

Neoadjuvantní chemoterapie u pacientky s nízkou proliferací

Katarína Petráková

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ Brno

Cílem neoadjuvantní chemoterapie je zlepšení operačních možností a kosmetického výsledku operace. Chemoterapie by měla být indikována u nádorů, u kterých lze očekávat léčebnou odpověď, tedy nádorů s negativními estrogenovými receptory, vyšší proliferací, vyššího gradu a non lobulární histologie. Kazuistika popisuje případ neoadjuvantní léčby chemoterapií u pacientky, u které byla podle fenotypu nádoru získaného trucut biopsií jen malá pravděpodobnost odpovědi na chemoterapii. Biologické chování nádoru však neodpovídalo fenotypu nádoru. Pacientka měla výbornou odpověď na chemoterapii. Více prací udává diskordanci histologie z trucut biopsie a definitivní histologie hlavně v parametru proliferace nádoru.

Klíčová slova: neoadjuvantní chemoterapie, proliferace Ki 67, diskordance.

Neoadjuvant chemotherapy in a patient with low proliferation

The goal of neoadjuvant chemotherapy is to improve surgical options and cosmetic outcome of surgery. Chemotherapy should be indicated in tumours in which a therapeutic response can be expected, i.e. those with negative oestrogen receptors, higher proliferation, higher grade and nonlobular histology. A case is reported of neoadjuvant chemotherapy in a female patient in whom the likelihood of response to chemotherapy was low according to tumour phenotype obtained from Tru-Cut biopsy. However, the biological behaviour of the tumour did not correspond to the tumour phenotype. The patient had an excellent response to chemotherapy. Several papers report discordance of histological features from Tru-Cut biopsy and definitive histology, particularly in terms of tumour proliferation.

Keywords: neoadjuvant chemotherapy, Ki-67 proliferation, discordance.

Onkologie 2012; 6(1): 35–36

Úvod

Pohled na neoadjuvantní chemoterapii se postupem času měnil. V roce 2007 byla v časopise *Annals of Oncology* publikována doporučení mezinárodního panelu odborníků. Hlavním cílem neoadjuvantní chemoterapie je zlepšení operačních možností a kosmetického výsledku operace. Navíc můžeme získat informaci o citlivosti nádoru na danou chemoterapii a jeho biologických vlastnostech a tím můžeme dosáhnout redukce mortality (1).

Metaanalýza studií, které srovnávají neoadjuvantní chemoterapii s adjuvantní, neprokázala přínos neoadjuvantní chemoterapie v parametru přežívání bez známek nemoci (DFS – disease free survival) a ani v parametru celkového přežívání (OS – overall survival). Víme, že pacientky, které dosáhnou kompletní patologické remise (pCR), mají signifikantně lepší OS než pacientky, které pCR nedosáhnou. Při indikaci neoadjuvantní chemoterapie u pacientky musíme vycházet z charakteristiky nádoru získaného pomocí tru-cut biopsie. Je potřeba zvážit pravděpodobnost, zda bude nádor citlivý k chemoterapii nebo nikoliv. Několik klinických studií se zabývalo prediktivními markery odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii. Nejlepším prediktivním markerem odpovědi na chemoterapii je negativita hormonálních receptorů

(2), vyšší exprese proliferačního markeru Ki67 a HER-2 (2+). Neoadjuvantní chemoterapii lze u těchto nádorů dosáhnout až 40 % pCR.

Hlavními kandidátkami na neoadjuvantní chemoterapii jsou pacientky, u kterých záchovná operace prsu není možná nebo by přinesla výsledek, který by nebyl z kosmetického hlediska optimální. Léčba by však měla být doporučena pouze pacientkám, u kterých lze očekávat odpověď na chemoterapii (nádory s nízkými nebo negativními estrogenovými a progesteronovými receptory, s vysokým gradem, non-lobulární invazivní karcinomy, karcinomy s vysokým Ki67, typ luminal B).

Chemoterapie by měla být založena na bázi antracyklinů a taxanů. Doporučuje se podat nejméně 6 cyklů chemoterapie v rozmezí 4 až 6 měsíců. Chemoterapie by měla být ukončena před operací. Optimální doba vyhodnocení léčebné odpovědi je za 6–9 týdnů po zahájení léčby. Cílem je minimalizace zbytečné toxicity u pacientek, které nemají dostatečnou léčebnou odpověď, tj. chemoterapii dosáhnou pouze stabilizace onemocnění (SD – stable disease) nebo nemoc progreduje (PD – progressive disease).

