

Leczenie przedoperacyjne chorych na raka piersi i jego wpływ na postępowanie operacyjne oraz radioterapeutyczne (część 1.)

Zbigniew I. Nowecki¹, Agnieszka Jagiełło-Grusfeld¹, Katarzyna Pogoda¹, Anna Niwińska¹,
Wojciech P. Olszewski², Paweł Winter¹, Rafał Matkowski^{3, 4}, Wojciech M. Wysocki^{5, 6, 7}

¹Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

²Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

³Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

⁴Centrum Chorób Piersi, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

⁵Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Naczyniowej, 5. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Krakowie

⁶Katedra Chirurgii, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Krakowska Akademia im. A. Frycza-Modrzewskiego, Kraków

⁷Redakcja Naukowa, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Przedoperacyjne leczenie systemowe (*neoadjuvant therapy* – NAT) jest coraz częściej stosowane u chorych na pierwotnie nieoperacyjnego oraz – często – pierwotnie operacyjnego raka piersi. Odpowiedź na zastosowane NAT w większości przypadków wpływa na zakres leczenia operacyjnego i radioterapii, a w niektórych sytuacjach również na uzupełniające systemowe leczenie pooperacyjne. Dostępne badania wskazują, że znaczenie ma odpowiedź na NAT w obrębie piersi i regionalnych węzłów chłonnych. Ocena odpowiedzi na leczenie pozwala na personalizację leczenia i w niektórych przypadkach na zmianę terapii, co wpływa na poprawę wyników odległych.

W artykule podsumowano aktualne zasady postępowania u chorych na wczesnego raka piersi kwalifikowanych do przedoperacyjnej terapii. Zwrócono także uwagę na praktyczne aspekty i możliwości terapii refundowanych w Polsce. Szczegółowo omówiono stosowane schematy systemowej terapii, techniki zabiegów operacyjnych oraz zasady kwalifikacji i obszar radioterapii uzupełniającej. Przedstawiono również systemy oceny odpowiedzi na leczenie przedoperacyjne.

Słowa kluczowe: rak piersi, chirurgia, leczenie systemowe, leczenie neoadjuwantowe, leczenie adjuwantowe

Przedoperacyjne leczenie systemowe (*neoadjuvant therapy* – NAT) jest coraz częściej stosowane u chorych na pierwotnie nieoperacyjnego oraz – często – pierwotnie operacyjnego raka piersi. Odpowiedź na zastosowane NAT w większości przypadków wpływa na zakres leczenia operacyjnego i radioterapii, a w niektórych sytuacjach również na uzupełniające systemowe leczenie pooperacyjne. Dostępne badania wskazują na znaczenie odpowiedzi na NAT w obrębie piersi i regionalnych węzłów chłonnych i pozwalają na personalizację leczenia.

Przedoperacyjne leczenie systemowe

Pierwsze doniesienia o zastosowaniu przedoperacyjnej (neoadjuwantowej) chemioterapii w leczeniu chorych na operacyjnego raka piersi pochodzą z publikacji Jacquillata i wsp. z 1983 roku. Autorzy tego badania leczyli systemowo 143 pacjentki w I–III stopniu zaawansowania choroby. Uzyskali całkowitą odpowiedź kliniczną (*clinical complete response* – cCR) u 30% pacjentek. Praca ta dała asumpt do przeprowadzenia kolejnych badań klinicznych.

Jak cytować / How to cite:

Nowecki ZI, Jagiełło-Grusfeld A, Pogoda K, Niwińska A, Olszewski WP, Winter P, Matkowski R, Wysocki WM. *Neoadjuvant therapy for breast cancer patients and its impact on surgical treatment and radiotherapy (part 1.)*. NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 17–25.

W pierwszym badaniu amerykańskim NSABP B-18, które trwało od 1988 do 1993 roku, leczono 1523 chore, którym (przed- lub pooperacyjnie) podano chemioterapię według schematu AC (adriamycyna, cyklofosfamid). U 80% pacjentek leczonych przedoperacyjnie uzyskano odpowiedź na leczenie. Całkowitą odpowiedź na leczenie (cCR) uzyskano u 36%, a całkowitą odpowiedź patologiczną (*pathological complete response* – pCR) u 13%, skuteczne leczenie oszczędzające (*breast conserving treatment* – BCT) wykonano u 67,8% (w grupie z chemioterapią pooperacyjną u 59,8% chorych). W okresie 5- i 9-letniej obserwacji nie stwierdzono różnic w przeżyciach do wznowy (*disease free survival* – DFS) i przeżyciach całkowitych (*overall survival* – OS) w obu obserwowanych grupach chorych.

W latach 1995–2000 na grupie 2411 chorych przeprowadzono badanie NSABP B-27. Wykazano że dołączenie docetakselu (schemat AT – adriamycyna, docetaksel) do adriamycyny zwiększyło całkowitą odpowiedź patologiczną – pCR (26% vs. 13%). Nie stwierdzono natomiast różnic w DFS i OS pomiędzy ramionami AC i AT. Natomiast w badaniu EORTC 10902 oceniającym leczenie przedoperacyjne i pooperacyjne według schematu FEC (fluorouracyl + epirubicyna + cyklofosfamid) u 698 chorych, odpowiedź na leczenie uzyskano u 49% chorych (cCR – 7% i pCR – 1,7%). Nie stwierdzono różnic w 10-letniej obserwacji w zakresie DFS i OS [1]. W historycznych badaniach klinicznych z randomizacją nie wykazano różnic w DFS i OS po leczeniu przedoperacyjnym i pooperacyjnym [2].

Współczesne leczenie systemowe pozwala na większą personalizację terapii i uzyskanie lepszej odpowiedzi klinicznej patologicznej. Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) po NAT wpływa korzystnie na DFS i OS – zwłaszcza w podtypach raków potrójnie ujemnych (*triple-negative breast cancer* – TNBC) i z nadmierną ekspresją receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu naskórka ludzkiego 2 (HER2-dodatni) [2].

