

12. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PRSU (C50)

12.1. Obecná doporučení před zahájením systémové terapie

Neoadjuvantní a adjuvantní terapie

Před zahájením terapie by měl být další postup diskutován v rámci multidisciplinárního týmu. Rozhodnutí o konkrétním léčebném postupu je založeno na podtypu karcinomu prsu, rozsahu onemocnění, předpokládané citlivosti k léčbě, benefitu terapie, možných rizicích s léčbou spojených, celkovém stavu pacienta, komorbiditách a preferencích pacienta. Obecná léčebná doporučení jsou uvedena v **Tab. 1**.

Adjuvantní léčba by měla být zahájena do 3–6 týdnů od provedení operačního výkonu, u triple negativního karcinomu prsu (TNBC) do 4 týdnů. Hormonální léčba (HT) by měla být použita u všech pacientek s expresí hormonálních receptorů (HR).

Indikace podání chemoterapie (CHT) u luminálních B HER2 negativních karcinomů je individuální, vychází z rozsahu onemocnění, jeho biologického chování a rizika relapsu. V indikovaných případech lze použít genomické testy k upřesnění prognózy onemocnění a predikci benefitu systémové terapie. Adjuvantní HT je součástí léčby všech pacientek s luminálním HER2 negativním karcinomem, pokud není jednoznačný důvod k jejímu vynechání. U vysoce rizikových pacientek je podávána kombinace HT a abemaciclibu, u pacientek s germinální *BRCA1/2* mutací lze v indikovaných případech zařadit léčbu **olaparibem**. Premenopauzální pacientky, u kterých jsou podávána LHRH analoga lze léčit jako postmenopauzální. Pacientky s HER2 pozitivním karcinomem by měly být léčeny kombinací CHT a anti-HER2 terapie.

Pacientky s TNBC by měly být ve většině případů léčeny CHT. V indikovaných případech lze použít kombinaci CHT a imunoterapie. Pacientky s pozitivitou estrogenového (ER) a/nebo progesteronového receptoru (PR) do 10 % by měly být léčeny jako pacientky s TNBC. V případě nádorů ER-/PR+/HER2- by mělo být vyžádáno druhé čtení ke zhodnocení stavu HR. U pacientek s germinální mutací *BRCA1/2* lze v indikovaných případech zařadit léčbu **olaparibem**.

Na přítomnost germinální mutace *BRCA1/2* jakožto prediktivního markeru by měly být testovány všechny pacientky s HER2 negativním karcinomem prsu splňující kritéria pro adjuvantní léčbu olaparibem.

Doporučení léčebných postupů v rámci (neo)adjuvantní terapie u jednotlivých podtypů je shrnuto v **Tab. 7**, na **Obr. 1** a **Obr. 2**.

Gravidní pacientky

Léčba gravidních pacientek a pacientek v laktaci je značně specifická, náleží do onkologických center se zkušeností s touto problematikou. Na základě výsledků klinické studie POSITIVE lze u pacientek s časným HR pozitivním karcinomem prsu akceptovat přerušení adjuvantní HT (optimálně po 2 letech užívání) s cílem těhotenství a po porodu pokračovat v plánované adjuvantní HT.

Prezervace ovariální funkce

Onkologická léčba může mít negativní dopad na fertilitu, s pacientkou by před léčbou měla být tato problematika diskutována. Pacientkám zvažujícím těhotenství po dokončení onkologické léčby lze nabídnout prezervaci ovariální funkce pomocí kryoprezervace embryí nebo oocytů ve spolupráci s IVF centrem, popř. je další možností podání LH-RH analog v průběhu systémové CHT nebo imunoterapie (podle studie POEMS – goserelin 3,6 mg s. c. týden před zahájením CHT, po celou dobu podávání CHT a 2 týdny po ukončení CHT).

Geriatrické pacientky

Léčba této skupiny pacientek se řídí stejnými pravidly jako terapie pacientek mladších. Vhodné je zvažovat i v adjuvanci úvodní redukci dávek CHT s ohledem na sníženou hepatální a renální clearance a dle tolerance v následujících cyklech dávky CHT při dobré toleranci navýšit. Preferovány jsou v adjuvanci kombinační režimy. Při indikaci rozsahu adjuvantní terapie je vhodné zvážit očekávanou délku života s ohledem na interkurence pacientů. Lze využít např. Charlson comorbidity index (CCI). <https://www.mdcalc.com/calc/3917/charlson-comorbidity-index-cci>

Muži

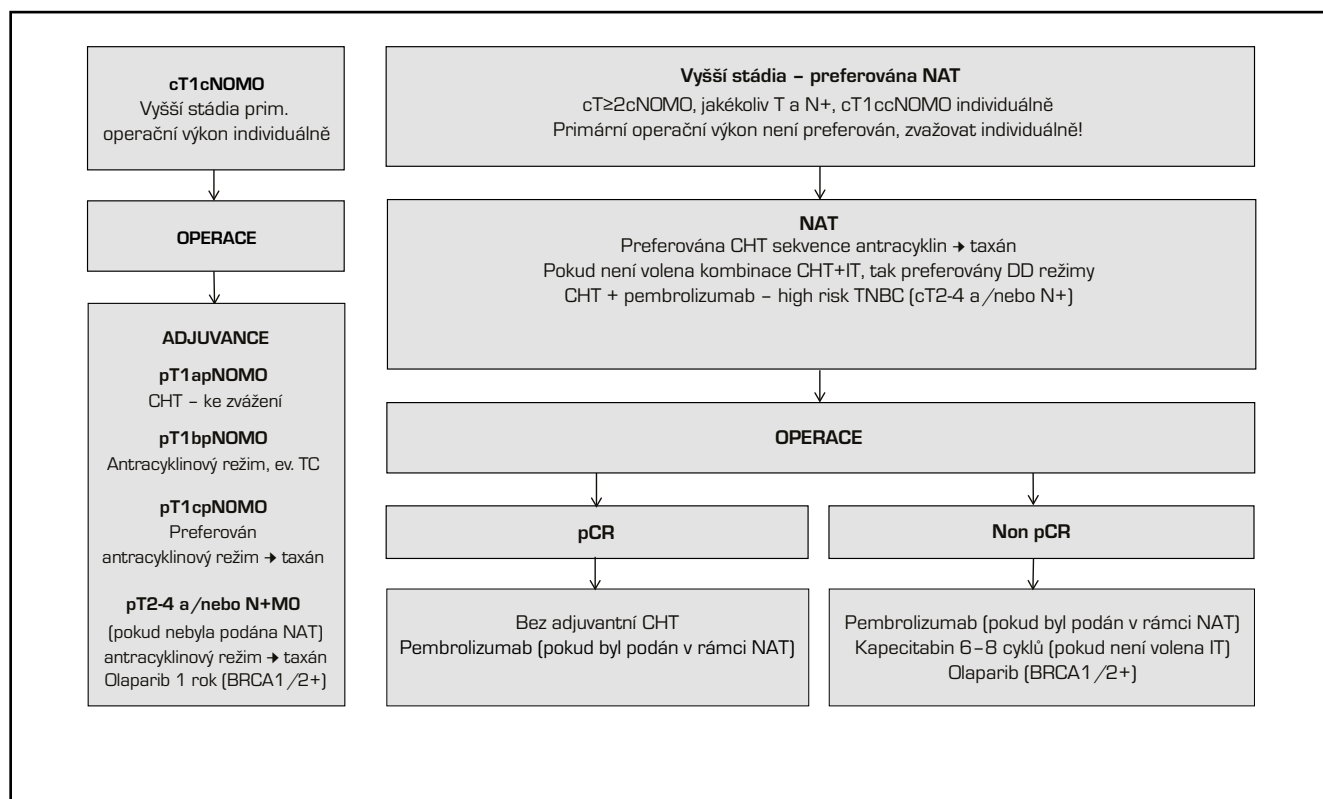
Muži, u kterých byl diagnostikován karcinom prsu, by měli být léčeni dle léčebných doporučení pro karcinom prsu u žen.

Tab. 1: Obecná doporučení pro systémovou léčbu časného karcinomu prsu

Podtyp karcinomu prsu	Léčebná doporučení	Komentář
Luminální A	Ve většině případů pouze adjuvantní HT	CHT zvážit pouze v případě velkého rozsahu postižení (≥ 4 pozitivní LU, T3 a větší rozsah postižení prsu)
Luminální B HER2 negativní	Ve většině případů CHT následovaná HT +/- CDK4/6i, PARPi	Zvážit provedení multigenového testování v indikovaných případech
Luminální B HER2 pozitivní	CHT + anti-HER2 terapie HT	V případě kontraindikace CHT lze zvážit HT + anti-HER2 terapii, ale pro tento postup není dostatek dat
Neluminální HER2 pozitivní	CHT + anti-HER2 terapie	
Triple negativní	CHT, CHT + IT, PARPi	CHT + IT – high risk TNBC PARPi – BRCA1/2 mutace

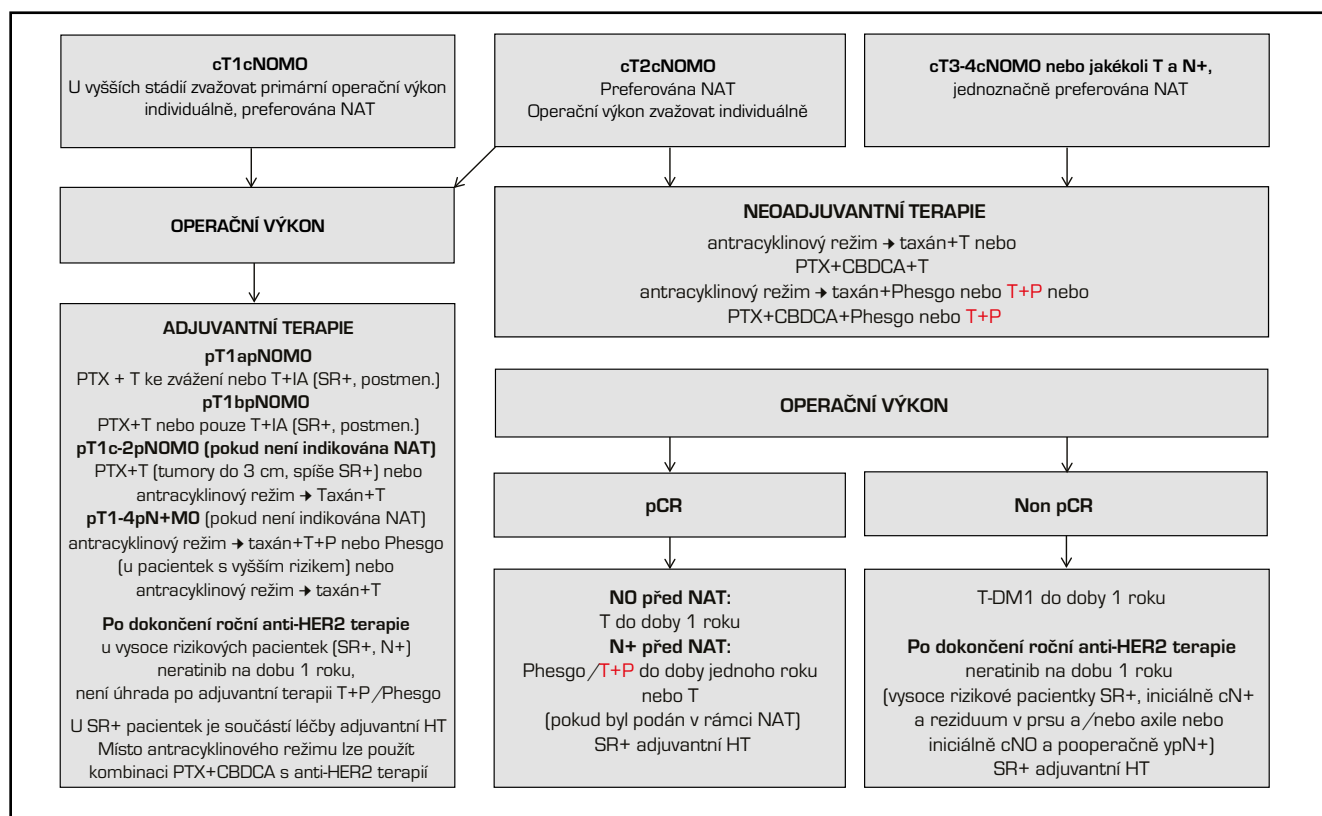
Zkratky: HER2 – human epidermal growth factor receptor 2, CHT – chemoterapie, HT – hormonální terapie, LU – lymfatická uzlina, IT – imunoterapie, PARPi – inhibitor poly(ADP-ribóza)polymerázy, CDK4/6i – inhibitory cyklin dependentní kinázy 4 a 6

