

**ΝΕΟ-ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ
ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ: ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ,
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ**



ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ ΣΕΦΕΡΛΗ (ΑΜ: 20201244)

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΙΑΤΡΙΚΗ
ΣΧΟΛΗ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2023

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΟΥΤΟΥΖΑΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

Α' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Τούτουζα, για την ακαδημαϊκή καθοδήγηση.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νεοεπικουρική θεραπεία κατέχει πλέον πρωτεύοντα ρόλο στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού. Αν και αρχικώς εφαρμόστηκε σε τοπικά προχωρημένους ή φλεγμονώδεις όγκους, με σκοπό τον περιορισμό της ριζικότητας της εκτομής ή την αντιμετώπιση μη εξαιρεσίμων όγκων, η εντατική έρευνα που ακολούθησε ανέδειξε τα πολλαπλά οφέλη που δύναται να προσφέρει σε ποικίλα στάδια της νόσου. Η εφαρμογή της πριν την οριστική χειρουργική θεραπεία βελτιώνει τη συνολική επιβίωση των ασθενών, αλλά και τους επιμέρους δείκτες πρόγνωσης. Συχνά μετατρέπει μη εξαιρεσίμους όγκους σε χειρουργικά εξαιρεσίμους και ευοδώνει την εφαρμογή τεχνικών χειρουργικής διατήρησης του μαστού, καθώς συρρικνώνει τόσο τον αρχικό όγκο όσο και τους μασχαλιαίους λεμφαδένες. Με τον τρόπο αυτό επηρεάζει ευεργετικά το κλινικό στάδιο της νόσου, και συνεπακόλουθα την τελική πρόγνωση. Επιπλέον, η νεοεπικουρική θεραπεία αξιολογεί την ανταπόκριση του όγκου στη χημειοθεραπεία, οδηγώντας στην ακριβέστερη επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος μετεγχειρητικά. Σε ορισμένους ασθενείς η παθολογοανατομική ανταπόκριση μπορεί να είναι ακόμη και πλήρης (pCR), με υποστροφή του όγκου και άριστα μακροχρόνια αποτελέσματα. Η σημαντικότερη συνεισφορά της νεοεπικουρικής θεραπείας καταγράφεται στους ασθενείς με επιθετικότερους φαινοτυπικά όγκους, όπως ο τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού και ο HER2(+) καρκίνος του μαστού. Η παρούσα εργασία βιβλιογραφικής ανασκόπησης καταγράφει τα σημαντικότερα ορόσημα στην εξέλιξη της νεοεπικουρικής θεραπείας, αναλύει τα πλεονεκτήματα από την εφαρμογή της, απαριθμεί τις σημαντικότερες μελέτες που διαμόρφωσαν τη σημερινή ιατρική πρακτική πάνω στη νεοεπικουρική θεραπεία, περιγράφει τα κριτήρια επιλογής ασθενών που δύναται να ωφεληθούν από αυτήν, καταγράφει τη χρησιμότητα της μεθόδου στις επιμέρους κλινικές και βιολογικές κατηγορίες των όγκων του μαστού και προϋποθέτει για τις πιθανές μελλοντικές εξελίξεις πάνω στη νεοεπικουρική θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού.

Λέξεις κλειδιά: Νεοεπικουρική θεραπεία; Προεγχειρητική θεραπεία; καρκίνος μαστού; Βιοδείκτες; Παθολογοανατομική ανταπόκριση; Επέμβαση διατήρησης μαστού

ABSTRACT

Neoadjuvant therapy holds a key role in the treatment of breast cancer. Although initially applied in cases of locally advanced disease or inflammatory tumors (aiming for less radical excisions) or managing inoperable tumors, subsequent extended research on the matter highlighted multiple benefits from the neoadjuvant therapy in various stages of the disease. Applied prior to the definite surgical treatment, neoadjuvant therapy was found to improve several prognostic factors, including overall survival. Inoperable tumors can be rendered resectable, facilitating breast conserving surgical techniques, as it causes both the initial tumor and the axillary lymph nodes to decrease in size. Thus, the clinical stage of the disease can be downgraded, with a favorable effect on the final prognosis. Furthermore, neoadjuvant therapy can evaluate the tumor's clinical response, guiding towards a more precise choice of the proper adjuvant treatment. In certain patients, even a pathologic complete response (pCR) can be achieved by neoadjuvant therapy alone, leading to tumor eradication and excellent long term results. Neoadjuvant therapy's most important contribution is noted in patients with aggressive phenotypes, such as triple negative breast cancer (TNBC) and HER2(+) breast cancer. This review of the literature follows the most important milestones in the evolution of neoadjuvant therapy, offering an analysis on the benefits that stem from applying the treatment, citing the most influential studies that shaped current clinical practice of neoadjuvant therapy, describing patient eligibility criteria, documenting the method's usefulness in specific clinical and pathologic subtypes of breast tumors and shedding light on potential future directions in neoadjuvant therapy for breast cancer.

Keywords: Breast cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Biomarkers; Predictive factors; pCR; breast-conserving surgery

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

- 1. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ**
- 2. ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ**
- 3. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**
 - **Ο ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΑΝΑ ΤΟΥΣ ΑΙΩΝΕΣ**
 - **ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**
 - **ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ – ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ, ΟΡΙΣΜΟΙ, ΟΦΕΛΗ ΚΑΙ ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ**
- 4. ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΤΙΚΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ**
- 5. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΘΕΜΑΤΟΣ**
 - **ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ: ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ**
 - **TNBC**
 - **HER2(+)**
 - **ΤΟΠΙΚΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ**
 - **ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**
 - **ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ**
- 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ**
- 7. ΠΗΓΕΣ - ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ – ΕΙΚΟΝΩΝ

ΕΙΚΟΝΑ ΕΞΩΦΥΛΛΟΥ: “SURVIVOR”, μολύβι σε χαρτί (προσωπικό έργο)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Σύστημα TNM για τον καρκίνο του μαστού

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

ΑΣΕ: Ανοσολογικά Σημεία Ελέγχου

ALND: Axillary Lymph Node Dissection – Μασχαλιαίος λεμφαδενικός Καθαρισμός

ASCO: American Society of Clinical Oncology

BCS: Breast Conserving Surgery – Επέμβαση διατήρησης μαστού

BRCA: Breast Cancer gene

DFS: Disease-free Survival – Διάστημα ελεύθερο νόσου

DRFS: Distant Recurrence-free Survival – Διάστημα ελεύθερο απομακρυσμένων υποτροπών

EFS: Event-free Survival – Διάστημα ελεύθερο συμβάντων

ER: Estrogen Receptor - Υποδοχέας οιστρογόνων

FDA: US Food and Drug Administration

GLOBOCAN: Παγκόσμιο Παρατηρητήριο Καρκίνου

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 - Υποδοχέας ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα τύπου 2

IBC: Inflammatory Breast Cancer – Φλεγμονώδης καρκίνος μαστού

LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction - Κλάσμα εξώθησης Αριστερής κοιλίας

NAC: Neoadjuvant Chemotherapy – Νεοεπικουρική Χημειοθεραπεία

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NCI: National Cancer Institute

OS: Overall Survival – Συνολική επιβίωση

PARP: Poly-ADP-Ribose Polymerases - Αναστολείς των πολυμερασών των πολυ-ADP-ριβοζών

pCR: Pathologic Complete Response – Πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση

PD-1: Programmed cell Death protein 1

PD-L1: Programmed Death Ligand 1

PR: Progesteron Receptor - Υποδοχέας προγεστερόνης

RD: Residual Disease – Υπολειπόμενη νόσος

SLNB: Sentinel Lymph Node Biopsy – Βιοψία λεμφαδένα φρουρού

TILS: Tumor Infiltrating Lymphocytes

TNBC: Triple Negative Breast Cancer - Τριπλά αρνητικός καρκίνος μαστού

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΑΝΑ ΤΟΥΣ ΑΙΩΝΕΣ

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί διαχρονικά (1) ένα μείζον πρόβλημα στη φροντίδα της υγείας του ανθρώπου, και παράλληλα προσελκύει το ιατρικό ενδιαφέρον από τις απαρχές της ανθρώπινης επιστημονικής δραστηριότητας. Οι πρώτες γραπτές αναφορές παρουσιάζονται στην αρχαία Αίγυπτο, όπου στον πάπυρο του Ebers γίνεται αναφορά τόσο στη διάγνωση όγκων του μαστού, όσο και στις θεραπευτικές τεχνικές (καυτηριασμός, εκτομή δια νυστεριού). Στον αρχαιοελληνικό και ρωμαϊκό κόσμο, οι αναφορές στον καρκίνο του μαστού από επιφανείς ιατρούς – συγγραφείς αυξάνονται (Δημοκρίδης, Ιπποκράτης, Κέλσος, Γαληνός). Ο πατέρας της ιατρικής, Ιπποκράτης, θεωρείται ο ονοματοδότης της νόσου, καθώς περιέγραψε τον όγκο στο μαστό μιας γυναίκας ως τα άκρα του καρκίνου (κάβουρα). Ο γνωστός ιπποκράτειος αφορισμός: «οκόσα φάρμακα ουκ ήται, σίδηρος ήται· όσσα σίδηρος ουκ ήται, πυρ ήται· όσσα δε πυρ ουκ ήται ταύτα χρη νομίζειν ανήτα», καταδεικνύει τη σημαντική ενασχόληση των προπατόρων της ιατρικής με τις ογκολογικές νόσους, καθώς και τη σημαντικότητα των παθήσεων αυτών ανά τους αιώνες.

Κατά τους μεσαιωνικούς χρόνους, ανάμεσα στις αντιεπιστημονικές και φολκλορικές αναφορές στη νόσο, ξεχωρίζουν σημαντικοί ιατροί, όπως ο Βεζάλιος, ο Παρέ και ο Σεβερίνος, οι οποίοι προσεγγίζουν το ζήτημα με επιστημονικό τρόπο διαπιστώνουν τη σημασία της λεμφαδενικής συμμετοχής στη νόσο, και προτείνουν χειρουργικές θεραπευτικές προσεγγίσεις, με κοινό χαρακτηριστικό τη μεγάλη έκταση της χειρουργικής εκτομής.

Από τον 19^ο αιώνα, οι αναφορές στη νόσο (Paget, Velpeau, Moore, Sweeting, Lister) ανταποκρίνονται πλέον περισσότερο στις ανάγκες μιας σύγχρονης θεώρησης, με έμφαση σε ανατομικά στοιχεία και σαφώς ορισμένες χειρουργικές τεχνικές (ο Velpeau αναφέρει για πρώτη φορά τη σημασία διατήρησης της θηλής). Όλες οι περιγραφόμενες τεχνικές, ωστόσο, παραμένουν ακρωτηριαστικές σε μεγάλο βαθμό. Αποκορύφωμα της χειρουργικής αυτής τάσης αποτελεί η δουλειά του Halsted, ο οποίος από τα τέλη του 19^{ου} ως και τις αρχές του 20^{ου} αιώνα, ανέπτυξε τη διάσημη εκτεταμένη ριζική μαστεκτομή που φέρει το όνομά του. Παράλληλα, εμφανίζονται οι πρώτες αναφορές

στη χρήση ακτινοβολίας ως θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού (Gocht, Janeway, Keynes), είτε σε ανεγχείρητους όγκους είτε σε συνδυασμό με τη χειρουργική θεραπεία.

Μετά τον Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο, εμφανίστηκαν καινοτομίες όπως ο εντοπισμός του όγκου με βελόνα (Dodd) και η χρήση ενθεμάτων σιλικόνης και μυοδερματικών κρημνών στην αισθητική αποκατάσταση μετά τη μαστεκτομή (Olivari, Dreaver, Bostwick). Η επόμενη πραγματική όμως καινοτομική εξέλιξη στην αντιμετώπιση της νόσου ήταν οι εργασίες του Veronesi, ο οποίος εξετάζοντας τις προηγούμενες προσπάθειες «συντηρητικής» εκτομής σε συνδυασμό ή όχι με συμπληρωματικές θεραπείες, απέδειξε ότι η εκτομή με διατήρηση του μαστού (breast conserving surgery) δεν υπολείπεται έναντι της (τροποποιημένης, αλλά στην ίδια φιλοσοφία) ριζικής εκτομής του Halsted όσον αφορά την επιβίωση.

Έκτοτε, η βιοϊατρική και κλινικοϊατρική έρευνα γύρω από τον καρκίνο του μαστού γνωρίζει μια εντυπωσιακή άνθιση, με πολλές μελέτες γύρω από τα μοριακά και ανοσολογικά γνωρίσματα των όγκων, την κλινική και βιολογική τους συμπεριφορά, τις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές ανά στάδιο νόσου, τις εξατομικευμένες ανάγκες κάθε ασθενή και τις δυνατότητες βέλτιστης ανατομικής αποκατάστασης μετά από το χειρουργείο. Μέσω των πολύτιμων συμπερασμάτων που προέκυψαν (και εξακολουθούν να προκύπτουν καθημερινά) από την ερευνητική αυτή άνθιση, η εξέλιξη της χειρουργικής του μαστού απέκτησε τη σύγχρονη κατεύθυνσή της, με κεντρικούς άξονες την προσπάθεια για περιορισμένη εκτομή, το (αδιαπραγμάτευτα) ορθό και βάσει κατευθυντηρίων οδηγιών ογκολογικό αποτέλεσμα, και την εντοπισμένη, τεκμηριωμένη χρήση των επικουρικών θεραπειών. Η συνεχόμενη ροή πληροφοριών και ερευνητικών αποτελεσμάτων από τους συγγραφείς προς την επιστημονική κοινότητα καθιστά επιτακτική την ανάγκη για συνεχή ενημέρωση, κριτική σκέψη και δημιουργική συζήτηση πάνω στο θέμα του καρκίνου του μαστού.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί διαδεδομένο νόσημα, με συχνή εμφάνιση στο γενικό πληθυσμό και σημαντική επίπτωση στη δημόσια υγεία. Σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου των ΗΠΑ (National Cancer Institute – NCI), το 2023 διαγνώστηκαν περίπου 297.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού στις Ηνωμένες Πολιτείες, αριθμός που μεταφράζεται σε περίπου 15% όλων των νέων διαγνώσεων

κακοήθειας στη χώρα. Από ανάλυση των στοιχείων της περιόδου 2016-2020, εκτιμάται πως οι νέες διαγνώσεις καρκίνου του μαστού στις Ηνωμένες Πολιτείες φτάνουν περίπου τις 127 ανά 100.000 γυναίκες ανά έτος. Υπολογίζεται ότι ο καρκίνος του μαστού προκάλεσε πάνω από 43.000 θανάτους στις ΗΠΑ το 2023, ήτοι το 7% όλων των θανάτων από κακοήθη νοσήματα. Η αντίστοιχη ανάλυση προσδιορίζει τον αριθμό θανάτων στους 19,6 ανά 100.000 γυναίκες ανά έτος. Παρότι η πενταετής επιβίωση των ασθενών αναφέρεται πως ξεπερνάει το 90%, το αποτύπωμα της νόσου στη δημόσια υγεία είναι προφανές. Χαρακτηριστικά, αναφέρεται πως το 2020 στις ΗΠΑ ζούσαν περίπου 3,8 εκ. γυναίκες με καρκίνο του μαστού, ενώ από ανάλυση δεδομένων της περιόδου 2017-2019 υπολογίζεται πως το 13% του συνόλου του γυναικείου πληθυσμού αναμένεται να διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού, σε κάποια στιγμή της ζωής τους.

