

1 Epidemiologie:

Vedle ZN kůže představuje tato skupina nejčastější malignitu u žen ve vyspělých zemích světa. Věkově specifická incidence postupně výrazně narůstá (od věkové skupiny 30letých až do skupiny 70letých).

Zhoubné nádory prsu – Incidence a mortalita v České republice (2018)

ZN prsu	ŽENY		
		abs.	na 100 000
C50	incidence	7873	145.9
	mortalita	1778	32,95

2 Etiologie:

2.1 silné

- expozice v ionizujícím záření
- nezhooubné onemocnění prsu (hyperplazie s atypiami)
- věk prvního těhotenství (riziko stoupá s věkem prvního těhotenství)
- rasa (bělošky jsou postiženy častěji než afroameričanky, nejmenší riziko mají hispanky a asiátky)
- rodinná anamnéza (výskyt karcinomu prsu v rodině u prvostupňových pokrevních příbuzných)
- karcinom prsu v osobní anamnéze
- časný nástup menarche (před 12. rokem života)
- pozdní nástup menopauzy (po 50. roce života)

2.2 slabé

- • antikoncepce (hlavně u žen, které jí začaly užívat před 20. rokem života)
- • hormonální substituční léčba (hlavně kombinovaná substituce estrogen + progesteron)
- • alkohol
- • zvýšený příjem kalorií ve výživě
- • nedostatek fyzické aktivity

3 Histologie:

Primární karcinomy prsu – zestručněná histologická klasifikace podle WHO 4. vydání, 2012

I. Karcinomy in situ		ICDO-M
1. Lobulární	Lobulární karcinom in situ	8520/2
	Pleiomorní lobulární karcinom in situ	8519/2
2. Duktální	Duktální karcinom in situ (všechny morfolologické varianty)	8500/2
3. Papilární	Intraduktální papilární karcinom	8503/2
	Opouzdřený papilární karcinom	8504/2
	Solidně papilární karcinom in-situ	8509/2

II. Invazivní karcinomy		
1. Nespeciálního typu	Invazivní karcinom nespeciálního typu (NST)	8500/3
2. Speciálního typu	Invazivní lobulární karcinom (všechny morfologické varianty)	8520/3
	Tubulární karcinom	8211/3
	Kribriformní karcinom	8201/3
	Mucinózní karcinom	8480/3
	Medulární karcinom	8510/3
	Atypický medulární karcinom	8513/3
	Invazivní mikropapilární karcinom	8507/3
3. Metaplastické	Vřetenobuněčný karcinom	8032/3
	Low grade adenoskvamózní karcinom	8570/3
	Spinocelulární karcinom	8070/3
	Karcinomy s mezenchymální metaplazií (více typů)	
4. Papilární	Invazivní papilární karcinom	8503/3
	Opouzdřený papilární karcinom s invazí	8504/3
	Invazivní solidně-papilární karcinom	8509/3
5. S neuroendokrinními rysy	Neuroendokrinní tumor dobře diferencovaný	8246/3
	Neuroendokrinní karcinom	8041/3
	Karcinom s neuroendokrinní diferenciací	8574/3
6. Epiteliálně-myoepiteliální	Myoepiteliální karcinom	8982/3
	Adenoidně cystický karcinom	8200/3
7. Vzácné typy	Sekreční karcinom	8502/3
	Karcinom secernující lipidy	8314/3
	Karcinom bohatý na glykogen	8315/3
	Další (více typů..)	

Prognostické a prediktivní faktory

Pacient	Věk
Charakteristika nádoru	Velikost nádoru Histologický typ Stav axilárních uzlin Standardizovaný patologický grade Peritumorální vaskulární invaze
Biomarkery	Stav hormonálních receptorů HER 2 Proliferace – Ki67

4 Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko-léčebný plán (ošetřující lékař či lékař s kompetencí)**5 Stanovení diagnózy - vyšetřovací metody:**

Vyšetřovací metody

Vyšetření	kategorie T, N	kategorie M
Obligátní	klinické vyšetření mamografie ultrazvuk	rentgen plic ultrazvuk jater
Fakultativní	magnetická resonance CT pozitronová emisní tomografie	magnetická resonance CT pozitronová emisní tomografie scintigrafie skeletu

6 Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin:**Dělení nádorů podle profilu genové exprese**Na základě vyšetření DNA microarray bylo **charakterizováno 5 základních podtypů karcinomu prsu:**

- ER pozitivní/HER2 negativní (**Luminální A**)
- ER pozitivní/HER2 pozitivní (**Luminální B**)
- HER-2 pozitivní/ER negativní
- ER negativní/HER 2 negativní/EGFR pozitivní a/nebo cytokeratin 5/6 pozitivní (**Basal like – typická** je vysoká proliferace, vysoký grade a špatná prognóza)
- ER negativní/HER2 negativní/ EGFR negativní/ cytokeratin 5/6 negativní (**Normal like**)

Tyto podtypy lze pro klinické účely aproximovat pomocí zastupujících parametrů

Luminální A: ER a PR pozitivní ($\geq 20\%$), Her-2 negativní, nízké Ki67***Luminální B Her-2 negativní:** ER pozitivní, Her-2 negativní a nejméně jeden z následujících: vysoké Ki67, PR negativní nebo nízké ($<20\%$)**Luminální B Her-2 pozitivní:** ER pozitivní, Her-2 pozitivní, jakékoliv Ki67; jakékoliv PR**Her-2 (neluminální):** ER i PR negativní, Her-2 pozitivní**Triple negativní:** ER i PR negativní, Her-2 negativní

* práh Ki67 musí být určen vyšetřující laboratoří

Nádorové markery

CEA, CA 15-3

Tabulka 1. Rizikové skupiny pacientek s nádorem prsu podle závěrů konference v St. Gallen 2007.

Prognostický faktor	Nízké riziko	Střední riziko		Vysoké riziko	
N	N0 a všechna následující kritéria	N0 a aspoň jedno z následujících kritérií	N1-3 a všechna následující kritéria	N1-3 a všechna následující kritéria	$N \geq 4$
pT	$pT \leq 2$ cm	$pT > 2$ cm	—	—	—
Grade	G1	G2-3	—	—	—

ER, PR	ER+ a/ anebo PR+	ER- a PR-	ER+ a /anebo PR+	ER- a PR-	—
HER2	HER2 -	HER2+	HER2 -	HER2+	—
Věk	≥35 let	věk<35 let	—	—	—

Zkratky: ER- estrogenový receptor, PR - progesteronový receptor, HER2- receptor pro lidský epidermální růstový faktor 2

Tabulka 2. Obecná doporučení pro systémovou léčbu časného karcinomu prsu (podle závěrů St. Gallen 2021)

Subtyp	Léčba	Komentář
Luminální A	Ve většině případů pouze adjuvantní HT	CH zvážit pouze v případě velkého rozsahu postižení (≥ 4 pozitivní LU, T3 a větší rozsah postižení v prsu)
Luminální B HER2 negativní	Většinou CHT následovaná HT	Zvážit provedení multigenového testování v indikovaných případech
Luminální B HER2 pozitivní	CHT + anti-HER2 terapie, následně HT	V případě kontraindikace CHT lze zvážit HT + anti-HER2 terapii, avšak absence dat pro tento postup
Neluminální HER2 pozitivní	CHT + anti-HER2 terapie	
Triple negativní	CHT	Medulární a adenoidně cystický karcinom N0 může být pouze sledován

Zkratky: HER2 – human epidermal growth factor receptor 2, CH – chemoterapie, HT – hormonální terapie, LU – lymfatická uzlina

7 Léčba dle klinického stadia:

7.1 KARCINOM PRSU IN SITU

7.1.1 Duktální carcinoma in situ (DCIS)

Léčba DCIS spočívá v chirurgickém odstranění léze s případnou adjuvantní radioterapií nebo hormonální léčbou.

V ojedinělých případech lze u žen s vysokým operačním rizikem zvolit konzervativní postup – pouhé sledování nebo hormonální léčbu.

7.1.1.1 Chirurgická léčba

- Cílem je kompletní odstranění léze. Dle rozsahu a umístění patologického procesu v prsu připadá v úvahu parciální nebo totální mastektomie, rozhodování mezi těmito výkony probíhá individuálně, na základě velikosti a umístění léze a domluvy chirurga s pacientkou. V případě možnosti preferujeme zachovné výkony (parciální mastektomii). Není rozdíl v dlouhodobém přežívání mezi pacientkami po provedené parciální mastektomii s dostatečným resekčním okrajem a následnou RT, nebo po totální mastektomii.
- Nehmatné léze je nutné před parciální mastektomií lokalizovat některou z používaných lokalizačních metod (USG, stereotaxe). Rozsah parciální mastektomie u lézí prezentujících se jako areál mikrokalcifikací je vhodné ověřit peroperační radiografií resekátu.
- Názory na minimální šíři volného resekčního okraje stanoveného histopatologickým vyšetřením operačního resekátu po parciální mastektomii nejsou jednotné. Okraje 2 mm a více jsou považovány za dostatečné, okraje menší než 2 mm jsou považovány za těsné. Dosahuje-li nádor do resekčního okraje, označuje se okraj jako pozitivní. V případě pozitivního okraje je doporučena reoperace – reresekce nebo totální mastektomie. Reoperace při těsném okraji je zvažována individuálně, preferováno je však dosažení volných okrajů alespoň 2 mm. V ojedinělých případech, s přihlédnutím k technickým okolnostem a celkovému klinickému kontextu, může být reoperace vynechána i při pozitivním okraji.

- Totální mastektomii lze indikovat i v případech, kdy resekční okraj po parciální mastektomii je negativní, ale Van Nuys prognostický index (viz níže) dosahuje hodnot 10 – 12.
- Zárok na regionálních lymfatických uzlinách – biopsie sentinelové uzliny (SNB) – je zvažován individuálně na základě odhadu rizika záchytu invaze při histologickém vyšetření operačního resekátu a na základě technických možností případného doplnění SNB v druhé době. Zpravidla jej indikujeme při operaci v rozsahu totální mastektomie. Primární disekce axily není u DCIS indikována; pouze v případě histologického průkazu nádorového postižení axilárních uzlin.

7.1.1.2 Adjuvantní radioterapie

Provedení radioterapie u DCIS po parciálním výkonu s negativními okraji snižuje míru recidivy ipsilaterálního nádoru prsu asi o 50–70 %, nemá však dopad na celkové přežívání. Přibližně polovina recidiv je invazivní a polovina jsou DCIS. Lokální riziko recidivy určuje řada faktorů: hmatný tumor, velikost, vyšší grade, těsné nebo pozitivní okraje a věk pod 50 let. Po totální mastektomii není adjuvantní radioterapie indikována.

Indikace adjuvantní radioterapie po parciální mastektomii se posuzuje podle prognostických faktorů v souladu s modifikovaným Van Nuys prognostickým indexem:

Modifikovaný Van Nuys prognostický index: VNPI + věk

Skóre	1	2	3
Věk	> 60 let	40–60 let	<40 let
Velikost v mm	≤ 15	16 – 40	> 40
Okraje v mm	≥ 10	1 – 9	<1
Grading, nekrózy	G1-2, bez nekroz	G1 – 2, nekrózy	G3

Nízké riziko (skóre 4, 5, 6) – adjuvantní radioterapie není indikována. Nebyl zjištěn žádný signifikantní rozdíl v lokální kontrole mezi pacientkami léčenými radioterapií nebo bez ní (12letá LC> 90 – 95 % v obou skupinách).

Střední riziko (skóre 7, 8, 9) – je indikována adjuvantní radioterapie na oblast prsu. Přidání radioterapie vede k 12–15% redukci recidiv 12 let po léčbě.

Vysoké riziko (skóre 10, 11, 12) – vzhledem k vysokému riziku recidivy (> 40 % v pěti letech) je indikována mastektomie.

Ozáření celého prsu (WBRT, whole breast radiation therapy)

Oblast celé mammy ozařujeme hypofrakcionačním režimem 40 – 42,5 Gy v 15–16 frakcích, ve vybraných případech lze použít dávku 46–50 Gy v 23–25 frakcích.

Cílené ozáření lůžka tumoru (boost)

V návaznosti na WBRT lze v indikovaných případech doplnit dávku do oblasti lůžka tumoru (boost). Fotonovými svazky či pomocí elektronů ozařujeme v dávce 10–16 Gy v 4–8 frakcích.

- jednoznačná indikace: věk ≤ 50 let nebo G 3 tumor nebo pozitivní/ těsný okraj (<2 mm),
- možno vynechat při splnění všech těchto podmínek: věk > 50 let, grade 1 nebo 2, čistý DCIS zjištěný ze screeningu, velikost ≤ 2.5 cm, široké okraje resekce ≥ 3 mm,
- v ostatních případech rozhodujeme individuálně.

Částečné ozáření prsu (APBI, accelerated partial breast irradiation)

Vybrané pacientky s DCIS nízkého rizika (věk > 50 let, čistý duktální karcinom in situ, zjištěný mamograficky při screeningu, gradu 1 nebo 2, velikosti ≤ 2,5 cm s minimálním okrajem ≥ 3 mm) mohou být indikovány k cílenému ozáření lůžka tumoru. Možné techniky a dávkování jsou probrány dále v textu protokolu.

7.1.1.3 Adjuvantní hormonální léčba

Adjuvantní hormonální léčba tamoxifenem na 5 let se zvažuje individuálně na základě posouzení provedeného chirurgického výkonu (parciální versus totální mastektomie), exprese steroidních receptorů nádorovými buňkami, rizika recidivy onemocnění (VNPI) a možných nežádoucích účinků hormonální léčby.

Podání tamoxifenu na 5 let lze zvážit i z důvodu redukce rizika druhostranného karcinomu prsu.