Wskazania do przedoperacyjnego leczenia systemowego

Decyzja, aby leczenie pierwotnie rozpoznanego raka piersi rozpocząć od przedoperacyjnego leczenia systemowego (NAT), powinna należeć do wielospecjalistycznego zespołu terapeutycznego (*multidisciplinary team* – MDT). Należy rozważyć zaawansowanie choroby, podtyp biologiczny nowotworu, oczekiwania pacjentki i potencjalne korzyści wynikające z tego trybu leczenia. Obecnie kandydatkami do NAT są chore na:

1. pierwotnie nieoperacyjnego raka piersi:
 - zapalny rak piersi,
 - zaawansowany rak piersi cT4cN2/cN3;
2. pierwotnie operacyjnego raka piersi, gdy decyzja dotyczy wykonania operacji oszczędzającej, w przypadku występowania ograniczeń:
 - w obrębie piersi – dysproporcja pomiędzy wielkością guza i gruczołem piersiowym, którego pierwotne wycięcie powodowałoby nieradykalność lub nieakceptowalny efekt kosmetyczny,

- w obrębie węzłów chłonnych pachy – zmienione przerzutowo regionalne węzły chłonne pachy (cN1), gdy spodziewane jest uzyskanie całkowitej regresji zmian nowotworowych;

3. pierwotnie operacyjnego raka piersi, gdy na podstawie przeprowadzonej diagnostyki (szczególnie w podtypach biologicznych raka piersi przebiegających szczególnie agresywnie: HER2-dodatni, TNBC) zostałyby zakwalifikowane do systemowego leczenia pooperacyjnego w zależności od zaawansowania choroby:

- cN+/pN+,
- w niektórych ośrodkach – w przypadku guza cT≥1c [3].

Diagnostyka przedoperacyjna

Diagnostyka przedoperacyjna obejmująca badanie przedmiotowe, podmiotowe, badania obrazowe, badania histopatologiczne i cytologiczne oraz inne badania dodatkowe została opisana w tomie 5. Biblioteki Chirurga Onkologa *Chirurgiczne leczenie zmian nowotworowych piersi. II Konsensus Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej*[4].

Szczególnie trudno ocenić stan węzłów chłonnych na podstawie badania palpacyjnego i badań obrazowych. Podstawowym badaniem jest badanie kliniczne, chociaż współczynnik fałszywie ujemny (*false negative rate* – FNR) tego badania może sięgać 45% [5]. U około 25% pacjentek z węzłami chłonnymi w stopniu cN0 stwierdzono przerzuty raka, z czego u mniej niż 6% przerzuty w ≥3 węzłach chłonnych [6].

W każdym przypadku powinno się wykonać mammografię i USG piersi. Badanie USG z biopsją cienkoigłową podejrzanych węzłów chłonnych uznawane jest za standardową metodę diagnostyczną. Jest jednak obarczone niedokładnością: czułość oceniana jest na 47–90%, specyficzność – 100%, a FNR na 8–24%. Czułość tej metody wynosi 44% przy przerzutach <5 mm i 93% przy przerzutach >5 mm [5–7].

Jeśli w biopsji piersi stwierdza się raka zrazikowego, choroba ma podłoże genetyczne lub występuje rozbieżności pomiędzy rozległością choroby stwierdzaną na podstawie badania MMG, USG i badania klinicznego, wskazane jest wykonanie rezonansu magnetycznego piersi. Badanie to należy rozważyć również w przypadku kwalifikacji do NAT i oceny remisji zmian w trakcie tego leczenia.

Postępowanie przed rozpoczęciem leczenia systemowego

Zgodnie z zaleceniami wielu naukowych towarzystw onkologicznych przed NAT należy oznaczyć za pomocą znaczników wszystkie zdiagnozowane ogniska raka [8]. Można rozważyć założenie podobnych znaczników do zweryfikowanego (zwierającego przerzut) węzła (węzłów chłonnych) pachy, jeśli referencyjny ośrodek onkologiczny, który wykonuje biopsję węzłów wartowniczych (*sentinel lymph node biopsy* – SLNB) po NAT, stosuje technikę TAD (*targeted axillary dissection*). Polega ona na oznakowaniu węzła chłonnego zawierającego

przerzut (techniki znakowania opisano poniżej) przed NAT i jego celowanej biopsji podczas wykonanej później SLNB. Alternatywną procedurą jest biopsja węzłów wartowniczych sposobem klasycznym – co najmniej 2–3 węzły wartownicze oznaczają się metodą pozwalającą na ich identyfikację wzrokową (widoczne zabarwienie) i instrumentalną (sonda wykrywająca izotop lub ferromagnetyk).

Leczenie systemowe

W 2019 roku opublikowano dwa istotne dokumenty dotyczące zasad postępowania z chorymi na wczesnego raka piersi – zalecenia Europejskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej (European Society for Medical Oncology – ESMO) oraz konsensus ekspertów konferencji St. Gallen 2019 [9, 10]. Wytyczne te duży nacisk kładą na stosowanie przedoperacyjnej terapii systemowej u wybranych chorych na raka piersi.

Zgodnie z zaleceniami w przypadku raka piersi należy zawsze określić biomarkery: ekspresję receptorów estrogenowych (ER), progesteronowych (PgR) i receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2) oraz nasilenie wskaźnika proliferacji Ki-67, a u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi dodatkowo – obecność limfocytów naciekających guz (*tumor infiltrating lymphocytes* – TILs) [10].