Obr. 1: Terapie triple negativního karcinomu prsu



Zkratky: TNBC – triple negativní karcinom prsu, TC – docetaxel+cyklofosfamid, DD – dávkově denzní, pCR – patologická kompletní remise, CHT – chemoterapie, NAT – neoadjuvantní terapie, IT – imunoterapie

Obr. 2: Terapie HER2 pozitivního karcinomu prsu



Zkratky: T – trastuzumab, IA – inhibitor aromatázy, PTX – paklitaxel, CBDCA – karboplatina, SR - steroidní receptory, P – pertuzumab, N+ - uzlinové postižení, HT – hormonální terapie, pCR – patologická kompletní remise, NAT – neoadjuvantní terapie, postmen. – postmenopauzální stav

12.2 Neoadjuvantní a adjuvantní systémová terapie

12.2.1 Neoadjuvantní systémová terapie

Neoadjuvantní terapie je vhodná u pacientek, u kterých lze očekávat odpověď na CHT/cílenou terapii/immunoterapii (nádory s nízkými nebo negativními HR, s vysokým gradem, karcinomy s vysokým Ki-67, HER2+, TNBC). Dále je neoadjuvantní terapie volena u pacientek s lokálně pokročilým inoperabilním onemocněním, u pacientek s inflamatorním karcinomem prsu a u pacientek, u kterých lze v případě regrese postižení provést prs zachovný výkon a/nebo menší operační výkon v axile (cílená axilární disekce).

Podání neoadjuvantní terapie umožní:

- provedení parciálního operačního výkonu,
- dosažení operability původně inoperabilního nálezu,
- získání důležitých prognostických informací dle efektivity neoadjuvantní léčby,
- poskytnutí času pro genetické testování,
- možné naplánování rekonstrukční operace,
- redukce rozsahu operačního výkonu v axile (při původní N+ při regresi nálezu provedení pouze cílené axilární disekce místo disekce axily),
- v případě TNBC a HER2 pozitivního karcinomu je dosažení patologické kompletní remise (pCR) po neoadjuvantní terapii signifikantně spojeno s lepší prognózou onemocnění (nižší četnost relapsů onemocnění a lepší celkové přežívání pacientek).

Před zahájením neoadjuvantní terapie je, v případě plánovaného prs zachovného výkonu nebo cílené axilární disekce, nutné zavedení klipu do nádoru v prsu a do bioptované axilární uzliny. Preferováno je podání dose-dense režimů. U většiny pacientek je volena sekvence antracyklinového režimu a následně taxánu. U pacientek s kontraindikací antracyklinu lze volit kombinaci taxánu a cyklofosfamidu, u pacientek s TNBC je možná i kombinace paklitaxelu s karboplatinou. Doporučuje se podat nejméně 6 cyklů CHT v rozmezí 4 až 6 měsíců. Veškerá plánovaná CHT by měla být podána před operací. U high-risk pacientek s TNBC (cT2-4 a/nebo N+) je v rámci neoadjuvantní terapie indikováno podání kombinace CHT a imunoterapie dle výsledků studie KEYNOTE-522. Tato léčba zvyšuje pravděpodobnost dosažení pCR a zlepšuje dlouhodobé parametry léčebné odpovědi (EFS). U pacientek s HER2 pozitivním karcinomem je standardem kombinace CHT a duální anti-HER2 terapie. Neoadjuvantní HT lze zvažovat u pacientek, u kterých není indikována neoadjuvantní ani adjuvantní CHT, a u kterých lze očekávat odpověď na HT (nádory s pozitivními HR, s nízkým gradem, s nízkým proliferčním indexem Ki67). U premenopauzálních pacientek je preferována kombinace ovariální suprese (OFS)+IA, u postmenopauzálních pacientek terapie inhibítorem aromatázy (IA). Doporučená doba podávání je 6–8 měsíců. Neoadjuvantní režimy jsou uvedeny v **Tab. 2**.

Tab. 2: Neoadjuvantní terapeutické režimy

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/docetaxel (NSABP B - 27)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4× následně
docetaxel	100	inf. 1 hod.	1.	à 3 týdny 4× podat celkem 4×
AT				
doxorubicin	50	i.v.	1.	à 3 týdny
paklitaxel	175	inf. 3 hod.	1.	
TAC				
podává se 6×, dávka standardní jako v adjuvanci				
AC/paklitaxel weekly				
ADM	60	i.v.	1.	
CFA	600	i.v.	1.	à 3 týdny, 4× následně
paklitaxel weekly	80	i.v.		týdně 12×
Dose dense AC/paklitaxel (Citron)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 2 týdny 4× následně
paklitaxel	175	i.v.	1.	à 2 týdny 4× podat celkem 4 série
filgrastim nebo pegfilgrastim	5 µ/kg 6 mg	s. c. s. c.	3.–10. 2.	
<i>Možná je varianta podání paklitaxelu weekly v dávce 80 mg/m² 12×.</i>				
DDP				
cisplatina	75	i.v.	1.	à 3 týdny podat celkem 3–4×
CBDCA/paklitaxel				
karboplatina	AUC6	i.v.	1.	
paklitaxel	80	i.v.	1., 8., 15.	à 3 týdny podat celkem 3–4×
CBDCA/paklitaxel				
karboplatina	AUC1,5–2	i.v.	1.	týdně 12×
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12×
EC				
epirubicin	100	i.v.	1.	
cyklofosfamid	830	i.v.	1.	à 3 týdny podat celkem 3–4×

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Pembrolizumab+CHT (KEYNOTE-522)				
pembrolizumab	200 mg total dose	i.v.	1.	à 3 týdny po dobu neoadjuvance
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12x, cykly 1–4
karboplatina	AUC1,5	i.v.	1.	týdně 12x, cykly 1–4
nebo				
karboplatina	AUC5	i.v.	1.	à 3 týdny, cykly 1–4
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny, cykly 5–8
nebo				
epirubicin	90	i.v.	1.	à 3 týdny, cykly 5–8
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny, cykly 5–8

Režimy s trastuzumabem:

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
NOAH studie – AT/CMF				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
paklitaxel	150	i.v. inf. 3 hod.	1.	à 3 týdny 3x následně
paklitaxel	225	inf. 3 hod.	1.	à 3 týdny 4x
CMF				
cyklofosfamid	600	i.v.	1., 8.	
metotrexát	40	i.v.	1., 8.	
5-fluorouracil	600	i.v.	1., 8.	à 4 týdny, podat 3x

Současně s CHT trastuzumab ve 3 týdenním podání v i. v. nebo s.c. formě.

AC/paklitaxel +H

doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4x následně
paklitaxel	80	i.v. inf. 1 hod.	1.	týdně 12x

Současně s CHT trastuzumab ve 3týdenním podání v i. v. nebo s.c. formě.

AC/docetaxel + H

doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4x následně
docetaxel	100	i.v. inf. 1 hod.	1.	à 3 týdny 4x

Trastuzumab týdně nebo à 3 týdny v i.v. nebo s.c. formě.

AC/paklitaxel + H+P

doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4x následně
pertuzumab	840 mg	i.v.	1.	à 3 týdny
	následně 420 mg	i.v.		
trastuzumab	8 mg/kg	i.v. nebo s. c.	1.	à 3 týdny
	následně 6 mg/kg	i.v.		
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12 týdnů

Režimy s trastuzumabem:

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/docetaxel + H + P				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4×
následně				
trastuzumab		i.v. nebo sc.		
pertuzumab				
první dávka	840 mg	i.v. infuze 60 minut	1.	
další dávky	420 mg	i.v. infuze 30 minut		
**docetaxel				
první dávky	75	i.v. infuze 60 minut	1.	à 3 týdny 4×

****Při dobré toleranci podat docetaxel v dalším cyklu v dávce 100 mg/m²**

Paklitaxel/CBDCA + H + P/Phesgo (TRAIN-2)

Pozn. Phesgo má v neoadjuvanci úhradu, pertuzumab a trastuzumab i.v. nemá

paklitaxel	80	i.v.	1., 8.	à 3 týdny 9×
CBDCA	AUC6	i.v.	1	à 3 týdny 9×
nebo				
CBDCA	AUC3	i.v.	1., 8.	à 3 týdny 9×
trastuzumab	8 mg/kg			
	následně 6 mg/kg	i.v.	1.	à 3 týdny 9×
pertuzumab	840 mg			
	následně 420mg	i.v.	1.	à 3 týdny 9×
nebo				
Phesgo				
první dávka	600/1200 mg	s. c.	1.	
další dávky	600/600 mg	s. c.	1.	à 3 týdny

AC/Paklitaxel + fixní kombinace trastuzumab + pertuzumab (Phesgo)

doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4×
				následně
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12×
trastuzumab +				
pertuzumab (Phesgo)				
první dávka	600/1200 mg	s. c.	1.	
další dávky	600/600 mg	s. c.	1.	à 3 týdny

AC/docetaxel + fixní kombinace trastuzumab + pertuzumab (Phesgo)

doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4×
				následně
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny 4×
trastuzumab +				
pertuzumab (Phesgo)				
první dávka	600/1200 mg	s. c.	1.	
další dávky	600/600 mg	s. c.	1.	à 3 týdny

12.2.2 Adjuvantní systémová terapie

12.2.2.1 Adjuvantní chemoterapie

Adjuvantní CHT dle závěrů ze St. Gallen 2023 by měla být zvažována u TNBC, HER2 pozitivních nádorů a u nádorů lumenálního typu, které jsou specifikovány níže. Adjuvantní terapie by zpravidla měla být zahájena do 3–6 týdnů po operačním výkonu, u TNBC do 4 týdnů.

A – u lumenálního A podtypu karcinomu prsu je CHT doporučována při postižení 4 a více axilárních lymfatických uzlin a u nádorů prsu velikosti T3 a více.

B – u nádorů lumenálních B HER2 negativních není podání CHT nezbytné u všech pacientek. Indikace CHT vychází z rozsahu postižení v prsu a ev. axile a biologického chování tumoru (exprese HR, hodnota proliferativního indexu Ki-67, nádorový grade a histologický typ onemocnění). U pacientek s malým rozsahem onemocnění lze podat pouze 4 série CHT. Přidání taxanů by mělo být zvažováno u více extenzivního onemocnění. V případě nejasného benefitu adjuvantní CHT je indikováno došetření pomocí multigenového testu (MammaPrint/Blueprint nebo Oncotype DX), aby nedošlo k nadléčení pacientek. Vyšetření je indikováno multidisciplinárním týmem v KOC. V případě nemožnosti provedení genomického testování lze použít jako surogátní marker hodnotu proliferativního indexu Ki-67. Pacientky s hodnotou $Ki-67 \leq 5\%$ by neměly být léčeny adjuvantní CHT, pacientky s hodnotou $Ki-67 \geq 30\%$ by měly být adjuvantní CHT léčeny. Jako pomocný nástroj k určení rizika recidivy nemoci a přínosu jednotlivých adjuvantních léčebných modalit (CHT, hormonoterapie) je možné použít kalkulátor rizika, např. Adjuvant Breast Cancer Tool, <https://breast.predict.nhs.uk/tool>. Multigenové testy jsou v ČR hrazeny při splnění podmínek uvedených v **Tab. 3**. Indikace konkrétního postupu v rámci adjuvantní terapie dle výsledku multigenového testování je znázorněna v **Tab. 4** a **Tab. 5**.