7.1.2 Lobulární carcinoma in situ (LCIS)

LCIS není považován za přímý prekursor invazivního karcinomu, ale za ukazatel zvýšeného rizika vzniku invazivního karcinomu v obou prsních žlázách. Výjimkou je tzv. pleiomorfni varianta LCIS, která může být přímým prekurzorem malignity. Incidence multicentricity u obou je vysoká. (až 90%), častější (oproti DCIS) je i postižení druhostranného prsu.

Léčebné možnosti LCIS:

- LCIS jako dominující nález v punkční biopsii ložiskové léze: Preferuje se diagnostická exstirpace / parciální mastektomie ložiska, zejména kvůli vysokému riziku přehodnocení na DCIS nebo invazivní karcinom při definitivním histopatologickém vyšetření. Další postup se řídí výsledkem definitivního histopatologického vyšetření. Zasaňování LCIS do resekčního okraje nepředstavuje indikaci k reresekci.
 - LCIS neložiskového charakteru, nebo LCIS jako hlavní histopatologický nález ověřený diagnostickou exstirpací: v úvahu připadají 3 strategie, jejich volba je individuální na základě domluvy lékaře s pacientkou.
1. „Watch and wait“ – tj. intenzivní sledování (mamografie každoročně).
 2. Chemoprevence – tj. podání tamoxifenu (jiné léky nejsou v ČR schválené k prevenci) ke snížení incidence následného invazivního karcinomu.
 3. Chirurgická prevence – tj. bilaterální mastektomie (klasická, kůži šetřící, nebo subkutánní).
 4. Chirurgický zákrok na regionálních uzlinách není indikován.
 - LCIS jako vedlejší nález po operaci pro duktální karcinom in situ nebo invazivní karcinom: léčebný postup se řídí závažnějším nálezem, přítomnost LCIS jej zpravidla neovlivňuje.
 - LCIS v resekčním okraji není indikací k reresekci, výjimku představuje již zmíněná pleiomorfni varianta LCIS, u níž preferujeme kompletní chirurgické odstranění. V případě preferencí pacientky je možné na základě přítomnosti LCIS indikovat bilaterální profylaktickou mastektomii.

7.2 INVAZIVNÍ KARCINOM

7.2.1 STADIUM I (T1 N0 M0), II (T0-3 N1 M0) IIIA (T0-3 N1-2 M0)

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. 3**.

Adjuvantní léčba by měla být podána do 3-6 týdnů od provedení operačního výkonu.

Hormonální léčba by měla být použita u všech patientek s karcinomem prsu lumnálního typu.

Indikace podání chemoterapie u lumnálních B HER2 negativních karcinomů je individuální, vychází z rozsahu onemocnění, biologického chování onemocnění a rizika relapsu. V indikovaných případech lze použít genomické testy k upřesnění prognózy onemocnění a predikci benefitu adjuvantní chemoterapie.

Pacientky s HER2 pozitivním karcinomem by měly být léčeny kombinací chemoterapie a anti-HER2 terapie.

Pacientky s TNBC by měly být léčeny chemoterapií.

Gravidní patientky

Léčba gravidních patientek a patientek v laktaci je značně specifická, náleží do onkologických center se zkušeností s touto problematikou.

Prezervace ovariální funkce

Onkologická léčba může mít dopad na fertilitu, s pacientkou by před léčbou měla být tato problematika konzultována. Pacientkám zvažujícím těhotenství po ukončení onkologické léčby lze nabídnout prezervaci embryí nebo oocytů, za spolupráce s IVF centrem. Podávání LH-RH analog v průběhu systémové terapie snižuje riziko ovariálního selhání.

Geriatrické pacientky

U starších pacientek, pokud je to možné, podávat plné dávky chemoterapie.

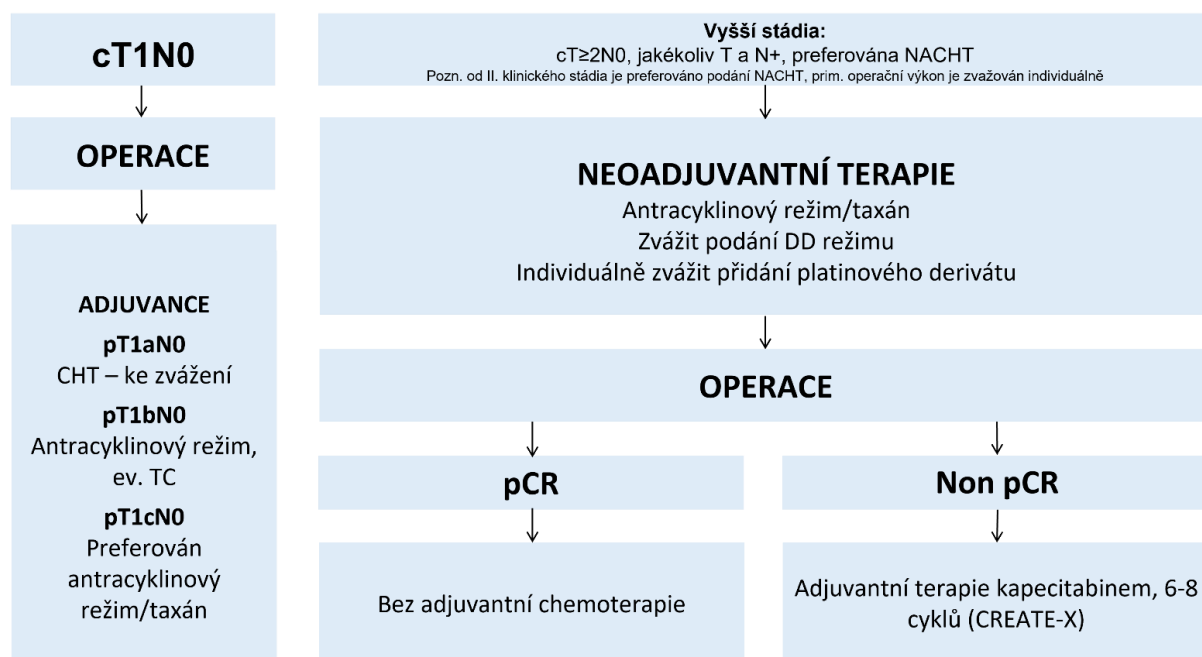
Doporučení léčebných postupů v rámci (neo)adjuvantní terapie u jednotlivých podtypů je shrnuto v **Tab. 3 a Tab. 4** a na **Obr. 1 a Obr. 2**.

Tab. 3: 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 v prsu)
Luminální B HER2 negativní	Ve většině případů CHT následovaná HT	Zvážit provedení multigenového testování v indikovaných případech
Luminální B HER2 pozitivní	CHT + anti-HER2 terapie	V případě kontraindikace CHT lze zvážit HT + anti-HER2 terapii, avšak absence dat pro tento postup
Neluminální HER2 pozitivní	CHT + anti-HER2 terapie	
Triple negativní	CHT	

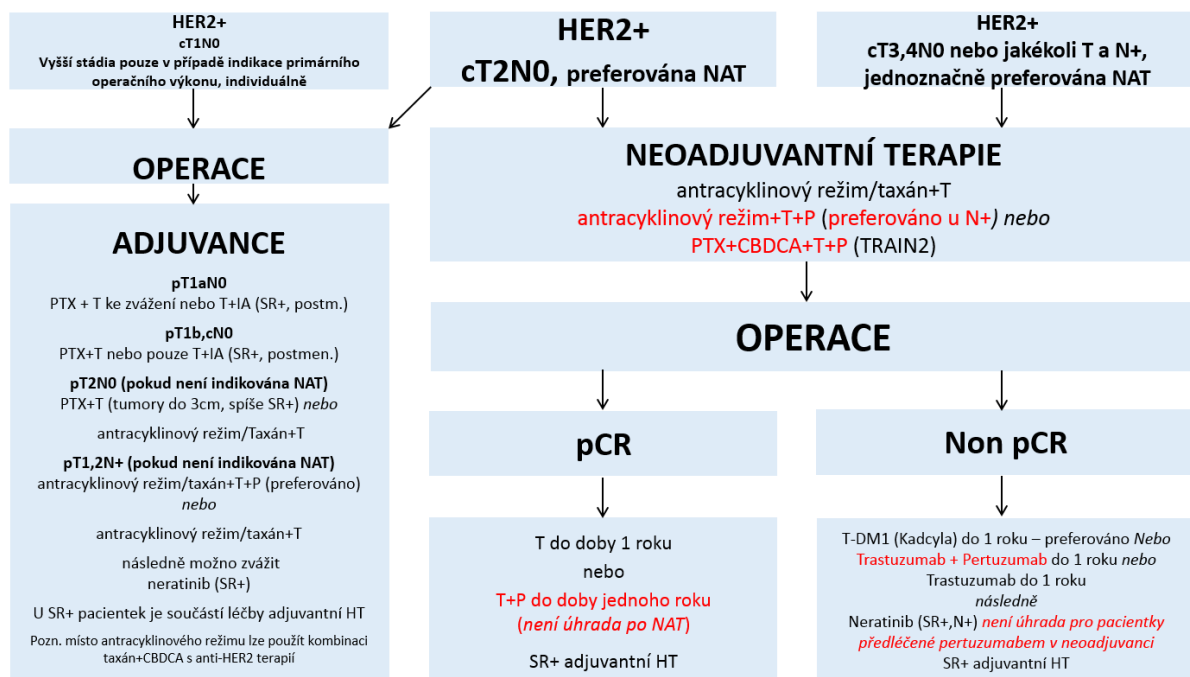
Zkratky: HER2 – human epidermal growth factor receptor 2, CH – chemoterapie, HT – hormonální terapie, LU – lymfatická uzlina

Obr. 1: Terapie triple negativního karcinomu prsu



Zkratky: TNBC – triple negativní karcinom prsu, TC – docetaxel+cyklofosfamid, DD – dávkově denzní, pCR – patologická kompletní remise, CH – chemoterapie, NACHT – neoadjuvantní chemoterapie

Obr. 2: Terapie HER2 pozitivního karcinomu prsu



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

Tab. 4: Adjuvantní terapie SR pozitivního a HER2 negativního onemocnění

Stádium	Ovariální suprese	Typ a trvání hormonální terapie	Chemoterapie	
			Premenopauzální	Postmenopauzální
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 chemoterapií, mladších 40 let, nádory vysokého gradu nebo středního rizika dle genomického testování	IA nebo TX (5 let)	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
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
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

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 70-gene 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

2. Méně příznivé biologické chování – vyšší riziko dle genomického testování (např. RS > 25 nebo vysoké riziko dle 70-gene 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

Před zahájením jakékoli léčby jednoznačně preferujeme stanovení histopatologické diagnózy prostřednictvím punkční biopsie. První volbou je biopsie tru-cut, ve speciálních případech mamotomie. Je-li punkční biopsie nevýtežná, může být opakována. K diagnostice kožních lézí používáme probaturní kožní excizní biopsii. Stanovení histopatologické diagnózy karcinomu až prostřednictvím diagnostické exstirpace intramamární léze má být zcela výjimečné, a to zejména při selhání standardního diagnostického procesu.

Preparát musí být vyšetřen na **ER/PR, grading, HER-2, proliferační aktivitu (práh musí být určen vyšetřující laboratoří) a musí být určena přítomnost nebo nepřítomnost peritumorální vaskulární invaze**

ER/PR: stanovení imunohistochemicky .

- Grading se vyšetřuje dle Elstona – Elise (třístupňový)
- Her-2/neu se vyšetřuje imunohistochemicky, semikvantitativně pro použití Her-2/neu jako prognostického faktoru. Práh positivity je 3+. V případě positivity 2+ je nutné vyšetření ISH metodou.

7.2.1.1 Chirurgický zákrok

- Chirurgický zákrok představuje zásadní součást multimodální léčby a měl by být indikován u všech pacientek s časným karcinomem prsu.
- Hlavním cílem chirurgického zákroku je odstranit všechny detekovatelné známky onemocnění a poskytnout biologický materiál pro histopatologické stanovení prognostických a prediktivních faktorů.
- Chirurgický zákrok sestává z výkonu na prsu a výkonu na spádových mízních uzlinách. Zpravidla probíhají oba výkony v jedné době, v některých případech však mohou probíhat odděleně.
- U starších pacientek s komorbiditami, prognosticky příznivým primárním nádorem a absencí známek metastatického postižení regionálních uzlin lze vynechat zákrok na spádových mízních uzlinách.
- U pacientek se závažnými komorbiditami neumožňujícími celkovou anestezii preferujeme resekci primárního nádoru v místní anestezii, je-li tento postup z technického hlediska schůdný.

7.2.1.1.1 Časování chirurgického zákroku

Chirurgickým zákrokem zpravidla léčbu zahajujeme. V úvahu připadá načasování chirurgického zákroku až po předchozí neoadjuvantní léčbě. Podání neoadjuvantní léčby se zvažuje individuálně, zejména u nádorů s předpokladem pozitivní léčebné odpovědi (podle fenotypu) a to:

- pokud by případná regrese nádoru zlepšila podmínky pro chirurgický výkon, nebo
- pokud by bylo možné přepokládat z neoadjuvantní léčby jiný zřejmý benefit pro pacientku

7.2.1.1.2 Výkony na prsu

Parciální mastektomie (záchovný, konzervativní výkon) – volíme ji tehdy, pokud velikost a umístění nádorového ložiska (ložisek) a stav pacientky dávají předpoklad pro:

- a. odstranění nádoru (nádorů) s volným resekčním okrajem a
 - b. dosažení přijatelného kosmetického výsledku a
 - c. možnost podání adjuvantní radioterapie.
- Nehmatné léze je nutné před parciální mastektomií lokalizovat některou z používaných lokalizačních metod. Rozsah parciální mastektomie je možné ověřit peroperační radiografií resekátu.
 - Okraje poresekční dutiny zpravidla značíme titanovými klipy pro usnadnění cílení pozdější radioterapie.
 - Operační resekát je nutno jednoznačně stranově označit pro cílené posouzení resekčních okrajů patologem.