Στην Ελλάδα, τα στατιστικά στοιχεία δεν είναι αντιστοίχως αξιόπιστα και σαφώς καταγεγραμμένα, ωστόσο αξίζει να αναφερθεί ότι το Παρατηρητήριο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για τον Καρκίνο (Global Cancer Observatory – GLOBOCAN) αναφέρει πως το 2020 καταγράφηκαν στη χώρα μας 7.772 νέες διαγνώσεις καρκίνου του μαστού και 2.333 θάνατοι εξαιτίας της νόσου. Παράλληλα, ο επιπολασμός του καρκίνου του μαστού στην Ελλάδα υπολογίζεται σε πάνω από 30.000 ασθενείς.

Σε διεθνές επίπεδο, τα δεδομένα του GLOBOCAN αναδεικνύουν τον καρκίνο του μαστού ως τη συχνότερα διαγνωσμένη κακοήθεια σε γυναίκες παγκοσμίως (πάνω από 2 εκ. νέες διαγνώσεις το 2020), αλλά και τη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο σε γυναίκες (περίπου 680.000 θάνατοι, την ίδια περίοδο). Ο επιπολασμός της νόσου είναι επίσης εντυπωσιακά υψηλός, καθώς το 2020 υπολογίζεται πως οι γυναίκες στον πλανήτη που νοσούσαν από καρκίνο του μαστού πλησίαζαν τα 7,8 εκ. άτομα.

ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ – ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ, ΟΡΙΣΜΟΙ, ΟΦΕΛΗ ΚΑΙ ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

Ως νεοεπικουρική θεραπεία (neoadjuvant therapy) στον καρκίνο του μαστού, ορίζεται κάθε συστηματική θεραπεία που χορηγείται στον ασθενή, πριν την οριστική χειρουργική θεραπεία (προεγχειρητική θεραπεία). Αρχικά ο όρος αφορούσε αποκλειστικά σε χημειοθεραπεία, ωστόσο τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται επίσης η ορμονοθεραπεία και οι στοχευμένες θεραπείες, σε προεγχειρητικό πλαίσιο (είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία είτε χωρίς αυτήν). Η εφαρμογή προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας αποτελεί επίσης τεκμηριωμένη και διαδεδομένη ιατρική πρακτική για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού, ωστόσο η συγκεκριμένη κατηγορία προεγχειρητικής θεραπείας υπερβαίνει τους σκοπούς της παρούσας μελέτης και δεν αναλύεται περαιτέρω. Παρομοίως, η εφαρμογή προεγχειρητικής θεραπείας με ορμονικά σκευάσματα σε καρκίνους του μαστού, οι οποίοι εκφράζουν τους αντίστοιχους ορμονικούς υποδοχείς, αν και αποτελεί εξαιρετικά ενδιαφέρον κεφάλαιο της τρέχουσας κλινικής έρευνας και βιβλιογραφίας, δεν αναπτύσσεται στο παρόν πόνημα καθώς εκφεύγει των ορίων του καθορισμένου θέματος ενδιαφέροντος.

Τα οφέλη από τη χορήγηση νεοεπικουρικής θεραπείας, οι πιθανοί κίνδυνοι, η επιλογή των κατάλληλων ασθενών και ο ιδανικός τρόπος εφαρμογής της νεοεπικουρικής θεραπείας, αποτελούν πεδίο εντατικής έρευνας. Η κατανόηση και γνώση των σημείων αυτών αποτελεί *sine qua non* για την ορθή εφαρμογή της νεοεπικουρικής θεραπείας και το τελικό όφελος των ασθενών.

Αξίζει να επισημανθεί ότι στη βιβλιογραφία, τα στάδια του καρκίνου του μαστού συνήθως καθορίζονται σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά TNM (American Joint Committee on Cancer – AJCC) (2). Σύμφωνα με το σύστημα TNM, ο καρκίνος κατατάσσεται σε στάδια, ανάλογα με το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου (παράμετρος T - Tumor), τη λεμφαδενική συμμετοχή (παράμετρος N - Nodes), και την παρουσία ή όχι μεταστάσεων (παράμετρος M - Metastasis). Ο συνδυασμός των τριών παραμέτρων

(T, N και M) ορίζει το στάδιο της νόσου. Η πλέον πρόσφατη έκδοση είναι η 8^η (Πίνακας 1).

Breast carcinoma TNM anatomic stage group AJCC UICC 8th edition

When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Any T	N3	M0	IIIC
Any T	Any N	M1	IV

- The anatomic stage group table should only be used in global regions where biomarker tests are not routinely available.
- Cancer registries in the US must use the prognostic stage group table for case reporting.

TNM: tumor, node, metastasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Σύστημα TNM για τον καρκίνο του μαστού

Η ολοκληρωμένη έκδοση του AJCC περιλαμβάνει επιπλέον προγνωστικά στοιχεία, όπως ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου ή η έκφραση υποδοχέων οιστρογόνων (ER), των υποδοχέων προγεστερόνης (PR), και του υποδοχέα του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα τύπου 2 (HER2).

Ο καθορισμός της έκφρασης υποδοχέων οιστρογόνων και προγεστερόνης (ER/PR), καθώς και της υπερέκφρασης υποδοχέων του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2) είναι απαραίτητος, καθώς εμπεριέχει προγνωστική και κλινική σημασία. Οι ER/PR εμφανίζονται συχνότερα σε διηθητικό καρκίνο μαστού, και οι ασθενείς που τους εκφράζουν είναι υποψήφιοι να υποβληθούν σε θεραπεία με ορμονικούς παράγοντες. Η ανίχνευση των υποδοχέων οιστρογόνων και προγεστερόνης πραγματοποιείται με τεχνικές ανοσοϊστοχημείας. Ένας όγκος θεωρείται ER/PR θετικός όταν περισσότερο από 1% των κυττάρων του δίνει θετικό ανοσοϊστοχημικό αποτέλεσμα για τους υποδοχείς αυτούς.

Ο υποδοχέας του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2) υπερεκφράζεται σε περίπου 15-20% ασθενών με καρκίνο του μαστού. Η ανίχνευση της υπερέκφρασης αυτής προβλέπει ποιοι ασθενείς θα ωφεληθούν από την αντίστοιχη ειδική θεραπεία με αντι-HER2 παράγοντες. Η υπερέκφραση του HER2 ανιχνεύεται είτε με τεχνικές ανοσοϊστοχημείας (έντονη ομοιόμορφη χρώση μεμβράνης σε >10% των διηθητικών κυττάρων) ή με τεχνικές FISH (φθορίζων in situ υβριδισμός – fluorescence in situ hybridization) όπου η υπερέκφραση του αντίστοιχου γονιδίου ορίζεται ως λόγος HER2/CEP17 (centromeric probe to chromosome 17) ≥ 2 , με σήματα αντιγραφής ανά κύτταρο (copy number signals/cell) ≥ 4 . Η υπερέκφραση του HER2 μπορεί να τεκμηριωθεί και με άλλα μοριακά και εργαστηριακά κριτήρια, ωστόσο η ανάλυσή τους εκφεύγει των σκοπών της παρούσας εργασίας.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η τρέχουσα έκδοση του TNM δεν περιλαμβάνει ξεχωριστή παθολογοανατομική ταξινόμηση των ασθενών που λαμβάνουν νεοεπικουρική θεραπεία. Επιπλέον, πολλές από τις μελέτες που ανευρίσκονται στη βιβλιογραφία (ορισμένες θα αναφερθούν στη συνέχεια) έχουν βασιστεί σε πληθυσμούς ασθενών, οι οποίοι σταδιοποιήθηκαν με βάση προηγούμενες εκδόσεις του TNM.

Θα πρέπει να αποσαφηνιστεί επίσης ότι ασθενείς που έχουν λάβει νεοεπικουρική θεραπεία προσδιορίζονται με το πρόθεμα “y”. Έτσι, το κλινικό στάδιο της νόσου ορίζεται ως ycTN, ενώ το παθολογοανατομικό στάδιο ως ypTN ή ypTNM. Το μέγεθος του όγκου ypT υπολογίζεται ως η μεγαλύτερη μονήρης εστία υπολειπόμενου διηθητικού καρκίνου, χωρίς να υπολογίζονται οι περιοχές ίνωσης ανάμεσα στο στρώμα του όγκου.

Τα πλεονεκτήματα που προσφέρει η νεοεπικουρική θεραπεία στον καρκίνο του μαστού είναι πολλά και ποικίλα. (3) Επιτρέπει, σε μεγαλύτερο βαθμό και με μεγαλύτερη ασφάλεια, την εφαρμογή χειρουργικών τεχνικών διατήρησης μεγαλύτερου μέρους του μαστού, έναντι πιο ριζικών εκτομών. Μπορεί να μετατρέψει έναν αρχικώς μη εξαιρεσιμό όγκο σε χειρουργικά εξαιρεσιμό, με συρρίκνωση αυτού. Αυτό συνεπάγεται καλύτερα αισθητικά αποτελέσματα και μικρότερη μετεγχειρητική νοσηρότητα, όπως για παράδειγμα μικρότερο ποσοστό λεμφοιδήματος. Η ανταπόκριση του ασθενούς στην προεγχειρητική θεραπεία μπορεί να δώσει πολύτιμες πληροφορίες για την πρόγνωση του κάθε ασθενούς εξατομικευμένα, ειδικά σε ασθενείς με όγκο τριπλά αρνητικό (TNBC) ή που εκφράζει υποδοχέα HER2. Στις ίδιες κατηγορίες ασθενών, εάν οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν υπολειπόμενη νόσο μετά τη χορήγηση προεγχειρητικής χημειοθεραπείας, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι θα έχουν πτωχή ανταπόκριση στη μετεγχειρητική χημειοθεραπεία. Με τον τρόπο αυτό «ανιχνεύονται» οι ασθενείς που θα έχουν όφελος από τη χορήγηση εναλλακτικών συμπληρωματικών θεραπειών μετά το χειρουργείο. Η χορήγηση νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας προσφέρει πολύτιμο χρόνο στην αντιμετώπιση του ασθενούς, που μπορεί να αξιοποιηθεί για γενετικές εξετάσεις ή σχεδιασμό και επιλογή της κατάλληλης οριστικής χειρουργικής θεραπείας, καθώς και της αντίστοιχης χειρουργικής αποκατάστασης μετά τη μαστεκτομή.

Ορισμένοι ασθενείς δύνανται να ωφεληθούν ακόμη περισσότερο από τη νεοεπικουρική θεραπεία, καθώς σε ορισμένες ειδικές περιπτώσεις εμφανίζονται ακόμη περισσότερα οφέλη. Για παράδειγμα, ασθενείς με κλινικά ψηλαφητούς λεμφαδένες (cN+) στην αρχική εξέταση – σταδιοποίηση, δύνανται να εμφανιστούν χωρίς ψηλαφητούς λεμφαδένες (cN0) μετά την ολοκλήρωση της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας. Οι ασθενείς αυτοί μπορούν να υποβληθούν σε βιοψία λεμφαδένα-φρουρού, αντί για ριζικότερη λεμφαδεκτομή μασχάλης, με ασφάλεια. Στους ίδιους ασθενείς, ειδικά στην περίπτωση αρνητικής παθολογοανατομικής εικόνας για τους λεμφαδένες (pN0), στους οποίους ενδείκνυται η ακτινοθεραπεία, μπορεί να περιοριστεί το πεδίο ακτινοβολίας και η συνολική δόση της χορηγούμενης ακτινοβολίας.

Ακόμη και σε περίπτωση αποτυχίας της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας, όταν δηλαδή υπάρχει μηδενική ανταπόκριση ή και επιδείνωση της νόσου, ο θεράπων ιατρός λαμβάνει την πολύτιμη πληροφορία της ανθεκτικότητας του όγκου στους παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν. Αυτό επιτρέπει την τροποποίηση τη συστηματικής θεραπείας

σε έγκαιρο χρόνο. Επίσης, η εφαρμογή της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας σε πρώιμο στάδιο της νόσου και σε ασθενείς με καλή γενική κατάσταση, παρέχει πρόσφορο έδαφος για κλινικές δοκιμασίες καινοτόμων θεραπευτικών σχημάτων και προγνωστικών βιοδεικτών.

