

NEOADJUVANTNA I ADJUVANTNA KEMOTERAPIJA KOD BOLESNICA S T1N0 TROSTRUKO NEGATIVNIM RAKOM DOJKE

Josipa Flam^{1,2}, Luka Perić^{1,2}, Dino Belić^{1,2}, Tara Cvijić Perić^{1,2},
Sebastijan Spajić^{1,2}, Darko Kotromanović^{1,2}, Ilijan Tomaš^{1,2}

¹Klinika za onkologiju, Kliničkog bolničkog centra Osijek, Osijek

²Medicinski fakultet Osijek Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku, Osijek

Sažetak

Karcinom dojke je najčešći karcinom u žena, a trostruko negativni karcinom čini 15-20% svih slučajeva. Trostruko negativni karcinom dojke ima veću incidenciju diseminacije, čak i kod malih tumora. Koja je veličina tumora kod kojih je potrebna adjuvantna i neoadjuvantna kemoterapija je vrlo kontroverzno, te će se ovim radom pokušati odgovoriti na ovo pitanje. Dolaskom novih mogućnosti liječenja (imunoterapija, PARP inhibitori) poboljšani su ishodi liječenja bolesnica sa trostruko negativnim tumorima, no i dalje ostaje pitanje koji su to bolesnici koji će imati korist od ove terapije.

Ključne riječi: karcinom dojke, kemoterapija, imunoterapija, TIL

Očekuje se da će broj novih slučajeva karcinoma dojke uskoro dosegnuti između dva i tri milijuna godišnje na globalnoj razini. Trostruko negativni karcinom dojke (TNBC) čini 15–20% svih slučajeva, a riječ je o biološki najagresivnijem obliku bolesti. Karakterizira ga odsutnost estrogenskih i progesteronskih receptora te izostanak overekspresije HER2 receptora, što onemogućuje primjenu ciljanih terapija. Stoga je kemoterapija gotovo jedina dostupna sistemska opcija za liječenje TNBC-a.

Otprilike trećina svih TNBC-ova dijagnosticira se u stadiju I, a unutar te skupine znatan udio (oko trećine) čine tumori male veličine, T1a i T1b. Kod pacijentica koje nisu bile podvrgnute kemoterapiji, petogodišnje preživljenje bez povrata bolesti za T1a tumore iznosi 93%, dok je za T1b tumore 90%.

Retrospektivna analiza podataka iz SEER baze (Surveillance, Epidemiology, and End Results) obuhvatila je 8601 bolesnicu s TNBC stadija IA dijagnosticiranog između 2010. i 2019. godine. U uzorku je 11% imalo tumore T1a, a 25% T1b. Tijekom promatranog razdoblja, primjena adjuvantne kemoterapije kod T1a tumora ostala je stabilna (manje od 30%), dok je kod T1b tumora značajno porasla, dosegnuvši

više od 60% ($p = 0,001$). Unatoč tome, stopa smrtnosti uzrokovane rakom dojke bila je niska u obje skupine: 1,8% za T1a i 2,9% za T1b, bez statistički značajne razlike u preživljenju ovisno o primjeni kemoterapije. Ovi nalazi upućuju na mogućnost da se kod određenih bolesnica provodi nepotrebno liječenje s potencijalno štetnim nuspojavama.

U situacijama gdje je korist od kemoterapije minimalna ili nepostojeća, kao što je slučaj kod manjih tumora bez limfne zahvaćenosti, uloga prediktivnih biomarkera postaje sve važnija. Jedna kohortna studija analizirala je 1.041 pacijenticu stadija I koje nisu primile kemoterapiju, fokusirajući se na razinu tumorskih infiltrirajućih limfocita (TILs). Kod onih s razinama TILs $\geq 30\%$, specifično preživljenje vezano uz rak dojke bilo je 96%, nasuprot 87% kod onih s nižim razinama (HR 0,45; 95% CI, 0,26–0,77). Međutim, za tumore T1a i T1b ta povezanost nije bila statistički potvrđena. Zbog izvrsnih ishoda i male stope neželjenih događaja u ovoj skupini, potreban je veći broj ispitanica i dulje praćenje za konačne zaključke. Za tumore T1c, viši TILs ($\geq 30\%$ i $\geq 50\%$) bili su snažno povezani s boljim dugoročnim ishodima, uključujući 95% desetogodišnje specifične stope preživljenja.