- V případě pozitivního resekčního okraje (pro invazivní karcinom nebo DCIS) zpravidla indikujeme re-resekcii nebo doplnění totální mastektomie. Výjimkou může být postižení ventrálního či dorzálního resekčního okraje, kdy je indikace k reresekci zvažována individuálně.

Totální mastektomie – volíme ji tehdy, pokud není splněna některá z výše uvedených podmínek pro parciální mastektomii, nebo pacientka preferuje odstranění celého prsu jako alternativu. Totální mastektomie je rovněž výkonem volby u mužských pacientů.

Totální mastektomií rozumíme makroskopicky kompletní odstranění prsní žlázy. Existují různé modifikace tohoto výkonu, které se odlišují vedením řezu a rozsahem resekovaného kožního krytu:

- Klasická totální mastektomie – příčné nebo mírně šikmé vedení kožních řezů, snaha o dosažení hladké jizvy bez kožních duplikatur. Základní postup u pacientek, které neplánují rekonstrukci prsu.
- Kůži šetřící mastektomie – v porovnání s klasickou totální mastektomií je resekováno méně kožního krytu, je však odstraněn areolo-mamilární komplex. Konkrétní vedení řezu je individuální. Postup preferujeme u pacientek plánujících rekonstrukci prsu.
- Subkutánní mastektomie – je zachován veškerý kožní kryt včetně areolo-mamilárního komplexu. Tento výkon se typicky využívá při profylaktické mastektomii. Může být zvažován i v terapeutické indikaci, pokud nepředpokládáme nádorové postižení retromamilárních mlékovodů, resp. pokud jej vyloučíme cíleným histopatologickým vyšetřením. Tento postup můžeme v terapeutické indikaci zvažovat především u menších nádorů vzdálených více než 2 cm od mamily, naopak není doporučen u rozsáhlejších lézí s podílem DCIS. Nezbytné je vzít v úvahu i technická hlediska a rizikové faktory stran možných pooperačních komplikací (postup není vhodný především u žen s většími prsy, u kuřáček a u pacientek s komorbiditami či horším stavem měkkých tkání).
- Typ mastektomie a vedení řezů nelze posuzovat schematicky. Je stanoven individuálně operujícím chirurgem, po zvážení všech klinických i technických okolností a rozhovoru s informovanou pacientkou.

Kontralaterální profylaktická mastektomie – na základě žádosti pacientky může být současně s terapeutickou mastektomií realizována i druhostranná profylaktická mastektomie, ať již s rekonstrukcí prsu nebo bez ní. Tento postup připadá v úvahu zejména u pacientek s prokázanou dědičnou predispozicí (především mutace v genech *BRCA1*, *BRCA2* a dalších). Může být ale individuálně zvažován i bez průkazu genetické predispozice, např. na podkladě onkologicky pozitivní rodinné anamnézy, špatné vyšetřitelnosti prsu zobrazovacími metodami nebo z důvodu výrazné kancerofobie pacientky. Nezbytným předpokladem realizace tohoto výkonu je nejen jednoznačná preference pacientky, ale i přesvědčení operujícího chirurga že výkon není zatížen neúměrným rizikem pooperačních či pooperačních komplikací.

7.2.1.1.3 Výkony na spádových mizních uzlinách

Biopsie sentinelové uzliny (SNB) – výkon první volby, pokud předoperační diagnostika neposkytl zřejmý průkaz metastatického postižení regionálních uzlin.

- Za jedinou absolutní kontraindikaci biopsie sentinelové uzliny považujeme v současné době pouze inflamatorní karcinom (cT4d). U něj je vždy indikována disekce axily
- Za sentinelovou uzlinu považujeme při operaci každou uzlinu, která vykazuje známky přítomnosti indikátoru (dle použité metody identifikace) nebo je palpačně či vizuálně suspektní z nádorového postižení.
- Pokud se sentinelová uzlina nachází v extraaxilární lokalizaci, snažíme se o její exstirpaci individuálně dle klinického kontextu.
- V případě neúspěšné identifikace sentinelové uzliny lze dle klinického kontextu zvážit disekci axily, nebo tzv. axilární sampling (necílené odstranění minimálně 4 uzlin z oblasti nejčastějšího výskytu sentinelové uzliny). V individuálních případech lze v takové situaci výkon na spádových mizních uzlinách vynechat.

Disekce axily – standardní rozsah axilární disekce zahrnuje I. a II. axilární etáž. Třetí etáž je disekována jen pokud obsahuje makroskopicky (peroperačně) patrné patologické uzliny.

- U pacientek bez neoadjuvantní léčby indikujeme disekci axily primárně při zřejmém předoperačním průkazu metastatického postižení axilárních uzlin, a to zejména tehdy, není-li pravděpodobné splnění kritérií studie ACOSOG Z0011 nebo AMAROS. Tzn. za přítomnosti patologických uzlin při palpačním vyšetření, za předpokladu postižení více než 2 uzlin, při primárním nádoru cT4, cT4, multicentricitě, či při výrazném extrakapsulárním šíření uzlinové metastázy. V případě pouhých sonografických známek postižení maximálně 2 uzlin (ať už biopsicky verifikovaných nebo neverifikovaných) a negativním palpačním vyšetřením připadá

v úvahu označení těchto uzlin lokalizační značkou a indikace sentinelové biopsie (SNB) s exstirpací označených uzlin spolu se sentinelovými.

- Sekundárně doplňujeme disekci axily na základě histopatologického průkazu poškození sentinelové uzliny tehdy, nejsou-li splněna výše uvedená vstupní kritéria zmíněných studií. Disekce axily však může být vynechána či naopak doplněna i bez striktního vyhodnocení výše uvedených kritérií na podkladě individuální rozvahy, která vychází z pravděpodobnosti poškození nesentinelových uzlin, vlivu počtu diagnostikovaných pozitivních uzlin na adjuvantní léčbu, plánované aplikace adjuvantní radioterapie a preferencí informované pacientky. Možnost individuální rozvahy vychází především z faktu, že u disekce axily se obecně nepředpokládá výrazný léčebný efekt (vliv na celkové přežití).

Výkon na spádových mízních uzlinách lze zcela vynechat:

- U pacientek s prognosticky příznivým nádorem
- U pacientek u nichž výkon nezmění rozhodnutí o adjuvantní systémové léčbě
- U pacientek v seniu nebo s vážnými komorbiditami

7.2.1.2 Rekonstrukce a korekční úpravy prsů

Rekonstrukce prsu je vytvoření náhražky odstraněného přirozeného prsu. Za korekční úpravy pak považujeme obecně jakékoli operační výkony konané s cílem zmírnit tělesné deformity vzniklé v souvislosti s léčbou nádorového onemocnění (v kontextu s léčbou nádorů prsu tedy především deformity či výrazné asymetrie prsů).

- Rekonstrukce prsu probíhá zpravidla v několika dobách; může být zahájena současně s mastektomií (okamžitá rekonstrukce) nebo kdykoliv později (odložená rekonstrukce).
- Z technického hlediska připadá v úvahu rekonstrukce vlastní tkání (autologní), pomocí cizího materiálu (aloplastická), nebo kombinace obou metod.
- Rekonstrukce prsu nemá „medicínská“ indikační kritéria, jde o kosmetický zákrok na základě přání pacientky.
- Nezbytným předpokladem realizace jakéhokoli rekonstrukčního či korekčního výkonu je nejen přání pacientky, ale i přesvědčení operujícího chirurga, že výkon není zatížen neúměrným rizikem peroperačních či pooperačních komplikací a lze očekávat spokojenost pacientky s jeho výsledkem (tzv. „realistické očekávání“). Pokud chirurg považuje výkon v dané situaci za rizikový, může jeho realizaci odmítnout.
- Rekonstrukce prsu nemá onkologické kontraindikace, někdy však může docházet ke kolizi „onkologických“ a „plasticko-chirurgických“ postupů. V takovém případě má onkologické hledisko vždy prioritu.
- Pacientku zvažující rekonstrukci prsu je třeba upozornit, že rekonstrukce prsu představuje náročný operační výkon s vyšším rizikem časných i pozdních chirurgických komplikací a poměrně dlouhou dobou rekonvalescence. Rizikovými faktory z hlediska pooperačních komplikací jsou zejména kouření, obezita, hypertenze, diabetes mellitus a radioterapie na operované oblasti.
- Nedoporučujeme okamžitou autologní rekonstrukci těm pacientkám, u nichž předpokládáme indikaci adjuvantní radioterapie na oblast hrudní stěny.
- Nezbytným předpokladem pro plánování rekonstrukce prsu je podrobný rozhovor pacientky s kvalifikovaným chirurgem.

V MOÚ je možné realizovat plné spektrum rekonstrukčních či korekčních výkonů, zde zmiňujeme nejčastější používané metody a jejich hlavní kontraindikace:

Aloplastická rekonstrukce prsu

Kontraindikace: BMI nad 35, závažnější komorbidity, věk nad 60 let (s přihlédnutím k věku biologickému), nerealistické očekávání pacientky, předpoklad neuspokojivého kosmetického výsledku lékařem (zejména při jednostranné rekonstrukci). Relativní kontraindikace: kouření, předpoklad adjuvantní radioterapie.

Rekonstrukce prsu břišním (ojediněle i jiným) lalokem

Kontraindikace: BMI nad 35, kouření, závažnější komorbidity (diabetes mellitus, poruchy srážlivosti krve), věk nad 55 let pro bilaterální výkon, nad 60 let pro unilaterální výkon (s přihlédnutím k věku biologickému), nerealistické očekávání pacientky, předpoklad neuspokojivého kosmetického výsledku lékařem, předpoklad či možnost adjuvantní radioterapie. Z technického hlediska je kontraindikací nedostatek tkáně na břiše a stav po některých břišních operacích, jako např. liposukce či abdominoplastika (hodnotí individuálně lékař).

Lipografting (tukový přenos)

Kontraindikace: Nedostatek tukové tkáně k odběru, závažné komorbidit (např. trombóza či embolie v anamnéze), nerealistické očekávání pacientky, předpoklad neuspokojivého kosmetického výsledku lékařem.

Ostatní korekční výkony v oblasti prsou nebo na odběrových místech:

Indikaci k výkonu představují výraznější korekční deformity vzniklé v důsledku léčby nádorového onemocnění. Při hodnocení závažnosti deformity se vychází se subjektivního vnímání závažnosti deformity pacientkou, ve sporných případech však rozhoduje individuální posouzení lékařem (zejména z důvodu odlišení markantních deformit od objektivně nevýrazných kosmetických deficitů). Kontraindikací je nerealistické očekávání pacientky a předpoklad neuspokojivého kosmetického výsledku lékařem. Další případné kontraindikace vycházejí z charakteru operace a individuálního zhodnocení úměrnosti rizika daného výkonu lékařem.

Pozn: V oblasti rekonstrukční chirurgie se MOÚ zaměřuje především na okamžité rekonstrukce prsu při terapeutických mastektomiích. Z kapacitních důvodů nejsou v MOÚ realizovány čistě profylaktické výkony nebo odložené rekonstrukce prsu. Tyto výkony zajišťuje spolupracující brněnské pracoviště (FNUSA – KPECH).

7.2.1.3 Adjuvantní radioterapie

Metodou volby v léčbě časného karcinomu prsu je parciální mastektomie s chirurgicky adekvátním výkonem v axile s následnou adjuvantní radioterapií. Alternativou k parciálnímu výkonu je totální mastektomie s adekvátní operací v axile.

7.2.1.3.1 Adjuvantní radioterapie po prs zachovávajících operacích

Ozáření celého prsu (WBRT, whole breast radiation therapy) po parciální mastektomii významně snižuje riziko lokální recidivy a má pozitivní vliv na redukci úmrtí na karcinom prsu. Ozáření celého prsu snižuje 10leté riziko recidivy (lokální i vzdálené) o 15 % a 15leté riziko úmrtí na rakovinu prsu o 4 %. Vyšší riziko lokální recidivy (LR) je spojeno s mladším věkem pacientek, pozitivními či těsnými okraji ($\leq 1-2$ mm) a přítomností lymfangioinvaze. Některé práce zahrnují mezi tyto rizikové faktory i vyšší grading.

Další redukce rizika lokální recidivy je spojena s **navýšením dávky záření do lůžka tumoru**, tzv. boost ozáření. Cílené ozáření lůžka tumoru po parciální operaci prsu navazující na ozáření celého prsu indikujeme u invazivních karcinomů:

- jednoznačné indikace: věk ≤ 50 let nebo G3 tumor ve věku 51–70 let nebo pozitivní okraj,
- možno vynechat při splnění všech těchto podmínek: věk > 70 let, G1/ 2 tumor, široké okraje resekce (≥ 2 mm),
- v ostatních případech rozhodujeme individuálně.

Pacientky s nízkorizikovým časným invazivním karcinomem prsu je možné po parciální mastektomii indikovat k cílenému **ozáření lůžka tumoru (APBI, accelerated partial breast irradiation)** bez nutnosti ozáření celého prsu.

- indikace: věk > 50 let, unicentrický/unifokální invazivní duktální karcinom, bez extenzivní intraduktální komponenty, měřicí ≤ 2 cm (pT1), s negativními okraji (≥ 2 mm), pN0, bez lymfangioinvaze, ER-pozitivní a BRCA negativní.

Možné techniky a dávkování APBI jsou probrány dále v textu protokolu.

U starších pacientek s četnými interkurentními chorobami je také možné u nízké rizikových invazivních karcinomů **adjuvantní ozáření prsu po parciální mastektomii vynechat**. NCCN (v. 2/2022) umožňuje neozařovat pacientky starší 70 let s T1, N0 a ER pozitivními karcinomy. Předpokladem jsou negativní okraje resekátu a nasazení adjuvantní hormonální léčby. Posouzení klinického významu radioterapie oproti riziku lokální recidivy a definitivní rozhodnutí o vynechání ozáření by mělo být výsledkem diskuze s pacientkou.