Tab. 3: Indikační kritéria pro genomické testy MammaPrint/Blueprint a Oncotype DX

Specifikace vhodných ER+/HER2- pacientek s časným karcinomem prsu indikovaných k vyšetření

Grade	Velikost nádoru	Stav lymfatických uzlin
Grade 1	3–5 cm	pN0
	2–5 cm	pN (1–3 pozitivní uzliny)
Grade 2	1–5 cm	pN0
	0–5 cm	pN (1–3 pozitivní uzliny)
Grade 3	0–3 cm	pN0

Tab. 4: Indikace adjuvantní chemoterapie a hormonální terapie dle výsledku genomického testu Oncotype DX

	RS 0–10 (16 %)	RS 11–25 (67 %)	RS 26–100 (17 %)
Postmenopauzální			
N+	HT		CHT
N0	HT		CHT
Premenopauzální			
N+	CHT (k diskuzi OFS + IA jako alternativa)		CHT
N0			
Nízké klinické riziko	HT	RS 21	CHT (ev. OFS+IA)
Vysoké klinické riziko	HT	RS 16	CHT (ev. OFS+IA)

Zkratky: RS – recurrence score, OFS – suprese ovariální funkce, IA – inhibitor aromatázy, CHT – chemoterapie, HT – hormonální terapie

Upraveno dle: Piccart M Genomic tests for selecting therapy in adjuvant treatment of ER+ Breast Cancer. St Gallen 2021. <https://www.oncoconferences.ch/webcasts-pw/#Session4>

Tab. 5: Indikace adjuvantní chemoterapie a hormonální terapie dle výsledku genomického testu MammaPrint/Blueprint

		Genomické riziko (dle MammaPrint index a Blueprint subtypů)			
		MP High2 BP ER+ Basal/Luminal B	MP High1 BP Luminal B	MP Low BP Luminal A	MP Ultralow BP Luminal A
Klinické riziko	Vysoké (T2 a/nebo N+)	Velký benefit CHT CHT→HT	Malý benefit CHT Zvážit CHT→HT	>50 let HT 40–50 let zvážit CHT nebo OFS+HT	>50 let N+ HT >50 let N- HT 3–5 let 40–50 let OFS+HT
		MP High BP ER+ Basal	MP High BP Luminal B	MP Low BP Luminal A	MP Ultralow BP Luminal A
	Nízké (T1N0)	Velký benefit CHT CHT→HT	Malý benefit CHT Zvážit CHT→HT	HT	>50 let HT 3–5 let 40–50 let HT

Zkratky: CHT – chemoterapie, HT – hormonální terapie, OFS – suprese ovariální funkce

C – u triple negativních nádorů by měla být adjuvantní CHT založena na antracyklinech a taxanech. U nádorů nízkého rizika lze zvážit podání pouze antracyklinového režimu (např. AC) nebo TC. U high risk pacientek léčených kombinací CHT + pembrolizumab v rámci neoadjuvantní terapie je indikováno pokračování pembrolizumabem v monoterapii po dobu 27 týdnů (9 cyklů à 3 týdny) bez ohledu na efekt neoadjuvantní terapie. V individuálních případech (toxicita léčby) lze u pacientek s pCR adjuvantní terapii pembrolizumabem nepodat. U pacientek s germinální mutací *BRCA1/2* je možné podat v rámci adjuvantní léčby v indikovaných případech olaparib na dobu 1 roku (pacientky s reziduálním postižením po neoadjuvantní terapii nebo pacientky s \geq pT2N0 nebo pN+ po primárním operačním výkonu a adjuvantní CHT). Adjuvantní CHT lze vynechat u nízké rizikových tumorů (sekretorický, adenoidně cystický karcinom). Doporučený léčebný postup u pacientek s TNBC je na **Obr. 1**.

D – v případě HER2 pozitivních tumorů by adjuvantní terapie měla být založena na kombinaci CHT a anti-HER2 terapie. Anti-HER2 terapie je indikována a hrazena pouze u pacientek s HER2 pozitivitou (IHC 3+, IHC 2+ s ověřenou amplifikací dle ISH) na základě vyšetření akreditované laboratoře. Duální anti-HER2 terapie je hrazena u pacientek s uzlinovým postižením po primárním operačním výkonu. Alternativou k i. v. podání duální anti-HER2 terapie je podání této kombinace podkožně. Pacientky s reziduálním postižením po neoadjuvantní terapii by měly být léčeny t-DM1. U rizikových HR+ pacientek s uzlinovým postižením lze po primárním operačním výkonu nebo po neoadjuvantní terapii s reziduálním postižením (v prsu a/nebo uzlině) pokračovat po dokončení adjuvantní anti-HER2 terapie prodlouženou sekvenční terapií neratinibem na dobu 1 roku (není stanovena úhrada po adjuvantní duální anti-HER2 terapii). Standardní délka podávání anti-HER2 terapie je 1 rok, u pacientek s nižším rizikem relapsu, komorbiditami nebo s vyšším rizikem kardiotoxicity lze individuálně zkrátit podávání anti-HER2 terapie na 6 měsíců. Součástí anti-HER2 terapie je pravidelná monitorace kardiálních parametrů. U pacientek s expresí HR je indikována adjuvantní HT – TX, u postmenopauzálních pacientek je preferován IA. U pacientek s pozitivními HR, které jsou léčeny v adjuvanci t-DM1 by měla být adjuvantní HT podávána konkomitantně. Adjuvantní radioterapii lze indikovat buď konkomitantně s t-DM1, nebo sekvenčně – nejdříve adjuvantní radioterapie, po skončení adjuvantní t-DM1.

Doporučený postup terapie u HER2 pozitivních pacientek je na **Obr. 2**.

Obecná doporučení pro adjuvantní chemoterapii

Nejčastěji používanými režimy jsou režimy založené na antracyklinech a taxanech, u selektovaných pacientek lze použít i režim CMF. Použití 4 cyklů AC je považováno za stejně efektivní jako použití 6 cyklů FEC100 u pacientek s N0 postižením (NSABP B36). Použití 4 cyklů AC je považováno za stejně efektivní jako 6 cyklů CMF. Přidání taxanu zvyšuje efektivitu CHT bez ohledu na N status, věk pacientek, velikost tumoru, grade nebo expresi HR. Režim s taxánem bez antracyklinů (4x TC) lze použít jako alternativu režimu 4x AC. CHT se doporučuje podávat 12–24 týdnů s ohledem na individuální riziko pacientky a dle vybraného režimu. V současné době je preferováno podání režimu AC v dose denzním schématu nejenom u TNBC a HER2 pozitivních nádorů, ale i u nádorů luminálních. V případě podání dose-dense režimu je nutné pacientku zajistit G-CSF.

Nejčastější kombinace cytostatik jsou uvedeny v Tab. 5. Taxany v adjuvantní léčbě je možné podat v následujících kombinacích: AC-T (doxorubicin, cyklofosfamid 4×, paklitaxel 4× à 21 dní, preferovaný paklitaxel weekly 12×), v kombinaci AC-D (ADM, CFA 4×, následně docetaxel 4× vše à 21 dní), TAC (docetaxel, doxorubicin, cyklofosfamid 6×), 4–6× TC (docetaxel, cyklofosfamid), v režimu 4× FEC 100 – paklitaxel weekly 100 mg/m² 8× nebo v režimu – 3× FEC 100 a 3× docetaxel (PACS 01). Benefit adjuvantního podání bisfosfonátů je prokázán u postmenopauzálních pacientek s časným karcinomem prsu klinického stádi II a III, nezávisle na expresi hormonálních receptorů a uzlinového postižení. Terapie bisfosfonáty snižuje riziko relapsu onemocnění a vzniku osteoporózy.

Tab. 6: Adjuvantní terapeutické režimy pro klinická stadia I-III B HER2 negativní

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
CMF				
cyklofosfamid	600	i.v.	1., 8.	à 4 týdny 6x
metotrexát	40	i.v.	1., 8.	
fluorouracil	600	i.v.	1., 8.	
AC (Fisher)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny 4x
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
FEC				
fluorouracil	500	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 6x
epirubicin	100	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
TC				
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 4x
CFA	600	i.v.	1.	
Dose dense AC/paklitaxel (Citron)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 2 týdny podat celkem 4 série
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
paklitaxel*	175	i.v.	1.	à 2 týdny podat celkem 4 série
filgrastim	5 µ/kg	s. c.	3.–10.	nebo
pegfilgrastim	6 mg	s. c.	2.	
* Možná je varianta podání paklitaxelu weekly v dávce 80 mg/m ² 12x.				
AC/paklitaxel weekly				
ADM	60	i.v.	1.	à 3 týdny, podat 4 série následně týdně 12x
CFA	600	i.v.	1.	
paklitaxel weekly	80	i.v.		
TAC (Nabholtz 2002)				
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 6x
doxorubicin	50	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
AC/docetaxel (Minckwitz)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 4x následně
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
docetaxel	100	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 4x
FEC/docetaxel (PACS 01)				
fluorouracil	500	i.v.	1.	à 3 týdny × 3 následně
epirubicin	100	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
docetaxel	100	i.v.	1.	à 3 týdny × 3

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
FEC/paklitaxel weekly				
fluorouracil	600	i.v.	1.	
epirubicin	90	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny × 4
paklitaxel	100	i.v.		weekly – 8×
Olaparib (úhrada pouze u TNBC)				
olaparib	300	p.o.	2× denně	po dobu 1 roku
Abemaciklib				
abemaciklib	150	p.o.	2× denně	po dobu 2 let s HT
Pembrolizumab				
pembrolizumab	200 mg total dose	i.v.	1.	à 3 týdny 9×

Adjuvantní terapeutické režimy pro klinická stadia I-III B HER2 pozitivní

Trastuzumab lze podávat v i. v. nebo s. c. formě. Při s. c. podání je fixní dávka 600 mg à 3 týdny, při i. v. podání je saturační dávka 8 mg/m² a následně 6 mg/m² (à 3 týdny) nebo 4 mg/m² a následně 2 mg/m² (weekly režim). Pertuzumab v kombinaci s trastuzumabem je podáván i. v., saturační dávka je 840 mg, následně se pokračuje dávkou 420 mg. Neratinib je podáván v dávce 240 mg, po dobu jednoho roku.

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/paklitaxel + H				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny podat
paklitaxel	80	i.v. inf. 1 hod	1.	4 série, poté týdně 12×
Trastuzumab týdně nebo à 3 týdny v i. v. nebo s. c. formě.				
AC/paklitaxel + H				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny podat
paklitaxel	175	i.v. inf. 3 hod	1.	4 série, poté celkem 4×
Trastuzumab týdně nebo à 3 týdny v i. v. nebo s. c. formě.				
AC/docetaxel + H				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4×
docetaxel	100	i.v. inf. 1 hod	1.	následně à 3 týdny 4×
Trastuzumab týdně nebo à 3 týdny v i. v. nebo s. c. formě.				
Docetaxel/Karboplatina+H				
docetaxel	75	i.v.	1.	
karboplatina	AUC6	i.v.	1.	à 3 týdny celkem 6×
Trastuzumab týdně nebo à 3 týdny v i. v. nebo s. c. formě.				
Paklitaxel+H				
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12×

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/paklitaxel+ H + P				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4x
následně				
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12x
pertuzumab	840	i.v.	D1	
následně	420	i.v.		
trastuzumab	8 mg/kg	i.v. nebo s.c.	D1	
	následně	6 mg/kg		
AC/docetaxel + H + P				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1	à 3 týdny 4x
následně				
trastuzumab		i.v. nebo sc.		
pertuzumab				
první dávka	840 mg	i.v. infuze 60 minut	1.	
další dávky	420 mg	i.v. infuze 30 minut		
*docetaxel				
první dávky	75	i.v. infuze 60 minut	1.	à 3 týdny 4x
<i>*Při dobré toleranci podat docetaxel v dalším cyklu v dávce 100 mg/m²</i>				
AC/Paklitaxel + fixní kombinace trastuzumab + pertuzumab (Phesgo)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4x
následně				
paklitaxel	80	i.v.	1	týdně 12x
trastuzumab				+
pertuzumab (Phesgo)				
první dávka	600/1200	s. c.	1.	
další dávky	600/600	s. c.	1.	à 3 týdny
AC/docetaxel + fixní kombinace trastuzumab + pertuzumab (Phesgo)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4x
následně				
docetaxel	75	i.v.	1	à 3 týdny 4x
trastuzumab				+
pertuzumab (Phesgo)				
první dávka	600/1200	s. c.	1.	
další dávky	600/600	s. c.	1.	à 3 týdny.
Neratinib				
Neratinib	240 mg	t.d.	p.o.	kontinuálně po dobu jednoho roku
T-DM1				
T-DM1	3,6 mg/kg	i.v.	1.	à 3 týdny

