

Strategie léčby triple-negativního karcinomu prsu u mladých patientek s karcinomem prsu – léčíme je jinak?

Zuzana Bielčíková

Onkologická klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta UK, Praha

Karcinom prsu u mladých žen (YBC) je často spojen s agresivní histologií a vyšším stadiem nemoci v době diagnózy. Triple-negativní karcinom prsu (TNBC) patří spolu s hereditárními mutacemi, amenoreou indukovanou chemoterapií a/nebo s obavami z prognózy ke klíčovým tématům v léčbě patientek s YBC. Stávající data u TNBC neprokázala nadřazený význam konkrétního typu systémové léčby nebo lokálních metod terapie vázaných na populaci patientek mladších 40 let. Také prognóza TNBC u patientek s YBC se signifikantně neliší od prognózy starších žen s TNBC. Důvodem je zejména chemosenzitivní basal-like subtyp, který u mladých patientek s TNBC převažuje. Prognózu TNBC dále zlepšuje dostupnost léčby, zejména imunoterapie (IO) a/nebo inhibitorů PARP (poly(ADP-ribóza) polymeráza).

Klíčová slova: karcinom prsu mladých žen, YBC, TNBC, léčba, prognóza.

Treatment strategy of triple negative breast cancer in young women – do we treat them differently?

Breast cancer in young women (YBC) is often associated with aggressive histology and a higher stage of the disease at the time of diagnosis. Triple-negative breast cancer (TNBC), the presence of a hereditary mutations, concerns about chemotherapy-induced amenorrhoea and/or concerns about prognosis are key words in the treatment of patients with YBC. However, current data have not shown a superiority of a particular type of systemic treatment or local methods of therapy tied to a population of patients under 40 years of age with TNBC. Also, the prognosis of TNBC in patients with YBC does not differ significantly from that of older women with TNBC. This is mainly due to the chemosensitive basal-like subtype, which predominates in young patients with TNBC. The prognosis of TNBC is further improved by the availability of treatments, in particular immunotherapy (IO) and/or PARP (poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors).

Key words: breast cancer in young women, YBC, TNBC, treatment, prognosis.

Úvod

Karcinom prsu je nejčastější malignitou ženské části populace bez rozdílu ve věku pacientky v době diagnózy. Věkový limit pro karcinom prsu u mladých žen (YBC) není přesně stanoven, ale nejčastěji je uváděn věk < 40 let. Hranice pro karcinom prsu velmi mladých žen je obvykle ≤ 35 rokem (1, 2). Podíl YBC je celosvětově uváděn mezi 4 a 6 % (3). V ČR je podíl žen mladších 40 let asi 5 %.

Histologicky mezi YBC převažují agresivní subtypy. Některé studie uvádějí zastoupení

HER2-pozitivního a triple negativního subtypu (TNBC) až u 28 %, resp. 20 % nemocných (1, 4, 5) ve srovnání s cca 15 % podílem obou subtypů u žen bez rozdílu věku (6). Také v rozložení stadií YBC převažují pokročilejší nálezy; stadia II–III mohou tvořit až 60–70 % případů (1, 4).

TNBC je invazivní subtyp s vysokým podílem časných relapsů (7). Jeho mnohdy agresivní biologie je často spojena s nízkým stupněm diferenciací (G3) a/nebo vysokou mitotickou aktivitou (Ki67). Tyto charakteristiky

TNBC jsou v některých studiích s YBC uváděny až u zhruba 50 % (1, 5), resp. 80 % nemocných (1). Pro TNBC je také typická asociace s germinálními či somatickými mutacemi v genech BRCA1/2 (8, 9) a naopak, mezi pacientkami s BRCA mutací je vyšší zastoupení TNBC a YBC (10). V obou případech je dominantním molekulárním subtypem basal-like (11).

Prognóza YBC je obecně horší, zejména u hormonálně-senzitivního subtypu (12, 13, 14). U TNBC stadia I–III lze ale u YBC (včetně patientek ≤ 35 let) očekávat stejně

dlouhé přežívání (OS) jako u starších žen (15, 16). Nosičky BRCA mutace s TNBC mohou mít dokonce lepší prognózu (včetně OS) než ženy se sporadickým TNBC (17). Důvodem je vyšší chemosenzitivita (včetně senzitivity vůči platinovým derivátům) u patientek s BRCA mutovaným TNBC a ve srovnání se sporadickým TNBC. Přítomnost BRCA mutace má tedy u nemocných s TNBC prognostický význam (17, 18).