Stav po parciální mastektomii a negativní SNB

Po parciální mastektomii a negativní SNB je indikována zevní radioterapie na oblast prsu (WBRT) s cíleným ozářením lůžka tumoru (boost) podle výše uvedených kritérií. Lze indikovat samostatné ozáření lůžka tumoru akcelerovanou radioterapií (APBI).

Stav po parciální mastektomii a pozitivní SNB bez další operace v axile

Na základě výsledků randomizovaných studií je možné disekci axily vynechat i při pozitivní SNB. Jsou-li dodržena kritéria (primární nádor velikosti T1 – T2, konzervativní výkon na prsu, postižení maximálně 2 sentinelových uzlin, léčba bez neoadjuvantní terapie, absence extrakapsulárního šíření), je možné disekci axily nahradit radioterapií. V této situaci je indikováno ozáření celého prsu a indikaci ozáření regionálních lymfatických uzlin je vhodné řídit stupněm rizika postižení

dalších (neodstraněných) uzlin. Hlavní faktory ovlivňující riziko postižení dalších nesentinelových uzlin v axile jsou vysoký grade, velikost tumoru nad 3 cm a lymfangoinvaze. Dalšími pomocnými rizikovými faktory, které mohou ovlivnit rozhodnutí o ozařovaném objemu, jsou multifokalita, lobulární typ, přítomnost extranodální extenze, celkový počet vyšetřených SLN, nepříznivý poměr počtu pozitivních a vyšetřených SLN.

K rozhodování o rozsahu ozáření uzlinových oblastí může přispět individuální posouzení pravděpodobnosti postižení nesentinelových axilárních uzlin pomocí některého z dostupných modelů. Při rozhodování je nutné vzít v úvahu také individuální preference pacientky.

Stav po parciální mastektomii a disekci axily

Po parciální mastektomii s disekcí axily je indikována radioterapie na oblast prsu spolu s cíleným ozářením lůžka tumoru. Ozáření uzlinových oblastí se zvažuje podle počtu postižených uzlin.

V případě nálezu pozitivních uzlin při disekci NCCN (v. 2/2022) doporučuje ozáření uzlinových oblastí (jednoznačně při 4 a více pozitivních uzlinách). Naopak při pN0 se ozáření uzlinových oblastí neprovádí, ozařuje se prs. V takovém případě lze zvážit podle výše uvedených kritérií indikaci APBI či vynechání boostu.

Při indikaci radioterapie uzlin vždy ozařujeme prs, neoperovanou část uzlinové oblasti II a celou oblast III a IV. Pokud je provedena kompletní disekce axily (I., II. etáž) není radioterapie operovaných uzlinových oblastí nutná. Tyto oblasti je však vhodné ozářit v případě masivního přerůstání uzlinového postižení do okolního axilárního tuku a také při neadekvátní disekci axily. Při vícečetném uzlinovém postižení je rovněž vhodné doplnit ozáření vnitřních mamárních uzlin (INM, internal mammary nodes), zejména, je-li v této oblasti nalezena pozitivní SNB, popřípadě byl-li tumor lokalizován ve vnitřních kvadrantech prsu.

7.2.1.3.2 Adjuvantní radioterapie po mastektomii

V případě pN+ onemocnění po provedené totální mastektomii s disekcí axily zlepšuje radioterapie hrudní stěny a svodných lymfatických uzlin lokální kontrolu, DFS i celkové přežití. Metaanalýza 22 studií (8135 pacientek) potvrdila, že u těchto pacientek došlo k poklesu počtu lokálních recidiv po 10 letech z 26 % na 8,1 % a to bez ohledu na počet postižených uzlin. Naopak u pN0 nemá přidání radioterapie hrudní stěny po totální mastektomii na výsledky léčby vliv.

Stav po totální mastektomii s disekcí a negativními uzlinami (pN0)

V případě tumoru do 5 cm a dostatečných okrajů ozáření neindikujeme. V případě nádoru do 5 cm a těsných okrajů (<1 mm) zvažujeme individuálně ozáření hrudní stěny. V případě tumoru nad 5 cm nebo pozitivních okrajů indikujeme ozáření hrudní stěny a individuálně podle rizikových faktorů zvažujeme také ozáření nedisekovaných uzlinových oblastí (T4, LV+, atd.).

Stav po totální mastektomii s disekcí a pozitivními uzlinami (pN+)

V případě **4 a více pozitivních uzlin** je ozáření indikováno jednoznačně (NCCN v. 2/2022 category 1). Vždy ozařujeme hrudní stěnu, neoperovanou část uzlinové oblasti II a celou oblast III a IV. Pokud je provedena kompletní disekce axily (I., II. etáž) není radioterapie operovaných uzlinových oblastí nutná. Tyto oblasti je však vhodné ozářit v případě masivního přerůstání uzlinového postižení do okolního axilárního tuku a také při neadekvátní disekci axily. Při vícečetném uzlinovém postižení je rovněž vhodné doplnit ozáření vnitřních mamárních uzlin (INM, internal mammary nodes), zejména, je-li v této oblasti nalezena pozitivní SNB, popřípadě byl-li tumor lokalizován ve vnitřních kvadrantech prsu.

V případě **1–3 pozitivních uzlin** je ozáření rovněž doporučováno (NCCN v. 2/2022 category 2A). Rovněž podle ESMO doporučení je radioterapie po totální mastektomii indikována bez ohledu na počet postižených uzlin. Vhodné je zvážit tuto indikaci individuálně na základě rizikových faktorů v korelaci s možnými nežádoucími účinky léčby.

Podle ASCO/ASTRO doporučení z roku 2001 se za hlavní **rizikové faktory**, které posunují rozhodnutí směrem k provedení radioterapie po totální mastektomii, se považují: velikost tumoru T3/4 (samotná přítomnost T3N0 bez jiných rizik není důvodem k radioterapii), pozitivní okraje, významná ECE (extrakapsulární propagace) a 4 a více pozitivní uzliny.

Podle doporučení z roku 2016 bychom měli brát v úvahu procento postižených uzlin (riziko při $\geq 20\%$), velikost tumoru nad 5 cm, pozitivní okraje, stav receptorů, přítomnost lymfangoinvaze, plánovanou systémovou léčbu, vyšší grade, věk pod 50 let, komorbiditu a předpokládanou dobu života pacientky. Procento pozitivních uzlin je lepším prediktivním faktorem než pouhé množství postižených uzlin.

7.2.1.3.3 Dávkování a frakcionace radioterapie**Ozáření samotného prsu po parciální mastektomii**

Oblast celého prsu (WBRT) ozařujeme fotonovými svazky hypofrakcionačním režimem v dávce 40 – 42,5 Gy v 15–16 frakcích, ve vybraných případech lze použít normofrakcionaci v dávce 46–50 Gy v 23–25 frakcích. Hypofrakcionaci lze doporučit bez ohledu na stranu postižení, grade, stav receptorů či HER 2, okraje, podání chemoterapie, cílené či hormonální léčby, velikost prsu i věk pacientky. Ve studiích prokazujících non-inferioritu hypofrakcionace však bylo pouze 6 % pacientek mladších 40 let. Proto u mladších pacientek zvažujeme frakcionaci individuálně.

V návaznosti na WBRT lze v indikovaných případech doplnit dávku do oblasti lůžka tumoru (boost). Fotonovými svazky či pomocí elektronů ozařujeme v dávce 10–16 Gy v 4–8 frakcích.

Boost je doporučován u pacientek s vyšším rizikem recidivy – věk <50 let, high-grade tumor, přítomnost DCIS komponenty, těsné či pozitivní okraje resekátu. Významnější eskalace dávky při pozitivních okrajích benefit neprokázala. V případě objemného seromu je vhodné před zahájením boostu provést nové plánování.

Ozáření lůžka lze provést také pomocí intersticiální HDR brachyterapie, kdy aplikujeme 9–10 Gy jednorázově. BRT je aplikována před zevní radioterapií.

Ozáření hrudní stěny, ozáření svodných lymfatických oblastí

Při ozáření hrudní stěny / prsu s lymfatickými oblastmi ozařujeme fotonovými svazky v dávce 46–50 Gy v 23–25 frakcích. U vysoce rizikových pacientek lze doplnit dávku přímým elektronovým polem na oblast jizvy do celkové dávky 60 Gy.

Při splnění dávkových limitů na rizikové orgány je možné opět využít hypofrakcionační schémata. Hrudní stěnu můžeme ozářit dávkou 40 – 42,5 Gy v 15–16 frakcích, při ozáření lymfatických uzlin aplikujeme denní dávky v rozmezí 2,2 – 2,4 Gy podle velikosti cílového objemu, ozáření rizikových struktur, fototypu a celkového stavu pacientky.

7.2.1.3.4 APBI (akcelerované částečné ozáření prsu, accelerated partial breast irradiation)

Pacientky s nízkorizikovým časným karcinomem prsu je možné po parciální mastektomii indikovat k cílenému ozáření lůžka tumoru bez nutnosti ozáření celého prsu. Non-inferiorita takového postupu byla u vybraných pacientek prokázána řadou studií.

K APBI je možné využít řadu technik – intersticiální či intrakavitární brachyterapii nebo zevní radioterapii. Intersticiální brachyterapie má největší oporu v provedených studiích, ale je invazivní a vyžaduje anestezii. Klasická 3D konformní radioterapie měla horší kosmetický efekt, zejména díky nutnému většímu bezpečnostnímu lemu ke kompenzaci dechových pohybů a dalších možných nepřesností. Slibně se jeví cílené zevní ozáření moderními technikami (IMRT, VMAT) aplikované při maximálním nádechu pacientky (DIBH).

NCCN (v. 2/2022) odkazuje na doporučení Americké společnosti radiační onkologie (ASTRO) z roku 2016 a akceptuje tuto metodu u pacientek starších 50 let při splnění těchto kritérií:

- Unicentrický/ unifokální invazivní duktální karcinom, bez extenzivní intraduktální komponenty, měřící ≤ 2 cm (pT1), s negativními okraji (≥ 2 mm), pN0, bez lymfangioinvasze, ER-pozitivní a BRCA negativní, a nebo
- Čistý duktální karcinom in situ, zjištěný mamograficky při screeningu, gradu 1/2, velikosti $\leq 2,5$ cm s minimálním okrajem ≥ 3 mm.

Používané dávky:

- HDR brachyterapie: 34 Gy / 10 frakcí / 2x denně / 5 dní,
- 3DCRT: 38,5 Gy / 10 frakcí / 2x denně / 5 dní, minimální odstup frakcí 6 hodin,
- VMAT a DIBH: 28–30 Gy / 5 frakcí / 5 dní.

Ideální je zařadit tyto pacientky do klinických studií.

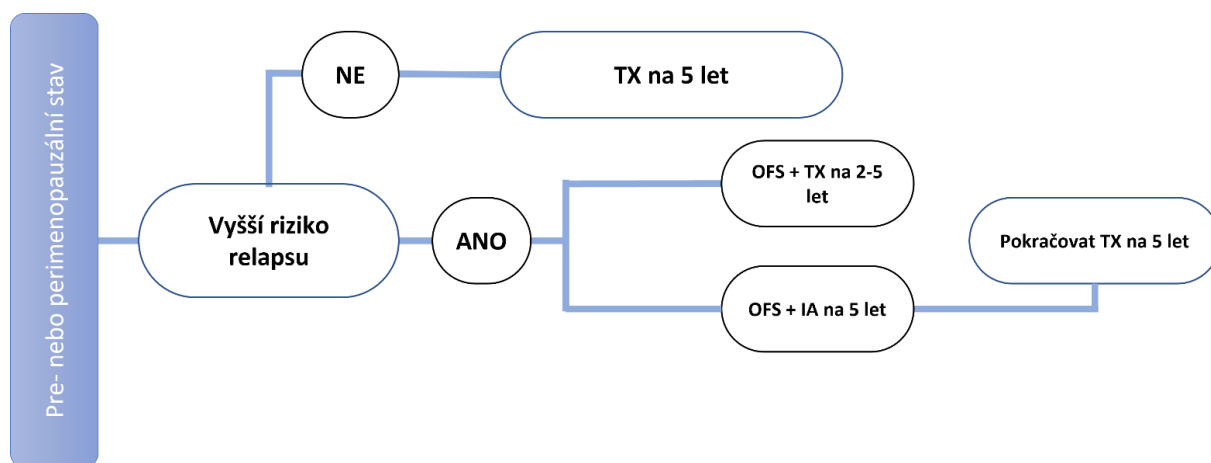
7.2.1.4 Adjuvantní hormonální léčba

Pre- nebo perimenopauzální pacientky by měly být léčeny dle současných doporučení ESMO/ASCO/ a St. Gallen 2021:

Všechny pacientky s HR pozitivním onemocněním by měly být léčeny adjuvantní hormonoterapií. U pacientek s nízkým rizikem relapsu je standardem léčby tamoxifen v dávce 20 mg/den po dobu 5 let. V případě vyššího rizika relapsu je indikována ovariální suprese (OFS) v kombinaci s tamoxifenem (ve studii SOFT zlepšení DFS a OS) nebo inhibíto

aromatázy (absolutní rozdíl v 8 letech u nemocných s vysokým rizikem relapsu > 15 % při srovnání s léčbou samotným tamoxifenem). Největší absolutní benefit z přidání OFS mají pacientky mladší 35 let a nemocné léčené adjuvantní chemoterapií. 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 ER, PR a Ki67) po zadání do kalkulatoru, odečet benefitu OFS resp kombinace OFS + inhibitor aromatázy proti samotnému tamoxifenu z grafu je možný zde: <https://rconnect.dfci.harvard.edu/CompositeRiskSTEPP/>.

