBC HER-2 pozitívnym s aplikáciou sekvenčnej neoadjuvantnej liečby lapatinib 1 500 mg na deň – 14 dní. Liečba pokračovala po randomizácii buď v kombinácii s paclitaxelom v dávke 80 mg/m² týždenne 12-krát, alebo len v monoterapii lapatinibom. Po uvedenej liečbe nasledovala operácia a následná adjuvantná liečba. Táto kombinácia priniesla 90 % klinických liečebných odpovedí, z toho 30 % bolo zaznamenaných po 14-dňovej aplikácii lapatinibu (8, 21, 31).

Prebiehajú prospektívne klinické štúdie na potvrdenie týchto dát.

Pri IBC sa skúšali aj režimy vysokodávkovej chemoterapie (HD CHT). Somlo a spolupracovníci referovali výsledky 120 pacientok s IBC liečených neoadjuvaným antracyklínovým režimom, následne operovaných bez randomizácie, s adjuvantne podávanou HD CHT (rôzne ablačné režimy, jednou látkou alebo kombináciou). Z výsledkov vyplynulo, že 5-ročné RFS (prežívanie bez relapsu) sa pohybuje na úrovni 44 % a OS na úrovni 64 %. Z prediktívnych faktorov dobrej odpovede na HD CHT bol identifikovaný pozitívny hormonálny stav a menej ako štyri pozitívne lymfatické uzliny. Viaceré prospektívne štúdie prehodnocujú postavenie HD CHT v liečbe IBC (34). Z transplantačných registrov sú k dispozícii povzbudivé dáta (3-ročný OS pri IBC 57 % v skupine 811 pacientok) (32, 33, 34, 35).

LAPATINIB monoterapia pri relapsoch IBC

Klinická štúdia EGF103009 riešila problematiku relapsujúcich HER-2 pozitívnych nádorov v porovnaní s HER-2 negatívnymi nádormi. Primárnym cieľom bola liečebná odpoveď (RR) monoterapie lapatinibom p. o. denne 1 500 mg pri relapsujúcich alebo antracyklín rezistentných nádoroch. Sekundárnym cieľom bola identifikácia prediktívnych faktorov liečebnej odpovede monoterapie lapatinibom (8, 21, 26, 31).

Zaradené boli pacientky HER-2 pozitívne s predchádzajúcou liečbou antracyklínom v 100 %, taxánom v 86 %, trastuzumabom v 50 % s inváziou kožných lymfatických ciev v 73 %. Liečebné výsledky dokumentuje tabuľka č. 3.

Toxicitu 3. stupňa v EGF 103009 klinickej štúdii predstavujú hnačky v 11 %, anorexia v 2 %, bolesti v 16 %, anémia v 4 %, dyspnoe v 11 %, elevácia hepatálnych testov v 4 %. Kardiotoxicita 3. stupňa sa nevyskytla.

Táto klinická štúdia prebiehala aj v rozšírenej indikácii (extenzii). Výsledky rozšírenej EGF 103009 klinickej štúdie sú uvedené v tabuľke č. 4. Takmer na trojnásobnom počte pacientok sa prakticky potvrdili liečebné výsledky u HER-2 pozitívnych pacientok v oblasti prežívania bez progresie ako aj jej trvania.

Aj v tejto extenzii sa pohybovala toxicita na úrovni 3. stupňa v podobe hnačiek 6 %, dyspnoe 4 %, bolesti chrbta 3 %.

Lapatinib v monoterapii je efektívna liečba pri ťažko predliečenom inflamatórnym karcinóme prsníka dobre tolerovaná. Pri IBC HER-2 pozitívna predikuje senzitivitu choroby na terapiu lapatinibom (36, 37).

Vysoká HER-2 pozitívna predikuje dobrú klinickú odpoveď. Je to teda ukazovateľ pri hodnotení histológie a biológie choroby, slúži ako faktor selekcie pacientok na liečbu lapatinibom.

Bevacizumab

Z antiangiogénnych látok, zdá sa, nájde uplatnenie v liečbe IBC bevacizumab (rekombinantná humánna-monoklónná protilátka proti VEGF).

Yamauchi v roku 2009 publikoval výsledky liečby 21 pacientok s IBC. Po absolvovaní jedného cyklu bevacizumabu (15 mg/kg) a následných šiest' cyklov bevacizumabu v kombinácii s doxorubicinom (50 mg/m²) a docetaxelom

odporúčaní (75 mg/m²) raz za tri týždne nasledovala lokoregionálna liečba a pokračovanie 8 cyklami bevacizumabu v monoterapii. U hormón receptor pozitívnych pacientok pokračovala liečba profylaktickou hormonálnou aplikáciou. Z výsledkov vyplynulo, že klinickú parciálnu remisiu (cPR) dosiahlo 67 % pacientok a jedna z nich aj pCR. V rámci tejto štúdie sa zistil medián poklesu fosforylácie VEGFR-u (receptor pre vaskulárny endotelálny rastový faktor) v nádorových bunkách v 66,7 % a medián zvýšenia apoptózy o 129 % (38).