Kazuistika

Na multidisciplinární komisi pro nádory prsu v MOÚ byla konzultována 54letá pacientka s karcinomem pravého prsu. V březnu 2008 byla paci-

entka vyšetřena screeningovou mamografií, kde nebyl popsán patologický nález. V lednu 2010 si pacientka nahmatala drobnou hrčku v zevním horním kvadrantu pravého prsu. Zpočátku nevěnovala nálezu pozornost, když se však nález rychle zvětšoval, šla k lékaři. Na diagnostické mamografii bylo popsáno ložisko cca 4x5 cm charakteru karcinomu. Podle ultrazvukového vyšetření měla pacientka v axile několik patologických uzlin. Vzdálené metastázy nebyly u pacientky pomocí zobrazovacích metod prokázány. Podle histologického vyšetření se jednalo o invazivní ductální karcinom, estrogenové receptory 80 %, progesteronové receptory 50 %, Ki 67 15 %, HER-2 1+. Po zvážení velikosti nádoru k poměru velikosti prsní žlázy byla pacientce chirurgem navržena radikální modifikovaná mastektomie. Optimálním řešením by byla neoadjuvantní chemoterapie, ale vzhledem k fenotypu nádoru, který měl vysokou pozitivitu estrogenových receptorů a relativně nízkou proliferaci, se nedala předpokládat chemosenzitivita nádoru. Fenotyp nádoru byl však v rozporu s jeho biologickým chováním. Podle údajů pacientky se nádor už během došetřování, tedy v průběhu 3 týdnů, výrazně zvětšil, což byla známka vyšší proliferace nádoru v rozporu s výsledkem trucut biopsie. Indikace adjuvantní chemoterapie byla vzhledem k rozsahu onemocnění u pacientky vysoce pravděpodobná, a proto jsme

po vzájemné domluvě s pacientkou po označení okrajů nádoru zahájili systémovou chemoterapii v režimu 4x AC (doxorubicin, cyklofosfamid) a 4x docetaxel. Už po prvních dvou sériích chemoterapie došlo k výrazné redukci masy nádoru a regresi axilárních uzlin. Chemoterapii pacientka snesla dobře. Po skončení všech 8 plánovaných sérií neoadjuvantní chemoterapie došlo klinicky k výrazné regresi tumoru. Podle ultrazvukového vyšetření zůstal v prsu pouze reziduální nález. Pacientka podstoupila parciální mastektomii s disekcí axily. Odstraněno bylo 12 axilárních uzlin. Podle definitivní histologie byly v resekátu nalezeny pouze reziduální nádorové změny charakteru DCIS. Následně pacientka podstoupila adjuvantní radioterapii na oblast prsu a adjuvantní hormonální léčbu inhibitorem aromatázy.

Diskuze

Pacientky, u kterých by měla být zvažována neoadjuvantní chemoterapie, jsou ony pacientky, u kterých záchranná operace není možná nebo by přinesla výsledek, který by nebyl z kosmetického

hlediska optimální. Léčba by však měla být doporučena pouze pacientkám, u kterých lze očekávat odpověď na chemoterapii. K rozhodování o indikaci neoadjuvantní chemoterapie máme k dispozici pouze materiál odebraný pomocí trucut biopsie. Dosud však bylo publikováno více prací, které srovnávaly diskordanci mezi histologií materiálu odebraného pomocí trucut biopsie nebo chirurgické excize. Většina prací srovnává pouze estrogenové, progesteronové receptory a HER-2. Konkordance estrogenových receptorů je udávána mezi 61–95 %, progesteronového receptoru 61–92 %, HER-2 64–90 %. Na letošní konferenci San Antonio 2011 byla ve formě posteru prezentována zajímavá práce japonských autorů, kteří srovnávají konkordanci histologie z trucut biopsie a z materiálu odebraného chirurgickou resekci ve všech třech parametrech včetně proliferačního markeru Ki 67 (Fujita T, et al. SABCS, Abstract No P5–11–01). Konkordance estrogenových receptorů byla 96,9 %, progesteronových 98,1 %, HER-2 97,7 %. Nejnižší konkordanci našli autoři právě v proliferačním markeru měřeným pomocí Ki 67 82,5 %.

Z naší zkušenosti je tedy optimální při zvažování neoadjuvantní systémové léčby brát v úvahu biologické chování nádoru, pokud je to možné.

Literatura

1. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, et al. Recommendation from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol* 2007; 18(12): 1927–1934.
2. Ring AE, Smith IE, Ashley S, et al. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 2012–2017.

Článek přijat redakcí 21. 12. 2011

Článek přijat k publikaci 10. 1. 2012

MUDr. Katarína Petráková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ

Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

petrakova@mou.cz