Raka piersi podzielono na pięć głównych podtypów, wymagających nieco innej terapii:

1. ER-dodatni luminalny A – LA,
2. ER-dodatni luminalny B – LB,
3. luminalny B HER2-dodatni (HER2-LB),
4. nieluminalny HER2-dodatni (HER2-NL),
5. raki potrójnie ujemne (TNBC).

Najwięcej zmian dokonano w ostatnim czasie w zakresie definiowania podtypów luminalnych. Od kilku lat do ich rozróżnienia stosuje się wartość wskaźnika proliferacji Ki-67 oraz stopień złośliwości (cecha G). Raki luminalne A charakteryzują się małym stopniem złośliwości (G1), wysokim stopniem ekspresji receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PgR) oraz niskim wskaźnikiem proliferacji (Ki-67). Z kolei w rakach luminalnych B nasilenie ekspresji ER i PgR jest niższe, natomiast wyższy jest stopień złośliwości (częściej występuje cecha G3) i wyższa wartość wskaźnika Ki-67 [11]. Zaproponowany podział powodował, że duża liczba raków piersi mieściła się w zakresie przypadków pośrednich. Z tego powodu podtypy luminalne łatwiej określić, stosując podział z zaleceń St. Gallen z 2015 roku na podstawie ekspresji ER, PgR, HER2 i Ki-67:

- raki luminalne A: ER-dodatni, PgR $\geq 20\%$, HER2-ujemny, Ki-67 $< 20\text{--}29\%$;
- raki luminalne B: ER-dodatni, HER2-ujemny, PgR $< 20\%$ lub Ki-67 $> 20\text{--}29\%$ [12].

Przedoperacyjne leczenie systemowe stanowi od lat standard postępowania w miejscowo zaawansowanych rakach piersi. W zależności od biologicznego podtypu przedoperacyjnie wykorzystuje się:

- w rakach luminalnych A i B – hormonoterapię lub chemioterapię,
- w rakach potrójnie ujemnych – chemioterapię,
- w rakach HER2-dodatnich – chemioterapię w połączeniu z roczną terapią anty-HER2.

Coraz częściej po przedoperacyjne leczenie sięga się w pierwotnie operacyjnych rakach piersi – przede wszystkim TNBC i HER2-dodatnich. Zgodnie z konsensusem z St. Gallen z 2019 roku i wytycznymi ESMO z 2019 roku wskazaniem do takiej terapii są raki piersi o wielkości > 2 cm i/lub potwierdzony w badaniu cytologicznym przerzutowy węzeł chłonny (cT2 i/lub cN+, czyli II stopień zaawansowania choroby).

Takie postępowanie wskazuje na trend do ograniczania zakresu chirurgii na rzecz leczenia oszczędzającego w obrębie piersi i pachowych węzłów chłonnych. Niektóre publikacje wykazały również, że korzyść z przedoperacyjnego leczenia systemowego odnoszą także pacjentki z rakiem o wielkości powyżej 1 cm [13]. Podobne możliwości leczenia chorych na raki HER2 dodatnie stwarza obowiązujący obecnie w Polsce program lekowy [14]. Biorąc pod uwagę aktualną listę refundacyjną leków antyHER2, które są stosowane w leczeniu wczesnego raka piersi, wydaje się, że kwalifikowanie do leczenia neoadjuwantowego pacjentek z cechą cT1c jest postępowaniem poprawiającym odległe wyniki ich leczenia. Podobne stanowisko prezentuje wiele europejskich ośrodków zajmujących się leczeniem raka piersi [15]. W materiale Kliniki Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Narodowego Instytutu Onkologii – Państwowego Instytutu Badawczego (NIO-PIB) autorzy potwierdzili szczególnie wysoki odsetek uzyskanych całkowitych remisji patomorfologicznych u chorych leczonych neoadjuwantowo programem TCH (docetaksel, karboplatyna, trasuzumab) – 55% w grupie chorych na raki o wielkości od 10 do 50 mm, z cechą cN0 lub cN1 (przy czym odsetek pCR w podgrupie chorych na raki nieluminalne HER2-dodatnie wyniósł 66%). Z kolei w kohorcie chorych leczonych programem TCH-P (docetaksel, karboplatyna, trastuzumab, pertuzumab) odsetek pCR wyniósł 76% (przy czym w grupie chorych na raki nieluminalne HER2-dodatnie stwierdzono aż 87% pCR, szczególnie w przypadku raków mniej zaawansowanych), co zapewne przełoży się na odległe wyniki leczenia [16, 17].

Zastosowanie przedoperacyjnego leczenia systemowego pozwala też na sprawdzenie skuteczności stosowanych leków cytotoksycznych u konkretnej chorej w ramach obserwacji zmiany wielkości guza piersi i/lub przerzutowych pachowych węzłów chłonnych. W Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej NIO-PIB do leczenia przedoperacyjnego kwalifikowane są również pacjentki z rozpoznaniem TNBC z guzami ocenionymi jako cT1c cN0 włącznie.

Dopiero od 2–3 lat publikowane są wyniki badań klinicznych, na podstawie których wybór leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) zależy od wyniku badania histopatologicznego materiału operacyjnego. Osiągnięcie pCR jest ważnym czynnikiem, który poprawia rokowanie u chorych na potrójnie ujemnego i HER2-dodatniego raka piersi [18]. W związku z tym