Záver

IBC ako agresívna choroba vyžaduje multimodálnu liečbu vrátane systémovej lokoregionálnej, adjuvantnej hormonálnej liečby pri hormón receptor pozitívnych nádoroch a pri HER-2 pozitívnych nádoroch anti-HER-2 liečbu. Trastuzumab a chemoterapia sú prínosom v neoadjuvantnej liečbe pri HER-2 pozitívnom inflamatórnym karcinóme. Použitie lapatinibu a paklitaxelu pri novodiagnostikovanom HER-2 pozitívnom IBC dáva 77 % odpovedí (koža/hrudná stena), pri manažovateľnej toxicite. Lapatinib v monoterapii preukázal klinickú aktivitu a je dobre tolerovaný pri ťažko predliečenom HER-2 pozitívnom IBC (8, 18, 20, 22, 26, 31).

Významným prínosom v liečbe IBC bola aj organizácia 1. medzinárodnej IBC konferencie v roku 2008 vedená M. Cristofanillim z MD Andersonu, na ktorej boli položené základy štandardnej definície IBC (zjednotenie epidemiologických štúdií), vypracovali sa podklady na založenie tkanivovej banky (materiál od IBC pacientok na budúci molekulárny výskum) prezentovali sa dizajny niektorých klinických štúdií špecificky pre IBC a v neposlednom rade sa začala príprava jednotných odporúčaní pre klinikov pri manažmente IBC.

Nové potenciálne lieky

Antiangiogénne lieky predstavujú nové možnosti liečby. Existujú nerandomizované štúdie s neoadjuvaným podaním bevacizumabu a ďalších antiangiogénnych preparátov. Dáta sú však nedostatočné na zavedenie do bežnej klinickej praxe. Nové potenciálne ciele predstavuje RhoC-GTP-áza onkogén (z RAS family), ktorý má úlohu pri invázii a angiogenéze. Z ďalších perspektívnych látok sú to multitargetové inhibítory, inhibítory farnesyltransferázy, ktoré blokujú posttranslačnú farnesyláciu aktivovaných onkogénnych dráh H,N a K-RAS. Predklinické dáta a teoretické práce ich ukazujú ako veľmi sľubné pri IBC (13, 15).

Z ďalších nových možností je zaujímavá štúdia NCI s neoadjuvantnou aplikáciou tipifarnib, docetaxel, capecitabine aj pri IBC.

Aj keď sa multimodálnou liečbou a zaradením nových látok do liečebných protokolov IBC a HER-2 pozitívnych karcinómov posunula úroveň odpovedí a prežívania, doterajšie výsledky nie sú uspokojivé, a preto je potrebné hľadať nové liečebné stratégie.