Článek pojednává o základních přístupech k léčbě TNBC používaných v klinické praxi u patientek s YBC. Specifikace YBC shrnuje tabulka (Tab. 1). Problematika hereditárních syndromů při TNBC a zachování fertility mladých žen nejsou blíže komentovány vzhledem k překrývání těchto témat s dalšími publikacemi uveřejněnými v tomto čísle.

Systémová léčba

Systémová léčba YBC reflektuje všechna výše uvedená fakta, tedy vyšší stadium nemoci, agresivnější histologii a možnou přítomnost hereditární mutace, a proto je většina patientek s YBC léčena systémovou chemoterapií. Jelikož převládajícím subtypem TNBC je chemosenzitivní basal-like subtyp (19), u YBC léčených v neoadjuvantním režimu lze očekávat vysoký podíl patologických kompletních remisí (pCR) (20, 21). Basal-like subtyp je také citlivější k platinovým derivátům (22) a ve srovnání s jinými subtypy TNBC má lepší prognózu (23). Přínos neoa/adjuvantní chemoterapie je proto u TNBC vyšší ve srovnání s ER pozitivními nádory.

Neoadjuvantní léčba je převažujícím schématem systémové léčby časného TNBC stadia II a III. U stadia I může být důvodem k indikaci předoperační systémové léčby nutnost genetického vyšetření nebo absence časného termínu operace. Neoadjuvantní léčba zvyšuje procento patientek indikovaných k parciálnímu chirurgickému výkonu na prsu (BCS) díky down-stagingu nemoci a umožňuje také de-eskalaci chirurgické léčby v axile (24). Kromě toho umožňuje testování biologie nemoci a personalizaci léčby pooperačně na základě histologického nálezu nulového rezidua nádoru (pCR) nebo zbytkové nemoci.

Složení systémové léčby se u YBT v zásadě neliší od starších žen. Jak bylo psáno výše, OS žen < 40 let vs. > 40 let se neliší,

což je nepřímým důkazem toho, že eskalace neo/adjuvantní léčby není věkem zdůvodněna (14). Na druhou stranu, v posledních letech došlo k vyhodnocení několika neoadjuvantních studií, které prokázaly, že u stadia II a III je eskalační přístup k TNBC prognosticky přínosný (Tab. 2). Léčebný standard v podobě kombinace antracyklinů (A) a taxanů (T) eskaloval do kombinace A + T + karboplatina (CBDCA) a/nebo do kombinace A + T + CBDCA + imunoterapie (IO) (25, 26). Prvně zmíněná kombinace vychází z výsledků studie BrighTNess, která zařazovala nemocné stadia II a III k neoadjuvantní léčbě založené na T nebo T + CBDCA nebo T + CBDCA + veliparib. U všech nemocných následovala léčba založená na A, a poté chirurgický výkon. Výsledky ukázaly, že přidání CBDCA k T, ale nikoli přidání veliparibu vede k vyšší šanci na dosažení pCR, a také k lepším výsledkům EFS (event free survival) definovaném jako čas do relapsu, duplicity nebo smrti z jakékoli příčiny, event. čas do progresu v průběhu neoadjuvance, která nemohla být zakončena operací (HR = 0,57). Patientky s pCR měly delší EFS bez vlivu přítomnosti či nepřítomnosti BRCA mutace (27). Režim založený na A + T + CBDCA byl použit také ve studii Keynote-522 v léčbě patientek s TNBC stadia II–III zařazených do ramene se

standardní léčbou. Studiová léčba obsahovala kromě zmíněné kombinace IO založenou na pembrolizumabu (P). Primárním cílem studie bylo dosažení pCR a EFS. Výsledky prokázaly vyšší podíl pCR u nemocných léčených IO bez rozdílu na přítomnost či absenci mutace PD-L1 (programme death ligand type 1). Po mediánu sledování 39,1 měsíce dosáhlo EFS 84,5% nemocných v rameni s IO a 76,8% patientek v rameni s chemoterapií samotnou (HR = 0,63, $p < 0,001$) (26). Adjuvantní léčba patientek léčených P navazuje na jeho předoperační podání a pokračuje pooperačně 27 týdnů do celkové délky podání 1 rok. U patientek, které k IO nebyly předoperačně indikovány, je možné v případě nedosažení pCR pooperačně podat capecitabin (28). U patientek s germinální mutací BRCA1 nebo BRCA2 je v případě zbytkové nemoci po neoadjuvantní léčbě možné adjuvantně podat olaparib (inhibitor PARP) po dobu 1 roku (29) (Tab. 2).