u leczonych chorych należy dążyć do uzyskania jak największej grupy z całkowitą odpowiedzi patologiczną (pCR). Można to osiągnąć stosując intensywne leczenie systemowe. U chorych z rozpoznaniem TNBC preferowany jest schemat chemioterapii ze skróceniem odstępu między cyklami (*dose-dense*). Konieczna jest wtedy pierwotna profilaktyka gorączki neutropeniczej czynnikiem wzrostu granulocytów. Poza tym do paklitakselu, podawanego w drugim etapie leczenia cytotatykami można rozważyć dołączenie karboplatyny (schemat ACdd – doksorubicyna, cyklofosamid co 2 tygodnie, następnie paklitaksel +/- karboplatyna co tydzień). Natomiast u chorych z rozpoznaniem rakiem HER2-dodatnim w II i III stopniu zaawansowania wskazana jest podwójna blokada receptora HER2 (pertuzumab z trastuzumabem) w połączeniu z chemioterapią. Zalecane są dwa schematy leczenia AC, potem paklitaksel i PT (pertuzumab, trastuzumab) lub TCHP (docetaksel, karboplatyna, pertuzumab, trastuzumab). Aktualny polski program lekowy umożliwia przedoperacyjne leczenie chorych pertuzumabem z trastuzumabem w przypadku III stopnia zaawansowania lub guzów piersi >2 cm i jednoczesnym braku ekspresji ER i PgR lub też z obecnością potwierdzonego cytologicznie przerzutu w pachowym węźle chłonnym [14].

Dyskutowany jest czas stosowania podwójnej blokady HER2. Zgodnie z zaleceniami ESMO roczną terapię trastuzumabem z pertuzumabem można rozważyć u chorych z większym ryzykiem nawrotu: wyjściowo cechą cN+ lub ER/PgR(-). Leczenie podwójną blokadą anty-HER2 w połączeniu z chemioterapią rozpoczyna się przed lub po operacji. W warunkach polskich refundowane jest wyłącznie leczenie przedoperacyjne.

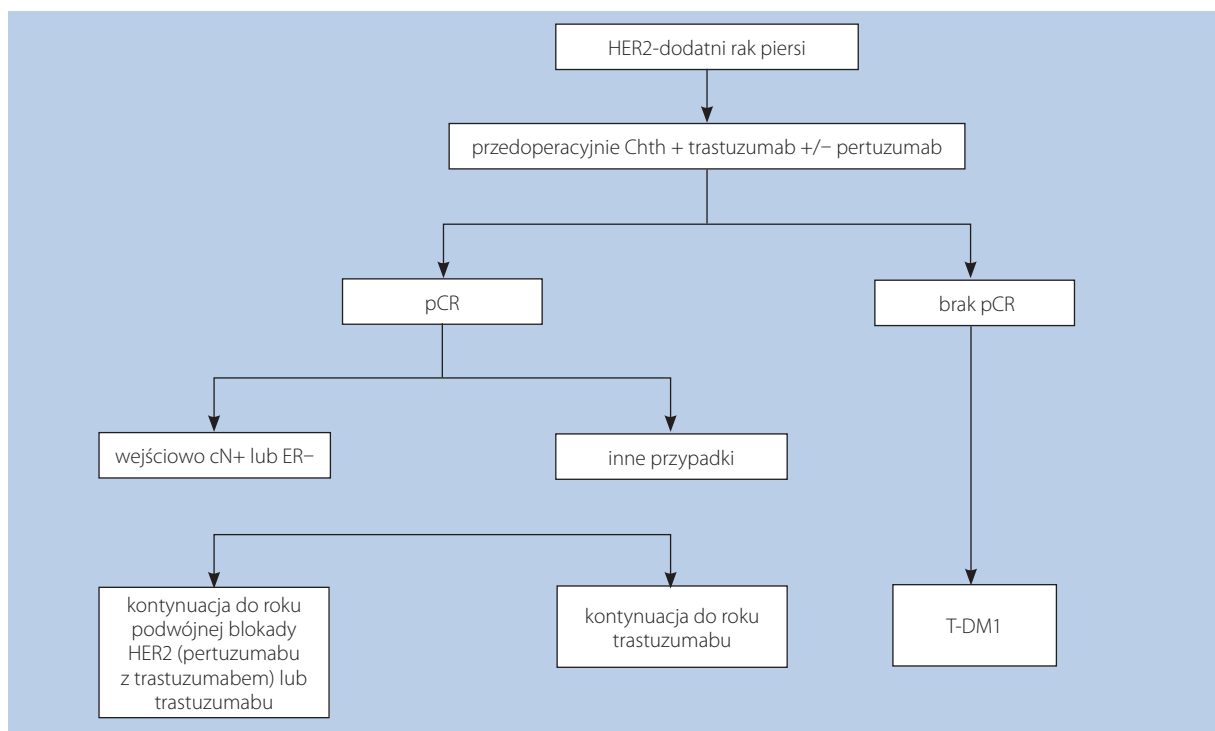
Poza tym u chorych na HER2-LB raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu choroby (cechą N+) można rozważyć przedłużone leczenie uzupełniające neratynibem przez rok po zakończeniu rocznej terapii trastuzumabem, pod warunkiem, że nie stosowano pertuzumabu.

Ważną zmianą w postępowaniu jest wybór terapii na podstawie wyniku patologicznego materiału operacyjnego. W badaniu KATHERINE wykazano, że u chorych, u których nie uzyskano pCR w materiale operacyjnym, leczenie uzupełniające T-DM1 (trastuzumab emtanzyna) jest bardziej skuteczne niż kontynuacja po operacji terapii trastuzumabem [19]. Lek T-DM1 w grudniu 2019 roku został zarejestrowany w tym wskazaniu.

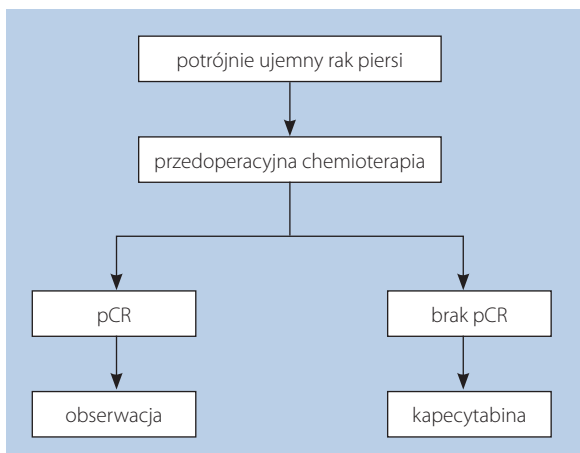
Podobnie u chorych na TNBC istotne były wyniki badania CREATE-X [20]. Wykazano, że jeśli w materiale z operacji stwierdzono chorobę resztkową, dodatkowe leczenie uzupełniające kapecytabiną zmniejszało ryzyko nawrotu i poprawiało czas przeżycia chorych.