Dodatna istraživanja potvrdila su da i razine TILs mogu razlikovati podskupine s različitim rizikom. U jednoj studiji, pacijentice s T1bN0 tumorima i TILs $\geq 50\%$ imale su iznimno dobre ishode – stopu preživljenja bez recidiva, udaljenih metastaza i ukupno preživljenje od 90% i više, čak i bez kemoterapije. Još jedno ispitivanje provedeno u Nizozemskoj uključilo je 441 mlađu bolesnicu (<40 godina) s limfno negativnim TNBC-om (od čega je 40% imalo T2 tumore). U toj skupini, one s vrlo visokim TILs ($\geq 75\%$) imale su iznimno povoljnu prognozu, s kumulativnom incidencijom udaljenih metastaza ili smrti od samo 2,1% kroz 15 godina. Uz to, svakih dodatnih 10% TILs bilo je povezano s 19% manjim rizikom od smrtnog ishoda (HR 0,81; 95% CI, 0,76–0,87). Ovi rezultati sugeriraju da bi visoka prisutnost TILs mogla biti dovoljno snažan prognostički čimbenik koji umanjuje dodatnu korist od agresivne kemoterapije.

U svrhu bolje prilagodbe terapije, u tijeku je ispitivanje pod nazivom OPTIMAL (NCT06476119), koje istražuje mogućnost izostavljanja kemoterapije kod pacijentica s TNBC stadija I i visokim TILs ($\geq 50\%$ za žene ≥ 40 godina, $\geq 75\%$ za one <40 godina). Studija je međunarodna, otvorenog tipa, i temelji se na odabiru terapije prema preferencijama bolesnica.

Osim imunoloških markera, razmatraju se i napredni genski alati. Primjerice, TNBC-DX je test koji uključuje analizu 10 imunoloških gena, 4 gena povezana s proliferacijom tumorskih stanica, kao i podatke o veličini tumora i limfnoj zahvaćenosti. U validacijskoj skupini pacijentica liječenih neoadjuvantnom kemoterapijom na bazi taksana, TNBC-DX rezultati bili su snažno povezani s patološkim potpunim odgovorom, bezdogađajnim preživljenjem i ukupnim preživljenjem. Takav alat mogao bi pomoći u kliničkoj odluci kod manjih tumora s upitnom koristi od kemoterapije.

Trenutne smjernice NCCN-a (National Comprehensive Cancer Network) preporučuju razmatranje adjuvantne kemoterapije za tumore T1b (0,6–1 cm). Za tumore T1a ($\leq 0,5$ cm), kemoterapija se općenito ne preporučuje, osim u pojedinim slučajevima povećanog rizika – kao što su mlađe pacijentice ili one s visoko malignim tumorima. Europske smjernice imaju sličan pristup: podržavaju kemoterapiju kod T1b tumora, dok za T1a ističu da liječenje možda nije potrebno.

Literatura:

1. Ge J, Zuo W, Chen Y, Shao Z, Yu K. The advance of adjuvant treatment for triple-negative breast cancer. *Cancer Biol Med.* 2021 Aug 27;19(2):187–201. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0752. PMID: 34448553; PMCID: PMC8832962.
2. Furlanetto J, Loibl S. Optimal Systemic Treatment for Early Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Care (Basel).* 2020;15(6):583-590.
3. Tolaney SM, Kalinsky K, Kaklamani VG, Dieras V, Ferrero JM, Le Rhun E, et al. Adjuvant Capecitabine for Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: Updated Results of the Randomized Phase III EA1131 Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(23):2539-2551.
4. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Pondé N, La Valle G, Del Mastro L, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2018;29(7):1497-1508.
5. Pandey JGP, Balolong-Garcia JC, Cruz-Ordinario MVB, Que FVF. Triple negative breast cancer and platinum-based systemic treatment: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1065.
6. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(9):810-821.
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Prostate Cancer [Internet]. Fort Washington (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2025 [cited 2025 Aug 30]. Version 1.2026. Available from: <https://www.nccn.org>