Premenopauzální pacientky s vyšším rizikem relapsu by měly být léčeny tamoxifenem až 10 let (benefit v parametru OS u pacientek s uzlinovým postižením). U žen, které se staly během 5 let užívání tamoxifenu trvale postmenopauzálními, by měl být zvážěn switch na inhibitor aromatázy (benefit v OS). U pacientek léčených chemoterapií, 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 chemoterapie, je význam ovariální suprese nejasný, ale vzhledem k horší prognóze lumenálních karcinomů v této věkové skupině je doporučeno podání nejefektivnější hormonoterapie (hormonoterapie + OFS). Mladé ženy s karcinomem prsu ve stádiu I nebo II, které nemohou užívat tamoxifen (z důvodu kontraindikací nebo závažných nežádoucích účinků), mohou být léčeny samotným LH-RH agonistou, oophorektomií nebo kombinací inhibitor aromatázy + LH-RH agonista. Podání IA bez suprese ovariální funkce 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 tamoxifen). 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 triptorelinv dávce 3 mg 1× za 28 dní (v této indikaci není hrazen). Je nutno mít na paměti, že u 5 % pacientek LH-RH analoga nejsou účinná. Při terapii LH-RH analogy i při terapii s TX je vhodná pravidelná monitorace kostní denzity a krevního tlaku. Současné podávání inhibitorů CYP2D6 a tamoxifenu není vhodné. Indikace hormonoterapie uvádí přehledně **Tab. 4**, možná schémata hormonoterapie **Obr. 3**.



Obr. 3: Adjuvantní hormonální terapie premenopauzálních pacientek

Zkratky: TX – tamoxifen, IA – inhibitor aromatázy, OFS – suprese ovariální funkce

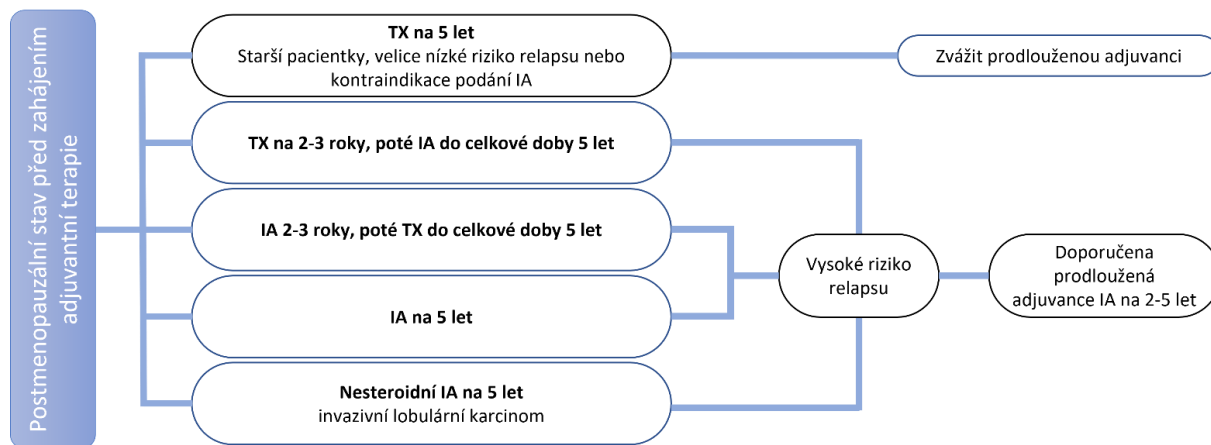
Upraveno dle: AGO Guidelines Breast Version 2021 1E

Postmenopauzální pacientky

Inhibitory aromatázy (IA) ve srovnání s tamoxifenem přinášejí pacientkám asi 4% absolutní benefit v parametru DFS (pro upfront podání, switch po 2-3 letech léčby tamoxifenem a prodlouženou léčbu po 5 letech tamoxifenu), 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 tamoxifenem 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.

Indikace a možné režimy adjuvantní hormonoterapie uvádí v přehledu **Tab. 4** 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

Zkratky: TX – tamoxifen, IA – inhibitor aromatázy

Upraveno dle: AGO Guidelines Breast Version 20

7.2.1.5 Adjuvantní chemoterapie

Adjuvantní chemoterapie dle závěrů ze St. Gallen 2021 by měla být zvažována u triple negativních nádorů, 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.

A – u lumenálního A podtypu karcinomu prsu je chemoterapie doporučována při postižení 4 a více axilárních lymfatických uzlin a u nádorů prsu velikosti T3 a více. Dle závěrů z oxfordských analýz lze pacientkám nabídnout režimy jako AC, popř. CMF, není nezbytné použít obojí – antracyklin a taxan.

B – u nádorů lumenálního B HER2 negativních není podání CHT nezbytné u všech pacientek. Indikace chemoterapie vychází z rozsahu postižení v prsu a ev. axile a biologického chování tumoru (exprese steroidních receptorů, hodnota proliferativního indexu Ki-67, nádorový grade a histologický typ onemocnění. U pacientek s malým rozsahem onemocnění lze podat pouze 4 série chemoterapie. Přidání taxanů by mělo být zvažováno u více extenzivního onemocnění.

U lumenálních HER2 negativních nádorů není rutinní podání adjuvantní CHT u klinického stádia I, II (včetně postižení 1-3 uzlin) nezbytné u všech pacientek. V případě nejasného benefitu adjuvantní chemoterapie je indikováno došetření pomocí multigenového testu (Mammaprint nebo Oncotype DX), aby nedošlo k overtreatment pacientek. Vyšetření je indikováno multidisciplinárním týmem v KOC. V případě nemožnosti provedení genomického testování lze použít jako surrogátní marker hodnotu proliferativního indexu Ki-67. Pacientky s hodnotou Ki-67 ≤ 5 % by neměly být léčeny adjuvantní chemoterapií, pacientky s hodnotou Ki-67 ≥ 30 % by měly být adjuvantní chemoterapií léčeny. Jako pomocný nástroj k určení rizika recidivy nemoci a přínosu jednotlivých adjuvantních léčebných modalit (chemoterapie, hormonoterapie) je možné použít kalkulátor rizika, např. Adjuvant Breast Cancer Tool.

Multigenové testy jsou v ČR hrazeny při splnění podmínek uvedených v Tab. 5. Indikace konkrétního postupu v rámci adjuvantní terapie je znázorněna na Obr. 5 a Obr. 6.

Tab. 5: Indikační kritéria pro genomické testy Mammaprint a Oncotype DX (vysoké klinické riziko)

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	pN1 (1-3 pozitivní uzliny)
Grade 2	2-5 cm	pN0
	0-5 cm	pN1 (1-3 pozitivní uzliny)
Grade 3	0-5 cm	pN0

Luminální B HER2 negativní karcinom prsu, max. postižení 3 lymfatických uzlin

	RS 0-10 (16 %)	RS 11-25 (67 %)	RS 26-100 (17 %)
Postmenopauzální			
N+	Hormonální léčba		Chemoterapie
N0	Hormonální léčba		Chemoterapie
Premenopauzální			
N+	Chemoterapie (k diskuzi OFS + IA jako alternativa)		Chemoterapie
N0			
Nízké klinické riziko	Hormonální léčba	CHT (ev. OS + IA)	Chemoterapie
Vysoké klinické riziko	Hormonální léčba	CHT (ev. OFS + IA)	Chemoterapie

Obr. 3: Indikace adjuvantní chemoterapie a hormonální terapie dle výsledku genomického testu Oncotype DX

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

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>

Luminální B HER2 negativní karcinom prsu, max. postižení 3 lymfatických uzlin

	Mammaprint „low risk“ (64 %)	Mammaprint „high risk“ (36 %)
Postmenopauzální		
Nízké klinické riziko	Hormonální léčba	Nejasný benefit CHT
Vysoké klinické riziko	Hormonální léčba	Chemoterapie
Premenopauzální		
Nízké klinické riziko	Hormonální léčba	Nejasný benefit CHT
Vysoké klinické riziko	CHT (ev. OFS + IA)	Chemoterapie

Obr. 6: Indikace adjuvantní chemoterapie a hormonální terapie dle výsledku genomického testu Mammaprint

Zkratky: OFS – suprese ovariální funkce, IA – inhibitor aromatázy, CHT – chemoterapie

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>

C – u triple negativních nádorů by měla být adjuvantní chemoterapie založena na antracyclinech a taxanech. U nádorů nízkého rizika lze zvážit podání pouze antracyklinového režimu (např. AC) nebo TC. Adjuvantní chemoterapii lze vynechat u nízké rizikových tumorů (sekretorický, adenoidně cystický karcinom).

D – v případě Her2 pozitivních tumorů by adjuvantní terapie měla být založena na kombinaci chemoterapie a anti-HER2 terapie. Anti-HER2 terapie je indikována a hrazena pouze u pacientek s prokázanou HER2 overexpresí nebo amplifikací na základě vyšetření akreditované laboratoře. Alternativou k i. v. podání duální anti-HER2 terapie je podání fixního preparátu Phesgo. 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 pozitivními hormonálními receptory, které jsou léčeny v adjuvanci t-DM1 by měla být adjuvantní hormonální léčba podávána konkomitantně. Adjuvantní RT lze indikovat buď konkomitantně s t-DM1, nebo sekvenčně – nejdříve adjuvantní RT, 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 antracyclinech 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 chemoterapie bez ohledu na N status, věk pacientek, velikost tumoru, grade, expresi ER nebo medikaci TX. Sekvenční podání antracyklinů a taxanů ve srovnání s konkomitantním je popisováno jako superiorní. Režim s taxanem bez antracyklinů (4× TC) lze použít jako alternativu režimu 4× AC. Chemoterapie se doporučuje podávat 12–24 týdnů s ohledem na individuální riziko pacientky a dle vybraného režimu. Podání dose-dense režimu lze zvážovat u pacientek s vysokou proliferací tumoru (TNBC). V případě podání dose-dense režimu je nutné pacientku zajistit G-CSF. Doposud není doporučení k zařazení specifických CHT režimů zahrnujících platinový derivát, popř. alkylační látky u triple negativních nádorů.

Nejčastější kombinace cytostatik jsou uvedeny v Tab. 5. Taxany v adjuvantní léčbě je možné podat v následujících: AC-T (doxorubicin, cyklofosfamid 4×, paklitaxel 4× à 21 dní, lépe paklitaxel weekly 12×), v kombinaci AC-D (ADM, CFA 4×, následně docetaxel 4× vše à 21 dní), TAC (docetaxel, doxorubicin, cyklofosfamid 6×), 4× 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).

7.2.1.6 Neoadjuvantní systémová léčba

Neoadjuvantní chemoterapie je vhodná u pacientek, u kterých lze očekávat odpověď na chemoterapii (nádory s nízkými nebo negativními estrogenovými (ER) a progesteronovými (PR) receptory, s vysokým gradem, karcinomy s vysokým Ki-67, HER2+).

Podáním neoadjuvantní CHT lze:

- umožnit 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 SNB 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).

Chemoterapie by měla být založena na sekvenčním podání antracyklinů a taxanů. Zvážit lze i podání kombinace karboplatiny a taxanu s vynecháním antracyklinu. U pacientek s triple negativním karcinomem prsu lze po podání antracyklinového režimu zvážit přidání platinového derivátu k taxanu. (dle odpovědi na iniciační cykly chemoterapie, rozsahu postižení v axile, BRCA statusu, po diskuzi s pacientkou). Doporučuje se podat nejméně 6 cyklů chemoterapie v rozmezí 4 až 6 měsíců. Veškerá plánovaná chemoterapie by měla být podána před operací. Duální anti-HER2 terapie má registraci, ale není stanovena úhrada. Neoadjuvantní hormonální léčbu lze zvážovat u pacientek, u kterých není indikována

neoadjuvantní ani adjuvantní chemoterapie, a u kterých lze očekávat odpověď na hormonální léčbu (nádory s pozitivními ER a PR, s nízkým gradem, s nízkým proliferčním indexem Ki67). U premenopauzálních pacientek je preferována OA+IA, u postmenopauzálních pacientek terapie IA. Doporučena doba podávání je 6–8 měsíců. Neoadjuvantní režimy jsou uvedeny v Tab. 3.

U pacientek, které splňují kritéria pro operabilní karcinom prsu kromě velikosti T lze zvážit neoadjuvantní systémovou léčbu.

7.2.1.6.1 Operace po neoadjuvantní léčbě

Operace po neoadjuvantní léčbě se principiálně řídí podobnými zásadami, jako u nepředléčených pacientek (pacientů).

Při plánování rozsahu výkonu na prsu se vychází z posouzení aktuální velikosti nádoru po ukončení neoadjuvantní léčby. Za absolutní kontraindikaci parciální mastektomie považujeme pouze inflamatorní karcinom. V případě pozitivního resekčního okraje po parciální mastektomie je indikována re-resekcce, nebo mastektomie, dle individuální volby.

Ohledně volby výkonu na lymfatických uzlinách po neoadjuvantní léčbě nejsou v současné době dostupná jednoznačná data. Obecně preferujeme postupy s nižší morbiditou, tedy nezahrnující disekci axily.

- SNB lze indikovat i u pacientek léčených neoadjuvantně. Preferujeme časování výkonu až po podání neoadjuvantní léčby. U pacientek ycN0 považujeme SNB za standardní postup, pokud byly původně cN0. U pacientek s původně patologickými uzlinami v axile (v libovolném počtu) preferujeme histologickou verifikaci uzlinového metastastického postižení prostřednictvím core-cut biopsie a označení biptované (nejvýraznější) uzliny některou z používaných lokalizačních značek. Rozsah chirurgického výkonu v axile pak závisí na míře léčebné odpovědi na neoadjuvantní léčbu (hodnoceno klinicky a pomocí UZ). U pacientek s přesvědčivě přetrvávajícími patologickými uzlinami je indikována disekce axily. U pacientek s regresí nádorového postižení je první volbou tzv. „cílená axilární disekce“ (Targeted Axillary Dissection, TAD) spočívající v exstirpaci sentinelové uzliny (sentinelových uzlin) a označené uzliny, nenachází-li se tato mezi sentinelovými. Pokud před léčbou nebyla žádná z patologických uzlin označena, preferujeme v případě ycN0 sentinelovou biopsii se snahou o exstirpaci minimálně 3 sentinelových uzlin. Výše uvedený postup (TAD) doporučujeme u pacientek s původním postižením v rozsahu cN1. U pacientek s původním postižením v rozsahu cN2 nebo cN3 je postup zvažován individuálně (TAD nebo disekce axily). K individuálnímu rozhodování přispívá i míra klinické léčebné odpovědi primárního nádoru a celkový klinický kontext.
- Disekci axily indikujeme tehdy, pokud se jednalo o inflamatorní karcinom (cT4d) a dále pak v případě přetrvávajících klinických známek uzlinové patologie po neoadjuvantní léčbě, nebo na základě histopatologického průkazu reziduálního nádorového postižení v uzlině či uzlinách po předchozím konzervativnějším výkonu (SNB, TAD). Je-li reziduální postižení hodnoceno jako „minimální“, tj. především ITC či mikrometastázy, lze disekci axily na základě individuální rozvahy vynechat, zejména preferuje-li to pacientka.