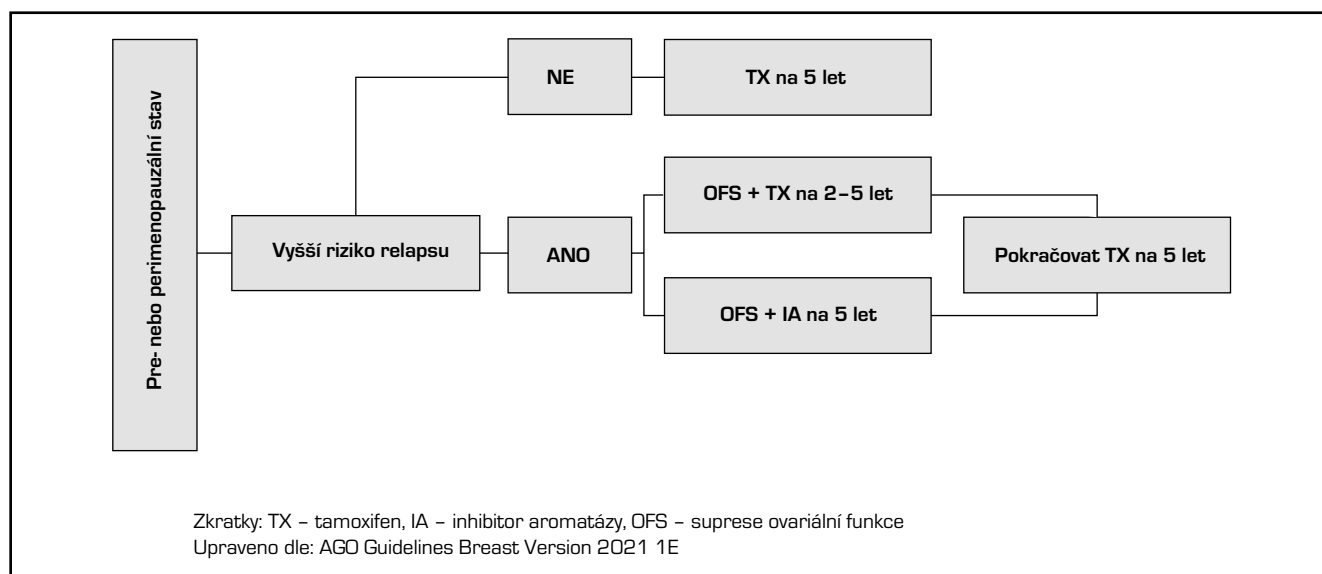
12.2.2.2 Adjuvantní hormonální terapie

Pre- nebo perimenopauzální pacientky by měly být léčeny dle současných doporučení ESMO/ASCO/ a St. Gallen 2023:

Všechny pacientky s pozitivitou HR by měly být léčeny adjuvantní HT. U pacientek s nízkým rizikem relapsu je standardem léčby TX v dávce 20 mg/den po dobu 5 let. V případě vyššího rizika relapsu je indikována OFS v kombinaci s TX (ve studii SOFT zlepšení DFS a OS) nebo IA (absolutní rozdíl v 8 letech u nemocných s vysokým rizikem relapsu >15 % při srovnání s léčbou samotným TX). Největší absolutní benefit z přidání OFS mají pacientky mladší 35 let, a nemocné léčené adjuvantní CHT. Klinicky signifikantní benefit z podání IA vs TX pro celkové přežití mají dle dlouhodobých dat kominované analýzy studií SOFT + TEXT (12letý follow-up) pacientky vysokého klinického rizika (ženy mladší 35 let, s nádory > 2 cm a grade 3 tumory). K identifikaci žen, které budou mít z eskalace léčby prospěch, je možné využít výpočet tzv. **kompozitního rizika** z tradičních prognostických znaků (tj. věk pacientky, velikost nádoru, grade, stav lymfatických uzlin, exprese HR a Ki67) po zadání do kalkulátoru, odečet benefitu OFS resp kombinace OFS + IA proti samotnému TX z grafu je možný zde: <https://rconnect.dfci.harvard.edu/CompositeRiskSTAPP/>.

Premenopauzální pacientky s vyšším rizikem relapsu by měly být léčeny TX až 10 let (benefit v parametru OS u pacientek s uzlinovým postižením). U žen, které se staly během 5 let užívání TX trvale postmenopauzálními, by měl být zvážen switch na IA (benefit v OS). U pacientek léčených CHT, u kterých dojde k obnově menstruace (během prvního roku až 2 let po CHT), by mělo být zváženo přidání OFS k hormonoterapii. U žen mladších 35 let, jejichž onemocnění nevyžaduje podání adjuvantní CHT, je význam OFS nejasný, ale vzhledem k horší prognóze luminálních karcinomů v této věkové skupině je doporučeno podání nejefektivnější HT (HT + OFS). Mladé ženy s karcinomem prsu ve stádiu I nebo II, které nemohou užívat TX (z důvodu kontraindikací nebo závažných nežádoucích účinků), mohou být léčeny samotným LH-RH agonistou, oophorektomií nebo kombinací IA + LH-RH agonista. Podání IA bez OFS je u premenopauzálních žen kontraindikováno. U nemocných léčených OFS mají být monitorovány hladiny estradiolu, v případě nedostatečné suprese by měly být použity alternativní strategie (oophorektomie nebo samotný TX). Optimální délka OFS není známa, ačkoliv v recentních studiích byla standardem doba 5 let, obvyklá doba je 2–5 let. V případě, že je OFS indikována, měl by být použit goserelin 3,6 mg sc. 1× za 28 dní nebo je možno použít triptorelin v dávce 3 mg 1× za 28 dní (v této indikaci není hrazen). Je nutno mít na paměti, že u části pacientek LH-RH analoga nejsou účinná (ve studii SOFT mělo během prvního roku léčby 17 % pacientek trvale vyšší hodnoty estradiolu, než byl definovaný limit). Při terapii LH-RH analogy i při terapii s TX je vhodná pravidelná monitorace kostní denzity a krevního tlaku. Současné podávání inhibitorů CYP2D6 a TX není vhodné. U pacientek s germinální mutací *BRCA1/2* lze v indikovaných případech (pacientky s reziduálním postižením po neoadjuvantní terapii s CPS + EG score ≥ 3 nebo pacientky s postižením ≥ 4 lymfatických uzlin po primárním operačním výkonu) zařadit adjuvantní léčbu **olaparibem** na dobu jednoho roku (studie OlympiA). V indikovaných případech lze u vysoce rizikových pacientek (pacientky s postižením ≥ 4 lymfatických uzlin nebo pacientky s postižením 1–3 lymfatických uzlin a G3 tumorem a/ nebo tumorem > 5 cm) podat kombinaci HT a abemaciklibu na dobu 2 let (studie MonarchE). U pacientek s germinální mutací *BRCA1/2*, které splňují kritéria pro podání olaparibu i abemaciklibu, lze zvážit podání obou preparátů sekvenčně (adjuvantní podání olaparibu v kombinaci s HT, následně abemaciklib). Pro tento postup není stanovena úhrada. Indikace adjuvantní HT uvádí přehledně **Tab. 7**, možná schémata HT jsou zobrazena na **Obr. 3**.

Obr. 3: Adjuvantní hormonální terapie premenopauzálních pacientek



Tab. 7: Adjuvantní terapie HR pozitivního a HER2 negativního onemocnění

Stádium	Ovariální suprese	Typ a trvání hormonální terapie	Chemoterapie Premenopauzální	Chemoterapie Postmenopauzální	Adjuvantní terapie olaparibem – germinální BRCA1/2 mutace	Adjuvantní terapie abemaciclibem
Stádium I T1abN0	Bez OS	IA nebo TX (5 let)	Ne	Ne		
T1cN0	Zvážit OS a TX nebo IA u pacientek s vyšším rizikem, léčených adjuvantní CHT, mladších 40 let, nádory vysokého gradu nebo středního rizika dle genomického testování	IA nebo TX (5 let)	Zvážit vynechání CHT u nádorů s příznivým biologickým chováním ¹ , zvláště pokud není indikována OS Ano u nádorů s méně příznivým biologickým chováním ²	Ne u tumorů s příznivým biologickým chováním ¹ Ano u tumorů s méně příznivým biologickým chováním ²		
Stádium II N0	OS a IA/TX (u vyššího rizika, pacientky vyžadující CHT (větší T, věk pod 40 let, G3, střední riziko dle genomického testování (např. RS 16-25)	Zvážit prodlouženou adjuvantní terapii, zvláště u pacientek po iniciační 5leté terapii TX	Zvážit u nádorů s příznivým biologickým chováním ¹ , zvláště pokud není indikována OS Ano u nádorů s méně příznivým biologickým chováním ²	Ne u tumorů s příznivým biologickým chováním ¹ Ano u tumorů s méně příznivým biologickým chováním ²	Po neoadjuvantní terapii non pCR a CPS+EG score ≥ 3	≥ 4 postižených LU nebo 1–3 LU plus G3 tumor nebo tumor větší než 5 cm
N+	OS a IA/TX	Prodloužená adjuvantní terapie	Zvážit u nádorů s příznivým biologickým chováním ¹ Ano u nádorů s méně příznivým biologickým chováním ²	Ne u tumorů s příznivým biologickým chováním ¹ Ano u tumorů s méně příznivým biologickým chováním ²		
Stádium III	OS a IA/TX	Prodloužená terapie	Ano	Ano	Po neoadjuvantní terapii non pCR a CPS+EG score ≥ 3 nebo po primárním operačním výkonu ≥ 4 postižených LU	≥ 4 postižených LU nebo 1–3 LU plus G3 tumor nebo tumor > 5 cm

1. Tumory příznivého biologického chování – nízké riziko dle výsledku genomického testování (např. RS ≤ 25 u N+ nebo 16–25 u N0) nebo nízké riziko dle 70gene signature), vysoká pozitivita ER a nízký nebo střední grade a/nebo nižší vstupní hodnota Ki-67 nebo pokles hodnoty Ki-67 po podání neoadjuvantní hormonální terapie

3. Méně příznivé biologické chování – vyšší riziko dle genomického testování (např. RS >25 nebo vysoké riziko dle 70gene signature) nízká exprese ER, střední nebo vysoký grade a/nebo vysoká vstupní hodnota Ki-67 nebo absence poklesu hodnoty Ki-67 po podání neoadjuvantní hormonální terapie