Wyniki tych dwóch ważnych badań klinicznych zmieniły standard postępowania i zostały po raz pierwszy uwzględnione w wytycznych ESMO i St. Gallen z 2019 roku. Podsumowanie zasad postępowania zaprezentowano na rycinach 1 i 2.

Inna strategia dotyczy chorych na raki luminalne. Jeżeli pierwotnie możliwe jest wykonanie operacji oszczędzającej, należy ją wykonać, a następnie na podstawie wyniku badania patologicznego podjąć decyzję o systemowym leczeniu uzupełniającym. W pozostałych przypadkach wskazane jest leczenie przedoperacyjne. Często składa się ono z chemioterapii. Natomiast u pacjentek po menopauzie z miejscowo zaawansowanym rakiem LA można rozważyć stosowanie indukcyjnej hormonoterapii. Najczęściej wybiera się wtedy



Rycina 1. Okołooperacyjne leczenie chorych na HER2-dodatniego raka piersi – na podstawie zaleceń ESMO (2019) [9]



Rycina 2. Okołooperacyjne leczenie chorych na potrójnie ujemnego raka piersi – na podstawie zaleceń ESMO (2019) [9]

letrozol. Należy mieć na uwadze, że w rakach LA/LB po systemowym leczeniu przedoperacyjnym uzyskanie całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) jest małe, ale najczęściej te odpowiedzi nie mają wartości rokowniczej. U chorych przed menopauzą nie stosuje się przedoperacyjnej hormonoterapii.

U wszystkich chorych z rozpoznaniem zapalnym rakiem piersi standardem postępowania jest chemioterapia przed-

operacyjna. Po operacji (radikalnej mastektomii bez jednoczasej rekonstrukcji) konieczne jest zastosowanie radioterapii. Stosowanie hormonoterapii i leczenia anti-HER2 (w tym w ramach terapii przedoperacyjnej) zależy od stanu odpowiednich receptorów.

Tabela I przedstawia schematy chemioterapii przedoperacyjnej i pooperacyjnej, które są stosowane w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej NIO-PIB w Warszawie.

W ostatnich latach obserwuje się ogromny postęp w leczeniu chorych na raka piersi, między innymi w wyniku rejestracji nowych leków. Większość z nich zarejestrowano w leczeniu chorych na uogólnionego raka piersi, niemniej trwają badania z wykorzystaniem tych leków także w leczeniu okołooperacyjnym. Wyniki prowadzonych badań zdecydują, czy te leki zostaną standardowo włączone do leczenia chorych na wczesnego raka piersi.

W tabeli II podsumowano obecne wskazania do stosowania nowo zarejestrowanych leków.

Bardzo ważne jest staranne i możliwie szybkie, po 2–4 tygodniach od zakończenia NAT, włączanie pacjentek do leczenia chirurgicznego. Według większości ośrodków operacje były wykonywane średnio w 28 dni po ostatnim kursie chemioterapii. Powikłania po NAT odwlekały operacje o około 8 dni [21, 22].

Tabela I. Schematy leczenia okołooperacyjnego w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej NIO-PIB

Schematy leczenia	Etapy leczenia
rak piersi HER2-dodatni	
przedoperacyjne leczenie systemowe (cT1c–cT4, cN0–cN2)	
schemat TCH x 6	- schemat TCH: - docetaksel 75 mg/m² + karboplatyna AUC6 + trastuzumab i.v. 8 mg/kg m.c. – dawka nasycająca, 6 mg/kg m.c. – dawki podtrzymujące; kursy: 6 x co 3 tygodnie (+peg-GCSF) - zabieg operacyjny - kontynuacja trastuzumabu do 18 kursów łącznie - radioterapia u chorych ze wskazaniami uwaga: schemat preferowany u chorych bez obciążeń internistycznych i bez wskazań do zastosowania podwójnej blokady any-HER2
schemat TCH-P x 6	- schemat TCH-P: - docetaksel 75 mg/m² + karboplatyna AUC5-6 + trastuzumab i.v. 8 mg/kg m.c. – dawka nasycająca, 6 mg/kg m.c. – dawki podtrzymujące, pertuzumab i.v. 840 mg – dawka nasycająca, 420 mg – dawki podtrzymujące; kursy: 6 x co 3 tygodnie (+peg-GCSF) - zabieg operacyjny - kontynuacja trastuzumabu do 18 kursów łącznie - radioterapia u chorych ze wskazaniami uwaga: schemat preferowany u chorych bez obciążeń internistycznych i ze wskazaniami do zastosowania podwójnej blokady any-HER2 (raki HER2 nieluminalne (T > 2 cm oraz pN+)
schemat sekwencyjny ACdd-D + T	- schemat sekwencyjny: 4 x AC (doksorubicyna 60 mg/m² + cyclofosamid 600 mg/m²) co 2 tygodnie (+peg-GCSF), następnie: 4 x docetaksel 100 lub 75 mg/m² co 3 tygodnie + trastuzumab i.v. 8 mg/kg m.c. – dawka nasycająca, 6 mg/kg m.c. – dawki podtrzymujące - zabieg operacyjny - kontynuacja trastuzumabu do 18 kursów łącznie - radioterapia u chorych ze wskazaniami
schemat PCL x 12 + T	- schemat PCL 12: - paklitaksel 60–80 mg/m², co 7 dni x 12 + trastuzumab i.v. 8 mg/kg m.c. – dawka nasycająca, 6 mg/kg m.c. – dawki podtrzymujące - zabieg operacyjny - kontynuacja trastuzumabu do 18 kursów łącznie - radioterapia u chorych ze wskazaniami uwaga: schemat podawany u chorych znacznie obciążonych internistycznie oraz w podeszłym wieku