7.2.1.6.2 Radioterapie po neoadjuvantní chemoterapii

V souladu s doporučením NCCN (v. 2/2022) je adjuvantní radioterapie u pacientek léčených předoperační systémovou terapií založena na největším rozsahu postižení (předoperační klinická klasifikace, pooperační patologická klasifikace, charakteristiky tumoru) bez ohledu na efektivitu předoperační léčby.

Rozsah postižení můžeme rozdělit do tří skupin:

A) NÍZKÉ RIZIKO: cT1-2 N0 → ypT0-2 ypN0

V případě adekvátního chirurgického výkonu v axile není adjuvantní ozáření uzlinových oblastí nutné. Po parciální mastektomii (PME) ozařujeme prs ± boost.

B) VYSOKÉ RIZIKO: cT4 N0-1, cT3 N1, cN2-3, ypT3-4 nebo ypN2-3

Vždy ozařujeme prs ± boost nebo hrudní stěnu a všechny neoperované lymfatické oblasti. Pokud je provedena kompletní disekce axily (I., II. etáž) není radioterapie operovaných uzlinových oblastí nutná. Při vícečetném uzlinovém postižení je rovněž vhodné doplnit ozáření vnitřních mamárních uzlin (INM, internal mammary nodes), zejména, je-li v této oblasti nalezena pozitivní SNB, popřípadě byl-li tumor lokalizován ve vnitřních kvadrantech prsu.

C) STŘEDNÍ RIZIKO: cT1-2 N1 → ypT0-2 ypN0-1

Postupujeme individuálně, čekáme na výsledky probíhajících studií (NSABP 51 a ALLIANCE 11202). NCCN (v. 2/2022) dosud řadí všechny nálezy ypN+ do vysokého rizika a indikuje ozáření prsu ± boost nebo hrudní stěny a všech neoperovaných lymfatických oblastí. V případě ypN0 indikuje ozáření prsu ± boost nebo hrudní stěny a ozáření neoperovaných lymfatických oblastí doporučuje zvážit.

7.2.2 STADIUM III B (T4, každé N, M0, každé T, N3, M0) IV (každé T, každé N, M1),**RELAPS NEBO METASTATICKÉ ONEMOCNĚNÍ**

- Doporučován je restaging (CT hrudníku a břicha, scinti skeletu) pro každý relaps i lokoregionální
- Cytologický nebo histologický průkaz relapsu pokud je to technicky možné
- Vhodná je znalost ER/PR a HER-2/neu v době relapsu

7.2.2.1 Lokální a regionální relaps

- Operační zákrok nebo radioterapie mohou být kurativní
- Pacientkám by měla být nabídnuta systémová léčba, která má lepší výsledky (OS) než pouze sledování

7.2.2.2 Radikálně iresekalibilní IIIB a inflamatorní karcinom**7.2.2.2.1 Systémová léčba**

- Staging pomocí CT hrudníku a břicha a scinti skeletu
- Biopsie ke stanovení histologie (nebo excize z kůže), ER/PR, exprese HER-2/neu
- Neoadjuvantní chemoterapie s antracykliny a taxany, u HER-2 pozitivních nádorů neoadjuvantní chemoterapie v kombinaci s trastuzumabem, přičemž celková délka podávání trastuzumabu je 52 týdnů.
- Hormonoterapie u pacientek s pozitivními estrogenovými receptory

7.2.2.2.2 Chirurgická léčba

- Pokud dojde k příznivé léčebné odpovědi u původně radikálně neresekalibilního karcinomu, indikujeme chirurgické řešení, je-li technicky schůdné. Zpravidla představuje radikální modifikovanou mastektomii (tj. totální mastektomii s disekcí axily), eventuálně rozšířenou o resekci přilehlých struktur, jsou-li postiženy nádorem (nejčastěji pectorální svaly). V některých případech bývá nutné krytí vzniklý defekt měkkých tkání pomocí metod plastické chirurgie. K resekci kostěného hrudního koše zpravidla nepřistupujeme.
- U inflamatorního karcinomu není primární chirurgická léčba indikována. Zahajujeme neoadjuvantní systémovou léčbou a k chirurgickému zákroku saháme až po ústupu známek inflamace. Výjimkou mohou být pacientky s přetrvávajícími známkami méně rozsáhlé inflamace, které však již vyčerpaly nechirurgické léčebné možnosti (systémová léčba, radioterapie). Chirurgickým zákrokem u inflamatorního karcinomu je radikální modifikovaná mastektomie (totální mastektomie + disekce axily).

7.2.2.2.3 Radioterapie

- Kurativní radioterapii indikujeme u inoperabilních stádií lokálně pokročilého onemocnění (IIIA-C), u inflamatorního karcinomu, při nedostatečné odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii či hormonoterapii nebo při jiných kontraindikacích operace. Indikací je i odmítnutí operačního výkonu pacientkou.
- Při kurativní radioterapii nejčastěji používáme standardní frakcionační režim, 5x 2 Gy za týden. Oblast prsu ozařujeme dávkou 50 Gy a poté cíleně oblast reziduálního tumoru dalšími 20–24 Gy (po dávce 20 Gy je možné cílový objem znovu zmenšit) do celkové dávky 60–70 (74) Gy. V případě rozsáhlého tumoru či inflamatorního karcinomu lze celý prs ozařit 60 až 64 Gy bez cíleného ozaření tumoru. Oblast regionálních uzlin ozařujeme dávkou 48–50 Gy s možným cíleným navýšením dávky 10–20 Gy na reziduální uzlinové postižení; celková dávka na oblast axilárních uzlin je 56–60 Gy (příp. 64 – 66 Gy).
- Individuálně lze kromě standardní frakcionace použít i další alterované režimy (např. u starších pacientek zkrácení celkové doby záření aplikací vyšší dávky na frakci).
- Po 2-3 měsících je možné při reziduálním nálezu provedení mastektomie znovu zvážit.

7.2.2.3 Stadium IV - metastatické onemocnění

Jakákoliv léčba má charakter paliativní léčby

Cílem léčby je zlepšit QoL (kvalita života) a prodloužení života

7.2.2.3.1 Možné operační zákroky

- Odstranění primárního nádoru parciální nebo totální mastektomií; pozitivní význam zákroku na regionálních uzlinách není prokázán

- Resekce izolovaných plicních metastáz
- Resekce mozkových metastáz
- Resekce jaterních metastáz
- Resekce podkožních metastáz
- Stabilizační zákroky na páteři při hrozící míšní kompresi
- Řešení patologických (nebo hrozících) fraktur
- Řešení pleurálního, perikardiálního nebo peritoneálního výpotku

7.2.2.3.2 Možnosti radioterapie

V případě diseminovaného onemocnění je léčba **přísně individuální**. Dávky záření určujeme dle lokalizace a rozsahu metastatického postižení, celkového stavu pacienta a jeho preferencí.

Indikace: pokročilý karcinom prsu, metastatické postižení skeletu, plic, mozku, jater, kůže, lymfatických uzlin, event. jiných lokalizací.

S výhodou lze využít **hypofrakcionačních či akcelerovaných schémat** radioterapie (např. 10× 3 Gy, 5× 4 Gy či jednorázové ozáření).

Kostní metastázy – cílem je ovlivnění symptomatologie, dosažení kostní stabilizace k zabránění patologické fraktury či pooperační ozáření po fixační operaci pro patologickou frakturu. Při difúzním postižení je možná aplikace radioizotopů (nukleární medicína).

CNS: mozkové metastázy: při mnohočetném postižení, infiltraci mening indikujeme zevní radioterapii celé mozkovny syndrom míšní komprese – je indikována samostatná radioterapie či pooperační radioterapie po dekompresní operaci.

Další možnosti: ovlivnění bronchiální obstrukce ozáření exulcerace a krvácení při postižení kůže a podkoží

V případě oligometastatického postižení, u pacientek s dobrými prognostickými faktory a v celkově dobrém stavu lze indikovat **speciální stereotaktické techniky**. Lokální léčba oligometastatického onemocnění je v současnosti jednou z oblastí, ve které je pozorováno prodloužení přežití a zlepšení kvality života onkologických pacientů. V kombinaci se systémovou léčbou může hrát velmi významnou roli také u vícečetně diseminovaných pacientů.

7.2.2.3.3 Možnosti systémové léčby

Obecná doporučení léčby metastatického onemocnění

V případě prvního relapsu onemocnění zvažovat provedení biopsii z metastatické léze k potvrzení histologického typu onemocnění, podtypu karcinomu prsu a vyšetření prediktivních markerů – gBRCA, PI3CA, PD-L1.

Systémová terapie metastatického onemocnění je léčebným standardem, ale v indikovaných případech 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 (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 s kurativním záměrem. 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.

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 bisfosfonáty.

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).

Terapie metastatického SR+/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.

Sekundární (získaná) hormonální rezistence: k progresi onemocnění dojde po více jak 2 letech podávání adjuvantní HT, 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. Nutno je provést ovariální supresi nebo ablaci. Upřednostňována je ovariální ablace chirurgická, akceptovatelné jsou ale i varianty podání LH-RH analog nebo RT kastrace doplněná 3 měsíce o podání LH-RH analog.

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, která zlepšuje PFS a OS s velmi dobrou tolerancí – lze použít 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. Palbociclib nemá úhradu u nádorů primárně hormonálně rezistentních.

Lze také podat pouze hormonální terapii samotnou – inhibitor aromatázy, tamoxifen nebo fulvestrant (hrazen pouze u pacientek nepředléčených 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 chemoterapie.

Druhá linie léčby:

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

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

Léčebné možnosti jsou:

- exemestan + everolimus
- v případě PIK3CA mutace kombinace alpelisib + fulvestrant
- v případě BRCA1/2 mutace PARP inhibitor – olaparib nebo talazoparib pacientky nesmí být předléceny chemoterapií
- Monoterapie – fulvestrant, tamoxifen
- Chemoterapie – preferována u pacientek s hrozícím orgánovým selháním

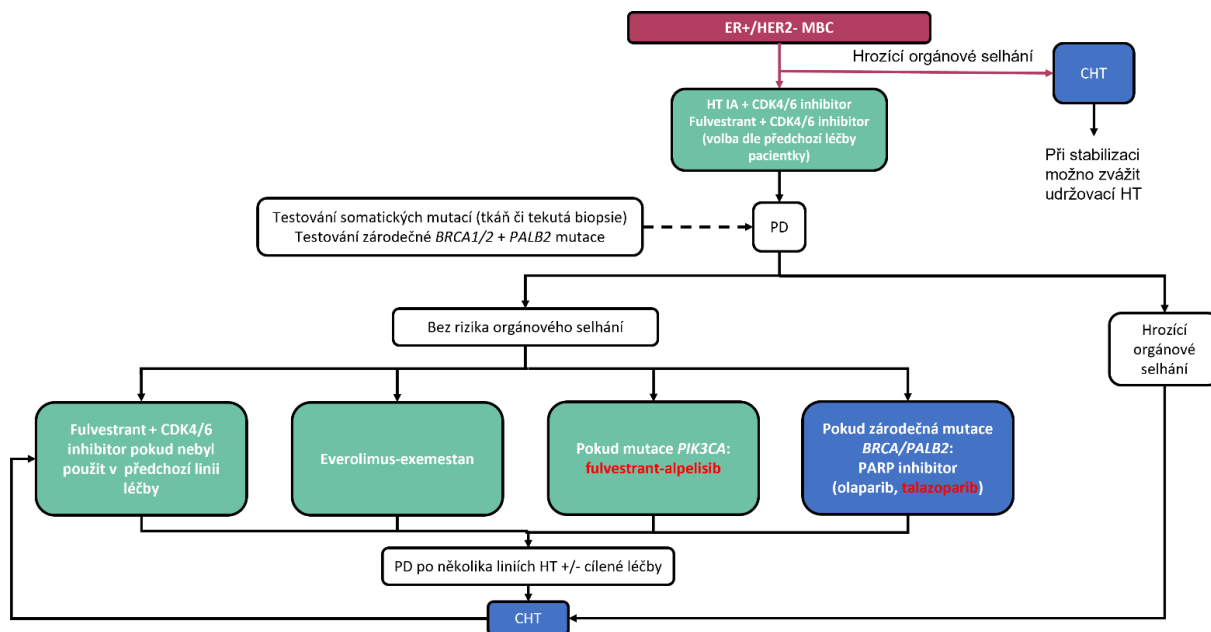
Třetí a další linie léčby:

U pacientek s hormonálně sensitivním onemocněním je vhodné pokračovat v HT lékem, který doposud nebyl použit.

U nádorů hormonálně rezistentních je preferována chemoterapie – v monoterapii, preference CHT pouze při výrazných klinických symptomech a hrozícím orgánového selhání.

Z cytostatik lze volit antracyklin, taxan, capecitabin, eribulin, vinorelbin, gemcitabin – sekvence jednotlivých cytostatik dle NÚL, předléčení, PS, compliance, preference pacientky.

