

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.