Schematy leczenia	Etapy leczenia
uzupełniające leczenie systemowe (pT1c–pT4, pN0–pN2)	
schemat TCH-6	• zabieg operacyjny • schemat TCH: – docetaksel 75 mg/m² + karboplatna AUC6 + trastuzumab i.v. 8 mg/kg m.c. – dawka nasycająca, 6 mg/kg m.c. – dawki podtrzymujące; kursy 6 x co 3 tygodnie (+peg-GCSF) • kontynuacja trastuzumabu do 18 kursów łącznie • radioterapia u chorych ze wskazaniami
schemat sekwencyjny ddAC-D + T	• zabieg operacyjny • schemat sekwencyjny: – 4 x AC (doksorubicyna 60 mg/m² + cyklofosfamid 600 mg/m²) co 2 tygodnie (+peg-GCSF); następnie 4 x docetaksel 100 lub 75 mg/m² co 3 tygodnie + trastuzumab i.v. 8 mg/kg m.c. – dawka nasycająca, 6 mg/kg m.c. – dawki podtrzymujące • kontynuacja trastuzumabu do 18 kursów łącznie • radioterapia u chorych ze wskazaniami
schemat PCL x 12 + T	• zabieg operacyjny • schemat PCL 12: – paklitaksel 60–80 mg/m², co 7 dni x 12 + trastuzumab i.v. 8 mg/kg m.c. co 3 tygodnie – dawka nasycająca, 6 mg/kg m.c. – dawki podtrzymujące • kontynuacja trastuzumabu do 18 kursów łącznie • radioterapia u chorych ze wskazaniami uwaga: schemat podawany u chorych z rozpoznanymi rakami HER2-dodatnimi luminalnymi z cechą pT1c, pN0 lub znacznie obciążonych internistycznie oraz w podeszłym wieku
uzupełniające leczenie systemowe (pT1b, N0)	
schemat PCL x 12	zabieg operacyjny schemat PCL: paklitaksel 80 mg/m², co 7 dni x 12 cykli uwaga: schemat dla chorych na raki HER2-dodatnie
rak piersi TNBC	
przedoperacyjne leczenie systemowe (cT1–cT4, cN0–cN2)	
schemat ddAC PCL + Carbo	• schemat sekwencyjny: – 4 x AC (doksorubicyna 60 mg/m² + cyklofosfamid 600 mg/m²) co 2 tygodnie (+ peg-GCSF); – następnie 12 x paklitaksel 80 mg/m² + carboplatin AUC 1,5, co tydzień • zabieg operacyjny • radioterapia u chorych ze wskazaniami
schemat TCarbo	• schemat TC: – docetaksel 75 mg/m² + karboplatyna AUC 5–6, 6 x co 3 tygodnie • zabieg operacyjny • radioterapia u chorych ze wskazaniami uwaga: schemat podawany u chorych z przeciwwskazaniami do antracyklin
schemat PCarbo	• schemat PC: – paklitaksel 60–80 mg/m² + karboplatyna AUC 1.5–2, co tydzień x 18 • zabieg operacyjny • radioterapia u chorych ze wskazaniami uwaga: schemat podawany u chorych z przeciwwskazaniami do antracyklin
schemat PCL x 12	• schemat PCL 12: – paklitaksel 60–80 mg/m², co 7 dni x 12 • zabieg operacyjny • radioterapia u chorych ze wskazaniami uwaga: schemat podawany u chorych znacznie obciążonych internistycznie oraz w podeszłym wieku
uzupełniające leczenie systemowe (pT1b–pT4, pN0–pN2)	
schemat AC-PCL	• zabieg operacyjny • schemat sekwencyjny: – 4 x AC (doksorubicyna 60 mg/m² + cyklofosfamid 600 mg/m²) co 3 tygodnie; – następnie 12 x paklitaksel 80 mg/m² co tydzień • radioterapia u chorych ze wskazaniami
schemat TC x 4	• zabieg operacyjny • schemat TC: – 4 x co 3 tygodnie: docetaksel 75 mg/m² + cyklofosfamid 600 mg/m² • radioterapia u chorych ze wskazaniami

Schematy leczenia	Etapy leczenia
	uwaga: schemat rekomendowany u chorych z przeciwwskazaniami do antracyklin lub innymi obciążeniami internistycznymi oraz z cechą pT1c N0, G –2
schemat PCL x 12	• zabieg operacyjny • schemat PCL 12: – paklitaksel 60–80 mg/m², co 7 dni x 12 • radioterapia u chorych ze wskazaniami
	uwaga: schemat podawany pacjentkom z cechą pT1b, N0 lub znacznie obciążonym internistycznie oraz w podeszłym wieku
uzupełniające leczenie systemowe – postneoadjuwantowe	
schemat kapecytabina	• kapecytabina x 8 co 3 tygodnie, w dawce 2000–2500 mg/m²/dobę przez 14 dni, następnie 7 dni przerwy
	uwaga: schemat podawany pacjentkom po operacji z chorobą resztkową po wcześniejszym leczeniu neoadjuwantowym i po zakończeniu radioterapii (jeśli wskazana)
rak piersi luminalny	
przedoperacyjne leczenie systemowe (cT2–cT4, cN0–N2 – rak luminalny B, HER2-ujemny, G3 i/lub Ki-67 >50% oraz cT3–cT4, cN0–N2; raki luminalne A i B HER2-ujemne)	
schemat AC-PCL	• schemat sekwencyjny: – 4 x AC (doksorubicyna 60 mg/m² + cyklofosfamid 600 mg/m²) co 2 tygodnie (+peg-GCSF); następnie 12 x paklitaksel 80 mg/m² co tydzień • zabieg operacyjny • radioterapia u chorych ze wskazaniami
schemat PCL	• schemat PCL: – paklitaksel 60–80 mg/m² x 12–18 co tydzień • zabieg operacyjny • radioterapia u chorych ze wskazaniami
	uwaga: schemat podawany u chorych z przeciwwskazaniami do antracyklin, u chorych znacznie obciążonych internistycznie oraz w podeszłym wieku
uzupełniające leczenie systemowe (raki luminalne A i B: stopień IIIA–C, pT1c–pT3, pN0–pN1; rak luminalny B, G3, +/- wskazania z testów wielogenowych lub Magee >31)	
schemat AC-PCL	• zabieg operacyjny • schemat sekwencyjny: – 4 x AC (doksorubicyna 60 mg/m² + cyklofosfamid 600 mg/m²) co 3 tygodnie; – następnie 12 x paklitaksel 80 mg/m² co tydzień • radioterapia u chorych ze wskazaniami
schemat AC-D	• zabieg operacyjny • schemat sekwencyjny: – 4 x AC (doksorubicyna 60 mg/m² + cyklofosfamid 600 mg/m²) co 3 tygodnie; następnie – 4 x docetaksel 75–100 mg/m² co 3 tygodnie • radioterapia u chorych ze wskazaniami
schemat TC x 4	• zabieg operacyjny • schemat TC: – 4 x co 3 tygodnie: docetaksel 75 mg/m² + cyklofosfamid 600 mg/m² • radioterapia u chorych ze wskazaniami
	uwaga: schemat rekomendowany u chorych z przeciwwskazaniami do antracyklin lub z innymi obciążeniami internistycznymi
schemat PCL x 12	• zabieg operacyjny • schemat PCL 12: – paklitaksel 60–80 mg/m² co 7 dni x 12 • radioterapia u chorych ze wskazaniami
	uwaga: schemat podawany u chorych znacznie obciążonych internistycznie oraz w podeszłym wieku

Tabela II. Nowo zarejestrowane leki w leczeniu chorych na raka piersi

Biologiczny podtyp raka piersi	Grupa leków	Lek	Zarejestrowane wskazanie	Trwające badania kliniczne w nowych obszarach terapeutycznych
ER+HER2–	inhibitor CDK4/6	palbocyklik rybocyklik abemacyklik	uogólniony rak piersi: 1. lub 2. linia w połączeniu z hormonoterapią (inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem)	leczenie uzupełniające u chorych z dużym ryzykiem nawrotu w połączeniu z hormonoterapią (badania Pallas, Natalee, MonarchE)
potrójnie ujemny rak piersi	immunoterapia	atezolizumab	uogólniony rak piersi PD-L1+ w 1. linii leczenia w połączeniu z chemioterapią	dołączenie leku w ramach terapii okołoperacyjnej

Biologiczny podtyp raka piersi	Grupa leków	Lek	Zarejestrowane wskazanie	Trwające badania kliniczne w nowych obszarach terapeutycznych
nosicielki mutacji <i>BRCA</i> HER2–	inhibitor PARP	olaparyb talazoparyb	uogólniony rak piersi w 1. lub 2. linii leczenia	leczenie uzupełniające u chorych z dużym ryzykiem nawrotu (badanie Olimpia)
HER2+ ER+	inhibitor kinazy tyrozynowej	neratynib	przedłużone leczenie uzupełniające raka piersi po rocznej terapii trastuzumabem u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu (N+), jeśli nie stosowano pertuzumabu	planowane w leczeniu uzupełniającym chorych otrzymujących wcześniej pertuzumab

Ocena odpowiedzi w trakcie przedoperacyjnego leczenia systemowego

Odpowiedź na NAT, zarówno w obrębie piersi jak i regionalnych węzłów chłonnych, powinna opierać się na badaniu klinicznym i wykonanych po leczeniu systemowym badaniach obrazowych, analogicznych do badań wykonanych przed leczeniem [4]. Ocena odpowiedzi na NAT powinna być dokonywana każdorazowo w dniu podawania chemioterapii i może opierać się na ocenie klinicznej [24]. Całkowita odpowiedź radiologiczna w mammografii rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI) piersi po NAT nie definiuje pCR z właściwą dokładnością zarówno w piersi jak i węzłach chłonnych. Dlatego zalecenia różnych gremiów niejednoznacznie określają pozycję MRI piersi podczas podejmowania decyzji o zakresie i rodzaju operacji [25, 26].

Zdecydowana większość ośrodków, które wykonują SLNB u pacjentek z pierwotnym cN1 z konwersją do ycN0 po przedoperacyjnej terapii systemowej, swoje decyzje o kwalifikacji do operacji opiera na badaniu klinicznym z ewentualnym wykorzystaniem USG spływu pachowego. Dokładność badania klinicznego oceniono na 60% (PPV i NPV także na 60%), a USG na 69% (PPV – 65%, NPV – 74%) [27, 28].

Oświadczenie autorów: artykuł powstał dzięki grantowi edukacyjnemu przekazanemu Polskiemu Towarzystwu Chirurgii Onkologicznej przez firmę Roche.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Wojciech M. Wysocki

5. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Krakowie
Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Naczyniowej
ul. Wrocławska 1–3
30-901 Kraków
e-mail: wwwysocki@mp.pl

Otrzymano: 3 sierpnia 2020

Zaakceptowano: 16 listopada 2020

Piśmiennictwo

- Gallagher KK, Ollila DW. Indications for Neoadjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer. *Adv Surg.* 2019; 53: 271–292, doi: 10.1016/j.yasu.2019.04.013, indexed in Pubmed: 31327452.
- 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(1): 27–39, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30777-5, indexed in Pubmed: 29242041.