Léčebná strategie SR+/HER2 negativního metastatického karcinomu prsu je zobrazena na **Obr. 7**.



Obr. 7: Léčebná strategie ER+/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*, PARP - poly(ADP-ribose) polymerase, PD - progresse onemocnění, *PIK3CA* - katalytická alfa podjednotka fosfatidylinositol-4,5-bisphosphonate 3-kinázy

Upraveno dle: ESMO MBC guidelines 2021 (Gennari et al, Ann Oncol 2021)

Terapie metastatického HER2 pozitivního karcinomu prsu (dle ESMO doporučení)

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 nabídnuty další linie anti-HER2 léčby. 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

Kombinace trastuzumab-pertuzumab-taxan je doporučena do první linie léčby nezávisle od stavu hormonálních receptorů. Pokud má pacientka kontraindikaci k taxanum, lze použít vinorelbin nebo capecitabin (nutné žádat RL). Po ukončení aspoň 6 cyklů konkomitantní léčby s chemoterapií by měly být pacientky léčené udržovací léčbou trastuzumab-pertuzumab až do progresse onemocnění. U pacientek s pozitivními hormonálními receptory přidat HT, u premenopauzálních pacientek v kombinaci s ovariální ablací. Tato kombinace je doporučena i u pacientek, které byly v rámci neo/adjuvantní terapie léčeny trastuzumabem, a u kterých k progresi onemocnění nedošlo v průběhu adjuvantní léčby nebo do 6 měsíců po ukončení adjuvance. U pacientek s kontraindikací k chemoterapii lze použít samotný trastuzumab, u těch s pozitivitou hormonálních receptorů lze podat kombinaci trastuzumab- HT. Samotná hormonální léčba není rutinně doporučena, pouze u pacientek s kontraindikací k anti HER2 léčbě.

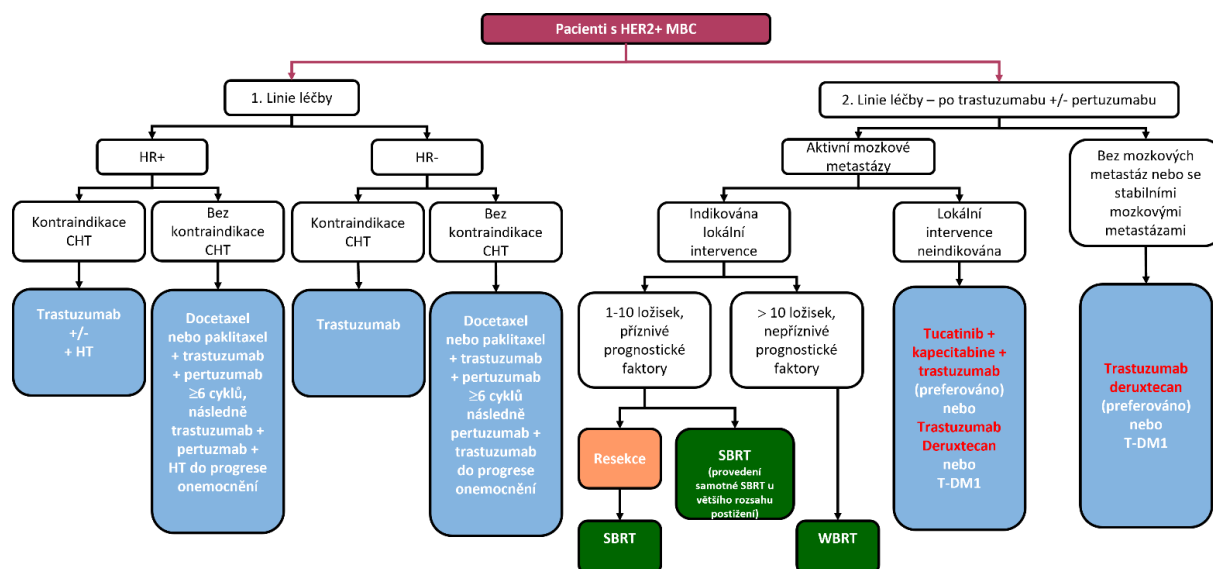
Druhá linie léčby

Trastuzumab emtansin (T-DM1) byl dosud zlatým standardem ve druhé linii léčby. Aktuálně je hrazena terapie T-DM1 pouze u pacientek předléčených trastuzumabem. Pokud pacientka progreduje během adjuvantní léčby s trastuzumabem, součástí které je i taxan nebo do 6 měsíců po ukončení adjuvantní léčby trastuzumabem, může ji být nabídnuta léčba

T-DM1 v I. linii, ne však kombinace s pertuzumabem. Nově prezentované výsledky klinické studie DESTINY-Breast 03 potvrdily lepší léčebné výsledky trastuzumab deruxtecanu v druhé linii léčby ve srovnání s t-DM1 (delší PFS a OS, není úhrada v ČR). Tucatinib, HER2-selektivní TKI v kombinaci s kapecitabinem a trastuzumabem prokázal v klinické studii fáze II HER2CLIMB účinnost u pacientek s mozkovými metastázami. Zlepšení výsledků PFS a OS opravňují jeho použití v druhé linii léčby u vybrané skupiny pacientek (není úhrada v ČR).

Třetí linie léčby

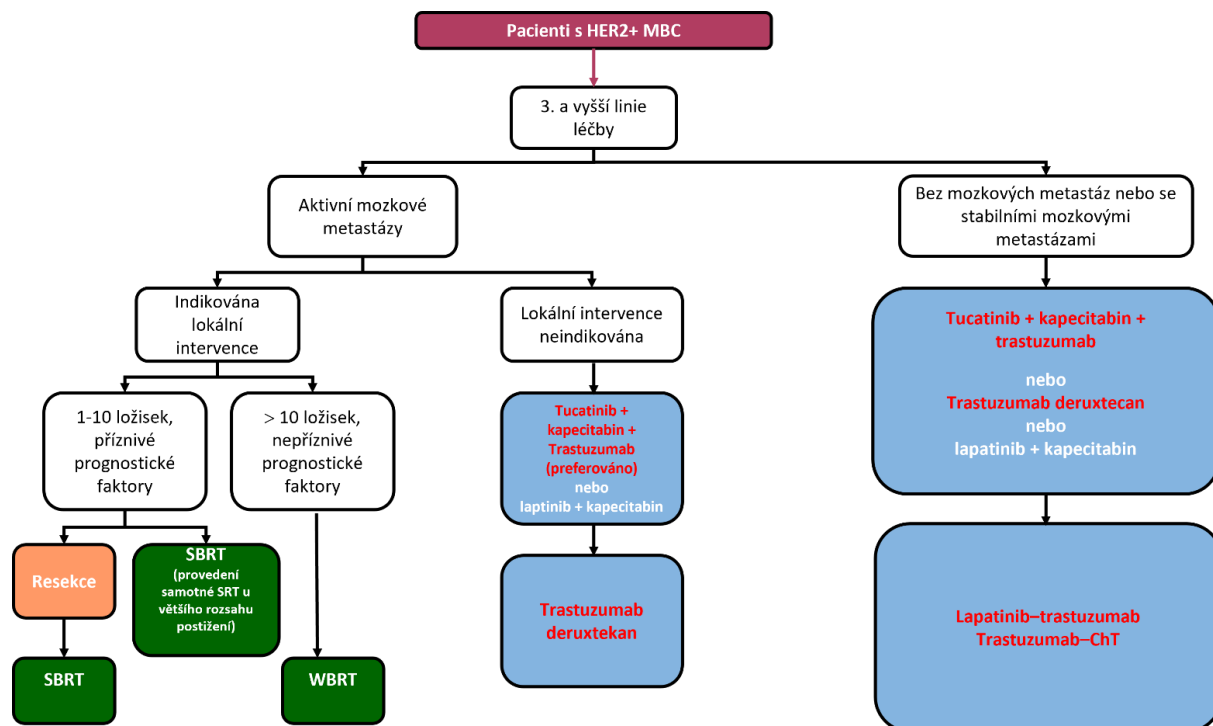
T-DM1, trastuzumab-deruxtecan a kombinace tucatinib+trastuzumab+kapecitabin jsou nejúčinnější léčebné možnosti třetí linie léčby. V dalších liniích lze použít lapatinib +kapecitabin. Výběr léčby závisí na předléčení a stavu pacienta. U pacientek SR- po vyčerpání anti-HER2 terapie dále chemoterapie samotná. Léčebná strategie metastatického HER2 pozitivního karcinomu prsu je zobrazena na **Obr. 8** a **Obr. 9**.



Obr. 8: Léčebná strategie HER2+ metastatického karcinomu prsu, první a druhá linie léčby

Zkratky: MBC – metastatický karcinom prsu, BM - mozkové metastázy, CHT - chemoterapie, HT – hormonální terapie, HER2 - receptor pro lidský epidermální růstový faktor 2, HR - hormonální receptor, RT - radioterapie, SRT - stereotaktická radioterapie, T-DM1 - ado-trastuzumab emtansine, WBRT - celomozkové ozáření, PD - progresse onemocnění, CNS - centrální nervový systém

Upraveno dle: ESMO MBC guidelines 2021 (Gennari et al, Ann Oncol 2021)



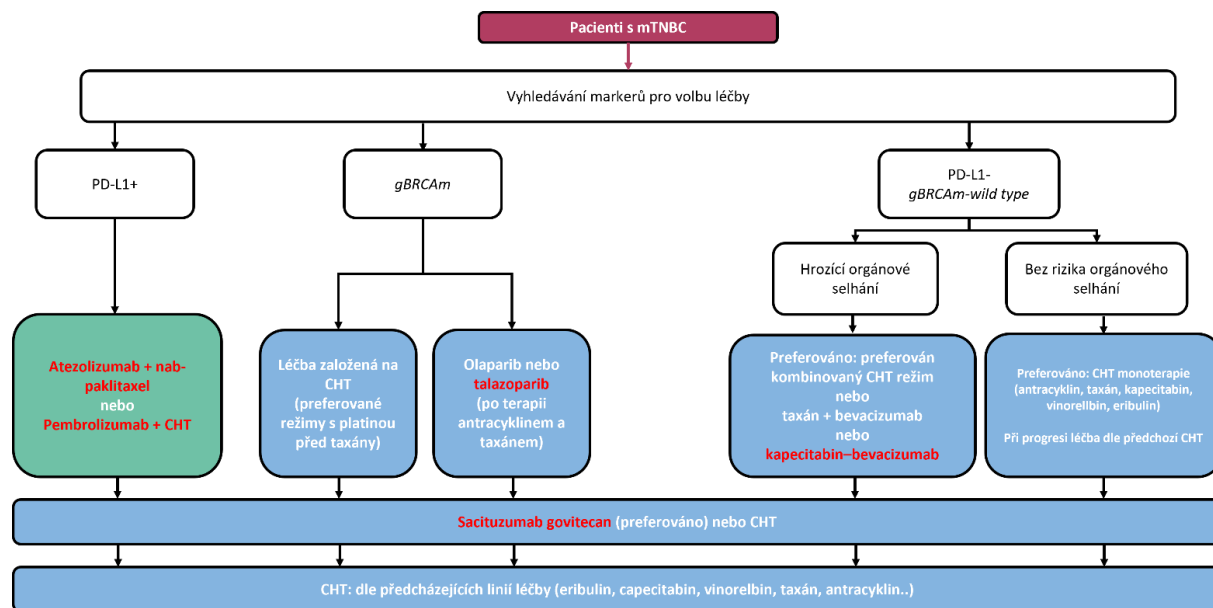
Obr. 9: Léčebná strategie HER2+ metastatického karcinomu prsu, třetí a vyšší léčebná linie

Zkratky: MBC - metastatický karcinom prsu, CHT - chemoterapie, HT - hormonální terapie, HER2 - receptor pro lidský epidermální růstový faktor 2, HR - hormonální receptor, RT - radioterapie, SRT - stereotaktická radioterapie, T-DM1 - ado-trastuzumab emtansine, WBRT - celomozkové ozáření, PD - progresse onemocnění, CNS - centrální nervový systém

Upraveno dle: ESMO MBC guidelines 2021 (Gennari et al, Ann Oncol 2021)

Terapie metastatického triple negativního karcinomu prsu

Terapie metastatického triple negativního karcinomu je dlouhodobě založena na chemoterapii, nově je však vhodné zvažovat optimální léčebnou strategii na základě výsledku vyšetření prediktivních markerů. U pacientek s pozitivitou PD-L1 lze zvážit podání kombinace imunoterapie a chemoterapie (atezolizumab + nab – PTX) nebo imunoterapie (pembrolizumab). Kombinací chemoterapie a imunoterapie bylo v rámci I. linie léčby dosaženo signifikantní prodloužení OS. Pacientky se zárodečnou mutací BRCA1 nebo BRCA2 jsou vhodné k léčbě PARP inhibitory za podmínky, že byly léčeny chemoterapií s antracykliny a taxany, pokud tato terapie není kontraindikována. Pokud je u této skupiny volena chemoterapie, je vhodné zvážit podání platinového derivátu. Předlčení antracyklinovým režimem a taxanem může být i v rámci neoadjuvantní nebo adjuvantní terapie. U pacientek PD-L1 negativních s absencí zárodečné mutace BRCA1 nebo BRCA2 je léčba založena chemoterapií. U pacientek v dobrém klinickém stavu, s rychle progredujícím onemocněním a hrožícím 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 většinou volena chemoterapie, nově lze zvážit léčbu sacituzumabem govitecanem. U pacientek s BRCA mutací, které nebyly v rámci I. linie léčeny PARP inhibitory, je vhodné tuto možnost zvážit. Při progresi onemocnění po II. linii léčby lze při dobrém klinickém stavu pacientky a léčebné odpovědi na předcházející linie pokračovat další linií paliativní chemoterapie. Obecné doporučení pro léčbu metastatického triple negativního karcinomu prsu je zobrazeno na Obr. 10.