Nutno říci, že eskalovaná systémová léčba nese s sebou také eskalaci nežádoucích účinků. K věkově specifickým potřebám populace s YBC patří také obavy o prognózu, obavy z rizika kontralaterálního karcinomu prsu a/nebo dalších nádorových nemocí u nosiček hereditární mutace, obavy o přenos hereditární mutace na potomstvo a také

Tab. 1. Specifika karcinomu prsu u mladých žen (YBC)

■ Převaha stadia II–III ■ Rozložení subtypů cca 50% (ER+) vs. 25% (HER2+) vs. 20% (TNBC) ■ Hereditární nádory tvoří 15–20% případů TNBC (bez rozdílu věku)
■ Histologické charakteristiky TNBC jsou častěji agresivní: nízká diferenciace nádoru (G3), vysoký mitotický index (Ki67), ER-negativita a/nebo HER2-pozitivita
■ Systémová léčba TNBC se neliší od léčby starších žen s TNBC ■ Vyšší podíl mastektomií je dán přítomností hereditárního syndromu, obavami z prognózy i lepšími kosmetickými výsledky rekonstrukčních výkonů
■ Věk samotný neovlivňuje prognózu TNBC, zásadní je stadium nemoci a molekulární subtyp ■ Specifické potřeby patientek s YBC zahrnují obavy o prognózu, o image, zachování fertility anebo přenos hereditárního syndromu na potomstvo

ER – estrogenový receptor, HER2 – receptor pro epidermální růstový faktor typu 2, TNBC – triple negativní karcinom prsu, ME – mastektomie

Tab. 2. Možnosti systémové léčby TNBC u mladých žen

Neoadjuvantní léčba	■ A + T ■ A + T + CBDCA[§] ■ A + T + CBDCA + IO[§]
Adjuvantní léčba	■ IO (v případě pCR i RD)^{**§} ■ Inhibitor PARP (v případě RD)^{**§} ■ Kapecitabin (v případě RD)
Paliativní léčba I. linie	■ CT ■ CT + IO[§] ■ Inhibitor PARP[§]

A – antracyklin, T – taxan, CBDCA – karboplatina, IO – imunoterapie, CT – chemoterapie, pCR – patologická kompletní remise, RD – reziduální nemoc po neoadjuvanci. [§]Preferované režimy léčby. ^{*}Pouze v případě indikace IO v neoadjuvanci. ^{**}Pouze u nosičů hereditárního syndromu.

obavy o image. Samostatnou kapitolou je otázka léčbou indukované ovariální insuficience a/nebo selhání. Riziko infertility stoupá s věkem premenopauzálních žen a s klesající ovariální rezervou a souvisí také s typem zvoleného cytostatika, jeho dávkou a trváním systémové léčby (30). Rizikové z tohoto pohledu jsou zejména alkylační látky (31). Metody zachování reprodukční schopnosti žen zahrnují kryoprezervaci embryí/oocytů/ovariální tkáň nebo ovariální supresi za pomoci LHRH analog. Metody kontrolované ovariální stimulace a/nebo asistované reprodukce jsou hodnoceny jako bezpečné, nezvyšující riziko recidivy nemoci (32). Je proto žádoucí je s nemocnými konzultovat ještě před zahájením systémové léčby. Indikace a podání LHRH analogu s cílem ochrany ovarií by měly také předcházet podání chemoterapie.

Z důvodu dostupnosti a zejména efektu moderních léků typu IO nebo inhibitorů PARP by maximum patientek jak s časným, tak metastatickým TNBC mělo projít multidisciplinárním týmem komplexního onkologického centra (KOC).

V léčbě metastatického TNBC lze v první linii paliativní léčby zvažovat použití IO, inhibitoru PARP nebo klasické chemoterapie (Tab. 2). Léčba v KOC umožňuje mnohým pacientkám také zařazení do klinických studií. Podobně jako terapie časného TNBC, ani terapie metastatické nemoci není u mladých žen s YBC odlišná od standardní léčby TNBC. Terapie inhibitory PARP (olaparib, talazoparib) je určena pouze pro pacientky s prokázaným hereditárním syndromem. Terapie IO v podobě atezolizumabu (33) nebo pembrolizumabu (34) je určena pouze pro léčbu nádorů s potvrzenou expresí PD-L1, který je prediktorem efektu IO. Součástí IO je chemoterapie; atezolizumab je kombinován s nab-paklitaxelem, pembrolizumab s paklitaxelem, nab-paklitaxelem

nebo gemcitabinem/CBDCA. Kombinovaná léčba s IO a léčba inhibitory PARP (v první linii paliace) prodlužuje nemocným OS ve srovnání s chemoterapií samotnou (23–25 měsíců vs. 13–17 měsíců). Zlepšení prognózy patientek (nezávisle na expresi prediktivních biomarkerů) lze očekávat také ve vyšších liniích paliace, zejména indikací sacituzumab govitecanu (35), jehož indikace je rovněž omezena na pracoviště KOC.