- AGO e. V.in der DGGG e.V. sowie in der DKG e.V. Guidelines Breast Version 2020.1 2020. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/PDF_EN/2020E12_Neoadjuvant%28Primary%29%20Systemic%20Therapy.pdf (19.07.2020).
- Nowecki Z, Jeziorski A. Chirurgiczne leczenie zmian nowotworowych piersi II Konsensus Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej. *Bibl. Chir. Onkol.* Tom 5. Via Medica, Gdańsk 2019.
- Racz JM, Caudle AS. Sentinel Node Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Therapy: Principles and Techniques. *Ann Surg Oncol.* 2019; 26(10): 3040–3045, doi: 10.1245/s10434-019-07591-6, indexed in Pubmed: 31342394.
- Chang JM, Leung JWT, Moy L, et al. Axillary Nodal Evaluation in Breast Cancer: State of the Art. *Radiology.* 2020; 295(3): 500–515, doi: 10.1148/radiol.2020192534, indexed in Pubmed: 32315268.
- Kane G, Fleming C, Heneghan H, et al. False-negative rate of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for identifying axillary lymph node metastasis in breast cancer patients. *Breast J.* 2019; 25(5): 848–852, doi: 10.1111/tbj.13402, indexed in Pubmed: 31197915.
- Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, et al. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2019; 269(3): 432–442, doi: 10.1097/SLA.0000000000003075, indexed in Pubmed: 30312200.
- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019; 30(8): 1194–1220, doi: 10.1093/annonc/mdz173, indexed in Pubmed: 31161190.
- Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Members of the St. Gallen International Consensus Panel on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol.* 2019; 30(10): 1541–1557, doi: 10.1093/annonc/mdz235, indexed in Pubmed: 31373601.
- Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol.* 2017; 28(8): 1700–1712, doi: 10.1093/annonc/mdx308, indexed in Pubmed: 28838210.
- Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Panel Members. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015; 26(8): 1533–1546, doi: 10.1093/annonc/mdv221, indexed in Pubmed: 25939896.
- Wuerstlein R, Harbeck N. Neoadjuvant Therapy for HER2-positive Breast Cancer. *Rev Recent Clin Trials.* 2017; 12(2): 81–92, doi: 10.2174/1574887112666170202165049, indexed in Pubmed: 28164759.
- Program lekowy styczeń 2020. Leczenie raka piersi. Załącznik B.9. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne> (6.07.2020).
- Puglisi F, Fontanella C, Amoroso V, et al. Current challenges in HER2-positive breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016; 98: 211–221, doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.10.016, indexed in Pubmed: 26638862.
- Jagiello-Gruszfeld A, Pogoda K, Niwinska A, et al. Are anthracyclines needed for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer? *J Clin Oncol.* 2018; 36(15_suppl): e12599–e12599, doi: 10.1200/jco.2018.36.15_suppl.e12599.
- Jagiello-Gruszfeld A, Lemanska I, Sienkiewicz R, et al. Pathological outcomes of HER2-positive early breast cancer patients treated with neoadjuvant trastuzumab or dual anti-HER2 therapy and carboplatin

- with docetaxel: A Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology experience. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15_suppl): e12655–e12655, doi: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.e12655.
18. 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, doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8, indexed in Pubmed: 24529560.
 19. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(7): 617–628, doi: 10.1056/NEJMoa1814017, indexed in Pubmed: 30516102.
 20. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017; 376(22): 2147–2159, doi: 10.1056/NEJMoa1612645, indexed in Pubmed: 28564564.
 21. Müller C, Juhasz-Böss I, Schmidt G, et al. Factors influencing the time to surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2020; 301(4): 1055–1059, doi: 10.1007/s00404-020-05494-6, indexed in Pubmed: 32170410.
 22. Adamson K, Chavez-MacGregor M, Caudle A, et al. Neoadjuvant Chemotherapy does not Increase Complications in Oncoplastic Breast-Conserving Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(9): 2730–2737, doi: 10.1245/s10434-019-07408-6, indexed in Pubmed: 31037439.
 23. Omarini C, Gualtoli G, Noventa S, et al. Impact of time to surgery after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43(4): 613–618, doi: 10.1016/j.ejso.2016.09.020, indexed in Pubmed: 27793416.
 24. Macdonald S, Oncology R, General M. Breast Cancer. *J R Soc Med*. 2016; 70: 515–517.
 25. Ahmed SH. Safety of neoadjuvant chemotherapy for the treatment of breast cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 2019; 18(9): 817–827, doi: 10.1080/14740338.2019.1644318, indexed in Pubmed: 31305174.
 26. Weber JJ, Jochelson MS, Eaton A, et al. MRI and Prediction of Pathologic Complete Response in the Breast and Axilla after Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Am Coll Surg*. 2017; 225(6): 740–746, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.08.027, indexed in Pubmed: 28919579.
 27. Di Micco R, Zuber V, Fiocco E, et al. Sentinel node biopsy after primary systemic therapy in node positive breast cancer patients: Time trend, imaging staging power and nodal downstaging according to molecular subtype. *Eur J Surg Oncol*. 2019; 45(6): 969–975, doi: 10.1016/j.ejso.2019.01.219, indexed in Pubmed: 30744944.
 28. Barrio AV, Mamtani A, Edelweiss M, et al. How Often Is Treatment Effect Identified in Axillary Nodes with a Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy? *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(11): 3475–3480, doi: 10.1245/s10434-016-5463-1, indexed in Pubmed: 27469123.