Obr. 10: Léčebná strategie metastatického triple negativního karcinomu

Zkratky: mTNBC - metastatický triple negativní karcinom prsu, CHT - chemoterapie, gBRCAm - zárodečná mutace BRCA1/2, PARP - poly(ADP-ribose) polymerase, PD-L1 - ligand programované buněčné smrti

Upraveno dle: ESMO MBC guidelines 2021 (Gennari et al, Ann Oncol 2021)

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 Tamoxifen. 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 inhibitor aromatáz, 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, ale není úhrada. Dále je možno podat Tamoxifen, fulvestrant a inhibitor aromatáz 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.

8 Uvedení odpovědnosti za jednotlivé modalitky léčby u každého podílejícího se oboru:

Systémová léčba	MUDr. Katarína Petráková, Ph.D
Chirurgická léčba	doc. MUDr. Oldřich Coufal, Ph.D
Radioterapie	MUDr. Petr Burkoň, Ph.D.
Patologie	MUDr. Rudolf Nenutil Ph.D
Radiodiagnostika	MUDr. Monika Schneiderová

9 Chemoterapeutické režimy:

Příloha 1:

Adjuvantní chemoterapeutické režimy HER2 negativní onemocnění

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

docetaxel	75	i.v.	1.	
doxorubicin	50	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 6×
AC/docetaxel (Minckwitz)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 4× následně
docetaxel	100	i.v.	1.	

FEC/docetaxel (PACS 01)				
fluorouracil	500	i.v.	1.	
epirubicin	100	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	à 3 týdny × 3
				následně
docetaxel	100	i.v.	1.	à 3 týdny × 3
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×

Adjuvantní terapeutické režimy HER2 pozitivní onemocnění

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
				4 série, poté
paklitaxel	80	i.v. inf. 1 hod	1.	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 podát
				4 série, poté
paklitaxel	175	i.v. inf. 3 hod	1.	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×
				následně
docetaxel	100	i.v. inf. 1 hod	1.	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×
AC/paklitaxel+ H + P				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4×
následně				
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12×
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 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 dávka	75	i.v. infuze 60 minut	1.	à 3 týdny 4×

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	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 4×
následně				
docetaxel	75	i.v.	1	à 3 týdny 4×
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	3,6mg/kg	i.v.	1.	à 3 týdny

Neoadjuvantní chemoterapeutické 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	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 12×				
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	AUC2	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×

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 3×
následně				
paklitaxel	225	inf. 3 hod.	1.	à 3 týdny 4×
CMF				
cyklofosfamid	600	i.v.	1., 8.	
metotrexát	40	i.v.	1., 8.	
5-fluorouracil	600	i.v.	1., 8.	à 4 týdny, podat 3×
Současně s chemoterapií trastuzumab ve 3týdenním podání v i. v. nebo s.c. formě.				
AC/paklitaxel + H				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4×
následně				
paklitaxel	80	i.v. inf. 1 hod.	1.	týdně 12×
Současně s chemoterapií 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 4×
následně				
docetaxel	100	i.v. inf. 1 hod.	1.	à 3 týdny 4×
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 4×
následně				
pertuzumab	840 následně 420	i.v.	D1,	à 3 týdny
trastuzumab	8 mg/kg následně 6 mg/kg	i.v. nebo s. c. i.v.	D1,	à 3 týdny
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12 týdnů
AC/docetaxel + H +P				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4×
následně				
trastuzumab		i.v. nebo s.c.		
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×
Paklitaxel/CBDCA + H + P (TRAIN-2)				
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×
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	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 4×
následně				
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny 4×
trastuzumab +				
pertuzumab (Phesgo)				
první dávka	600/1200	s. c.	1.	
další dávky	600/600	s. c.	1.	à 3 týdny

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 4mg/m² a následně 2 mg/m² (weekly režim)

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
trastuzumab/NVLB				
vinorelbin	25	i. v. krátká infuze	1., 8	à 3 týdny
trastuzumab		i. v. nebo s.c.		
vinorelbin	60	p.o.	1., 8.	à 3 týdny
trastuzumab		i.v. nebo s.c.		
T-DM1 (Kadcyla)	3,6 mg/kg	i.v. infuze na 90 min. další lze podat již 30 min.	1.	à 3 týdny
trastuzumab/paklitaxel				
paklitaxel	80–90	i.v. infuze 60 minut	1.	à 1 týden
trastuzumab		i.v. nebo s.c.		

trastuzumab/docetaxel				
docetaxel	75-100	i.v. inf. 1 hod.	1.	á 3 týdny
Pertuzumab/trastuzumab/docetaxel				
trastuzumab		i.v. nebo s.c.	1.	
pertuzumab	první dávka 840 mg	i.v. infuze 60 min.	1.	
	další dávky 420 mg	i.v. infuze 30 min.		
*docetaxel	první dávky 75	i.v. infuze 60 min.	1.	à 3 týdny
docetaxel + fixní kombinace trastuzumab + pertuzumab (Phesgo)				
docetaxel trastuzumab + pertuzumab (Phesgo)	75	i.v.	1.	à 3 týdny
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 min.	1.	
	další dávky 420 mg	i.v. infuze 30 min.		
paklitaxel	80mg	i. v. infuze 60 min.	1., 8., 15.	à 3 týdny
trastuzumab/inhibitor aromatázy				
trastuzumab		i.v. nebo s.c.		
trastuzumab/kapecitabin				
trastuzumab		i.v. nebo s.c.		
kapecitabin	2000–2500		1.–14.	à 3 týdny
lapatinib/kapecitabin				
lapatinib	1250 mg/den	p.o. 5 tbl.		denně
kapecitabin	2000	p.o. ve 2denních dávkách	1.–14.	à 3 týdny
lapatinib/letrozol				
lapatinib	1500 mg/den	p.o. 6 tbl.		denně
letrozo	2,5 mg/den	p.o. tbl.		denně
trastuzumab deruxtecan (Enhertu)				
trastuzumab deruxtecan	5,4 mg/kg	i.v.		á 3 týdny

tucatinib (Tukysa) + trastuzumab + kapecitabin				
tucatinib	300mg	2× denně p.o.		kontinuálně
trastuzumab	ve standardním dávkování	i.v. nebo s.c.		á 3 týdny
kapecitabin	1000mg/m ²	2× denně p.o.	1.–14.	á 3 týdny

Režimy pro HER2 negativní metastatické onemocnění

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
paklitaxel				
paklitaxel	175	i.v. 3 hod. infuze	1.	à 3 týdny
Premedikace: dexametazon 20 mg i.v., ranitidin 50 mg i. v, prothazin 50 mg i. m. 30 minut před podáním paklitaxelu.				
paklitaxel				
paklitaxel	80–90	i.v. hodinová infuze	1.	à 1 týden, celkem 6–8×, následuje 2 týdny pauza
Premedikace: 8 mg dexametazonu i.v. první 2 podání, potom redukce na 4 mg i.v. v případě, že se neobjeví hypersenzitivní reakce.				
docetaxel				
docetaxel	100	i.v. 1 hod. infuze	1.	à 3 týdny
Premedikace: dexametazon 8 mg p.o. à 12 hodin, celkem 6 dávek, začít večer před podáním docetaxelu.				
docetaxel				
docetaxel	35–40	i.v. 30 min. infuze	1.	à 1 týden, celkem 6–8 podání, potom 2 týdny pauza
Premedikace: dexametazon 8 mg p.o. večer a ráno před aplikací CHT a večer po aplikaci CHT.				
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
3 podání, pak v případě normálního krevního obrazu 80 mg/m ² týdně.				

kapecitabin monoterapie				
kapecitabin	2000–2500	p.o. ve 2denních dávkách	1.–14.	à 3 týdny
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
Preference u pacientek s TNBC				
DDP monoterapie – preference u pacientek s TNBC				
cisplatina	50–75	i. v. infuze	1.	à 3 týdny
Preference u pacientek s TNBC				
nepeglylovaný 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
Jako první podat doxorubicin, premedikace: setrony, kortikoidy jako u docetaxelu.				
AT (paklitaxel)				
doxorubicin	50	i.v.	1.	
paklitaxel	125–200	i.v. 3hodinová infuze	1.	à 3 týdny
Premedikace: dexametazon 20 mg i.v., ranitidin 50 mg i.v., prothazin 50 mg i. m., 30 minut před podáním paklitaxelu, setrony.				
NVLB/docetaxel				
vinorelbin	20	i.v. krátká infuze	1., 15.	
docetaxel	60	i.v. hodinová infuze	1.	à 3 týdny
Premedikace: jako u docetaxelu, event. den 15 vinorelbine 60 mg/m ² p.o.				
NVLB/epirubicin				
vinorelbin	25	i.v. krátká infuze	1., 8.	
epirubicin	90	i.v.	1.	à 3 týdny
Event. vinorelbin 60 mg/m ² p.o.				
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

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
kapecitabin/docetaxel				
kapecitabin	2000–2500	p.o. ve 2denních dávkách	1.–14.	
docetaxel	60–75	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
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/vinorelbine				
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
První infuze bevacizumabu se podává 90 minut, při dobré snášenlivosti druhá infuze 60 minut a další 30 minut.				
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 bez přestávky (pondělí, úterý nebo pondělí, čtvrtek)
Metronomicky orální vinorelbin				
vinorelbin	40–50 mg total dose	p.o.	1., 3., 5.	bez přestávky

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Metronomicky kapecitabin + cyklofosfamid				
kapecitabin	500 mg	p.o.		2–3× denně
cyklofosfamid	50 mg	p.o.		1× denně bez přestávky
Pozn.: je možno podávat v metronomickém režimu i u pacientek, které jsou předléčeny kapecitabinem ve standardním dávkování.				

Everolimus + exemestan				
everolimus	10	p.o.		denně
exemestan	25	p.o.		denně
Palbociklib + hormonoterapie				
Palbociklib	125 mg	p.o.	1.–21.	à 4 týdny
Je možno kombinovat s IA nebo fulvestrantem (viz doporučení výše)				
Ribociklib + hormonoterapie				
Ribociklib	600 mg	p.o.	1.–21.	à 4 týdny
Kombinace s IA nebo fulvestrantem (viz doporučení výše)				
Abemaciclib + hormonoterapie				
Abemaciclib	150 mg	p.o.		2× denně kontinuálně
Kombinace s IA nebo fulvestrantem (viz doporučení výše)				
Alpelisib + fulvestrant (pouze PI3CA mutace)				
Alpelisib	300 mg	p.o.		1× denně kontinuálně
Fulvestrant	500 mg	i.m.	1	á 28 dnů (první cyklus D1, 15)
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	10mg/kg	i.v.	1., 8.	á 21 dnů

Příloha č. 2:

Nottinghamský prognostický index: $NPI = 0,2 \times \text{velikost nádoru v cm} + \text{LU stage}$
(1-3) + histol. Grade (1-3)

Uzlinový stage:

1. Bez uzlinového postižení karcinomem.
2. Postižení 1 až 3 uzlin dolních etáží (I, II) NEBO interní mamární uzliny (pro mediálně lokalizované nádory)
3. Postižení 4 nebo více uzlin dolních etáží a/nebo apikální uzliny, NEBO současné postižení kterékoli axilární a interní mamární uzliny

Prognostické skupiny:

Good prognosis group (GPG) :	$NPI < 3,4$
Moderate prognosis group (MPG) :	$NPI > 5,41$
Poor prognosis group (PPG) :	$NPI = 3,41-5,4$

Srovnání 15letého přežití (%) patientek s karcinomem prsu a kontrolní skupiny bez karcinomu:

NPI	15 leté přežití (%)
Kontrolní skupina	83
GPG	80
MPG	42
PPG	13

(V rámci skupiny s dobrou prognózou lze vyčlenit podskupinu s excelentní prognózou – hodnota NPI do 3 – kdy přežití se neliší od věkově párované kontrolní populace).

Terapeutické implikace NPI pro systémovou adjuvantní terapii jsou následující:

GPG: Adjuvantní terapie není nutná. (Pravděpodobnost metastázování či úmrtí na karcinom je nízká, křivka přežití se těsně blíží normální populaci.)

MPG a PPG v případě ER+: Endokrinní terapie. (Tamoxifen u postmenopauzálních patientek, ev. ovariální suprese – Zoladex – u premenopauzálních.)

MPG v případě ER: Chemoterapie individuálně – v závislosti na věku (u mladších žen) a stavu pacientky. Vedlejší účinky chemoterapie nutno vážit proti relativně malému terapeutickému přínosu (z hlediska statistiky přežití).

PPG v případě ER: Chemoterapie.

1 Doporučení sledování:

DOPORUČENÝ PROTOKOL MOÚ PRO SLEDOVÁNÍ C50 PO TERAPII

- a. Sledování DCIS po exstirpaci/operaci bez revize axilly nebo s revizí axilly a nálezem negativní sentinelové uzliny (negativních uzlin) axilly
1. Primární jsou kontroly mamografické v jednoročních intervalech první 3 roky po operační revizi za předpokladu, že byl proveden kontrolní radiography specimen mamárního exstirpátu (jinak je nezbytná MG kontrola po operačním výkonu k vyloučení reziduálních maligních mikrokalcifikací).
 2. UZ prsu tam, kde je mamograficky denzní nebo nepřehledná žláza (sledovat ve stejných časových intervalech)
- b. Sledování LCIS po exstirpaci/operaci
1. Sledování v jednoletých intervalech mamograficky jen tam, kde se jednalo o multicentricitu nebo multifokalitu po dobu 3 let od exstirpace.
 2. Sledování UZ prsu tam, kde je mamograficky denzní nebo nepřehledná žláza.
- c. Sledování C 50 v klinickém stadiu I - III

Klinické vyšetření jedou 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.

2 Stanovení odpovědné osoby za sledování

MUDr. Katarína Petráková, Ph.D.

3 Literatura: (včetně citace doporučení odborné společnosti)

Modrá kniha České onkologické společnosti, 2022

ESMO guidelines

NCCN guidelines