Literatúra

1. Lee B, Tannenbaum E. Inflammatory carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1924; 39: 580–595.
2. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, et al. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 966–975.
3. Maalej M, Frikha H, Ben Salem S, et al. Breast cancer in Tunisia: clinical and epidemiological study. *Bull Cancer* 1999; 86: 302–306.
4. Haagensen CD. Inflammatory carcinoma. In *Diseases of the Breast*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 1956.
5. Bonnier P, Charpin C, Lejeune C, et al. Inflammatory carcinomas of the breast: a clinical, pathological, or a clinical and pathological definition? *Int J Cancer* 1995; 62: 382–385.
6. Kim T, Lau J, Erban J. Lack of uniform diagnostic criteria for inflammatory breast cancer limits interpretation of treatment outcomes: a systematic review. *Clin Breast Cancer* 2006; 7: 386–395.
7. Chow CK. Imaging in inflammatory breast carcinoma. *Breast Dis* 2005; 22: 45–54.
8. Tesařová P. Současný pohled na neoadjuvantní léčbu karcinomu prsu. *Farmakoterapia* 2011; 1(1): 82–91.
9. Yang WT, Le-Petross HT, Macapinlac H, et al. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109: 417–426.
10. Nguyen DM, Sam K, Tsimelzon A, et al. Molecular heterogeneity of inflammatory breast cancer: a hyperproliferative phenotype. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5047–5054.
11. Gonzalez-Angulo AM, Sneige N, Buzdar AU, et al. p53 expression as a prognostic marker in inflammatory breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6215–6221.
12. Tomlinson JS, Alpaugh ML, Barsky SH. An intact overexpressed E-cadherin/alpha, beta-catenin axis characterizes the lymphovascular emboli of inflammatory breast carcinoma. *Cancer Res* 2001; 61: 5231–5241.
13. Kleer CG, Griffith KA, Sabel MS, et al. RhoGTPase is a novel tissue biomarker associated with biologically aggressive carcinomas of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 93: 101–110.
14. Cabioglu N, Gong Y, Islam R, et al. Expression of growth factor and chemokine receptors: new insights in the biology of inflammatory breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 18: 1021–1029.
15. Buzdar AU, Singletary SE, Booser DJ, et al. Combined modality treatment of stage III and inflammatory breast cancer. MD. Anderson Cancer Center experience. *Surg Oncol Clin NAm* 1995; 41: 715–744.
16. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M.D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997; 40: 321–329.
17. Dawood S, Broglio K, Gong Y, et al. Prognostic significance of HER-2 status in women with inflammatory breast cancer. *Cancer* 2008; 112: 1905–1911.
18. Hortobagyi G, Singletary S, Strom E, editors. *Treatment of Locally Advanced and Inflammatory Breast Cancer*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000.
19. Stearns V, Ewing CA, Slack R, et al. Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 235–242.
20. Bristol LJ, Woodward WA, Strom EA, et al. Locoregional treatment outcomes after multimodality management of inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 474–484.
21. Sinclair S, Swain SM. Primary systemic chemotherapy for inflammatory breast cancer. *Cancer* 2010; 116 (II Suppl): 2821–8.
22. Harris EE, Schultz D, Bertsch H, et al. Ten-year outcome after combined modality therapy for inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 1200–1208.
23. Low JA, Berman AW, Steinberg SM, et al. Long-term follow-up for locally advanced and inflammatory breast cancer patients treated with multimodality therapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4067–4074.
24. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, et al. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Clin Breast Cancer* 2004; 4: 415–419.
25. Parton M, Dowsett M, Ashley S, et al. High incidence of HER-2 positivity in inflammatory breast cancer. *Breast* 2004; 13: 97–103.
26. Alvarez RH, Valero V, Hortobagyi GN. Emerging targeted therapies for breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3366–79.
27. Chang HR. Trastuzumab-based neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2010; 116: 285–67.
28. Veyret C, Levy C, Chollet P, et al. Inflammatory breast cancer outcome with epirubicin-based induction and maintenance chemotherapy: ten-year results from the French Adjuvant Study Group GETIS 02 Trial. *Cancer* 2006; 107: 2535–2544.
29. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Neoadjuvant pertuzumab (P) and trastuzumab (H): Antitumor and safety analysis of a randomized phase 2 study (NeoSphere) Program and abstracts of the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. December 8–12, 2010; San Antonio, Texas Abstract S 3–3.
30. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375: 377–84.
31. Cristofanilli M, Boussem H, Baselga J, et al. A phase II combination study of lapatinib and paclitaxel as a neoadjuvant therapy in patients with newly diagnosed inflammatory breast cancer (IBC). *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100: 14.
32. Paciucci PA, Raptis G, Bleiweiss I, et al. Neo-adjuvant therapy with dose-dense docetaxel plus short-term filgrastim rescue for locally advanced breast cancer. *Anticancer Drugs* 2002; 13: 791–795.
33. Conti F, Carpano S, Sergi D, et al. High-dose CEF (cyclophosphamide, epirubicin, fluorouracil) as primary chemotherapy in locally advanced breast cancer: long-term results. *Clin Ter* 2007; 158: 331–341.
34. Viens P, Palangie T, Janvier M, et al. First-line high-dose sequential chemotherapy with rG-CSF and repeated blood stem cell transplantation in untreated inflammatory breast cancer: toxicity and response (PEGASE 02 trial). *Br J Cancer* 1999; 81: 449–456.
35. Somlo G, Frankel P, et al. Prognostic indicators and survival in patients with stage IIIB IBC after dose-intense CHT. *JCO*, 2004, 22 (on-line). National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Breast Cancer, Clinical Practice Guidelines in Oncology, v. 1.2007. Dostupné na [www: <http://nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp>](http://nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp).
36. Johnston S, Trudeau M, Kaufman B, et al. Phase II study of predictive biomarker profiles for response targeting human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) in advanced inflammatory breast cancer with lapatinib monotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1066–1072.
37. Kaufman B, Trudeau M, Awada A, et al. Lapatinib monotherapy in patients with HER2-overexpressing relapsed or refractory inflammatory breast cancer: final results and survival of the expanded HER2+ cohort in EGF103009, a phase II study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 581–588.
38. Yamauchi H et al. targeted therapy in inflammatory breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 387–394.

doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc.
Klinika rádioterapie a onkológie VOÚ, a. s.
Rastislavova 43, 041 91 Košice
wagnerova@vou.sk