Lokální metody léčby

Chirurgické výkony na prsu u nemocných s YBC jsou nezdědka extenzivnější než vyžaduje stadium nemoci. Přes možnost provedení BCS jsou na vzestupu unilaterální nebo také bilaterální mastektomie (ME) (36, 37). Důvodem mohou být obavy mladých patientek, přítomnost BRCA mutace, vstupní stadium nemoci a/nebo agresivní histotyp. Kromě očekávání lepší prognózy tomuto jevu jistě napomáhají také zlepšující se techniky rekonstrukce prsů s dobrými kosmetickými výsledky. Z výsledků studií víme, že u patientek s TNBC stadia I–IIA indikovaných k primárnímu chirurgickému výkonu je podíl relapsů stejný bez rozdílu mezi typem provedené operace (ME vs. BCS) (38). U patientek léčených neoadjuvantně jsou v případě down-stagingu nemoci parciální výkony rovněž bezpečné a z pohledu lokálních relapsů indikace ME není odůvodněná (39).

Specifikem YBC mohou být profylaktické výkony u nosiček hereditárních mutací. Profylaktická ME má význam zejména u zdravých nosiček BRCA1 mutace, méně u nosiček BRCA2 mutace (40). Riziko kontralaterálního nádoru je u patientek s již existující nemocí závislé na věku v době prvního nádoru a typu BRCA mutace. Největší přínos z profylaktické operace mají právě mladé pacientky s mutací v genu BRCA1 nebo BRCA2, jejichž riziko kontralaterálního nádoru v 25 letech dosahuje

55 %, resp. 38 % (41). U YBC bez průkazu mutace ve vysoce rizikových genech, patientek s mutací v low-risk genech nebo u patientek s familiárním výskytem karcinomu prsu profylaktické výkony přínos nemají (41, 42).

Adjuvantní radioterapie (RT) u patientek s TNBC je volena s ohledem na stadium nemoci a typ provedeného chirurgického výkonu. U nemocných s lokálně pokročilým karcinodem TNBC je přínos RT jednoznačný (43). U nemocných s nádory T1–T2, N0 zajišťuje RT po BCS menší riziko lokoregionálního relapsu ve srovnání s ME samotnou (bez RT) (44). Metaanalýza 22 studií zahrnující hormonálně-pozitivní i hormonálně-negativní nádory prokázala RT přínos také u nemocných s postižením 1–3 uzlin po ME a axilárním výkonu (45). Kromě redukce lokoregionálního relapsu TNBC (44, 45, 46) může mít adjuvantní RT také vliv na OS (47), a to zejména u nemocných s uzlinovým postižením (45, 46) a YBC (P43, 46).

Závěr

Léčba TNBC je vázána na stadium nemoci a další histopatologické, event. molekulárně-biologické vlastnosti TNBC. Vliv věku hraje roli zejména v toleranci léčby, možnosti eskalace léčby v závislosti na výkonnostním stavu a komorbiditách mladých vs. starších nemocných a specifických potřebách podpůrné léčby, které u YBC zahrnují zejména ochranu ovarií, kosmetický efekt chirurgického výkonu, event. prevenci při BRCA mutaci. Procento patientek s TNBC léčených chemoterapií a radikálním chirurgickým výkonem je vyšší u mladších žen ve srovnání s populací nad 74 let (48). Také možnosti eskalační léčby jsou větší u YBC. Nejlepších léčebných výsledků je možné dosáhnout v KOC, proto vzájemná spolupráce regionálních pracovišť a KOC je nevyhnutelná.

LITERATURA

1. Eiriz IF, Vaz Batista M, Cruz Tomás T, et al. Breast cancer in very young women—a multicenter 10-year experience. *ESMO Open*. 2021;6(1):100029.
2. Han W, Kang SY. Korean Breast Cancer Society Relationship between age at diagnosis and outcome of premenopausal breast cancer: age less than 35 years is a reasonable cut-off for defining young age-onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119(1):193–200.
3. Radecka B, Litwiniuk M. Breast cancer in young women. *Ginekol Pol*. 2016;87(9):659–663.
4. Keegan TH, DeRouen MC, Press DJ, et al. Occurrence of

- breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res*. 2012;14(2):R55.
5. Copson E, Eccles B, Maishman T, et al. Prospective observational study of breast cancer treatment outcomes for UK women aged 18–40 years at diagnosis: the POSH study. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(13):978–988.
6. Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology*. 2008;52(1):108–118.
7. Malorni L, Shetty PB, De Angelis C, et al. Clinical and biologic features of triple-negative breast cancers in a large cohort of patients with long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;136:795–804.
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. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490:61–70.

Další literatura u autorky a na www.onkologiecs.cz