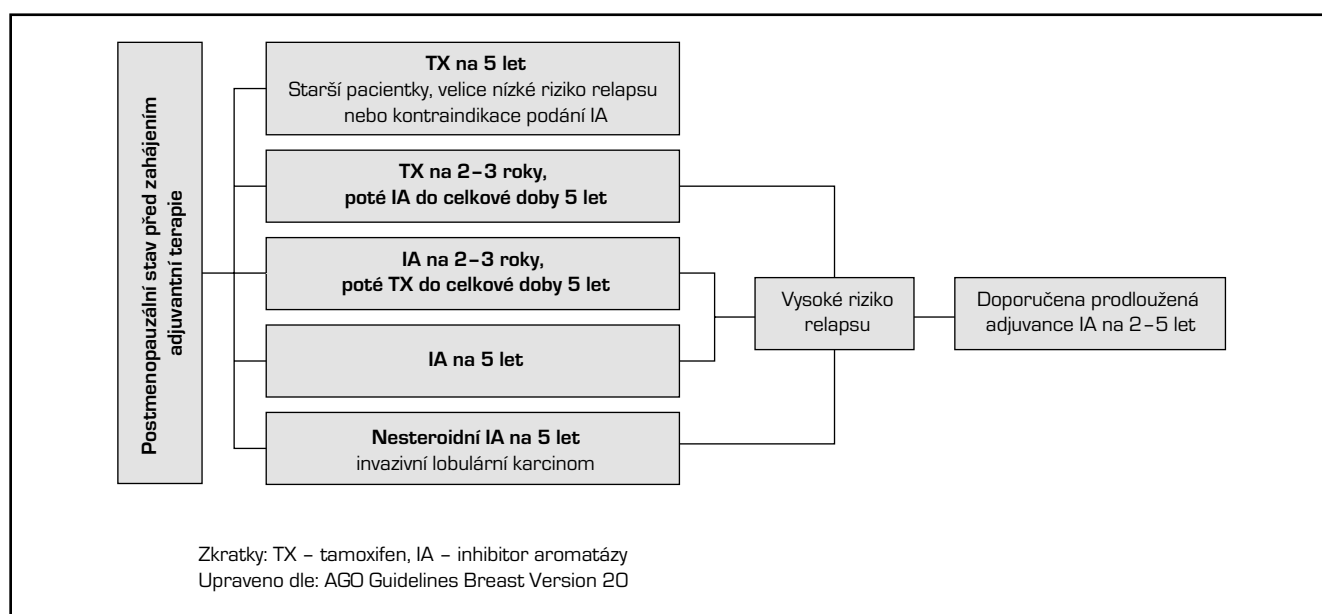
Zkratky: OS – ovariální suprese, IA – inhibitor aromatázy, TX – tamoxifen, ER – estrogenový receptor Upraveno dle: St Gallen 2021, Burstein et al. Annals of Oncol 2021;32:1216-1235

Postmenopauzální pacientky

Definice menopauzy dle NCCN 2022: předchozí bilaterální ovariectomie, věk ≥ 60 let, věk < 60 let a amenorea ≥ 12 měsíců za předpokladu, že není podávána CHT, TX nebo OFS a hladiny estradiolu a FSH jsou postmenopauzální. U žen mladších 60 let, léčených TX, pokud je estradiol a FSH v postmenopauzálním rozmezí. IA ve srovnání s TX přináší pacientkám asi 4% absolutní benefit v parametru DFS (pro upfront podání, switch po 2–3 letech léčby TX a prodlouženou léčbu po 5 letech TX), OS benefit je nesignifikantní (1–2 %). Podání IA déle než 5 let má význam pouze pro selektovanou skupinu nemocných s vyšším rizikem pozdního relapsu (velké tumory, pozitivní uzliny). Optimální trvání a režim HT není dosud znám. Léčbu doporučujeme podle individuálního rizika relapsu, komorbidit, profilu nežádoucích účinků a přání pacientky. Pacientky léčené TX nemají současně užívat inhibitory enzymu CYP2D6. V případě léčby IA má být monitorována kostní denzita (DEXA), zajištěn dostatečný přívod vápníku a vitamínu D. V případě použití IA u pacientek, které byly před CHT premenopauzální, je doporučována pravidelná monitorace hladin estradiolu a FSH, hlavně u pacientek mladších 45 let. Obdobně jako u premenopauzálních pacientek, tak i u postmenopauzálních, vysoce rizikových pacientek, lze v případě splnění indikačních kritérií podat do kombinace s IA abemaciclib, u pacientek s *BRCA1/2* mutací lze zvážit podání **olaparibu**. Indikace a možné režimy adjuvantní HT uvádí v přehledu **Tab. 7** a **Obr. 4**.

Adjuvantní bisfosfonáty: postmenopauzální pacientky středního a vysokého rizika (kyselina zoledronová 4 mg iv. 1× za 6 měsíců po dobu 3–5 let nebo klodronát 1200 mg denně perorálně 2–3 roky).

Obr. 4: Adjuvantní hormonální terapie postmenopauzálních pacientek



12.3 Stadium IV – metastatické onemocnění

Obecná doporučení léčby metastatického onemocnění

V případě prvního relapsu onemocnění zvažovat provedení biopsie z metastatické léze k ověření subtypu karcinomu prsu (stanovení ER, PR, HER2 statusu, Ki67) a vyšetření prediktivních markerů – *gBRCA* mutace, somatická mutace *PI3CA*, *ESR1* mutace, exprese PD-L1.

Systémová terapie metastatického onemocnění je léčebným standardem, ale v určitých případech (oligometastatické onemocnění, ovlivnění symptomů) může být doplněna lokoregionální terapií (chirurgické metody, RT, RFA...).

V případě smíšené léčebné odpovědi je vhodné vzít v úvahu heterogenitu nádorového onemocnění a zvážit provedení rebiopsie (histologické vyšetření, individuálně provedení NGS).

U metastatického onemocnění je možné použít již dříve účinného léčebný režim (rechallenge).

Provedení NGS zvažovat v případě, že výsledek vyšetření může ovlivnit další léčebný postup. Vyšetření je indikováno multidisciplinárním týmem v KOC (MTB – Molecular tumor board).

Oligometastatické onemocnění

U nemocných s de novo metastatickým onemocněním (stádium IV v době diagnózy) operace prsu nezlepšuje celkové přežití (OS). Oligometastatické onemocnění (1, maximálně 2 MTS léze) má být léčeno multimodálně. V závěru léčby má být použita další, definitivní léčba v místě metastatického onemocnění (operace, radioterapie). Je doporučeno histologické ověření takové léze biopsií. V případě 3 a více metastatických ložisek má být onemocnění léčeno podle standardů pro pokročilé onemocnění, se zařazením lokální léčby dle symptomů.

12.3.1 Léky ovlivňující metabolismus kosti (BMA – bone modifying agents)

- bisfosfonáty (klodronát, ibandronát, zoledronát, pamidronát),
- monoklonální protilátka denosumab.

Indikovány při zjištění osteolytických, osteoblastických nebo smíšených metastáz do osového skeletu (dg. dle radiologických metod – RTG, CT, MRI).

Všechny pacientky by měly mít vyšetřenu dutinu ústní a případné dentální zákroky by měly být provedeny před zahájením terapie BMA.

Z důvodu zvyšující se incidence osteonekrózy čelisti při dlouhodobém podávání některých bisfosfonátů je u těchto nutno zvážit benefit terapie trvající déle než 2 roky. Dle nových dat lze bisfosfonát již iniciálně podávat 1× za 3 měsíce. Denosumab je podáván 1× za 4–6 týdnů (data bezpečnosti na dobu 5 let).

12.3.2 Terapie metastatického HR+/HER2 negativního karcinomu prsu:

Definice hormonální rezistence:

Primární hormonální rezistence: k progresi onemocnění dojde v prvních 2 letech podávání adjuvantní HT nebo do 6 měsíců podání první linie HT u metastatického onemocnění.

Sekundární (získaná) hormonální rezistence: k progresi onemocnění dojde po více jak 2 letech podávání adjuvantní HT nebo do 12 měsíců od ukončení adjuvantní HT nebo za více jak 6 měsíců od zahájení úvodní HT pro metastatický karcinom prsu.

Premenopauzální pacientky jsou léčeny stejně jako postmenopauzální pacientky. Je nutné provést OFS nebo ablaci. Možné metody ablace (suprese): chirurgická bilaterální adnexektomie, podání LH-RH analog, radiační kastrace.

Výběr úvodní linie u lumenálního MBC je závislý na typu a délce adjuvantní HT, DFI, rozsahu postižení, biologickému věku pacientky, PS, potřebě rychlé kontroly nemoci, preferencím pacientky, na sociálně-ekonomických a psychologických faktorech, na spolupráci pacientky.

První linie léčby:

Kombinace HT a inhibitoru CDK 4/6 je standardní léčebnou modalitou. Použit lze kombinaci IA + inhibitoru CDK 4/6, popř. fulvestrant + inhibitor CDK 4/6 – volba kombinace dle parametrů viz výše. Z inhibitorů CDK 4/6 lze volit abemaciclib, palbociclib nebo ribociclib.

Lze také podat pouze HT samotnou – IA, TX nebo fulvestrant (hrazen pouze u pacientek nepředlčených HT a bez viscerálních MTS) a to u skupiny pacientek se závažnými komorbiditami nebo při špatném PS, při non-compliance pacientky. U pacientek s viscerální krizí je lékem volby paliativní CHT, v případě hrozící viscerální krize lze však volit kombinaci IA + ribociclibu (studie RIGHT Choice).

Druhá linie léčby:

Po selhání kombinace HT+ inhibitor CDK 4/6 – vhodné stanovit *BRCA* status, popř. *PIK3CA* a *ESR1* mutační stav.

Optimální sekvence 2. a dalších linií není jednoznačně známá, záleží na výběru předchozí HT v neo/adjuvanci, kombinaci v 1. linii, trvání efektu předchozí HT, rozsahu onemocnění, preferencích pacientky.

Léčebné možnosti jsou:

- fulvestran + CDK4/6i (pokud nebyl podán v rámci I. linie),
- exemestan + everolimus,
- v případě *PIK3CA* mutace kombinace **alpelisib + fulvestrant**,

- v případě *BRCA1/2* mutace PARP inhibitor – olaparib (úhrada pouze pro pacientky nevhodné k další HT a nepředléčené CHT pro metastatické onemocnění) nebo **talazoparib**,
- v případě *ESR1* mutace **elacestrant**
- monoterapie – fulvestrant, TX,
- CHT – preferována u pacientek s hrozícím orgánovým selháním.

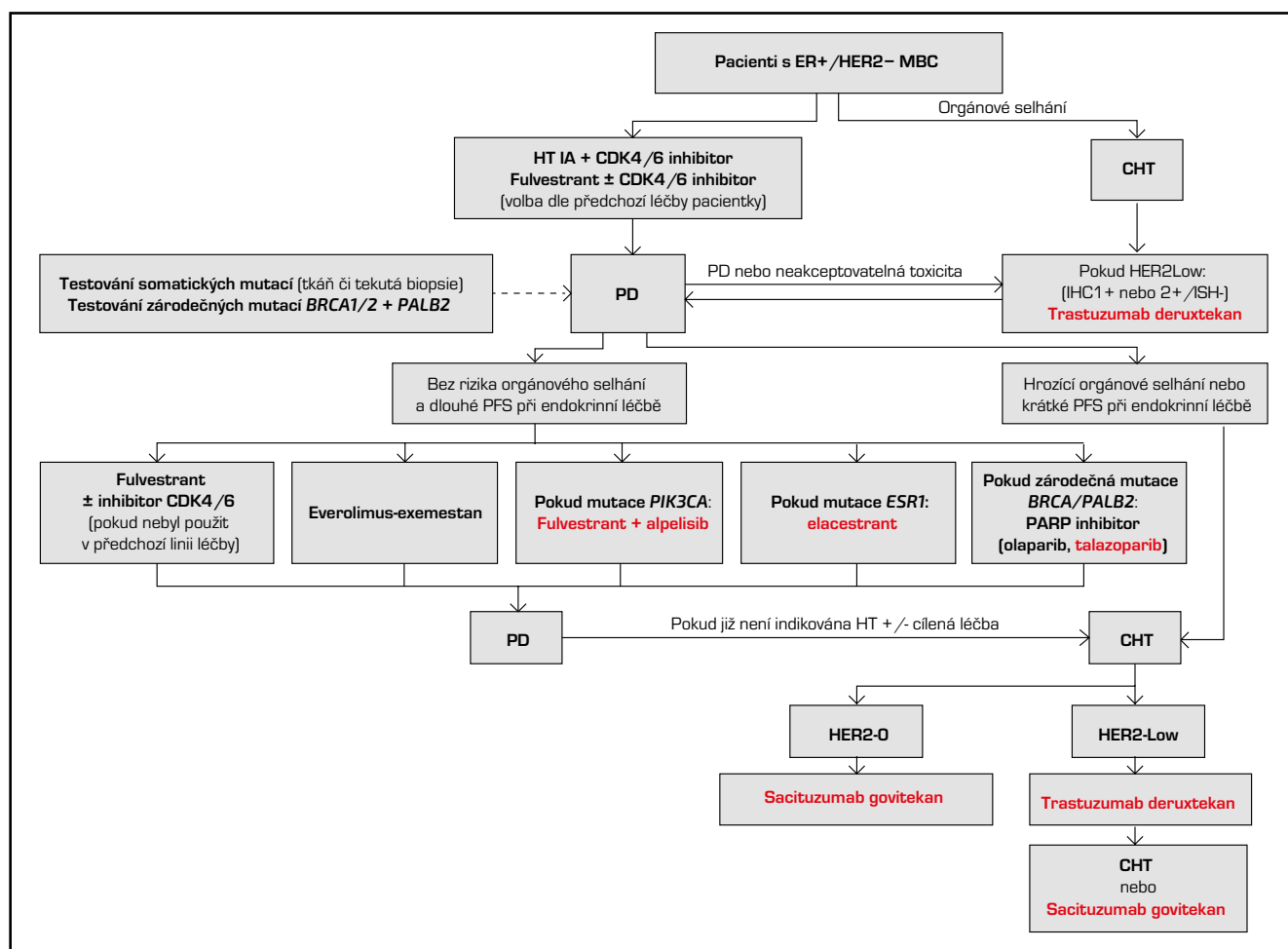
Třetí a další linie léčby:

U pacientek s hormonálně sensitivním onemocněním je vhodné pokračovat v HT lékem, který doposud nebyl použit. U nádorů hormonálně rezistentních je preferována CHT – v monoterapii, preference kombinované CHT pouze při výrazných klinických symptomech a hrozícímu orgánovému selhání. Z cytostatik lze volit antracyklin, taxan, kapecitabin, eribulin, vinorelbin, gemcitabin – sekvence jednotlivých cytostatik dle NÚL, předléčení, PS, compliance, preference pacientky. U pacientek s již limitovanými léčebnými možnostmi lze provést NGS vyšetření, ideálně z aktuálně provedené biopsie. Cílem je detekovat genovou alteraci, kterou lze léčebně ovlivnit. Terapii lze podat na základě doporučení MTB (molekulárního tumor boardu), úhradu je nutno následně řešit přes paragraf 16.

U pacientek s HR+/HER2 low karcinomem (IHC 1+ nebo 2+ bez amplifikace *HER2* genu dle ISH/FISH) je možné podání **trastuzumabu deruxtekanu** u pacientek předléčených minimálně jedním režimem CHT pro metastatické onemocnění, nebo u kterých došlo k recidivě onemocnění během adjuvantní CHT nebo do 6 měsíců od jejího ukončení. V této indikaci není stanovena úhrada.

U pacientek HR+/HER2 0 dle IHC, které v rámci předchozí léčby podstoupily HT a alespoň dvě další systémové terapie pro pokročilé onemocnění, je možná terapie **sacituzumabem govitecanem**. Pro tuto indikaci není stanovena úhrada. Léčebná strategie HR+/HER2 negativního metastatického karcinomu prsu je zobrazena na **Obr. 5**.

Obr. 5: Léčebná strategie HR+/HER2-metastatického karcinomu prsu



Zkratky: IA – inhibitor aromatázy, CDK4/6 – cyklin-dependentní kináza 4 a 6, CHT – chemoterapie, ER – estrogenový receptor, HT – hormonální terapie, HER2 – receptor pro lidský epidermální růstový faktor 2, MBC – metastatický karcinom prsu, PALB2 – partner and localiser of BRCA2,

12.3.3 Terapie metastatického HER2 pozitivního karcinomu prsu

Všechny pacientky s HER2 pozitivním metastatickým karcinomem prsu by měly být léčeny anti-HER2 léčbou. Výjimkou jsou pouze ty pacientky, u kterých je anti-HER2 léčba kontraindikována. Po selhání první linie anti-HER2 léčby by měla být pacientce nabídnuta další linie anti-HER2 léčby (kontinuální anti-HER2 blokáda je zásadní k dosažení dlouhodobé kontroly onemocnění). U pacientek s diseminovaným HER2 pozitivním karcinomem prsu, které dosáhly CR, není jednoznačně stanovena optimální délka trvání anti-HER2 léčby po dosažení CR. Léčba je dlouhodobá, s přihlédnutím k benefitu a možným komplikacím.

První linie léčby

Nejefektivnější léčbou v 1. linii je kombinace taxánu a duální anti-HER2 terapie (trastuzumab + pertuzumab). Pokud má pacientka kontraindikaci k taxánům, lze použít vinorelbin nebo **kapecitabin** (pro kombinaci s kapecitabinem není úhrada). Po ukončení alespoň 6 cyklů konkomitantní léčby s CHT by měly být pacientky léčené udržovací léčbou trastuzumab + pertuzumab až do progresivního onemocnění. U pacientek s HR+ přidat HT, u premenopauzálních pacientek v kombinaci s OFS. U pacientek s relapsem onemocnění v průběhu neo-/adjuvantní terapie nebo s relapsem do 6 měsíců od ukončení adjuvantní terapie (trastuzumab, duální anti-HER2 terapie, T-DM1) je nejefektivnějším preparátem 1. linie léčby trastuzumab deruxtekan (T-DXd). U pacientek s kontraindikací k CHT lze použít samotný trastuzumab, u pacientek s pozitivitou HR lze podat kombinaci trastuzumab + HT. Samotná HT není rutinně doporučena, pouze u pacientek s kontraindikací k anti HER2 léčbě.

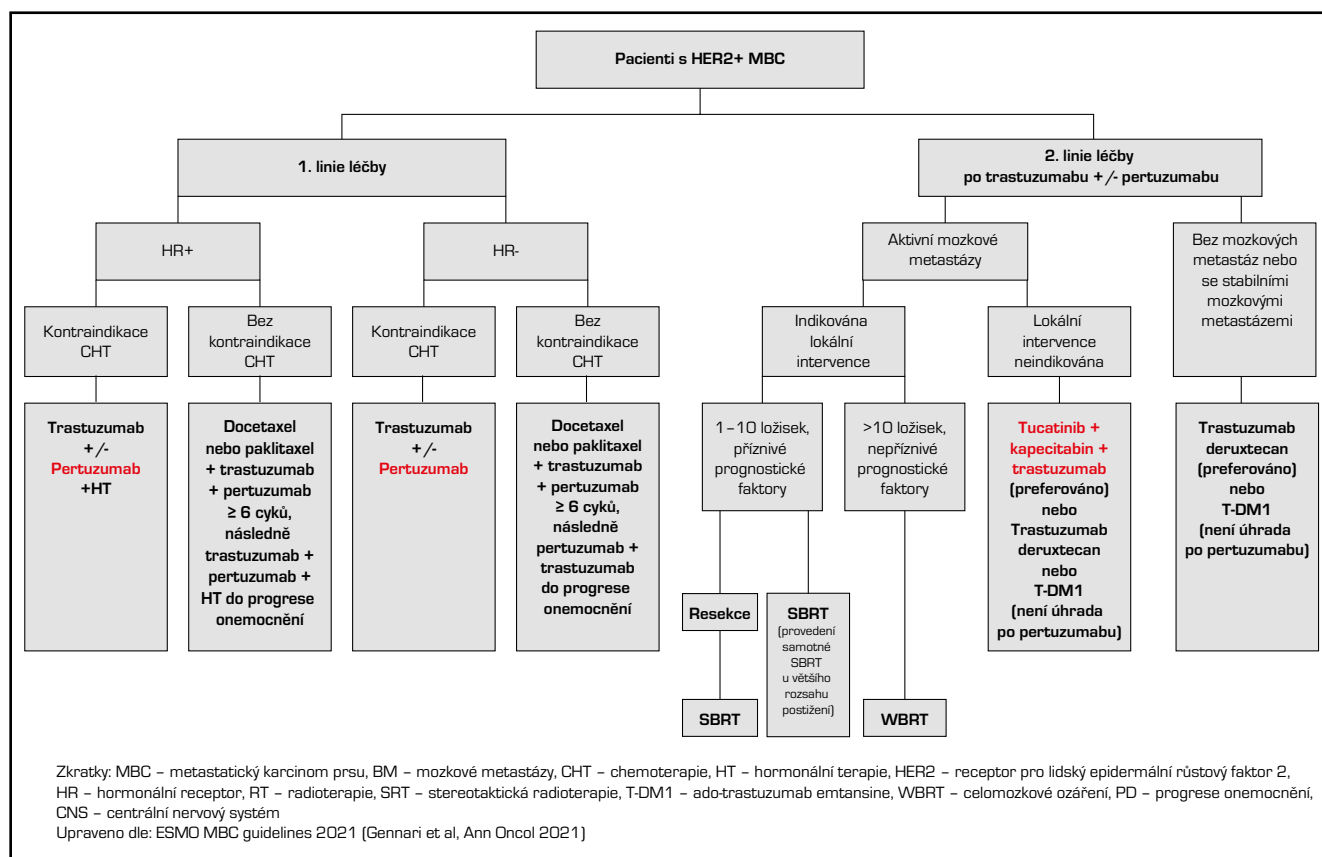
Druhá linie léčby

Nejefektivnějším preparátem v rámci 2. linie po progresivním onemocnění na kombinaci taxán + trastuzumab/pertuzumab je T-DXd (DESTINY-Breast03). Pokud byly pacientky léčeny v rámci 1. linie T-DXd, lze jim ve 2. linii nabídnout kombinaci **trastuzumab + kapecitabin + tukatinib**, hlavně u pacientek s aktivním mozgovým postižením (v této indikaci není stanovena úhrada).