Η εφαρμογή της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας δεν είναι πάντα ελεύθερη κινδύνων. Σε ασθενείς που έχει υπερεκτιμηθεί το στάδιο της νόσου (υπερσταδιοποίηση – overstaging), η χορήγηση της νεοεπικουρικής θεραπείας μπορεί να αποτελεί υπέρ το δέον θεραπεία (υπερθεραπεία – overtreatment), με όλες τις δυσάρεστες συνέπειες. Αντίθετα, σε υποσταδιοποίηση (downstaging) της νόσου όσον αφορά τη λεμφαδενική επέκταση, ενδέχεται η χορήγηση ακτινοθεραπείας να είναι υποθεραπευτική, σε έκταση και δόση. Τέλος, σε περίπτωση όγκου μη ανταποκρινόμενου στην προεγχειρητική χημειοθεραπεία, ενδέχεται να υπάρξει σημαντική επιδείνωση της νόσου μέχρι το πέρας της θεραπείας, με δυσμενή επίδραση στην πρόγνωση (χρονική καθυστέρηση χειρουργείου, πρόοδος της νόσου σε πιο προχωρημένο στάδιο). Είναι σημαντικό οι ανωτέρω περιγραφόμενοι κίνδυνοι να λαμβάνονται υπόψιν κατά την απόφαση χορήγησης νεοεπικουρικής θεραπείας.

Με τα όσα αναφέρθηκαν στις προηγούμενες παραγράφους, καθίσταται σαφές ότι η επιλογή των ασθενών στους οποίους θα χορηγηθεί νεοεπικουρική θεραπεία πρέπει να γίνεται με σαφή και τεκμηριωμένα κριτήρια. Με βάση τις οδηγίες του NCCN, οι υποψήφιοι για να λάβουν νεοεπικουρική θεραπεία διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες, αναλόγως της δυνατότητας χειρουργικής εξαίρεσης του όγκου:

A) ασθενείς με μη χειρουργήσιμο καρκίνο του μαστού

Οι ασθενείς με φλεγμονώδη καρκίνο, ή με τοπικά προχωρημένο καρκίνο (T4 κατά TNM) ή προχωρημένη λεμφαδενική νόσο (N3 ή N2 με συρρέοντες ή καθηλωμένους μασχαλιαίους λεμφαδένες, κατά TNM) είναι υποψήφιοι για νεοεπικουρική χημειοθεραπεία.

B) ασθενείς με χειρουργήσιμο καρκίνο του μαστού

Σε επιλεγμένους ασθενείς αυτής της κατηγορίας, η νεοεπικουρική θεραπεία μπορεί να προσφέρει οφέλη. Προτιμώμενοι ασθενείς για να λάβουν νεοεπικουρική θεραπεία είναι οι ασθενείς με σχετικά μεγάλο πρωτοπαθή όγκο σε σχέση με το μέγεθος του μαστού, που επιθυμούν χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού (η νεοεπικουρική

θεραπεία μπορεί να μειώσει το μέγεθος του όγκου), οι ασθενείς με λεμφαδενική επέκταση της νόσου στη μασχάλη η οποία ενδέχεται να περιοριστεί με τη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία, και οι ασθενείς με όγκο HER2(+) ή τριπλά αρνητικό όγκο (TNBC), εφόσον έχουν σχετικά μεγάλο όγκο και παρουσιάζουν λεμφαδενική επέκταση της νόσου (T2 ή μεγαλύτερο, N1 ή μεγαλύτερο, κατά TNM) κατά την προεγχειρητική σταδιοποίηση. Ωστόσο, σε όγκους TNBC ή HER2(+), η νεοεπικουρική θεραπεία μπορεί να αποτελέσει επιλογή ακόμη και σε ασθενείς κλινικού σταδίου T1cN0, σε επιλεγμένες περιπτώσεις και κατόπιν εξατομικευμένης εκτίμησης.

Γ) ασθενείς όπου η χειρουργική επέμβαση μπορεί να καθυστερήσει.

Σε ασθενείς που δεν ανήκουν στις παραπάνω κατηγορίες, αλλά δεν πρόκειται να χειρουργηθούν άμεσα, η νεοεπικουρική θεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί, κατά περίπτωση και εξατομικευμένα. Συγκεκριμένα παραδείγματα είναι ασθενείς που η πρωτοδιάγνωση του καρκίνου του μαστού γίνεται σε περίοδο που υπάρχουν ιατρικές αντενδείξεις για άμεση χειρουργική αντιμετώπιση, όπως σε περίπτωση εγκυμοσύνης, ή σε περίπτωση ανάγκης λήψης θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής για ορισμένο χρονικό διάστημα, όπως η πρόσφατη εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, η πνευμονική εμβολή ή η τοποθέτηση φαρμακοεκλυτικών ενδαγγειακών προθέσεων, ειδικά στα στεφανιαία αγγεία. Επιπροσθέτως, κατά την έξαρση της πανδημίας Covid-19, όπου η πρόσβαση ασθενών σε χειρουργεία ήταν περιορισμένη, η χρήση της νεοεπικουρικής θεραπείας αποδείχθηκε πολύτιμη. (4)

Η νεοεπικουρική θεραπεία δεν ενδείκνυται σε ασθενείς που παρουσιάζουν *in situ* καρκίνο, ακόμη και μεγάλης έκτασης. Άλλες αντενδείξεις χορήγησης νεοεπικουρικής θεραπείας αποτελούν η ασαφής οριοθέτηση του όγκου, καθώς και η αδυναμία ψηλάφησης – κλινικής προσέγγισης του όγκου.

ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΤΙΚΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Η βιβλιογραφία σχετικά με τη νεοεπικουρική θεραπεία του καρκίνου του μαστού είναι αρκούτως πλούσια και εκτεταμένη. Ωστόσο, μια σειρά από παράγοντες, όπως η ετερογένεια της νόσου σε μοριακό και κλινικό επίπεδο, η χρήση διαφορετικών εκδόσεων των συστημάτων σταδιοποίησης, οι διαφορές στη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών στα διάφορα κέντρα (ποικίλα σχήματα χημειοθεραπείας, κυμαινόμενη διάρκεια θεραπείας, εξατομικευμένη επιλογή τεχνικής και χρόνου του χειρουργείου, διαθεσιμότητα μοριακών ανιχνεύσεων) καθιστά το σώμα των σχετικών δημοσιεύσεων αρκετά ανομοιογενές.

Η επιλογή των βιβλιογραφικών αναφορών της παρούσας εργασίας, παρά τις δυσχέρειες που προκύπτουν από την εγγενή ετερογένεια του θέματος, βασίστηκε σε σαφείς αρχές και προϋποθέσεις. Επιλέχθηκαν εργασίες από όλο το χρονικό φάσμα εφαρμογής της νεοεπικουρικής θεραπείας, ώστε να αναδειχθούν τόσο η πρωτόλεια ανάδυση του θέματος στη βιβλιογραφία, όσο και η σταδιακή ανάπτυξή του μέχρι τις σημερινές μεγάλες, επιδραστικές στην ιατρική πράξη μελέτες (practice-changing). Αποφεύχθηκε η αναφορά σε μελέτες *in vitro* ή σε ζωϊκά πρότυπα, προς όφελος της κλινικοκεντρικής άποψης του θέματος. Δεν αναφέρθηκαν μελέτες με μικρό πλήθος ασθενών, ασαφή πρωτογενή ερωτήματα και συμπεράσματα ή κακή ποιότητα δεδομένων (ετερογένεια δείγματος, ασάφεια κριτηρίων αποκλεισμού). Δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στις περισσότερο αναγνωσμένες και ετεροαναφερόμενες μελέτες, με αντίκτυπο στην καθημερινή κλινική πράξη. Η ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας έγινε μέσω του Εθνικού Κέντρου Βιοτεχνολογικής Πληροφόρησης των ΗΠΑ (National Center for Biotechnology Information – NCBI).

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΘΕΜΑΤΟΣ

ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ: ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Ιστορικά, οι πρώτες κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν το θέμα της χημειοθεραπείας προ του χειρουργείου αναφέρονται ήδη από το 1981, από μια συγγραφική ομάδα του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου στο Μιλάνο. Στην πρωτότυπη αυτή προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη, οι ερευνητές συνέκριναν τις 2 συνδυασμένες μεθόδους (χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία και μαστεκτομή) σε 132 γυναίκες με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του μαστού. Η μελέτη ωστόσο δεν κατάφερε να αναδείξει κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά σε κλινικό επίπεδο. (5)

Η βασική σκέψη των υποστηρικτών της χορήγησης μιας νεοεπικουρικής αγωγής (neoadjuvant chemotherapy – NAC), όπως ονομάστηκε η προεγχειρητική χημειοθεραπεία, ήταν ότι η όσο το δυνατόν γρηγορότερη έναρξη συστηματικής αγωγής αναμενόταν ότι θα βελτίωνε τη συνολική επιβίωση των ασθενών (overall survival – OS), ειδικά στις ασθενείς υψηλού ρίσκου. Την υπόθεση αυτή προσπάθησαν να εξετάσουν μια σειρά από μελέτες σε όλο τον κόσμο, με μεγάλη ωστόσο ετερογένεια στο σχεδιασμό τους, τόσο στην ομαδοποίηση των εξεταζόμενων ομάδων όσο και στη χρήση των δεικτών επιβίωσης, ανταπόκρισης και υποτροπής.

Όφελος προεγχειρητικής χημειοθεραπείας

Από τις πρώτες μελέτες που συνέκριναν προεγχειρητική (NAC) με μετεγχειρητική χημειοθεραπεία ήταν η National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-18, το 1997. Ένα σύνολο 1523 γυναικών με χειρουργήσιμους καρκίνους μαστού κατανεμήθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες και υποβλήθηκαν σε 4 κύκλους χημειοθεραπείας με δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη (AC) πριν (n=747) ή μετά (n=759) το χειρουργείο. Η υπόθεση της μελέτης ήταν ότι η ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία πριν το χειρουργείο συσχετίζεται με το τελικό αποτέλεσμα, και ως εκ τούτου θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως επιπλέον δείκτης για την αξιολόγηση του αποτελέσματος της χημειοθεραπείας σε μη ανιχνεύσιμες μεταστάσεις. (6) Το μέγεθος του όγκου τουλάχιστον υποδιπλασιάστηκε στο 80% των ασθενών, αλλά δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στο διάστημα ελεύθερο νόσου (disease-free survival DFS) ή στη

συνολική επιβίωση (OS; $P=.99$, $.83$, αντίστοιχα). Διαπιστώθηκε ωστόσο πως το τελικό αποτέλεσμα ήταν συνολικά καλύτερο στις ασθενείς που είχαν πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση (pathologic complete response – pCR), όπως επίσης ότι ο βαθμός διατήρησης του μαστού ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα που έλαβε προεγχειρητική χημειοθεραπεία (NAC) (68% vs 60 %), ειδικά σε μεγαλύτερους σε μέγεθος όγκους (cT3) (7).

Ακολούθησαν έκτοτε πολλές κλινικές δοκιμές που συνέκριναν προεγχειρητική (NAC) με μετεγχειρητική χημειοθεραπεία. Η κλινική δοκιμή της Ευρωπαϊκής Οργάνωσης Έρευνας και Θεραπείας του Καρκίνου (European Organization for Research and Treatment of cancer – EORTC trial) εξέτασε τη χορήγηση της ίδιας χημειοθεραπευτικής αγωγής (4 κύκλους φθοριουρακίλης, επιρουβικίνης και κυκλοφωσφαμίδης – FEC) προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά, σε 698 ασθενείς με χειρουργήσιμους καρκίνους του μαστού, χωρίς όμως να καταφέρει να αναδείξει στατιστικά σημαντική διαφορά στις 2 ομάδες όσον αφορά τη συνολική επιβίωση (overall survival - OS), το διάστημα ελεύθερο νόσου (disease free survival - DFS) ή το βαθμό της τοπικοπεριοχικής ανταπόκρισης. (8)

Μια μεγάλη μετα-ανάλυση του 2018 του Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), λαμβάνοντας υπόψιν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα 10 τυχαιοποιημένων μελετών, εξακολουθεί να μην αναδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά στη 15ετή παρακολούθηση (follow-up) ασθενών που έλαβαν προεγχειρητική (NAC) και μετεγχειρητική χημειοθεραπεία όσον αφορά τη συχνότητα των μακρινών υποτροπών (38.2% vs 38%, RR 1.02, 0.92 - 1.14) ή τη θνητότητα από καρκίνο του μαστού (34.4% vs 33.7%, RR 1.06, 0.95 - 1.14). Παρά τη μεγαλύτερη συχνότητα επεμβάσεων διατήρησης του μαστού (breast conserving surgery – BCS, 65% vs 49%), αναδεικνύει επίσης ένα αυξημένο ρίσκο τοπικής υποτροπής (21.4% vs 15.9%, RR 1.37, 1.17 – 1.61). (9)

Συνδυασμένη χημειοθεραπεία

Κάποιες άλλες τυχαιοποιημένες μελέτες σχεδιάστηκαν για να ερευνήσουν το επιπρόσθετο όφελος της συνδυασμένης χημειοθεραπείας. Ένας από τους παράγοντες που εξετάστηκαν ήταν η ταξάνη (T). Στην μελέτη NSABP-B27, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες, λαμβάνοντας η μια προεγχειρητικά AC για 4 κύκλους κι έπειτα

χειρουργείο, η δεύτερη προεγχειρητικά AC και ακολούθως T για 4 κύκλους και έπειτα χειρουργείο και η τρίτη προεγχειρητικά AC, ακολούθως χειρουργείο και έπειτα 4 κύκλους μετεγχειρητικής T. Η προσθήκη T στο σχήμα AC δεν επηρέασε σημαντικά το DFS ή το OS, ωστόσο η προσθήκη προεγχειρητικής T αύξησε σημαντικά το βαθμό της πλήρους παθολογοανατομικής απόκρισης (pCR 26% vs 13%, $P < .0001$). Οι ασθενείς με pCR συνεχίζουν να έχουν στατιστικά σημαντικότερα DFS και OS. (10)

Άλλη μια μελέτη, η Gepar Duo, σχεδιάστηκε για να συγκρίνει το βαθμό παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (pCR) της προεγχειρητικής χορήγησης πυκνής δόσης συνδυαστικής χημειοθεραπείας, ήτοι δοξορουβικίνη ($50\text{mg}/\text{m}^2$) σε συνδυασμό με δοσιταξέλη ($75\text{mg}/\text{m}^2$) κάθε 14 ημέρες για 4 κύκλους (σχήμα ADOC) (με παράλληλη χορήγηση φιλγκραστίμης για υποστήριξη του μυελού των οστών), ή δοξορουβικίνη ($60\text{mg}/\text{m}^2$) σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη ($600\text{mg}/\text{m}^2$) κάθε 21 ημέρες, ακολουθούμενα από δοσιταξέλη ($100\text{mg}/\text{m}^2$) κάθε 21 ημέρες, για 4 κύκλους το καθένα (σχήμα AC-DOC). Ο βαθμός pCR ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στην ομάδα AC-DOC (14.3% vs 7.0%, $P < .001$), όπως και το ποσοστό επεμβάσεων διατήρησης του μαστού (BCS) (63.4% vs 58.1%, $P < .05$). Η δε διακοπτόμενη δόση AC-DOC προεγχειρητικά παρουσιάζεται να πετυχαίνει πολύ πιο εύκολα pCR σε σχέση με την πυκνή δόση. Οι παραπάνω μελέτες ενισχύουν επιπρόσθετα την άποψη ότι ο βαθμός pCR μπορεί να αποτελέσει υποβοηθητικό, εναλλακτικό δείκτη (surrogate marker) για την πρόβλεψη του μακροχρόνιου ογκολογικού αποτελέσματος. (11)

Παθολογοανατομική ανταπόκριση (pCR) και τελικό αποτέλεσμα

Καίτοι όλες οι μελέτες που αναφέρθηκαν δεν αναδεικνύουν σαφή διαφορά στα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα των ασθενών, με αποτέλεσμα να μην παρέχουν αποφασιστική απάντηση στο δίλημμα «προεγχειρητική ή μετεγχειρητική χημειοθεραπεία», από την ανάγνωσή τους προκύπτουν κάποια χρήσιμα και σημαντικά παράπλευρα συμπεράσματα.

Οι ασθενείς που παρουσίαζαν σε ικανοποιητικό βαθμό pCR, φαινόταν να έχουν στατιστικά σημαντικά καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με αυτούς που παρουσίαζαν υπολειπόμενη νόσο. Με μελέτη των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων και μετα-αναλύσεων γινόταν σταδιακά σαφές ότι ίσως υπήρχαν υποπληθυσμοί ασθενών που είχαν σημαντικό όφελος από την προεγχειρητική χημειοθεραπεία (NAC). (10)

Ο FDA (US Food and Drug Administration) ορίζει την pCR ως απουσία υπολειπόμενου καρκίνου στο παθολογοανατομικό παρασκεύασμα του μαστού καθώς και των λεμφαδένων μετά από λήψη προεγχειρητικής χημειοθεραπείας (ypT0/is - ypN0). Αναγνωρίζοντας την αξία αποσαφήνισης της συσχέτισης της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (pCR) με τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, καθώς και το κατά πόσο η ανταπόκριση στη προεγχειρητική χημειοθεραπεία (NAC) παρέχει βασικές προγνωστικές πληροφορίες και βοηθά στο να αποσαφηνιστούν οι ενδείξεις για μετεγχειρητική χημειοθεραπεία, ο FDA εγκαθίδρυσε την ομάδα Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTNeoBC). Δώδεκα διεθνείς δοκιμές που περιελάμβαναν 11,955 ασθενείς απέδειξαν ότι όσοι εμφάνισαν παθολογοανατομική απόκριση (pCR), στη συνέχεια παρουσίαζαν μεγαλύτερο διάστημα ελεύθερο συμβάντων (event-free survival EFS) (HR 0.48) και συνολική επιβίωση (OS) (HR 0.36). Η συσχέτιση αυτή εμφανίστηκε σαφώς εντονότερη στους ασθενείς με τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού (TNBC) (EFS HR 0.24, OS HR 0.16) και στους ασθενείς με HER2 (+)/ HR (-) καρκίνο του μαστού που λάμβαναν τραστοζουμάμπη (EFS HR 0.15, OS HR 0.08). (12)

Σε παρόμοια συμπεράσματα καταλήγουν και πολλές άλλες μελέτες, με χαρακτηριστικότερη την ISPY-2. Στη μελέτη αυτή, αποτελέσματα 3 ετών σε 950 ασθενείς δείχνουν ότι, ανεξάρτητα από τον υπότυπο ή/και το χημειοθεραπευτικό σκεύασμα, η παθολογοανατομική απόκριση (pCR) μετά από προεγχειρητική χημειοθεραπεία (NAC) συσχετιζόταν με μείωση του βαθμού υποτροπής περίπου κατά 80%. Το ελεύθερο συμβάντων διάστημα (EFS) ήταν 95 % για τους ασθενείς με πλήρη παθολογοανατομική απόκριση (pCR) σε σύγκριση με 78% για αυτούς χωρίς pCR (HR 0.19). Ομοίως και το διάστημα ελεύθερο απομακρυσμένων υποτροπών (distant recurrence-free survival DRFS) ήταν 95% για τους ασθενείς με πλήρη παθολογοανατομική απόκριση (pCR) σε σύγκριση με το 81% αυτών χωρίς pCR (HR 0.21). Ο βαθμός παθολογοανατομικής απόκρισης (pCR) ήταν χαμηλότερος για του HR (+)/ HER2 (-) όγκους (17.4%) και αυξανόταν σχεδόν αθροιστικά με την HER2 θετικότητα και την HR αρνητικότητα, έως και 68% για HR (-)/ HER2 (+) όγκους. (13)

Προεγχειρητική χημειοθεραπεία και βιολογικοί υπότυποι

Όσο εξελίσσεται η κατανόηση της βιολογίας του καρκίνου του μαστού κατά την πρόοδο των τελευταίων δεκαετιών, είναι πλέον ξεκάθαρο ότι η βέλτιστη θεραπεία του καρκίνου του μαστού καθοδηγείται από τον υπότυπό του. Αυτό καθιστά τις παλαιότερες μελέτες πάνω στην προεγχειρητική χημειοθεραπεία (NAC) και τη λογική του «μια θεραπεία για όλους» (“one size fits all”) λιγότερο λυσιτελείς, σε μια εποχή που η επιλογή της θεραπείας καθοδηγείται από τη μοριακή βιολογία της νόσου.

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι ασθενείς με TNBC και HER2 (+) νόσο είναι πολύ πιο πιθανό να έχουν πλήρη παθολογοανατομική απόκριση (pCR) μετά από νεοεπικουρική χημειοθεραπεία (NAC). (14) Η προεγχειρητική χημειοθεραπεία (NAC) μπορεί επιπρόσθετα να εντοπίσει τους ασθενείς με χημειοανθεκτική νόσο, δίνοντας την ευκαιρία να προσαρμοστεί η συστηματική θεραπεία σύμφωνα με τον υπότυπο της νόσου. Ως φαίνεται, η υπολειπόμενη νόσος μετά από προεγχειρητική χημειοθεραπεία (NAC) καταδεικνύει αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, και οι εν λόγω ασθενείς θα πρέπει να λάβουν οπωσδήποτε μετεγχειρητική χημειοθεραπεία, ιδίως οι ασθενείς με HER2 (+) και TNBC. (15) Κατ’ επέκτασιν, αυτή η προσέγγιση απαλλάσσει τους ασθενείς που παρουσιάζουν pCR από πρόσθετες, εντατικότερες θεραπευτικές παρεμβάσεις, προστατεύοντάς τους από τις σχετικές πιθανές επιπλοκές. (16)

TNBC

Το ποσοστό του τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού (TNBC) υπολογίζεται περίπου στο 15% όλων των καρκίνων του μαστού. Ο TNBC χαρακτηρίζεται από την έλλειψη έκφρασης υποδοχέων ER, PR και HER2. Αυτός ο υπότυπος καρκίνου μαστού θεωρείται πολύ επιθετικός, με μεγάλο κίνδυνο πρώιμης υποτροπής (early recurrence) και χειρότερο διάστημα συνολικής επιβίωσης (OS), συγκρινόμενος με τους άλλους υπότυπους καρκίνου μαστού. (17)

Η νεοεπικουρική θεραπεία (NAC) είναι θεραπεία εκλογής σε κάθε τριπλά αρνητικό όγκο μαστού μεγαλύτερο από 2 cm ή με λεμφαδενική συμμετοχή. Ένα ποσοστό περίπου 35-40% των ασθενών που λαμβάνουν νεοεπικουρική θεραπεία (NAC) παρουσιάζουν πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση (pCR), η οποία όπως αναλύθηκε παραπάνω είναι επιπρόσθετος (surrogate) δείκτης επιβίωσης. (18)

Αντιθέτως, οι ασθενείς που δεν παρουσιάζουν pCR έχουν χειρότερα αποτελέσματα. (19) Μια εκτεταμένη μετα-ανάλυση 52 μελετών, η οποία συμπεριέλαβε πάνω από 27.000 ασθενείς, ανέδειξε σημαντικά ανώτερο 5ετές διάστημα ελεύθερο συμβάντων (EFS) και συνολικής επιβίωσης (OS) σε ασθενείς με pCR, σε σχέση με αυτούς που εμφάνισαν υπολειπόμενη νόσο (RD). Η πιο εκσεσημασμένη διαφορά καταγράφηκε στην κούρτη των TNBC (90% vs 57%). (20)

Αύξηση pCR στον TNBC

Ο συνεχώς αυξανόμενος αριθμός ερευνητικών συμπερασμάτων ότι οι ασθενείς που εμφανίζουν pCR παρουσιάζουν καλύτερα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, έστρεψε το ερευνητικό ενδιαφέρον σε μελέτες με προσθήκη θεραπευτικών παραγόντων, που θα μπορούσαν να βελτιώσουν το ποσοστό των ασθενών με pCR. Στον τριπλά αρνητικό καρκίνο μαστού, οι παράγοντες που έχουν μελετηθεί περισσότερο είναι οι πλατίνες και η ανοσοθεραπεία.

Η χρήση των πλατινών στη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία του TNBC

Γενετικά, ο τριπλά αρνητικός καρκίνος μαστού χαρακτηρίζεται από ελαττωματική λειτουργία των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA. Οι πλατίνες (καθώς και οι ανθρακυκλίνες και η κυκλοφωσφαμίδη) έχουν άμεση αντικαρκινική δράση προκαλώντας βλάβη στο DNA. Ως εκ τούτου, φαίνεται να έχουν όφελος στο μεταστατικό TNBC, ιδίως σε ασθενείς με γενετικές μεταλλάξεις BRCA. (21) Οι πλατίνες, με κύριο φαρμακευτικό εκπρόσωπο την καρβοπλατίνη, αποτελούν δημοφιλές αντικείμενο ερευνών της νεοεπικουρικής χορήγησης χημειοθεραπειών και δείχνουν σταθερά να βελτιώνουν την παθολογοανατομική ανταπόκριση (pCR) σε πολλαπλές μελέτες. Οι σημαντικότερες εξ αυτών είναι οι CALGB 40,603, η GeparSixto και η BrighTNess.

Στη CALGB 40,603 (22), οι τριπλά αρνητικοί ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαιοποιημένα σε ομάδες που έλαβαν μπεβασιζουμάμπη (bevacizumab), καρβοπλατίνη ή και τα δυο, σε συνδυασμό με το κλασικό νεοεπικουρικό σχήμα ταξάνης/ανθρακυκλίνης. Η προσθήκη καρβοπλατίνης φάνηκε να αυξάνει το ποσοστό παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (pCR) από 39% σε 49%, αλλά δεν φάνηκε να βελτιώνει το 5ετές διάστημα EFS και OS. Αντιθέτως, η GeparSixto (23) έδειξε ότι η

προσθήκη καρβοπλατίνης αύξησε σημαντικά την παθολογοανατομική ανταπόκριση (pCR), το οποίο είχε ως αποτέλεσμα και υψηλότερα ποσοστά 3ετούς EFS (86% έναντι 76%). Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί πως το χημειοθεραπευτικό σχήμα που χρησιμοποιήθηκε δεν ήταν το συνήθως χορηγούμενο (non-standard). Στην BrighTNess (24), ασθενείς με σταδίου II και III τριπλά αρνητικό καρκίνο μαστού (TNBC) κατανεμήθηκαν τυχαίοποιημένα σε ομάδες εβδομαδιαίας πακλιταξέλης με ή χωρίς καρβοπλατίνη και βελιπαρίμπη (veliparib) (από του στόματος αναστολέας PARP), ακολουθούμενα από δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη. Η προσθήκη καρβοπλατίνης αύξησε την παθολογοανατομική ανταπόκριση (pCR) σε 58% από 31%, ενώ η προσθήκη βελιπαρίμπης δεν είχε κανένα αποτέλεσμα. Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της BrighTNess δεν έχουν ακόμη ανακοινωθεί.

Σύμφωνα με τις παραπάνω μελέτες, εξάγεται και ένα ακόμα συμπέρασμα: οι ασθενείς με TNBC φαίνεται να έχουν όφελος από την προσθήκη καρβοπλατίνης, ανεξάρτητα από τη φορεία (status) BRCA. Στη μελέτη BrighTNess, η προσθήκη καρβοπλατίνης αύξησε την παθολογοανατομική ανταπόκριση (pCR) στους BRCA-wild type ασθενείς από 29% στο 59% καθώς και από 41% στο 50% τους φορείς BRCA. (23) Επιπρόσθετα, στην GeparSixto παρατηρήθηκε μία απόλυτη βελτίωση στο διάστημα ελεύθερο νόσου (DFS) στους 35 μήνες με την προσθήκη καρβοπλατίνης, το οποίο ήταν μεγαλύτερο στους BRCA-wild type ασθενείς (85% έναντι 74%), σε σχέση με τους φορείς BRCA (86% έναντι 82%). (25) (26)

Συμπερασματικά, παρότι η προσθήκη πλατίνης φαίνεται να σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (pCR), παραμένει αμφιλεγόμενη επιλογή. Οι σχετιζόμενες με τη χορήγησή πλατίνης τοξικότητες και επιπλοκές συχνά καταλήγουν σε μείωση της χορηγούμενης δόσης ή και παραλείψεις κύκλων θεραπείας. Επιπλέον, η χρήση της πλατίνης εμφανίζει αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά τη μακροπρόθεσμη επιβίωση.

Η χρήση της ανοσοθεραπείας στη νεοεπικουρική θεραπεία του TNBC

Οι πρόσφατες επιτυχίες της ανοσοθεραπείας στα μελανώματα, καθώς και σε καρκίνους του πνεύμονα, του ουροποιητικού και του γεννητικού συστήματος ώθησαν επίσης το ερευνητικό ενδιαφέρον στην πιθανή αξιοποίησή της κατά του καρκίνου του μαστού. Η αλληλεπίδραση του PD-1 (programmed cell death receptor 1) και του συνδέτη του PD-L1 (programmed cell death ligand 1) αποτελεί ένα σημείο κλειδί στο ανοσολογικό

μονοπάτι, που οδηγεί σε αρνητική ρύθμιση της δραστηριότητας των T-κυττάρων, το οποίο εκμεταλλεύονται τα κακοήθη κύτταρα για να διαλάθουν της ανοσολογικής επιτήρησης. (27)

Μετά την πρόσφατη έγκριση της θεραπείας με αναστολείς ανοσολογικών σημείων ελέγχου (ΑΣΕ) σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, σε PDL1 (Programmed cell death-ligand 1) θετικό μεταστατικό τριπλά αρνητικό καρκίνο μαστού (TNBC), ήταν αναπόφευκτη η δοκιμή τους και σε νεοεπικουρικό επίπεδο. Τρεις βασικές κλινικές δοκιμές έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα, συνδυάζοντας την ανοσοθεραπεία με νεοεπικουρική χημειοθεραπεία (NAC).

Η I-SPY2 (Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response through Imaging and Molecular Analysis 2) (28) , διερεύνησε την προσθήκη πεμπρολιζουμάμπης (pembrolizumab, αναστολέας PD-1) σε καθιερωμένη νεοεπικουρική θεραπεία (NAC) για να αξιολογήσει την επιτυχία της σε μια επιβεβαιωτική μελέτη φάσης II. Με την προσθήκη pembrolizumab, το αναμενόμενο ποσοστό παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (pCR) στον τριπλά αρνητικό καρκίνο μαστού (TNBC) τριπλασιάστηκε (60% με την προσθήκη pembrolizumab, έναντι 22% με placebo).

Η KEYNOTE-522 (29), τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III, εξέτασε την προσθήκη pembrolizumab σε νεοεπικουρική θεραπεία αποτελούμενη από paclitaxel και κυκλοφωσφαμίδη, σε 1174 ασθενείς με κλινικό στάδιο II-III και χειρουργήσιμο TNBC, έχοντας ως αποτέλεσμα βελτίωση τόσο της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (pCR) από 51% σε 65% ($p < 0.001$), όσο και του EFS από 76,8% σε 84,5% ($p < 0.001$), όπως αποδείχθηκε και σε μετέπειτα ανάλυση της. (30)

Η επίσης φάσης III μελέτη IMpassion031 (31), μικρότερη αλλά παρόμοιου σχεδιασμού με την KEYNOTE-522, εξέτασε την προσθήκη ατεζολιζουμάμπης (atezolizumab - αναστολέας PD-L1) σε νεοεπικουρική θεραπεία με εβδομαδιαία nab-paclitaxel ακολουθούμενη από δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη, το οποίο κατέληξε σε βελτίωση της πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης από 41% σε 58% ($p = 0.0044$), το οποίο ήταν και το πρωτογενές ερώτημα (Primary endpoint) της μελέτης. Κατόπιν περαιτέρω αναλύσεων των δευτερευόντων ερωτημάτων (secondary endpoints), αυτό μεταφράζεται σε βελτίωση του ελεύθερου συμβάντων διαστήματος

(EFS), του ελεύθερου νόσου διαστήματος (DFS) και του διαστήματος συνολικής επιβίωσης (OS). (32)

Αποκλιμάκωση νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας στον TNBC

Άλλο ένα αντικείμενο μελέτης είναι η αναγνώριση υποσυνόλων ασθενών με TNBC οι οποίοι μπορεί να έχουν όφελος από αποκλιμάκωση της χημειοθεραπείας, εξαιτίας αυξημένης ευαισθησίας σε συγκεκριμένες ουσίες. Ένα υποσύνολο που φαίνεται να ανταποκρίνεται σε στοχευμένη θεραπεία, και κατά συνέπεια ηπιότερη χημειοθεραπεία, είναι οι ασθενείς με BRCA μεταλλάξεις ευαίσθητες στους αναστολείς των πολυμερασών των πολυ-ADP-ριβοζών (poly-ADP-ribose polymerases - PARP). Οι PARPs είναι μία ομάδα ενζύμων που μεσολαβούν σε διάφορες κυτταρικές λειτουργίες, ως απάντηση σε βλάβη του DNA (παρόμοιοι με τα BRCA1 και BRCA2). Τα κύτταρα που δεν έχουν λειτουργικές BRCA1 και BRCA2 πρωτεΐνες έχουν μία ήδη ελαττωματική απόκριση σε βλάβη του DNA, και με αυτόν τον τρόπο γίνονται ευαίσθητα σε αναστολή από PARP. (27)

Δύο εγκεκριμένοι PARP αναστολείς για μεταστατικό καρκίνο μαστού και γενετικές μεταλλάξεις είναι η ολαπαρίμπη (Olaparib) και η ταλαζοπαρίμπη (Talazoparib). Σε μια πιλοτική μελέτη φάσης II (33) μελετώνται 20 ασθενείς (15 με TNBC) με BRCA γενετικές μεταλλάξεις, οι οποίοι λαμβάνουν νεοεπικουρικά talazoparib. Στους ασθενείς αυτούς, η επίτευξη παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (pCR) απαντάται σε ποσοστό 53%, γεγονός που παροτρύνει την περαιτέρω διερεύνηση του πιθανού ρόλου της μονοθεραπείας με PARP αναστολείς στη συγκεκριμένη υποομάδα ασθενών.

Υπολειπόμενη νόσος μετά από νεοεπικουρική χημειοθεραπεία σε TNBC

Όσον αφορά τις περιπτώσεις υπολειπόμενης νόσου μετά από νεοεπικουρική χημειοθεραπεία (NAC), η επικουρικά χορηγούμενη capecitabine είναι μια δυνητική θεραπεία ικανή να μειώσει περαιτέρω το ρίσκο υποτροπής καρκίνου του μαστού. Η μελέτη CREATE-X (34) τυχαιοποίησε 910 ασθενείς με HER2 (-) καρκίνο μαστού που είχαν λάβει καθιερωμένο σχήμα νεοεπικουρικής θεραπείας (NAC) και είχαν υπολειπόμενη νόσο σε λήψη επικουρικής capecitabine για 6-8 κύκλους έναντι μόνο παρακολούθησης. Επικουρική ακτινοθεραπεία δόθηκε μόνο εφόσον ενδεικνυόταν. Το πρωτογενές αντικείμενο μελέτης (primary endpoint) της μελέτης ήταν το DFS. Ενώ η μελέτη περιείχε ασθενείς με HR(+) νόσο, η βελτίωση του DFS οφειλόταν σχεδόν αποκλειστικά από τα αποτελέσματα στο υποσύνολο ασθενών με TNBC. Στο

συγκεκριμένο υποσύνολο το 5ετές DFS μεταβλήθηκε από 56,1% σε 69,8% με λήψη capecitabine. Στην κλινική πράξη, τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ της χρήσης NAC αντί μόνο επικουρικής θεραπείας στους ασθενείς με TNBC. Αυτό τεκμαίρεται διότι αφ' ενός οι ασθενείς που έχουν πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση (pCR) έχουν καλύτερα αποτελέσματα, αφ' ετέρου αυτοί που δεν έχουν πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση (pCR) ανιχνεύονται εγκαίρως και έχουν το επιπρόσθετο όφελος από την προσθήκη capecitabine σε επικουρικό επίπεδο χορήγησης.

HER2 (+)

Ο HER2(+) καρκίνος του μαστού είναι επίσης ένας εξαιρετικά επιθετικός υπότυπος, εξαιτίας της συνεχούς ενεργοποίησης της σηματοδότησης της οδού του υποδοχέα του ανθρώπινου αυξητικού επιδερμικού παράγοντα HER2 (human epidermal growth factor receptor 2). Υπολογίζεται γύρω στο 15% του συνόλου των καρκίνων του μαστού. (35)

Η χρήση της νεοεπικουρικής θεραπείας σε HER2(+) καρκίνο του μαστού

Με δεδομένη την επιτυχία της στοχευμένης αντι-HER2 θεραπείας σε μεταστατικό και μετεγχειρητικό έδαφος, οι αρχικές μελέτες της NAC σε εγχειρήσιμο HER2(+) καρκίνο μαστού είχαν ως στόχο την ανάδειξη βελτιωμένων βαθμών pCR με την προσθήκη τραστοζουμάμπης (trastuzumab) στη χημειοθεραπεία. (36) Μία σειρά από μελέτες διερεύνησαν τους ποικίλους συνδυασμούς στοχευμένων αντι-HER2 θεραπειών, μεμονωμένων ή σε συνδυασμό με κυτταροτοξικές θεραπείες (37). Καθώς οι αντι-HER2 θεραπείες ενσωματώθηκαν στα σχήματα εκλογής, άρχισε να αμφισβητείται η ανάγκη για χορήγηση ανθρακυκλινών, καθώς οι μελέτες με μετεγχειρητικά σχήματα που δεν περιείχαν ανθρακυκλίνες έδειχναν να έχουν παρόμοια μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, ενώ οι προεγχειρητικά χορηγούμενες θεραπείες με ανθρακυκλίνες δεν φαινόταν να βελτιώνουν το pCR στο πλαίσιο της χορήγησης διπλής αντι-HER2 θεραπείας (38). Οι μετέπειτα μελέτες επικεντρώθηκαν στις στρατηγικές αποκλιμάκωσης σε ασθενείς με χαμηλού ρίσκου HER2(+) καρκίνο μαστού (39) (40), αλλά και κλιμάκωσης της μετεγχειρητικής θεραπείας στους ασθενείς με υπολειπόμενη νόσο μετά από NAC. (41)

Οι ασθενείς με HER2(+) καρκίνο μαστού που λαμβάνουν προεγχειρητική χημειοθεραπεία (NAC) έχουν υψηλότερα ποσοστά πλήρους παθολογοανατομικής απόκρισης (pCR) με συνδυασμούς κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας και στοχευμένης θεραπείας σε σχέση με αυτούς που λαμβάνουν μετεγχειρητική χημειοθεραπεία. Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση του 2016, από τους 5800 ασθενείς με HER2(+) καρκίνο μαστού που έλαβαν NAC, αυτοί που κατόρθωσαν να έχουν pCR είχαν βελτιωμένα διαστήματα OS και EFS σε σχέση με τους υπόλοιπους. (42) Η NAC για τους HER2(+) καρκίνους του μαστού περιλαμβάνει χορήγηση χημειοθεραπευτικά σχήματα, βασισμένα ή μη σε ανθρακυκλίνες, σε συνδυασμό με αντι-HER2 μονοκλωνικά αντισώματα (trastuzumab και pertuzumab).

Νεοεπικουρική θεραπεία με αντι-HER2 παράγοντες

Οι ασθενείς με HER2(+) καρκίνο του μαστού, δύνανται να λάβουν προεγχειρητική θεραπεία με αντι-HER2 παράγοντες, σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Η τραστοζουμάμπη (trastuzumab) αποτελεί την πρώτη από τις στοχευμένες ουσίες που δοκιμάστηκαν. Χρονολογούμενη ήδη από το 2005, η πρώτη μεγάλη μελέτη έγινε στο MD Anderson Cancer Center και σύγκρινε το όφελος της NAC με ή χωρίς HER2 στοχευμένη θεραπεία με trastuzumab (43). 42 ασθενείς με HER2(+) χειρουργήσιμο καρκίνο του μαστού, κατανεμήθηκαν τυχαίοποιημένα σε δύο ομάδες: η μία έλαβε πακλιταξέλη (paclitaxel) ακολουθούμενη από φθοριουρακίλη-επιρουβικίνη-κυκλοφωσφαμίδη (fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide - FEC) για 4 κύκλους, ενώ στην άλλη χορηγήθηκε το ίδιο χημειοθεραπευτικό σχήμα, μαζί με trastuzumab σε νεοεπικουρικό στάδιο. Το ποσοστό pCR ήταν 25% για τη χημειοθεραπεία, ενώ 66.7% για τη χημειοθεραπεία μαζί με το trastuzumab. Παρά το μικρό της δείγμα, η μελέτη έδωσε ενδείξεις ότι η προσθήκη trastuzumab στη χημειοθεραπεία επηρεάζουν το ποσοστό pCR με στατιστικά σημαντικό τρόπο.

Η μελέτη NOAH (NeoAdjuvant Herceptin) (36), σχεδιάστηκε επίσης με σκοπό να αναδειχθεί το όφελος επιβίωσης που είχε το trastuzumab (σε νεοεπικουρικό ή επικουρικό στάδιο) σε ασθενείς με HER2(+) τοπικά προχωρημένο ή φλεγμονώδη καρκίνο μαστού. Ένα σύνολο 235 ασθενών κατανεμήθηκαν τυχαίοποιημένα σε 2 ομάδες, 1 έτους θεραπείας με trastuzumab ή 1 έτους χωρίς. Το νεοεπικουρικό σχήμα περιείχε δοξορουβικίνη, πακλιταξέλη, κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη και

φθοριοουρακίλη (doxorubicin, paclitaxel, cyclophosphamide, methotrexate και fluorouracil). Οι ασθενείς που έλαβαν NAC και trastuzumab είχαν αύξηση του ποσοστού pCR κατά 38% σε σχέση με αυτούς που έλαβαν μόνο NAC. Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα έδειξαν επίσης βελτίωση του EFS στην ομάδα που έλαβε trastuzumab (58% έναντι 43%).

Παρά την αποτελεσματικότητα του trastuzumab, υπήρξαν κλινικές ανησυχίες όσον αφορά την αντοχή στη δράση του μετά από ένα χρονικό διάστημα χορήγησης. Προς αποφυγή αυτού, σχεδιάστηκαν μελέτες που διερευνούσαν την προσθήκη περτουζουμάμπης (pertuzumab). Στη μελέτη φάσης II NeoSphere (37), οι ασθενείς με HER2(+) καρκίνο του μαστού κατανεμήθηκαν τυχαίοποιημένα σε 4 ομάδες ληπτών νεοεπικουρικής θεραπείας: (1) trastuzumab και pertuzumab με δοσεταξέλη (docetaxel) (THP), (2) trastuzumab με docetaxel (TH), (3) pertuzumab με docetaxel (TP) και (4) trastuzumab και pertuzumab χωρίς χημειοθεραπεία (HP). Η μελέτη περιείχε ασθενείς με χειρουργήσιμο (συμπεριλαμβανομένων των τοπικά προχωρημένων και φλεγμονωδών) HER2 (+) καρκίνο μαστού. Η ομάδα που έλαβε pertuzumab και trastuzumab σε συνδυασμό με docetaxel είχε το μεγαλύτερο ποσοστό pCR (39%), σε σύγκριση με τις υπόλοιπες 3 ομάδες που έλαβαν trastuzumab και docetaxel (22%), pertuzumab και docetaxel (18%), και trastuzumab και pertuzumab χωρίς χημειοθεραπεία (11%).

Εξάλλου, μια μετα-ανάλυση 6 κλινικών δοκιμών που περιείχε συνολικά περίπου 2000 ασθενείς (44) έδειξε ποσοστό pCR της τάξης του 16-19% στις ασθενείς που έλαβαν διπλή θεραπεία αποκλεισμού HER2, ανεξάρτητα από τη βασική χορηγούμενη χημειοθεραπεία. Αυτά τα ευρήματα θέτουν ισχυρή βάση για την χρήση διπλής στοχευμένης θεραπείας με αντι-HER2 παράγοντες, καθώς και ενισχύουν την αξία της νεοεπικουρικής διερεύνησης νέων συνδυασμών φαρμάκων.

Η χρήση των ανθρακυκλινών ως νεοεπικουρική χημειοθεραπεία σε HER2(+) καρκίνο μαστού

Ιστορικά, τα σχήματα με βάση τις ανθρακυκλίνες χρησιμοποιούνταν ευρέως σαν θεραπεία του HER2(+) καρκίνου του μαστού και συχνά σε υποτύπους υψηλού ρίσκου, όπως αυτούς με λεμφαδενική συμμετοχή ή με εμφάνιση νεαρή ηλικία. Ως εκ τούτου, η πιθανή χρήση τους στη NAC μελετήθηκε από νωρίς.

Στη μελέτη NSABP B-41 (45), οι ασθενείς με HER2(+) καρκίνο μαστού, οι οποίοι έλαβαν 4 κύκλους δοξορουβικίνης και κυκλοφωσφαμίδης κάθε 3 εβδομάδες, ακολουθούμενες από εβδομαδιαία χορήγηση paclitaxel-trastuzumab, παρουσίασαν pCR σε ποσοστό 49%. Στην ομάδα των ασθενών με θετικούς λεμφαδένες, ο βαθμός pCR ήταν 43%.

Τοξικότητα και αναγκαιότητα ανθρακυκλινών

Μελέτες που έγιναν στη συνέχεια απέδειξαν ότι η χορήγηση ανθρακυκλινών δεν ήταν δεσμευτική, ειδικά στην εποχή των στοχευμένων αντι-HER2 θεραπειών. Η χορήγηση των ανθρακυκλινών συνοδεύεται από τοξικότητα και άλλες επιπλοκές, γι' αυτό και οι μελέτες στράφηκαν προς την απόσυρση τους από τα σχήματα που αφορούσαν τον θεραπεύσιμο HER2(+) καρκίνο μαστού. Η μελέτη BCIRG-006 (38) διερεύνησε μετεγχειρητικά χημειοθεραπευτικά σχήματα με ή χωρίς trastuzumab. Η μελέτη έδειξε ανώτερα αποτελέσματα στα σχήματα που περιελάμβαναν trastuzumab σε σύγκριση με το AC-T (doxorubicin και cyclophosphamide ακολουθούμενα από docetaxel), καθώς και ένα αριθμητικό (αλλά όχι στατιστικά σημαντικό) όφελος του σχήματος ACTH (doxorubicin και cyclophosphamide ακολουθούμενα από docetaxel και trastuzumab) έναντι του TCH (docetaxel, carboplatin and trastuzumab). Το σχήμα ACTH όμως είχε σχεδόν 5πλάσια αύξηση της κλινικά σημαντικής καρδιακής ανεπάρκειας και υψηλότερο βαθμό λευχαιμιών σχετιζόμενων με θεραπεία.

Στη μελέτη TRAIN-2 (46), ασθενείς με αρχικού σταδίου HER2(+) καρκίνο μαστού έλαβαν μετεγχειρητική χημειοθεραπεία, είτε με σχήμα με βάση την ανθρακυκλίνη είτε με σχήμα χωρίς βάση ανθρακυκλίνης, σε συνδυασμό με trastuzumab και pertuzumab. Η pCR δεν διέφερε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό στα δυο σκέλη της έρευνας (67% στο σκέλος των ανθρακυκλινών έναντι 68% στο σκέλος χωρίς ανθρακυκλίνες), καθώς και το 3ετές EFS (94% έναντι 93%) και το OS (98% έναντι 98%) ήταν αντίστοιχα. Κανένας υπότυπος ασθενών δεν είχε όφελος από την προσθήκη ανθρακυκλινών, ενώ αντίθετα υπήρχαν περισσότερες παρενέργειες όπως εμπύρετος ουδετεροπενία (10% έναντι 1%) και σοβαρή μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας LVEF (36% έναντι 22%).

Στην τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II TRYPHAENA (47), τα σχήματα που δεν περιείχαν ανθρακυκλίνες σε συνδυασμό με trastuzumab και pertuzumab είχαν ως αποτέλεσμα βαθμό pCR 64%, έναντι του 55% των σχημάτων που περιείχαν

ανθρακυκλίνες, και επίσης συνοδεύονταν από πολύ σπανιότερα φαινόμενα αιματολογικής τοξικότητας.

Συμπερασματικά, τα δεδομένα από αυτές τις μελέτες καταδεικνύουν τις σημαντικές επιπλοκές της χορήγησης ανθρακυκλινών, με μικρό αντίστοιχο όφελος. Φαίνεται επίσης πως τα σχήματα που περιέχουν ταξάνες και καρβοπλατίνες μπορούν να αποτελέσουν καλή εναλλακτική των ανθρακυκλινών.

Υπολειπόμενη νόσος μετά από νεοεπικουρική θεραπεία σε HER2(+) καρκίνο μαστού

Όσον αφορά τους ασθενείς με υπολειπόμενη νόσο μετά την προεγχειρητική θεραπεία, κατ'αναλογία προς τη στρατηγική της προαναφερθείσας CREATE-X στον TNBC, διερευνήθηκε το κατά πόσον η προσθήκη ουσιών όπως το T-DM1 μετεγχειρητικά μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο υποτροπής. Το T-DM1 (trastuzumab, emtansine) είναι μία σύζευξη αντισώματος-φαρμάκου αποτελούμενου από trastuzumab και microtubule inhibitor emtansine (DM1), εγκεκριμένου για την θεραπεία μεταστατικού HER2(+) καρκίνου μαστού που εμφανίζει δυσμενή εξέλιξη της νόσου μετά από χορήγηση trastuzumab και ταξάνης (27). Η μελέτη KATHERINE (41), συμπεριέλαβε 1486 ασθενείς με HER2(+) καρκίνο μαστού και υπολειπόμενη νόσο μετά από νεοεπικουρική θεραπεία με συνδυασμό ταξάνης και trastuzumab ή διπλό HER2 αποκλεισμό, οι οποίες κατανεμήθηκαν τυχαίοποιημένα ώστε να λάβουν μετεγχειρητικά T-DM1 ή trastuzumab για 14 κύκλους. Η χορήγηση T-DM1 βελτίωσε το 3ετές DFS (88% έναντι 77%) και τις μακρινές υποτροπές σαν πρώτο γεγονός διηθητικής νόσου (10.5% έναντι 15.9%). Όπως και η CREATE-X, η KATHERINE έφερε μεγάλες αλλαγές στην καθημερινή κλινική πράξη (practice changing). Πλέον, οι ασθενείς που εμφάνισαν pCR μετά τη NAC συνεχίζουν με trastuzumab μετά από το χειρουργείο, ενώ οι ασθενείς με υπολειπόμενη νόσο αλλάζουν σε θεραπεία με T-DM1. Αυτή η εξατομίκευση της θεραπείας βάσει της ανταπόκρισης στη NAC αποτελεί σημείο κλειδί για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων στους ασθενείς με καρκίνο μαστού, καθώς επίσης υπογραμμίζει την αξία της νεοεπικουρικής χορήγησης θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς.

Αποκλιμάκωση νεοεπικουρικής θεραπείας σε HER2(+) καρκίνο μαστού

Τέλος, υπάρχουν δεδομένα που πιθανώς υποστηρίζουν τη δυνατότητα αποκλιμάκωσης της NAC σε ασθενείς με χαμηλού ρίσκου HER2(+) καρκίνους μαστού. Τα βασικότερα δεδομένα έρχονται από τη μελέτη APT (48), η οποία έδειξε εξαιρετικά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα 3ετούς και 7ετούς DFS (98.5% και 93.3%, αντίστοιχα). Αυτή η μελέτη

χρησιμοποίησε έναν μετεγχειρητικό συνδυασμό Paclitaxel και trastuzumab (TH) σε ασθενείς με όγκους έως 3 εκ. με παθολογοανατομικά αρνητικούς λεμφαδένες, δίνοντας την ευκαιρία για χρήση ενός μόνο κυτταροτοξικού φαρμάκου. Με δεδομένο αυτό, το άμεσο (upfront) χειρουργείο με παθολογοανατομική σταδιοποίηση των λεμφαδένων της μασχάλης (pN) θα επέτρεπε την αποκλιμάκωση της συστηματικής θεραπείας από το κλασικό σχήμα taxane, platinum, trastuzumab, pertuzumab (TCHP) σε έναν πολύ καλύτερα ανεκτό συνδυασμό paclitaxel και trastuzumab. Τα δεδομένα αυτά θέτουν την πιθανότητα, μια τέτοια προσέγγιση να αποτελέσει εναλλακτική επιλογή NAC σε ασθενείς με σταδίου I HER2(+) καρκίνο μαστού. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα γύρω από αυτό το θέμα. Η αποκλιμάκωση της NAC σε HER2 (+) ασθενείς διερευνάται επίσης στην εν εξελίξει μελέτη CompassHER2 (COMprehensive use of Pathologic Assessment to optimize therapy in HER2-positive breast cancer). Η CompassHER2 EA1181 (NCT04266249) διερευνά αν οι ασθενείς με σταδίου II-III HER2(+) καρκίνο μαστού που επιτυγχάνουν pCR κατόπιν χορήγησης αποκλιμακωμένου σχήματος NAC με taxane, trastuzumab, pertuzumab (THP, χωρίς carboplatin) θα ήταν ασφαλές να μην λάβουν περαιτέρω χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς με υπολειπόμενη νόσο έχουν την επιλογή λήψης επιπρόσθετης τυπικής χημειοθεραπείας (standard of care) μετεγχειρητικά, ή να συμμετάσχουν σε κλινικές μελέτες δοκιμής νέων μετεγχειρητικών φαρμάκων. Αν τα αποτελέσματα είναι επιτυχή, σε μελλοντικές μελέτες μπορεί να αξιολογηθεί μια αποκλιμακωμένη νεοεπικουρική στρατηγική σε ασθενείς με χαμηλού ρίσκου HER2(+) καρκίνο μαστού, με στόχο την αποφυγή της υπερθεραπείας και την ταυτόχρονη διατήρηση του οφέλους της αποκλιμάκωσης των τοπικοπεριοχικών θεραπειών. (27)

ΤΟΠΙΚΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ

Οι ασθενείς με βλάβες μαστού σταδίου T3 και T4, ή με πολλαπλούς θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες είναι υποψήφιοι για νεοεπικουρική θεραπεία, καθώς τις περισσότερες φορές δεν είναι κατάλληλοι ούτε για χειρουργική εκτομή, ούτε για επέμβαση διατήρησης μαστού (breast conserving surgery - BCS). Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με κλινικά θετική λεμφαδενική νόσο είναι επίσης υποψήφιοι για νεοεπικουρική θεραπεία, καθώς πολλές φορές οι cN1 ασθενείς μετατρέπονται σε pN0, ειδικά αυτοί με επιθετικότερους υπότυπους. (15)

Σύμφωνα με διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες από τις ASCO (14) και NCCN (3), οι ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο μαστού είναι υποψήφιοι για προεγχειρητική χημειοθεραπεία. Η λογική πίσω από αυτό είναι ότι η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία NAC μπορεί να οδηγήσει σε υποσταδιοποίηση (downstaging) του πρωτοπαθούς όγκου και να αυξήσει την πιθανότητα για χειρουργική επέμβαση, ακόμα και στα πλαίσια καλύτερων αισθητικών αποτελεσμάτων (BCS). Μπορεί επίσης να ανιχνεύσει και να στοχεύσει από νωρίς υποκλινικές μακρινές μεταστάσεις.

Υπάρχουν επίσης πολύ σημαντικές τυχαιοποιημένες μελέτες που στηρίζουν αυτά τα δεδομένα του BCS σε συνδυασμό με NAC, ακόμα και σε χειρουργήσιμους όγκους μικρότερων σταδίων, που κατευθύνουν και τη θεραπεία σε τοπικά προχωρημένους όγκους. Στη προαναφερθείσα μελέτη NSABP B-18 (7), 1523 ασθενείς σταδίου I-II κατανεμήθηκαν τυχαιοποιημένα σε ομάδες λήψης προεγχειρητικού ή μετεγχειρητικού σχήματος AC. Οι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν NAC μπόρεσαν να κάνουν με ασφάλεια ογκεκτομή, σε σχέση με αυτούς που την έλαβαν μετεγχειρητικά (67.8% έναντι 59.8%). Στη μελέτη ECTO (49), οι ασθενείς με χειρουργήσιμο καρκίνο μαστού (T2-3,N0-1,M0) οι οποίοι έλαβαν προεγχειρητική συστηματική χημειοθεραπεία κατανεμήθηκαν τυχαιοποιημένα σε σχέση με αυτούς που έκαναν χειρουργείο και έλαβαν μετεγχειρητική χημειοθεραπεία. Υπήρξε σημαντική μείωση του ποσοστού μαστεκτομής σε αυτούς που έλαβαν NAC. Ένα ποσοστό 65% των ασθενών που έλαβαν NAC μπόρεσαν και έκαναν BCS σε σχέση με το 34% του αρχικά χειρουργικού σκέλους.

Ακόμα πιο σημαντικό είναι το γεγονός ότι υπήρξαν μελέτες που απέδειξαν ότι οι ασθενείς που δεν ήταν υποψήφιοι για BCS τη στιγμή της πρωτοδιάγνωσης έγιναν υποψήφιοι μετά τη λήψη NAC. Στη μελέτη CALGB 40,601 (22) ασθενείς με σταδίου II-III HER2(+) καρκίνο μαστού κρίθηκαν με βάση τη δυνατότητά τους για BCS πριν και μετά τη χορήγηση νεοεπικουρικής θεραπείας NAC. Το 43% των ασθενών που ήταν αρχικά ακατάλληλες υποψήφιας μετατράπηκαν σε κατάλληλες μετά από τη χορήγηση NAC. Στην πιο σύγχρονη μελέτη BrighTNess (24), ασθενείς με σταδίου II-III TNBC αξιολογήθηκαν για τη δυνατότητα BCS πριν και μετά τη λήψη NAC. Από τις 141 ασθενείς που ήταν ακατάλληλες αρχικά, το 53.2% μετατράπηκε σε κατάλληλο για BCS μετά τη λήψη νεοεπικουρικής θεραπείας με ACT+/- καρβοπλατίνη και/ή veliparib.

Όσον αφορά τον καρκίνο με κλινικά θετική λεμφαδενική νόσο, η κλασική αντιμετώπιση είναι μασχαλιαίος λεμφαδενικός καθαρισμός (axillary lymph node dissection – ALND). Ο ALND όμως συσχετίζεται με υψηλό ποσοστό σημαντικών χειρουργικών επιπλοκών και υψηλό μακροπρόθεσμο κίνδυνο συμπτωματικού λεμφοιδήματος, που μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες είναι εν εξελίξει προκειμένου να απαντήσουν το ερώτημα του αν η NAC μπορεί να μειώσει την ανάγκη για ALND. Μπορούν να προκύψουν όμως συμπεράσματα κι από άλλες μελέτες.

Σε μια προοπτική μελέτη (50) 288 ασθενών με κλινικά θετική λεμφαδενική νόσο σταδίου II-III που έλαβαν προεγχειρητική θεραπεία, οι ασθενείς με κλινικά αρνητική νόσο μετά την θεραπεία ήταν υποψήφιοι για διενέργεια λεμφαδένα φρουρού (sentinel lymph node biopsy – SLNB). Το 68% των ασθενών που έκαναν χειρουργείο απέκτησαν κλινικά αρνητική λεμφαδενική νόσο και μπόρεσαν να κάνουν SLNB αντί για ALND. Από τους 128 ασθενείς, το 48% μπόρεσε να αποφύγει τον ALND, γεγονός το οποίο υποστηρίζει τον ρόλο της νεοεπικουρικής θεραπείας στη μείωση της ανάγκης για ALND στους ασθενείς με μεταστάσεις.

Μια σημαντική ανησυχία στους ασθενείς που λαμβάνουν νεοεπικουρική θεραπεία ακολουθούμενη από SLNB αντί για ALND, είναι το ποσοστό του ψευδώς αρνητικού SLNB (δηλαδή το ποσοστό που δεν έχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις στο λεμφαδένα φρουρό αλλά βρίσκονται λεμφαδενικές μεταστάσεις στον ALND). Η μελέτη ACOSOG Z1071 (51) σχεδιάστηκε ώστε να απαντήσει αυτό ακριβώς το ερώτημα. Η μελέτη απέδειξε ότι το ποσοστό του ψευδώς αρνητικού λεμφαδένα φρουρού μετά από NAC είναι 12.6%. Μετά από δευτερογενή ανάλυση της μελέτης, οι ασθενείς στους οποίους σημάνθηκε με clip κατά την αρχική βιοψία ο θετικός λεμφαδένας, και είχαν SLNB τουλάχιστον 2 λεμφαδένων, βρέθηκαν να έχουν το clip στα δείγματα SLN που εστάλησαν για βιοψία σε ποσοστό 83.7%. Άλλη μια μελέτη έδειξε ότι σε 118 ασθενείς που έκαναν SLNB ακολουθούμενο από ALND, αν ο λεμφαδένας με clip περιλαμβανόταν στο SLNB, το ψευδώς αρνητικό ποσοστό του μειωνόταν από 10.1% σε 1.4%. (52) Κατά συνέπεια, μια λογική προσέγγιση στην κλινικά θετική λεμφαδενική νόσο είναι να τοποθετείται ένα clip κατά τη διάρκεια της βιοψίας και να λαμβάνεται ακολούθως νεοεπικουρική θεραπεία. Σε περίπτωση που γίνει υποσταδιοποίηση σε κλινικά αρνητική λεμφαδενική νόσο, είναι δυνατό να γίνει SLNB, που θα πρέπει να περιλαμβάνει το clip ώστε να μειώσει το ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων.

Αν ο SLNB είναι θετικός, τότε γίνεται ALND, Αν όμως είναι αρνητικός, μπορεί να αποφευχθεί με ασφάλεια ο ALND με όλες τις δυσμενείς του επιπλοκές.

Υπάρχουν τέλος μελέτες που εξετάζουν το ενδεχόμενο ασθενείς με εξαιρετική ανταπόκριση στη NAC να αποφύγουν τελείως τη χειρουργική αντιμετώπιση. Μελέτες που αξιολογούν την image guided διαδερμική βιοψία του στρώματος του όγκου (tumor bed) μετά από NAC έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα (53) (54) (55). Παρόλα αυτά, η NRG BR005 μελέτη (56) έδειξε μια εντυπωσιακή έλλειψη ευαισθησίας (50%) στην προεγχειρητική, μετά από NAC βιοψία του στρώματος του όγκου (tumor bed) για να αναγνωρίσει την υπολειπόμενη νόσο. Η έκταση της ανάλυσης του στρώματος του όγκου είναι παράγοντας ζωτικής σημασίας. Μια πρόσφατη μελέτη (57) ανέφερε ένα συνολικό ποσοστό ψευδώς αρνητικών 18.7% σε όλη την κοόρτη, αλλά απέδειξε ότι χρησιμοποιώντας ένα στανταρισμένο πρωτόκολλο με image-guided vacuum-assisted βιοψία του στρώματος του όγκου, 2 εκ ή μικρότερο, με 6 ή περισσότερα δείγματα το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών μειωνόταν στο 3.2%. Αυτές οι προσεγγίσεις ίσως αναδειχθούν στο μέλλον, με τη βελτίωση των πρωτοκόλλων καθώς και των απεικονιστικών μέσων.

ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ο φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού (inflammatory breast cancer – IBC) είναι ένας σπάνιος υπότυπος τοπικά προχωρημένου καρκίνου του μαστού σύμφωνα με τη σταδιοποίηση κατά TNM. Σε αυτόν οφείλονται 2-4% των περιπτώσεων με καρκίνο μαστού στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Παρά τη μικρή του επίπτωση, η θνητότητά του ανέρχεται στο 7% των θανάτων που οφείλονται σε καρκίνο μαστού. Κλινικά χαρακτηρίζεται από διάχυτη σκληρία του δέρματος με ερυσιπελοειδή εμφάνιση, χωρίς ωστόσο ψηλάφηση σαφούς υποκείμενης μάζας στον πάσχοντα μαστό. (58) Ο κύριος στόχος της NAC σε αυτόν τον υπότυπο καρκίνου είναι η δυνατότητα χειρουργικής αντιμετώπισης με τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή με αρνητικά όρια εκτομής, ώστε να περιοριστεί ο κίνδυνος των συστηματικών μεταστάσεων.

Η σύγχρονη θεραπεία εκλογής όσον αφορά τη νεοεπικουρική θεραπεία σε IBC ορίζεται με βάση τον υπότυπο του καρκίνου σύμφωνα με τους ER,PR και HER2 υποδοχείς του. Η NAC θεραπεία για τους ασθενείς με ER(+) ή TNBC περιλαμβάνει βασισμένη σε ανθρακυκλίνες και ταξάνες. Σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη 20 ετών (59), 178

ασθενείς έλαβαν προεγχειρητική χημειοθεραπεία με βάση τις ανθρακυκλίνες ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία, με ή χωρίς μαστεκτομή. Το διάστημα 15ετούς επιβίωσης ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς που είχαν ποσοστό παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (pCR) (44%), σε σχέση με αυτούς που είχαν μερική ανταπόκριση (31%). Σε μια κοόρτη 68 ασθενών με IBC (60), οι ασθενείς έλαβαν νεοεπικουρική θεραπεία NAC αποτελούμενη από σχήμα κυκλοφωσφαμίδης – επιρουβικίνης – 5-φθοριουρακίλης (FEC) είτε από σχήμα κυκλοφωσφαμίδης – δοξορουβικίνης – 5-φθοριουρακίλης (FAC), ακολουθούμενα από χειρουργείο, μετεγχειρητική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς είχαν συνολική 5ετή επιβίωση 44% και συνολική 10ετή επιβίωση 32%. Αυτές οι έρευνες αποδεικνύουν περίτρανα πως η προεγχειρητική χημειοθεραπεία έχει σημαντικό όφελος στη μακροχρόνια επιβίωση των ασθενών, καθώς και ότι η θεραπεία εκλογής NAC στον IBC είναι σχήματα που περιλαμβάνουν ανθρακυκλίνες και ταξάνες.

Με δεδομένο ότι ο IBC έχει μεγαλύτερο ποσοστό HER2(+) όγκων σε σχέση με μη φλεγμονώδεις ή τοπικά προχωρημένους καρκίνους του μαστού, οι θεραπείες με αντι-HER2 παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο σε νεοεπικουρικό πεδίο χορήγησης. Σύμφωνα με τη μελέτη NOAH (36), που έχει ήδη αναφερθεί, οι ασθενείς με HER2(+) IBC παρουσίασαν ποσοστό pCR 54.8% μετά από χορήγηση trastuzumab σε συνδυασμό με προεγχειρητική χημειοθεραπεία. Ο συγκεκριμένος υπότυπος ασθενών είχε επίσης υψηλότερο ποσοστό 5ετούς EFS (64% έναντι 24%) και 5ετούς OS (74% έναντι 44%).

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού βασίζονται στους υποτύπους που καθορίζονται από την έκφραση σε ER, PR και HER2 υποδοχείς. Αυτοί θεωρούνται επικυρωμένοι προγνωστικοί και προβλεπτικοί βιοδείκτες, με τα υψηλότερα ποσοστά παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (pCR) στους TNBC και HER2(+) υπότυπους. Εφόσον η παθολογοανατομική ανταπόκριση (pCR) φαίνεται να μεταφράζεται σε βελτιωμένα διαστήματα μακροχρόνιας επιβίωσης και ελεύθερα νόσου, είναι πολύ σημαντικό να μελετηθούν νεότεροι βιοδείκτες για την πρόβλεψη pCR, επιπρόσθετα από τους υποτύπους. Επί παραδείγματι, υπάρχουν TNBC που δεν παρουσιάζουν ποσοστό pCR, καθώς και HR(+)/HER2(-) που εμφανίζουν κάποια

ανταπόκριση στη NAC. Η χρήση ανοσοιστοχημικών δεικτών ή γενωμικών προφίλ για να καθοδηγήσουν θεραπευτικές αποφάσεις είναι αντικείμενο έντονων συζητήσεων, καθώς δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες σχεδιασμένες να απαντήσουν άμεσα αυτό το ερώτημα. Τα συμπεράσματα προκύπτουν κυρίως μέσω έμμεσης ανάλυσης μελετών που συμπεριλαμβάνουν προβλεπτικούς βιοδείκτες, όπως το Ki67 (61), τα tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) (62), την έκφραση PD-L1 του όγκου (29), οι μεταλλάξεις σε γονίδια BRCA (61) και ανοσολογικά προφίλ περιφερικού αίματος (63). Οι βιοδείκτες αυτοί δεν χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη, αλλά μπορούν να αποτελέσουν αντικείμενο μελλοντικών μελετών, καθώς παρουσιάζουν ερευνητικό ενδιαφέρον.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Το σύγχρονο τοπίο της νεοεπικουρικής θεραπείας έχει δομηθεί σε δεδομένα μιας πλειάδας κλινικών μελετών. Η νεοεπικουρική θεραπεία έχει το αξιοσημείωτο πλεονέκτημα μετατροπής ενός ανεγχείρητου καρκίνου μαστού σε εγχειρήσιμο, επιτρέποντας μια πιο συντηρητική επέμβαση με λιγότερη νοσηρότητα και θνητότητα. Οι χειρουργικές επεμβάσεις, τόσο όσον αφορά το μαστό όσο και τη λεμφαδενική νόσο και τον λεμφαδένα φρουρό γίνονται λιγότερο ακρωτηριαστικές, επιτρέποντας την ασφαλή διατήρηση του μαστού σε ασθενείς με κλινική ανταπόκριση. Βασιζόμενη στους παθολογοανατομικά οριζόμενους υπότυπους καρκίνους μαστού (Αυλικού τύπου A – Luminal A, Αυλικού τύπου B - Luminal B, HER2 εμπλουτισμένος, τριπλά αρνητικός), η νεοεπικουρική θεραπεία έχει σημαντικό όφελος, ειδικά όσον αφορά τη χορήγηση χημειοθεραπείας και αντι-HER2 θεραπείας. Οι εξελίξεις στις συστηματικά χορηγούμενες θεραπείες έχουν ως αποτέλεσμα βελτιωμένα ποσοστά παθολογοανατομικής ανταπόκρισης pCR, ενός δείκτη που ως φαίνεται συσχετίζεται με αποτελέσματα μακροπρόθεσμης επιβίωσης και διαστήματα ελεύθερα νόσου, καθώς και καθοδηγεί τις συστάσεις για επιπρόσθετη λήψη επικουρικής θεραπείας. Ως εκ τούτου, ο FDA τον έχει επισήμως εντάξει στους δείκτες ανταπόκρισης για την έγκριση νέων φαρμακευτικών ουσιών στον καρκίνο του μαστού. Μεγάλες μελέτες όπως η I-SPY2 αποτελούν μοναδική ευκαιρία για αξιολόγηση καινοτόμων φαρμακευτικών ουσιών (αναστολείς ανοσολογικών σημείων ελέγχου, αναστολείς PI3K, αναστολείς mTOR). Σε μια εποχή που ακολουθεί τον καταγισμό εξελίξεων στον τομέα της μοριακής βιολογίας, μοριακοί, γενετικοί και κλινικοί βιοδείκτες (Ki-67, TILS, PD-L1, έλεγχοι γονιδιακής έκφρασης), αλλά και δείκτες ανίχνευσης υπολειπόμενης νόσου (κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα, κυκλοφορούν καρκινικό DNA) παρουσιάζουν μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον για μελλοντικές μελέτες ως προς την διαλεύκανση των ασθενών που παρουσιάζουν ανταπόκριση στην νεοεπικουρική χορήγηση θεραπείας. Κατανοώντας καλύτερα τους μοριακούς μηχανισμούς και χρησιμοποιώντας προγνωστικούς και προβλεπτικούς δείκτες στη διαδικασία λήψης θεραπευτικών αποφάσεων, ευοδώνεται η άσκηση μιας εξατομικευμένης Ιατρικής, προσαρμοσμένης στις ανάγκες του κάθε ασθενούς (Ιατρική Ακριβείας – Precision Medicine).

ΠΗΓΕΣ - ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Βιβλιογραφία

1. JE, Skandalakis. *Skandalakis' Surgical Anatomy: The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery*. 2004.
2. *AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition*. 2016.
3. *National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer (Version.5.2023)*.
4. Gaughan AA, MacEwan SR, Rush LJ, et al. Perspectives of patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for breast cancer during the COVID-19 pandemic. *Cancer Res (Hoboken)*. 2023, Vol. 6, 10, p. e1882. PMID: 37584345.
5. De Lena M, Varini M, Zucali R, et al. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Result of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery. *Cancer Clin Trials*. 1981, Vol. 44, pp. 229-236. PMID: 7026073.
6. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*. 1997, Vol. 15, 7, pp. 2483-2493. PMID: 9215816.
7. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998, Vol. 15, pp. 2672-2685. PMID: 9704717.
8. van Nes JG, Putter H, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy is safe in early breast cancer, even after 10 years of follow-up; clinical and translational results from the EORTC trial 10902. *Breast Cancer Res Treat*. May 18, 2009, Vol. 115, 1, pp. 101-113. PMID: 18484198.
9. Asselain B, Barlow W, Bartlett J. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. January 2018, Vol. 19, 1, pp. 27-39. PMID: 29242041.
10. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. February 10, 2008, Vol. 26, 5, pp. 778-785. PMID: 18258986.
11. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol*. April 20, 2005, Vol. 23, 12, pp. 2676-2685. PMID: 15837982.
12. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. July 12, 2014, Vol. 384, 9938, pp. 164-172. PMID: 24529560.
13. Yee D, DeMichele AM, Yau C, et al. Association of Event-Free and Distant Recurrence-Free Survival With Individual-Level Pathologic Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Stages 2 and 3 Breast Cancer: Three-Year Follow-up Analysis for the I-SPY2 Adaptively Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. September 1, 2020, Vol. 6, 9, pp. 1355-1362. PMID: 32701140.
14. Korde LA., Somerfield M R., Carey LA., et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. May 1, 2021, Vol. 39, 13, pp. 1485-1505. PMID: 33507815.
15. Hyder T, Bhattacharya S, Gade K, et al. Approaching Neoadjuvant Therapy in the Management of Early Stage Breast Cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. March 30, 2021, Vol. 13, pp. 199-211. PMID: 33833568.

16. Asaoka M, Gandhi S, Ishikawa T, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Past, Present and Future. *Breast Cancer (Auckl)*. December 16, 2020, Vol. 14, pp. 1-8. PMID: 33402827.
17. Wei Zhang, Yuhui Bai, Caixing Sun, et al. Racial and regional disparities of triple negative breast cancer incidence rates in the United States: An analysis of 2011-2019 NPCR and SEER incidence data. *Front Public Health*. 2022.
18. Biswas T, Efird JT, Prasad S, Jindal C, Walker PR. The survival benefit of neoadjuvant chemotherapy and pCR among patients with advanced stage triple negative breast cancer. *Oncotarget*. 2017, Vol. 8, 68.
19. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer KU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012, Vol. 30, 15, pp. 1796-1804.
20. Spring LM, Fell G, Arfe A, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and mortality, stratified by breast cancer subtypes and adjuvant chemotherapy usage: Individual patient-level meta-analyses of over 27,000 patients. *Proceedings from the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)*. 2018.
21. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018, Vol. 24, 5, pp. 628-637. PMID: 29713086.
22. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (A). *J Clin Oncol*. 2015, Vol. 33, 1, pp. 13-21.
23. Yuan Y, Lee JS, Yost SE, et al. Phase II trial of neoadjuvant carboplatin and nab-paclitaxel in patients with triple-negative breast cancer. *Oncologist*. 2021, Vol. 26, 3, pp. 383-393.
24. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP inhibitor plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018, Vol. 19, 4, pp. 497-509.
25. Hahnen E, Lederer B, Hauke J, et al. Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in triple-negative breast cancer: secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2017, Vol. 3, 10, pp. 1378-1385.
26. Loibl S, Weber KE, Timms KM, et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. *Ann Oncol*. 2018, Vol. 29, 12, pp. 2341-2347.
27. Leon-Ferre RA, Hieken TJ, Boughey JC. The Landmark Series: Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative and HER2-Positive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2021, Vol. 28, 4, pp. 2111-2119. PMID: 33486641.
28. Nanda R, Liu MC, Yau C, et al. Effect of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Complete Response in Women With Early-Stage Breast Cancer: An Analysis of the Ongoing Phase 2 Adaptively Randomized I-SPY2 Trial. *JAMA Oncol*. 2020, Vol. 6, 5, pp. 676-684. PMID: 32053137.
29. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Eng J Med*. 2020, Vol. 382, 9, pp. 810-821. PMID: 32101663.
30. Schmid P, Corter J, Dent R, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Eng J Med*. 2022, Vol. 386, 6, pp. 556-567. PMID: 35139274.
31. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in

patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2020, Vol. 396, 10257. PMID: 32966830.

32. Barrios C, Harbeck N, Zhang H.A., et al. LBA1 Final analysis of the placebo-controlled randomised phase III IMpassion031 trial evaluating neoadjuvant atezolizumab (atezo) plus chemotherapy (CT) followed by open-label adjuvant atezo in patients (pts) with early-stage triple-negative breast cancer. *ESMO Open*. 2023.

33. Litton JK, Scoggins ME, Hess KR, et al. Neoadjuvant Talazoparib for Patients With Operable Breast Cancer With a Germline BRCA Pathogenic Variant. *J Clin Oncol*. 2020, Vol. 38, 5, pp. 388-394. PMID: 31461380.

34. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017, Vol. 376, 22, pp. 2147-2159. PMID: 28564564.

35. Figueroa-Magalhaes MC, Jevolac D, Connolly RM, et al. Treatment of HER2-positive breast cancer. *The Breast*. 2014, Vol. 23, 2, pp. 128-136.

36. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*. 2014, Vol. 15, 6, pp. 640-647. PMID: 24657003.

37. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016, Vol. 17, 6, pp. 791-800. PMID: 27179402.

38. Slamon D, Eiermann W, Robert NJ, et al. Abstract S5-04: Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH). *Cancer Res*. 2016, Vol. 76, 4.

39. Van Ramhorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018, Vol. 19, 12, pp. 1630-1640. PMID: 30413379.

40. Van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED, et al. Three-Year Follow-up of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Anthracyclines in the Presence of Dual ERBB2 Blockade in Patients With ERBB2-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of the TRAIN-2 Randomized, Phase 3 Trial. *JAMA Oncol*. 2021, Vol. 1, 7, pp. 978-984. PMID: 34014249.

41. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019, Vol. 380, 7, pp. 617-628. PMID: 30516102.

42. Broglio KR, Quintana M, Foster M, et al. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA Oncol*. 2016, Vol. 2, 6, pp. 751-760. PMID: 26914222.

43. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005, Vol. 23, pp. 3676-3685. PMID: 15738535.

44. Bria E, Carbognin L, Furlanetto J, et al. Impact of neoadjuvant single or dual HER2 inhibition and chemotherapy backbone upon pathological complete response in operable and locally advanced breast cancer: Sensitivity analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev*. 2014, Vol. 40, 7, pp. 847-856. PMID: 24877987.

45. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *2013, Vol. 14, 12, pp. 1183-1192. PMID: 24095300.*
46. van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED, et al. Three-Year Follow-up of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Anthracyclines in the Presence of Dual ERBB2 Blockade in Patients With ERBB2-Positive Breast Cancer. *JAMA Oncol. 2021, Vol. 7, 7, pp. 1-7. PMID: 34014249.*
47. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive ea. *Eur J Cancer. 2018, Vol. 89, pp. 27-35. PMID: 29223479.*
48. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative,HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med. 2015, Vol. 372, 2, pp. 134-141. PMID: 25564897.*
49. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin Cancer Res. 2005, Vol. 11, 24, pp. 8725-8721. PMID: 16361558.*
50. Mantani A, Av B, Ta K, et al. How Often Does Neoadjuvant Chemotherapy Avoid Axillary Dissection in Patients With Histologically Confirmed Nodal Metastases? Results of a Prospective Study. *Ann Surg Oncol. 2016, Vol. 23, 11, pp. 3467-3474. PMID: 27160528.*
51. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA. 2013, Vol. 310, 14, pp. 1455-1461. PMID: 24101169.*
52. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol. 2016, Vol. 34, 10, pp. 1072-1078. PMID: 26811528.*
53. Heil J, Schaeffgen B, Sinn P, et al. Can a pathological complete response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy be diagnosed by minimal invasive biopsy? *Eu J Cancer. 2016, Vol. 69, pp. 142-150. PMID: 27821317.*
54. Kuerer HM, Rauch GM, Krishnamurthy S, et al. A Clinical Feasibility Trial for Identification of Exceptional Responders in Whom Breast Cancer Surgery Can Be Eliminated Following Neoadjuvant Systemic Therapy. *Ann Surg. 2018, Vol. 267, 5, pp. 946-951. PMID: 28549010.*
55. Lee H-B, Han W, Kim S-Y, et al. Prediction of pathologic complete response using image-guided biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients selected based on MRI findings: a prospective feasibility trial. *Breast Cancer Res Treatment. 2020, Vol. 182, 1, pp. 97-105. PMID: 32418044.*
56. Basik M, Cecchini RS, De Los Santos JF, et al. Primary analysis of NRG-BR005, a phase II trial assessing accuracy of tumor bed biopsies in predicting pathologic complete response (pCR) in patients with clinical/radiological complete response after neoadjuvant chemotherapy (NCT) to explore the feasibility. *Cancer Res. 2018. Abstract GS5-05.*
57. Tasoulis MK, Lee H-B, Yang W, et al. Accuracy of post-neoadjuvant chemotherapy image-guided breast biopsy to predict residual cancer. *Breast Cancer Res Treatment. 2020, Vol. 155, 12. PMID: 33026457.*

58. Menta A, Fouad TM, Lucci A, et al. *Inflammatory Breast Cancer: What to Know About This Unique, Aggressive Breast Cancer*. *Surg Clin North Am*. 2018, Vol. 98, 4, pp. 787-800. PMID: 30005774.
59. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, et al. *Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center*. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1997, Vol. 40, 4, pp. 321-329. PMID: 9225950.
60. Baldini E, Gardin G, Evangelista G, et al. *Long-Term Results of Combined-Modality Therapy for Inflammatory Breast Carcinoma*. *Clin Breast Cancer*. 2004, Vol. 5, 5, pp. 358-363. PMID: 15585073.
61. Denkert C, Loibl S, Muller BM, et al. *Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial*. *Ann Oncol*. 2013, Vol. 24, 11, pp. 2786-2793. PMID: 23970015.
62. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, et al. *Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy*. *Lancet Oncol*. 2018, Vol. 19, 1, pp. 40-50. PMID: 29233559.
63. Leon-Ferre RA, McGrath K, Suman VJ, et al. *Liquid biopsy of the immune environment: Evaluation of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) with CyTOF and response to trastuzumab (T)-based neoadjuvant chemotherapy (NAC) in HER2+ breast cancer (BC)*. *J Clin Oncol*. 2020, Vol. 38, 15.
64. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, et al. *Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline*. *J Clin Oncol*. 2021, Vol. 39, 13, pp. 1485-1505. PMID: 33507815.