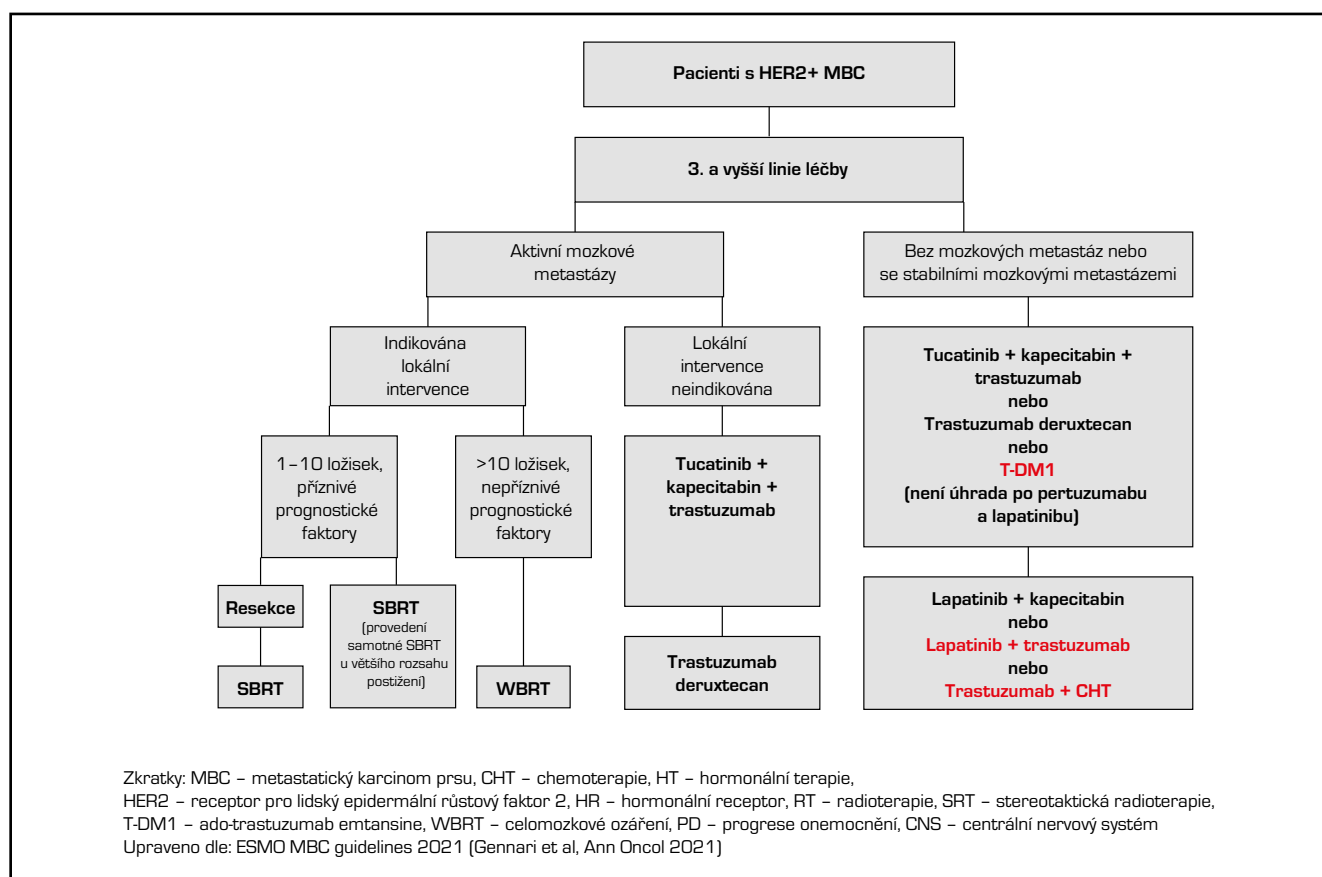
Třetí a další linie léčby

Volba terapie ve třetí a vyšších liniích léčby vždy závisí na léčbě v liniích předchozích, celkovém stavu pacientky i toxicitě předchozí léčby. Lze volit (dle předchozí léčby a přítomnosti aktivních mozkových metastáz) mezi léčbou kombinací tucatinib-kapecitabin-trastuzumab, trastuzumab deruxtekanem, **T-DM1** (nemá úhradu po pertuzumabu a lapatinibu), případně pak lapatinib v kombinaci s kapecitabinem, **lapatinibem** v kombinaci s trastuzumabem (není úhrada) či kombinací **trastuzumabu** s CHT. Léčebná strategie metastatického HER2 pozitivního karcinomu prsu je zobrazena na **Obr. 6** a **Obr. 7**.

Obr. 6: Léčebná strategie HER2+ metastatického karcinomu prsu, první a druhá linie léčby



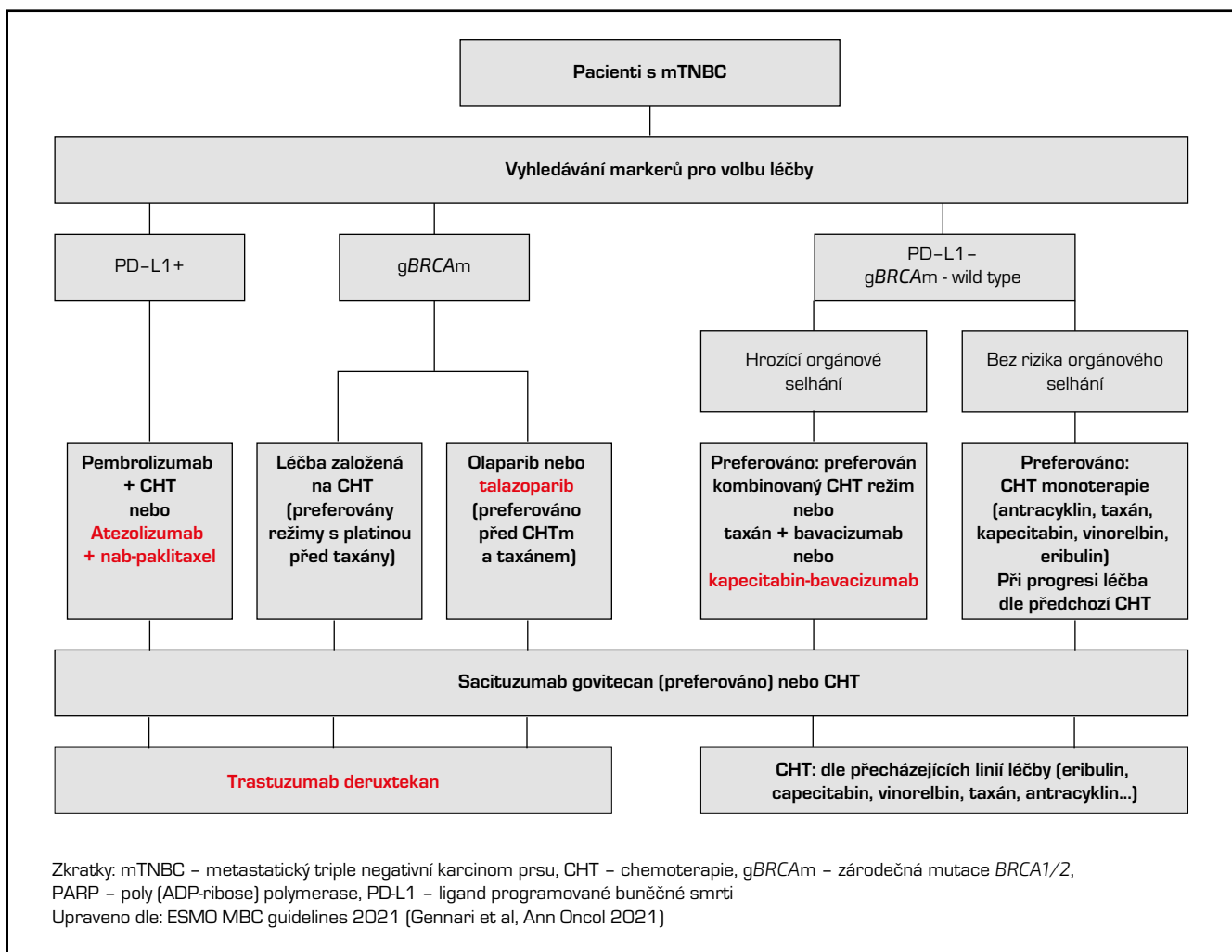
Obr. 7: Léčebná strategie HER2+ metastatického karcinomu prsu, třetí a vyšší linie léčby



12.3.4 Terapie metastatického triple negativního karcinomu prsu

Terapie metastatického TNBC je dlouhodobě založena na CHT, nově je však vhodné zvažovat optimální léčebnou strategii na základě výsledku vyšetření prediktivních markerů. U pacientek s pozitivitou PD-L1 je indikováno podání kombinace imunoterapie (**atezolizumab** nebo pembrolizumab) a CHT, přičemž musí být splněna indikační kritéria pro pozitivitu PD-L1 (pro atezolizumab ≥ 1 % dle Ventana SP142, nebo CPS ≥ 10 pro pembrolizumab). Pacientky se zárodečnou mutací BRCA1 nebo BRCA2 jsou vhodné k léčbě PARP inhibitory za podmínky, že byly léčeny CHT s antracykliny a taxany v rámci neoadjuvantní nebo adjuvantní terapie, pokud tato terapie není kontraindikována a nebyly léčeny CHT pro metastatické onemocnění. Pokud je u této skupiny volena CHT, je vhodné zvážit podání platinového derivátu. U pacientek PD-L1 negativních s absencí zárodečné mutace *BRCA1* nebo *BRCA2* je léčba založena na CHT. U pacientek v dobrém klinickém stavu, s rychle progredujícím onemocněním a hrozícím orgánovým selháním lze volit kombinovaný chemoterapeutický režim s cílem dosažení co nejrychlejší léčebné odpovědi. U ostatních pacientek je vhodná léčba monoterapií. Konkrétní chemoterapeutický režim je volen dle klinického stavu pacientky, předchozí léčby a její efektivity. Při progresi onemocnění je preferováno podání sacituzumabu govitecanu v rámci II. linie léčby. Při progresi onemocnění po II. linii léčby lze při dobrém klinickém stavu pacientky a léčebné odpovědi na předcházející linii pokračovat další linií paliativní CHT. U pacientek s HER2 low karcinomem prsu (HER2 1+ nebo 2+ dle IHC bez amplifikace *HER2* genu dle ISH), které podstoupily CHT v režimu pro metastazující karcinom, nebo u nichž došlo k recidivě onemocnění během adjuvantní CHT nebo do 6 měsíců od jejího ukončení, lze zvážit podání **trastuzumabu deruxtekanu**. Pro tuto indikaci není stanovena úhrada. Obecné doporučení pro léčbu metastatického triple negativního karcinomu prsu je zobrazeno na **Obr. 8**. Přehled režimů, které lze použít v rámci léčby metastatického karcinomu prsu, je uveden v **Tab. 8**.

Obr. 8: Léčebná strategie metastatického triple negativního karcinomu



Tab. 8: Chemoterapeutické režimy pro metastatické onemocnění**Režimy pro HER2 pozitivní metastatické onemocnění:**

Pozn. Trastuzumab lze podávat v s.c. nebo i.v. formě. Při s.c. podání je fixní dávka 600 mg à 3 týdny, při i.v. podání je saturační dávka 8 mg/m² a následně 6 mg/m² (à 3 týdny) nebo 4 mg/m² a následně 2 mg/m² (weekly režim)

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
trastuzumab/NVLB				
vinorelbin trastuzumab	25	i. v. krátká infuze i. v. nebo s.c.	1., 8	à 3 týdny
vinorelbin trastuzumab	60	p.o. i.v. nebo s.c.	1., 8.	à 3 týdny
T-DM1 (Kadcyla)	3,6 mg/kg	i.v. infuze na 90 minut, další lze podat již 30 min.	1.	à 3 týdny
trastuzumab/paklitaxel				
paklitaxel trastuzumab	80–90	i.v. infuze 60 minut i.v. nebo s.c.	1.	à 1 týden
trastuzumab/docetaxel				
docetaxel	75–100	i.v. inf. 1 hod.	1.	à 3 týdny
pertuzumab/trastuzumab/docetaxel				
trastuzumab		i.v. nebo s.c.	1.	
pertuzumab	první dávka 840 mg	i.v. infuze 60 minut	1.	
	další dávky 420 mg	i.v. infuze 30 minut		
*docetaxel	první dávky 75	i.v. infuze 60 minut	1.	à 3 týdny
<i>*Při dobré toleranci podat docetaxel v dalším cyklu v dávce 100 mg/m².</i>				
docetaxel + fixní kombinace trastuzumab + pertuzumab (Phesgo)				
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny
trastuzumab + pertuzumab (Phesgo)				
první dávka	600/1200	s. c.	1.	
další dávky	600/600	s. c.	1.	à 3 týdny
pertuzumab/trastuzumab/paklitaxel				
trastuzumab		i.v. nebo s.c.	1.	
pertuzumab	první dávka 840 mg	i.v. infuze 60 minut	1.	
	další dávky 420 mg	i.v. infuze 30 minut		
paklitaxel	80mg	i. v. infuze 60 min.	1., 8., 15.	à 3 týdny
<i>Premedikace: 8 mg dexametazonu i.v. první 2 podání, potom redukce na 4 mg i.v. v případě, že se neobjeví hypersenzitivní reakce.</i>				
trastuzumab/IA				
trastuzumab		i.v. nebo s.c.		
trastuzumab/kapecitabin				
trastuzumab		i.v. nebo s.c.		
kapecitabin	2000–2500		1.–14.	à 3 týdny

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
lapatinib/kapecitabin				
lapatinib	1250 mg/den	p.o. 5 tbl.		denně
kapecitabin	2000	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	à 3 týdny
lapatinib/letrozol				
lapatinib	1500 mg/den	p.o. 6 tbl.		denně
letrozol	2,5 mg/den	p.o. tbl.		denně
trastuzumab deruxtecan (Enhertu)				
trastuzumab deruxtecan	5,4 mg/kg	i.v.		à 3 týdny
tucatinib (Tukysa) + trastuzumab + kapecitabin				
tucatinib	300 mg	2× denně p.o.		kontinuálně
trastuzumab ve standardním dávkování		iv. nebo s.c.		à 3 týdny
kapecitabin	1000 mg/m ²	2× denně p.o.	1.–14.	à 3 týdny
Režimy pro HER2 negativní onemocnění – monoterapie:				
	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
paklitaxel				
paklitaxel	175	i.v. 3 hod. infuze	1.	à 3 týdny
<i>Premedikace: dexametazon 20 mg i.v., ranitidin 50 mg i. v, prothazin 50 mg i. m. 30 minut před podáním paklitaxelu.</i>				
paklitaxel				
paklitaxel	80–90	i.v. hodinová infuze	1.	à 1 týden, celkem 6–8×, následuje 2 týdny pauza
<i>Premedikace: 8 mg dexametazonu i.v. první 2 podání, potom redukce na 4 mg i.v. v případě, že se neobjeví hypersenzitivní reakce.</i>				
docetaxel				
docetaxel	100	i.v. 1 hod. infuze	1.	à 3 týdny
<i>Premedikace: dexametazon 8 mg p.o. à 12 hodin, celkem 6 dávek, začít večer před podáním docetaxelu.</i>				
docetaxel				
docetaxel	35–40	i.v. 30 min. infuze	1.	à 1 týden, celkem 6–8 podání, potom 2 týdny pauza
<i>Premedikace: dexametazon 8 mg p.o. večer a ráno před aplikací CHT a večer po aplikaci CHT.</i>				
gemcitabin				
gemcitabin	800–1200	i.v.	1., 8., 15.	à 4 týdny
NVLB – monoterapie				
vinorelbin	25	i.v. krátká infuze	1.	à 1 týden
nebo				
vinorelbin	30	i.v. krátká infuze	1., 8.	à 3 týdny
nebo				
vinorelbin	60	p.o.		à týdně
<i>3 podání, pak v případě normálního krevního obrazu 80 mg/m² týdně.</i>				
kapecitabin monoterapie				
kapecitabin	2000–2500	p.o. ve 2denních dávkách	1.–14.	à 3 týdny

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Eribulin monoterapie				
eribulin	1,23	i.v. bolus (2–5 min.)	1., 8.	à 3 týdny
Abraxan				
paklitaxel vázaný na albumin	260	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
CBDCA monoterapie				
CBDCA	AUC 4–6	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
<i>Preference u pacientek s TNBC</i>				
DDP monoterapie				
cisplatina	50–75	i. v. infuze	1.	à 3 týdny
<i>Preference u pacientek s TNBC</i>				
nepegylovaný liposomální doxorubicin				
doxorubicin (Myocet)	60–75	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
AT (docetaxel)				
doxorubicin	50	i.v.	1.	
docetaxel	75	i.v. hodinová infuze	1.	à 3 týdny
<i>Jako první podat doxorubicin, premedikace: setrony, kortikoidy jako u docetaxelu.</i>				
AT (paklitaxel)				
doxorubicin	50	i.v.	1.	
paklitaxel	125–200	i.v. 3 hodinová infuze	1.	à 3 týdny
<i>Premedikace: dexametazon 20 mg i.v., ranitidin 50 mg i.v., prothazin 50 mg i. m., 30 minut před podáním paklitaxelu, setrony.</i>				
NVLB/docetaxel				
vinorelbin	20	i.v. krátká infuze	1., 15.	
docetaxel	60	i.v. hodinová infuze	1.	à 3 týdny
<i>Premedikace: jako u docetaxelu, event. den 15 vinorelbine 60 mg/m² p.o.</i>				
NVLB/epirubicin				
vinorelbin	25	i.v. krátká infuze	1., 8.	
epirubicin	90	i.v.	1.	à 3 týdny
<i>Event. vinorelbin 60 mg/m² p.o.</i>				
NVLB/ADM				
vinorelbin	25	i.v. krátká infuze	1., 8.	
doxorubicin	50	i.v.	1.	à 3 týdny
GT/paklitaxel				
gemcitabin	1250	i.v. infuze	1., 8.	
paklitaxel	175	i.v. infuze 3 hod.	1.	à 3 týdny
XENA				
kapecitabin	2000	p.o. ve 2denních dávkách	1.–14.	
vinorelbin	60	p.o.	1., 8.	à 3 týdny
XENA				
kapecitabin	2000	p.o. ve 2denních dávkách	1.–14.	
vinorelbin	60	p.o.	týdně	à 3 týdny
kapecitabin/docetaxel				
kapecitabin	2000–2500	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	
docetaxel	60–75	i.v. infuze	1.	à 3 týdny

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
GD				
gemcitabin	800	i.v. infuze	1., 8., 15.	
docetaxel	35	i.v. infuze	týdně	à 4 týdny
GD				
gemcitabin	1000	i.v. infuze	1., 8.	
docetaxel	75	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
EC				
epirubicin	75	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny
gemcitabin/vinorelbin				
gemcitabin	1000	i.v. infuze	1., 8.	
vinorelbin	25	i.v. infuze	1., 8.	à 3 týdny
NPLD/CFA				
nepegylovaný liposomální				
doxorubicin	60–75	i.v. infuze	1.	
cyklofosfamid	600	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
CBDCA/gemcitabin				
CBDCA	AUC 2	i.v.	1., 8.	
gemcitabin	1000	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
cDDP/gemcitabin				
cisplatina	30	i.v.	1., 8.	
gemcitabin	750	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
cDDP/gemcitabin				
cisplatina	25	i.v.	1., 8., 15	
gemcitabin	1000	i.v.	1., 8., 15	à 4 týdny
cDDP/vinorelbin				
cisplatina	75	i.v.	1.	
vinorelbin	25	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
bevacizumab/paklitaxel				
bevacizumab	10 mg/kg	i.v. infuze	1., 15	
paklitaxel	90	i.v. infuze	1., 8., 15	à 4 týdny
<i>První infuze bevacizumabu se podává 90 minut, při dobré snášenlivosti druhá infuze 60 minut a další 30 minut.</i>				
Metronomicky CFA + MTX (pro indolentní onemocnění)				
cyklofosfamid	50 mg tbl.	p.o.	denně	
metotrexát	2,5 mg tbl.	p.o.	2× denně 2 dny v týdnu (pondělí, úterý nebo pondělí, čtvrtek)	bez přestávky
Metronomicky orální vinorelbin				
vinorelbin	40–50 mg total dose	p.o.	1., 3., 5.	bez přestávky
Metronomicky kapecitabin + cyklofosfamid				
kapecitabin	500 mg	p.o.	2–3× denně	
cyklofosfamid	50 mg	p.o.	1× denně	bez přestávky
<i>Pozn.: je možno podávat v metronomickém režimu i u pacientek, které jsou předlžčeny kapecitabinem ve standardním dávkování.</i>				

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Everolimus + exemestan				
everolimus	10	p.o.		denně
+				
exemestan	25	p.o.		denně
Palbociklib + hormonoterapie				
Palbociklib	125 mg	p.o.	1.–21.	à 4 týdny
<i>Je možno kombinovat s IA nebo fulvestrantem (viz doporučení výše)</i>				
Ribociklib + hormonoterapie				
Ribociklib	600 mg	p.o.	1.–21.	à 4 týdny
<i>Kombinace s IA nebo fulvestrantem (viz doporučení výše)</i>				
Abemaciklib + hormonoterapie				
Abemaciklib	150 mg	p.o.	2× denně kontinuálně	
<i>Kombinace s IA nebo fulvestrantem (viz doporučení výše)</i>				
Alpelisib + fulvestrant (pouze PI3CA mutace)				
Alpelisib	300 mg	p.o.	1× denně kontinuálně	
Fulvestrant	500 mg	i.m.	1	à 28 dnů (první cyklus D1, 15)
Elacestrant				
Elacestrant	345 mg	p.o.	1×denně kontinuálně	
Olaparib				
Olaparib	300 mg	p.o.	2× denně kontinuálně	
Talazoparib				
Talazoparib	1 mg	p.o.	1× denně kontinuálně	
Atezolizumab/nab-paklitaxel				
Atezolizumab	840 mg	i.v.	1., 15.	à 4 týdnů
Nab-paklitaxel	100	i.v.	1.,8.,15.	à 4 týdny
Sacituzumab govitecan (Trodelvy)				
Sacituzumab govitecan	10 mg/kg	i.v.	1., 8.	à 21 dnů
Pembrolizumab + CHT				
pembrolizumab	200 mg t.d.	i.v.	1.	à 21 dnů
nab-paklitaxel	100	i.v.	1., 8., 15	à 28 dnů <i>nebo</i>
paklitaxel	90	i.v.	1., 8., 15	à 28 dnů <i>nebo</i>
gemcitabin	1000	i.v.	1., 8.	à 21 dnů <i>plus</i>
karboplatina	AUC2	i.v.	1., 8.	à 21 dnů

12.4. Terapie karcinomu prsu u mužů

Terapie je analogií léčby karcinomu prsu u žen. Každý pacient by měl být indikován ke genetickému testování.

Časný karcinom prsu u mužů

U časného karcinomu prsu je terapie stejně jako u žen indikována na základě fenotypu nádoru. Adjuvantní CHT je indikována stejně jako u ženského karcinomu prsu. Adjuvantní HER2 blokáda je indikována stejně jako u ženského karcinomu prsu. V adjuvantní HT je preferován TX. Délka standardně na 5 let. U pacientů, kteří dobře HT tolerují a mají vysoké riziko relapsu onemocnění lze pokračovat v podávání TX do celkové doby 10 let. Možno je zvolit i IA, ale ten by měl být vždy podáván současně s LH-RH analogy. U mužů by neměly být podávány bisfosfonáty v adjuvantní indikaci redukce relapsu onemocnění.

Metastatický karcinom prsu u mužů

U HR+/HER2 – nádorů je indikována HT +/- s podáním inhibitoru CDK4/6. Lze podat palbociklib a ribociklib, pro tyto preparáty jsou k dispozici data, pro ribociklib není stanovena úhrada, palbociklib je hrazen u mužů s mBC v dávce 125 mg a 100 mg. Dále je možno podat TX, fulvestrant a IA s LH-RH analogy v sekvencích stejně jako u ženského karcinomu prsu. Cílená terapie podle HR, HER2 statutu, PDL-1 statutu, mutace v PIK3CA a mutace v BRCA1/2 by měla mít stejné indikace a kombinace stejně jako je tomu u ženského karcinomu prsu: Potřeba je vždy ale kontrola, zda je úhrada i pro muže s nádorem prsu, většinou tomu tak není.

12.5 Doporučení pro follow-up pacientek po léčbě pro karcinom prsu stádia I-III

Klinické vyšetření jednou za 3–4 měsíce během prvních 2 let (každých 6 měsíců u pacientek s nízkým rizikem relapsu nebo DCIS), každých 6–8 měsíců 3.–5. rok (interval dle rizika relapsu). Bilaterální MG jednou za rok, s doplněním UZ nebo MRI dle potřeby. Provedení UZ zvážit hlavně u pacientek s lobulárním karcinomem prsu. U asymptomatických pacientek nejsou další vyšetření (biochemie, nádorové markery, RTG plic, UZ jater, CT, PET/CT) doporučena. Pravidelné vyšetření kostní denzity u pacientek léčených IA nebo OFS. Vhodné pacientky nabádat ke zdravému životnímu stylu (pravidelné cvičení, kontrola váhy). HRT by u pacientek po terapii pro karcinom prsu neměla být indikována. U pacientek po bilat. mastektomii (s/bez rekonstrukce) není pravidlené vyšetřování pomocí zobrazovacích metod indikováno.

Literatura:

1. Gennari, A., André, F., Barrios, C. H., Cortes, J., De Azambuja, E., DeMichele, A., ... & Harbeck, N. (2021). ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of oncology*, 32(12), 1475-1495.
2. Balic, M., Thomssen, C., Gnant, M., & Harbeck, N. (2023). St. Gallen/Vienna 2023: Optimization of Treatment for Patients with Primary Breast Cancer—A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care*, 18(3), 213-222.
3. Gradishar, W. J., Moran, M. S., Abraham, J., Abramson, V., Aft, R., Agnese, D., ... & Kumar, R. (2023). NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2023: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 21(6), 594-608.
4. Allison, K. H., Hammond, M. E. H., Dowsett, M., McKernin, S. E., Carey, L. A., Fitzgibbons, P. L., ... & Wolff, A. C. (2020). Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update.
5. Wolff, A. C., Hammond, M. E. H., Allison, K. H., Harvey, B. E., Mangu, P. B., Bartlett, J. M., ... & Dowsett, M. (2018). Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 142(11), 1364-1382.
6. NCCN Guidelines Breast Cancer, ver. 1.2024, https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf