

Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové		Platnost od:	1.7.2020
		Počet stran:	28
		Přílohy:	nejsou
Dokument: standardní léčebný postup		Verze:	2020.1
Protokol pro léčbu karcinomu prsu			
Schválili:		Datum:	Podpis:
Garant standardu:	MUDr. Adam Paulík MUDr. Igor Sirák, Ph.D.		
Klinika onkologie a radioterapie			
Přednosta kliniky a vedoucí Komplexního onkologického centra	Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.		
Chirurgická klinika			
Přednosta kliniky	doc. MUDr. Jiří Páral, Ph.D., MBA		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Tomáš Hroch		
Radiologická klinika			
Přednosta kliniky	Prof. MUDr. Antonín Krajina, CSc.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Pavel Ryška, Ph.D.		

I. Úvod

Protokol obsahuje standardní léčebné postupy aplikované v rámci Komplexního onkologického centra FN Hradec Králové pro karcinom prsu. Nezahrnuje všechny postupy aplikovatelné při této diagnóze podle národních a mezinárodních standardů. Ty jsou u pacientů zvažovány v případě potřeby individuálně.

Základním a nepodkročitelným předpokladem optimální léčby neinvazivních prekurzorů, in situ karcinomů a invazivních karcinomů prsu je komplexní stanovení diagnostického a léčebného algoritmu cestou multioborového indikačního semináře. Ten probíhá pravidelně jedenkrát týdně za účasti klinického a radiačního onkologa, onkochirurga, radiologa a patologa. Součástí semináře je i osobní pohovor a vyšetření pacienta.

II. Staging onemocnění

Klinická stadia onemocnění

Klinické stadium onemocnění je určeno podle zásad TNM klasifikace (TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha 2018).

ANATOMICKÉ SUBLOKALIZACE

1. Bradavka (C50.0)
2. Centrální část (C50.1)
3. Horní vnitřní kvadrant (C50.2)
4. Dolní vnitřní kvadrant (C50.3)
5. Horní zevní kvadrant (C50.4)
6. Dolní zevní kvadrant (C50.5)
7. Axilární výběžek (C50.6)

REGIONÁLNÍ MÍZNÍ UZLINY

1. Axilární (stejnostranné): interpektorální (Rotterovy) uzliny a mizní uzliny podél véna axillaris a jejích přítoků, které mohou být rozděleny do následujících etáží:
 - a) I. etáž (dolní axila): mizní uzliny laterálně od zevního okraje m. pectoralis minor
 - b) II. etáž (střední axila): mizní uzliny mezi vnitřním a zevním okrajem m. pectoralis minor a mizní uzliny interpektorální (Rotterovy)
 - c) III. etáž (vrchol axily): mizní uzliny apikální a mizní uzliny mediálně od vnitřního okraje m.pectoralis minor, vyjma uzlin, které jsou označovány jako mizní uzliny subklavikulární nebo infraklavikulární
2. Infraklavikulární (subklavikulární) stejnostranné
3. Vnitřní mamární (stejnostranné): mizní uzliny v mezižeberním prostoru podél okraje sternu v nitrohruďní fascii
3. Supraklavikulární (stejnostranné)
4. Intramamární mizní uzliny se klasifikují jako mizní uzliny axilární (I.etáž)

Poznámka: Jakékoliv jiné metastázy v mizních uzlinách se klasifikují jako metastázy vzdálené (M1), včetně mizních uzlin krčních nebo druhostranných vnitřních mamárních.

T - Primární nádor

TX primární nádor nelze hodnotit

T0 bez známek primárního nádoru

Tis karcinom in situ

Tis (DCIS) duktální karcinom in situ

Tis (LCIS) lobulární karcinom in situ ¹⁾

Tis (Paget) Pagetova choroba bradavky bez spojení s invazivním karcinomem a/nebo s karcinomem in situ (DCIS a/nebo LCIS) nacházejícím se v prsním parenchymu. Karcinomy prsního parenchymu spojené s Pagetovou chorobou jsou klasifikovány na základě velikosti a a vlastnosti onemocnění prsního parenchymu, i když přítomnost Pagetovy choroby by měla být uvedena.

T1 nádor do 2cm v největším rozměru

T1mi mikroinvaze do 0,1 cm v největším rozměru ²⁾

T1a větší než 0,1 cm, do 0,5 cm v největším rozměru

T1b větší než 0,5 cm, do 1 cm v největším rozměru

T1c větší než 1 cm, do 2 cm v největším rozměru

T2 nádor větší než 2 cm, do 5 cm největším rozměru

T3 nádor větší než 5 cm v největším rozměru

T4 nádor jakékoliv velikosti s přímým šířením do stěny hrudní a/nebo do kůže (ulcerace nebo kožní uzly) ³⁾

T4a šíření do stěny hrudní (nezahrnuje invazi pouze do m.pectoralis)

T4b stejnostranné ulcerace, satelitní kožní uzly, nebo edém kůže (včetně peau d'orange)

T4c současně obě výše uvedená criteria 4a a 4b

T4d inflamatorní karcinom ⁴⁾

Poznámka:

¹⁾ AJCC (American Joint Committee on Cancer) vylučuje Tis (LCIS).

²⁾ Mikroinvaze představuje šíření nádorových buněk přes bazální membránu do okolních tkání s ložiskem do 0,1 cm v největším rozměru. Je-li více ložisek mikroinvaze, použije se ke klasifikaci pouze velikost největšího ložiska mikroinvaze. (Nepoužívá se součet všech jednotlivých ložisek). Přítomnost více ložisek mikroinvaze by měla být zaznamenána, obdobně jako u vícečetných invazivních karcinomů.

³⁾ Šíření pouze do dermis se jako T4 nehodnotí. Hrudní stěna zahrnuje žebra, interkostální svaly a musculus serratus anterior, ne však m.pectoralis.

⁴⁾ Inflamatorní karcinom prsu je charakterizován difúzní výraznou indurací kůže s erysipeloidním okrajem, obvykle bez nádorové masy pod kůží. Klinicky inflamatorní karcinom (T4d) u nějž je biopsie negativní a není žádný měřitelný lokalizovaný primární karcinom, se histopatologicky klasifikuje jako pTX. Vtažení kůže, retrakce bradavky nebo jiné kožní změny - kromě změn uvedených u T4b a T4d – se mohou objevit u T1, T2 nebo T3, aniž ovlivňují klasifikaci.

N - Regionální mízní uzliny

NX regionální mízní uzliny nelze hodnotit (např. dříve odstraněné)

N0 regionální mízní uzliny bez metastáz

N1 metastázy v pohyblivé stejnostranné axilární mízní uzlině (uzlinách) I. a II. etáže

N2 metastázy ve stejnostranné mízní uzlině (uzlinách) I. a II. etáže, které jsou klinicky fixované nebo srostlé (paket); nebo metastázy klinicky zřejmé* v stejnostranné vnitřní mamární uzlině (uzlinách), bez přítomnosti klinicky evidentních metastáz v axilárních mízních uzlinách

N2a metastázy v axilárních mízních uzlinách, fixované mezi sebou navzájem nebo k jiným strukturám

N2b metastázy pouze klinicky zřejmé* ve vnitřní mamární uzlině (uzlinách), bez přítomnosti klinicky evidentních metastáz v axilárních mízních uzlinách

N3 metastázy ve stejnostranné infraklavikulární mízní uzlině (uzlinách) (III.etáž) s nebo bez postižení I. a II. etáže axilárních mízních uzlin; nebo metastázy klinicky zřejmé* ve stejnostranné vnitřní mamární uzlině (uzlinách) s klinicky evidentními metastázami v I. a II. etáži axilárních mízních uzlin; nebo metastázy ve stejnostranné supraklavikulární mízní uzlině (uzlinách), s nebo bez postižení axilárních či vnitřních mamárních mízních uzlin

N3a metastázy v infraklavikulární mízní uzlině (uzlinách)

N3b metastázy ve vnitřních mamárních a axilárních mízních uzlinách

N3c metastázy v supraklavikulární mízní uzlině (uzlinách)

Poznámka:

*) Postižení klinicky zřejmé je definováno jako postižení zjištěné klinickým vyšetřením nebo zobrazovacími vyšetřovacími metodami (vyjma lymfoscintigrafie) a mající charakter vysokého podezření na malignitu; nebo makrometastáza předpokládaná na základě tenkojehlové aspirační biopsie s cytologickým vyšetřením. Potvrzení klinicky zjištěného metastatického onemocnění tenkojehlovou aspirační biopsií bez excisní biopsie je označováno přiřazením písmene (f), např. cN3a(f).

Není-li stanoveno pT, pak se samotná biopsie excidované mízní uzliny nebo biopsie sentinelové mízní uzliny klasifikuje v klinické kategorii N, např. cN1. Klasifikace v histopatologické kategorii pN se u biopsie excidované mízní uzliny nebo biopsie sentinelové mízní uzliny používá pouze v kombinaci se stanovením pT.

M – Vzdálené metastázy

M0 bez vzdálených metastáz

M1 vzdálené metastázy

Kategorie M1 a pM1 mohou být blíže specifikovány označením:

plicní	PUL	kostní dřeň	MAR	jiné	OTH
kostní	OSS	pleurální	PLE		
jaterní	HEP	peritoneální	PER		
mozkové	BRA	nadledvinové	ADR		
uzlinové	LYM	kožní	SKI		

pTNM – PATOLOGICKÁ KLASIFIKACE

pT - Primární nádor

Patologická klasifikace vyžaduje vyšetření primárního nádoru bez makroskopické přítomnosti nádoru v okrajích resektátu. Příklad může být klasifikován pT, je-li nádor v okrajích resektátu pouze mikroskopicky.

Kategorie pT odpovídají kategoriím T.

Poznámka:

Při klasifikaci pT se velikost nádoru řídí měřením invazivní složky nádoru. Je-li složka in situ rozsáhlá (např. 4 cm) a složka invazivní malá (např. 0,5 cm), pak se nádor klasifikuje jako pT1a.

pN - Regionální mízní uzliny

Patologická klasifikace vyžaduje resekci a histologické vyšetření alespoň dolních axilárních mízních uzlin (I. etáže). Takováto resekce má standardně zahrnovat 6 a více mízních uzlin. Jsou-li mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0.

pNX regionální mízní uzliny nelze hodnotit (např. byly odstraněny dříve nebo nebyly k vyšetření odstraněny)

pN0 regionální mízní uzliny bez metastáz ¹⁾

pN1 mikrometastázy; nebo metastázy v 1-3 stejnostranných axilárních mízních uzlinách; a/nebo ve stejnostranných vnitřních mamárních mízních uzlinách s mikroskopickými metastázami detekovanými z biopsie sentinelové mízní uzliny, avšak klinicky neprokazatelné ²⁾

pN1mi mikrometastázy (větší než 0,2 mm, a/nebo více než 200 buněk, do 2,0 mm v největším rozměru)

pN1a metastázy v 1-3 axilární mízní uzlině (uzlinách), z nichž alespoň jedna metastáza je větší než 2 mm v největším rozměru

pN1b vnitřní mamární uzliny

pN1c metastázy v 1-3 axilárních mízních uzlinách a vnitřních mamárních mízních uzlinách

pN2 metastázy v 4-9 stejnostranných axilárních mízních uzlinách, nebo v klinicky zjevných²⁾ stejnostranných vnitřních mamárních mízních uzlinách (uzlině) bez metastáz v axilárních mízních uzlinách

pN2a metastázy v 4-9 axilárních mízních uzlinách, z nichž alespoň jedna metastáza je větší než 2mm

pN2b metastázy v klinicky zjevné ²⁾ vnitřní mamární uzlině (uzlinách), při nepřítomnosti metastáz v axilárních mízních uzlinách

pN3 metastázy dle níže uvedeného popisu

pN3a metastázy v 10 a více axilárních mízních uzlinách (alespoň jedna metastáza je větší než 2 mm), nebo metastázy v infraklavikulárních mízních uzlinách

pN3b metastázy v klinicky zjevné ²⁾ vnitřní mamární uzlině (uzlinách) s přítomností pozitivní axilární mízní uzliny (uzlin); nebo metastázy ve více než 3 axilárních mízních uzlinách a s mikro- nebo makrometastázami ve vnitřních mamárních zjištěných při biopsii sentinelové uzliny, klinicky neprokazatelných ²⁾

pN3c metastázy ve stejnostranné supraklavikulární uzlině (uzlinách)

Poznámka:

¹⁾ Shluky izolovaných nádorových buněk (ITC), označované také jako submikrometastázy, jsou jednotlivé nádorové buňky nebo malé shluky buněk, ne větší než 0,2 mm v největším rozměru, které mohou být detekovány běžným HE barvením nebo imunohistochemicky. Jako doplňující kritérium bylo navrženo zahrnout shluky méně než 200 buněk v jednom histopatologickém řezu. Pro účely klasifikace N se uzliny obsahující pouze ITC do počtu pozitivních uzlin nezapočítávají a měly by být zahrnuty jen do celkového počtu vyšetřených uzlin (viz úvod).

²⁾ Jako klinicky zjevné je definováno postižení zjištěné klinickým vyšetřením nebo zobrazovacími vyšetřovacími metodami (vyjma lymfoscintigrafie), a mající charakter vysokého podezření z malignity nebo předpokládané makroskopické metastázy patologicky, podložené tenkojehlovou biopsií s cytologickým vyšetřením. Jako klinicky neprokazatelné je definováno postižení, které nebylo zjištěno zobrazovacími vyšetřovacími metodami (vyjma lymfoscintigrafie) nebo klinickým vyšetřením.

Poléčebná klasifikace ypN:

- Poléčebná klasifikace ypN by měla být hodnocena podle stejných výše uvedených pravidel jako klinická (předléčebná) klasifikace N. Přídatné označení sn se používá pouze tehdy, bylo-li hodnocení sentinelové mízní uzliny provedeno po léčbě. Pokud není přídatné označení sn uvedeno, předpokládá se, že hodnocení axilárních mízních uzlin bylo provedeno na základě axilární disekce.

- Klasifikace X (ypNX) bude použita tehdy, nebylo-li poléčebné histopatologické vyšetření sentinelové mízní uzliny nebo uzlin z axilární disekce provedeno.

- Kategorie ypN jsou totožné s kategoriemi pN.

pM – Vzdálené metastázy

Kategorie pM odpovídají kategoriím M.

G - HISTOPATOLOGICKÝ GRADING

K určení histopatologického gradingu pro invazivní karcinomy viz: Elston. CW., Ellis, IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1991: vol. 19; p. 403 -410.

Rozdělení do stadií

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1 ^{*)}	N0	M0
Stadium IB	T0, T1 ^{*)}	N1mi	M0
Stadium IIA	T0, T1 ^{*)}	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1 ^{*)} , T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	jakékoliv T	N3	M0
Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Poznámka:

^{*)} T1 včetně T1mi.

Obligatoční stagingová a předléčebná vyšetření:

Anamnéza:

- Rodinná anamnéza se zřetelem na nádorová onemocnění (především asociovaná s hereditárním karcinomem prsu a ovárií v případě splnění indikačních kritérií genetické vyšetření).
- Gynekologická anamnéza
- Komorbidity se vztahem k terapii

Fyzikální vyšetření:

- Kompletní klinické vyšetření
- Krevní obraz a diferenciál, biochemie (včetně CaI,ALP) fakultativně onkomarkery Ca 15-3, CEA, INR, APTT, event. FSH + estradiol před zahájením chemoterapie k potvrzení stavu menopauzy.

Zobrazovací metody:

Obligátní: Bilaterální mammografie + mammografický UZ

Ve stadiu I-IIIB při absenci klinických/laboratorních symptomů nemusí být provedeno další systémové stagingové vyšetření.

Ve stádiu IIIA a výše nebo při symptomatologii:

- RTG hrudníku
- UZ břicha
- Scintigrafie skeletu
- UZ srdce – před zahájením chemoterapie antracykliny či biologické léčby (trastuzumab, pertuzumab, TDM, lapatinib...)

- magnetická rezonance (přísně individuálně po konzultaci s radiologem většinou v rámci mamologické multioborové komise – multicentricita/multifokalita, invazivní lobulární, karcinom DCIS high-grade, denzní žláza, CUP syndrome – carcinoma of unknown, primary – primární tumor v axilárních uzlinách bez detekované primární léze dle MMG a UZ)
- CT hrudníku a břicha s i.v. KL (při jakékoliv nejasnosti na RTG a UZ či elevaci jaterních enzymů a bilirubinu), event. jako primární stagingová metoda u agresivních subtype (HER2+/HR-, triple negativní)
- CT mozku s i.v. KL (při symptomatologii především u HER-2/neu pozitivních a triple-negativních tumorů)
- PET/CT (pouze při předpokladu změny léčebného postupu)

Histologické vyšetření:

Z biopsie:

Klasické vyšetření + grade, imunohistochemie: ER, PR, HER-2/neu - IHC 0 nebo 1+ = negativní, IHC 2+ - musí být potvrzena amplifikace pomocí FISH nebo SISH nebo CISH v referenční laboratoři, IHC 3+ = pozitivní, není potřeba confirmace FISH/SISH (pro zahájení léčby trastuzumabem je nutné IHC či FISH/SISH vyšetření v referenční laboratoři).

Ki-67 (MIB-1), p53 (význam nejasný – t.č. bez prediktivního či prognostického významu)

Definitivní z resekátu:

Výše zmíněné + lymfatická invaze (L0,1), žilní invaze (V0,1,2), perineurální invaze (Pn 0,1), přítomnost reziduálního nádoru (R1,2), vzdálenost od okrajů resekátu (dostatečná, nedostatečná, těsné okraje, event. posouzení postižení lamel). Přítomnost nekróz. Hodnocení reakce tumoru na neoadjuvantní léčbu (Chevalier).

Aktuální doporučené postupy ohledně testování prediktivních/prognostických markerů z biopsie či resekátu viz. kapitola Prediktivní vyšetření solidních nádorů v Aktuálním vydání Modré knihy ČOS.

III. Zásady léčebné strategie

Vždy nutno zvážit zařazení do klinické studie.

DCIS (TisN0M0)

Fyzikální vyšetření, bilaterální mammografie, stanovení exprese ER, grading, přítomnost nekróz, hmatatelnost, rozsah mikrokalcifikací

Parciální mastektomie (preferována), totální mastektomie, cílem je negativní okraj (> 10 mm dostatečný, < 2 mm sporně nedostatečný). Při nedostatečném okraji zvážení reresekce nebo totální mastektomie.

Extirpace sentinelové uzliny: při totální mastektomii (znemožní provedení biopsie ve druhé době při záchytu invazivního karcinomu z důvodu porušené lymfatické drenáže), grade 3, větší rozsah mikrokalcifikací, hmatná rezistence, přítomnost nekróz.

Léčba: Adj. RT po parciálním výkonu ve většině případů (efektivnější než hormonální léčba),
Van-Nyusův prognostický index (retrospektivní) – možno využít individuálně.

Adj. Tamoxifen na 5 let (zvážit individuálně dle rozsahu chirurgického výkonu, exprese ER, gradingu, přítomnosti nekróz, komorbidit) – dle NCCN stupeň doporučení 1.

LCIS (TisN0M0)

Fyzikální vyšetření, bilaterální mammografie.

Není přímým prekuzorem invazivního karcinomu (vyjimka: pleiomorfni varianta má podobné chování jako DCIS) – zvýšené riziko vzniku invazivního karcinomu v obou prsech.

Nutná chirurgická extirpace, samotná punkční biopsie nedostatečná (možnost přehlédnutí DCIS či invazivní složky).

Léčba: 1) watch and wait (mammografie každoročně)

2) chemoprevence Tamoxifen

3) chirurgická prevence – bilaterální mastektomie (klasická, kůži šetřící nebo subkutánní)

Extirpace sentinelové uzliny není indikována. LCIS v resekční linii není indikací k reresekci.

INVAZIVNÍ KARCINOM NEMETASTATICKÝ

Při splnění vstupních kritérií vždy účast v klinické studii

1) Chirurgický výkon

Primární x po neoadjuvantní léčbě

BCS (breast conserving surgery) – tumorektomie, široká excise, lumpektomie, kvadrantektomie, segmentektomie) x totální mastektomie (klasická, kůži šetřící, subkutánní).

Extirpace sentinelové uzliny při cN0: před zahájením neoadjuvantní léčby (preferováno), dle indikace chirurga lze i po neoadjuvanci (ovšem vyšší četnost falešné negativity)

Při N1 makrometastáze sentinelové uzliny pN1 (sn) doplnit axilární disekci (odstranění min. 10 uzlin I. a II. etáže); axilární disekci je možno vynechat u pacientek splňujících vstupní kritéria studie Z0011 (t.j. T1 nebo T2 tumor, 1-2 pozitivní sentinelové uzliny, BCS, bez neoadjuvantní chemoterapie, s plánovaným ozářením celého prsu).

Při N1 mikrometastáze sentinelové uzliny pN1 (mi+) (sn) a nálezu izolovaných nádorových buněk pN0 (i+) (sn) či pN0 (mol+) (sn) není indikace k axilární disekci.

Kontraindikace prs šetrícího výkonu	
Absolutní	Relativní
Inflamatorní karcinom	Přítomnost extenzivní intraduktální komponenty v nádoru *)
Multicentrický karcinom	Extenzivní lymfatická a vaskulární invaze
Difuzní mikrokalcifikace suspektní z malignity	Velikost > 4 cm
Nepříjemný kosmetický efekt	Subareolární uložení nádoru
Nemožnost adj. RT: <ul style="list-style-type: none"> • odmítnutí nemocné • předchozí RT prsu s výjimkou RT pro lymfom technikou <i>mantle</i> • sklerodermie, SLE 	
Těhotenství	
Nemožnost dosáhnout negativního okraje resekátu	

*) v případě adekvátních okrajů resekátu nezvyšuje riziko vzniku recidivy

2) Systémová léčba

Neoadjuvantní x adjuvantní

Jakýkoliv adjuvantní režim lze použít v neoadjuvanci, dlouhodobá prognostická data (DFS,EFS,OS) jsou identická. Neoadjuvanci lze již od stadia T2N0M0 v případě agresivního fenotypu či nemožnosti dosáhnout prs zachovného výkonu . Ke karcinomu prsu přistupujeme jako k systémovému onemocnění s paralelním způsobem metastazování již od časných stádií.

Před zahájením cytotoxické chemoterapie je vždy s pacientkou ve fertilním věku nutné probrat riziko dosažení předčasného ovariálního selhání (CIOF) s nemožností pozdější koncepce. Ke zvážení je vždy konzultace IVF centra ohledně předléčebné prezervace embryí, oocytů či ovariální tkáně. Jako ochrana ovárií při chemoterapii může být pacientkám nabídnuta aplikace LHRH analogu (goserelin), která ve sdružené analýze 5 klinických studií (SABCS 2017) zdvojnásobila četnost úspěšných těhotenství.

a) Neoadjuvantní chemoterapie

Při předpokládané citlivosti (negativita ER + PR, nízká diferenciacie, vysoké KI-67), většinou kombinace antracyklinů s taxany (4 x AC a následně sekvenčně paclitaxel weekly) – přednost týdenního paclitaxelu před 3-týdenním docetaxelem (stejná účinnost, nižší toxicita, bez nutnosti podpory G-CSF). 3-týdenní paclitaxel již není t.č. vůbec doporučován vzhledem k nejnižší účinnosti a vysoké toxicitě jak v léčbě časného (lokálně pokročilého) tak metastatického karcinomu.V případě prokázaného deficitu mechanismu homologní rekombinace (BRCA mutace) je vhodné přidání platinového derivátu k neoadjuvantní chemoterapii (výrazné zvýšení četnosti pCR). V případě HER-2/neu pozitivivity trastuzumab konkomitantně s paclitaxelem a pooperační dokončení do celkové doby 1 roku.Veškerá plánovaná chemoterapie by měla být podána před plánovaným operačním výkonem. Kontrolní mammografie s mamologickým UZ po 3 a 6-ti měsících (t.j. po 4.cyklu AC po dokončení taxanu, před operací současně vždy prezentace na mamokomisi). Po 2.cyklu **vždy !**

označení tumoru pigmentem (před BCS z důvodu usnadnění orientace chirurgovi, před mastektomií z důvodu usnadnění orientace patologovi při histologickém zpracování). V neoadjuvanci a adjuvanci z důvodu vyšší účinnosti a nezvýšené toxicity preferovat dense režim AC (zvláště u agresivnějších subtypů – i když účinnost prokázána nezávisle na charakteristikách tumoru).

b) Neoadjuvantní hormonální léčba

U postmenopauzálních pacientek při nemožnosti neoadjuvantní chemoterapie (kardiální komorbidity) či předpokládané zvýšené citlivosti na hormonální léčbu v porovnání s chemoterapií (nejlépe u nádorů Luminal A). Preferenčně inhibitor aromatáz – v porovnání s tamoxifenem signifikantně vyšší procento prs zachovných výkonů. Mezi jednotlivými inhibitory aromatázy není rozdíl. Největší léčebnou odpověď lze očekávat za 6-10 měsíců.

c) Adjuvantní chemoterapie

Režim s antracyklinem (AC, EC), sekvenčně taxany (týdenní paclitaxel) od středního rizika relapsu, trastuzumab vždy současně s taxany na 1 rok. V případě zbytnosti taxanů 4 cykly režimu s antracyklinem (AC, EC) – stejná účinnost a menší toxicita v porovnání s šesti cykly. Přidání 5-FU bez efektu. Možnost podání 4 cyklů TC (docetaxel, CFA) místo 4 cyklů AC/EC (vyšší účinnost). Nejvyšší účinnost ovšem vykazuje terapie antracyklin-taxan.

d) Adjuvantní hormonální léčba

Léčba dle současných doporučení ASCO, ESMO a St.Gallen

Níže zmíněná doporučení jsou pouze rámcová. Dlouholetá aplikace hormonální terapie je na míru šitou (tailored) terapií, která musí brát v úvahu rozdílnou fundamentální účinnost preparátu dle konkrétního a unikátního typu tumoru u dané pacientky, rozdílnou účinnost v závislosti na harmonogramu zařazení léku do léčebného algoritmu (up-front, prodloužená adjuvance, switch), toxicitu léčby a z ní vyplývající adherenci k hormonoterapii (artralgie, návaly, pocení, nárůst hmotnosti, menopauzální symptomy, sexuální problémy atd.), rozdílný vliv na kardiovaskulární systém, kostní metabolismus a ostatní komorbidity atd., a to i (a především) vzhledem ke stavu menopauzy. V neposlední řadě je při terapii mladých pacientek nutné akceptovat i snahu o časnou ukončení/přerušování léčby při přání otěhotnět. Při dlouholeté hormonální terapii je tedy nutné brát v úvahu nejen výsledky klinických studií na přesně definovaných kohortách pacientek, ale celou řadou dalších relevantních klinických i subjektivních proměnných, která posouvají léčebný adjuvantní algoritmus u každé pacientky částečně jiným směrem. Nezbytnou součástí léčby je tedy plná spolupráce informované pacientky a tailoring terapie i dle jejich aktuálních preferencí. Nedílnou součástí adjuvantní hormonální léčby je i podpůrná terapie s léčbou spojených symptomů a mezioborová spolupráce (gynekolog, osteolog, psycholog, neurolog, sexuolog atd.)

- Premenopauzální:

Délka adjuvantní léčby je 5-10 let. U pacientek s nízkým rizikem tamoxifen na 5 let. Jinak tamoxifen na 10 let, LHRH analog (goserelin) na 5 let + tamoxifen na 10 let nebo LHRH analog na 5 let + exemestan/tamoxifen na celkem 10 let (SOFT,TEXT). Po 5 letech tamoxifenu přehodnotit stav menopauzy, v případě jejího dosažení lze pokračovat v prodloužené adjuvanci pomocí IA do celkové doby 10let (nutná monitorace hladin FSH a

estradiolou). Benefit z přidání ovariální suprese a inhibitoru aromatázy kontinuálně (spojitě) roste se zvyšujícím se klinickým rizikem relapsu karcinomu prsu, t.j. rizikové faktory: věk < 35 let, velikost tumoru > 2cm, N+, grade III, nízká exprese ER a PR, vysoká exprese Ki-67, vysoké genomické riziko. V případě nutnosti farmakologické ovariální kastrace vhodné použít goserelin v dávce 3.6 mg s.c. á 28 dnů. U 5% patientek nejsou LHRH analoga účinná (CAVE: v tomto případě je možnost stimulace nádorového růstu při současné léčbě inhibitory aromatázy).

- **Postmenopauzální**

U nízkého rizika 5 letá hormonální terapie tamoxifenem, inhibitory aromatázy nebo switch. U středního rizika do léčby zařadit inhibitor aromatázy v prvních pěti letech. U vysokého rizika inhibitor aromatázy up-front. Především u uzlinového postižení vhodná prodloužená adjuvance do celkové doby 10 let.

5 let tamoxifen < 5 let switch kombinace tamoxifen/inhibitor aromatázy = 5 let inhibitor aromatázy

Možnosti prodloužené léčby:

- Tamoxifen na 10 let (ATTOM, ATLAS)
- Tamoxifen 4,5-6 let, následně IA na dalších 5 let (= celkem 10 let, MA-17)
- Tamoxifen 2-3 roky, následně IA, celkově na víc než 5 let (NSABP B-42, DATA, IDEAL)
- Inhibitor aromatázy na 5 let, následně prodloužení na dalších 2- 5 let (MA-17R,, NSABP B-42, DATA, IDEAL)

Definice postmenopauzy:

1) věk nad 60 let

2) věk 60 let nebo méně a amenorea po dobu alespoň 12 měsíců (bez podávání chemoterapie či tamoxifenu a/nebo ovariální suprese) a postmenopauzální sérového hodnoty FSH a estradiolu,

3) věk 60 let a méně a při terapii tamoxifenem má pacientka postmenopauzální sérové hodnoty FSH a estradiolu.

Hormonální pozitivita:

Definováno jako ER 1% a více

pro účinnost hormonální léčby rozhodující exprese ER

fekt hormonální léčby u ER 1%- 9% značně sporný

ER neg. + PR pos. – většinou falešná pozitivita PR

Monitorace FSH a estradiolu před zahájením chemoterapie u patientek 60 let a méně. Chemoterapií indukovaná zástava menstruace není indikátorem předčasného ovariálního

selhání, na druhou stranu přítomná menstruace není předpokladem fertility. Pravidelná monitorace hladin FSH a estradiolu je také nutná u pacientek léčených IA, které dosáhly zástavy menstruace při chemoterapii, a to zvláště u pacientek mladších 45 let.

e) Biologická léčba – trastuzumab

Indikační kritéria: IHC3+ nebo potvrzena amplifikace pomocí FISH/SISH/CISH v referenční laboratoři (poměr kopií genů HER-2/neu a centromer chromozómu 17 – 2 a více + průměrný absolutní počet kopií genů HER-2/neu na jádro 4 a více, průměrný počet kopií genu HER-2/neu na jádro 6 a více, IHC 3+ = pozitivní - není potřeba confirmace ISH (pro zahájení léčby trastuzumabem je nutné IHC či ISH (CISH vyšetření v referenční laboratoři).

Trastuzumab se nepodává konkomitantně s antracykliny z důvodu zvýšené kardiální toxicity. Je preferováno konkomitantní podání s taxany oproti sekvenčnímu (méně účinné). Lze podávat v kombinaci s antracyklin/taxanovým režimem nebo s docetaxelem/CBDCA (BCIRG-006, srovnatelná účinnost při nižší kardiální toxicitě). U pacientek se stádiem pT1b-pT1c (event. pT2 do 3cm) pN0 lze trastuzumab podat pouze s 12 cykly týdenního paclitaxelu (APT). Při kontraindikaci chemoterapie u hormonálně dependentního karcinomu je možností adjuvantní kombinace trastuzumabu s inhibítorem aromatázy. Dle studie APHINITY je u pacientek s HER2+ pozitivním karcinomem prsu a vysokým rizikem relapsu (t.j. postižením uzlin) možné podat v adjuvanci kombinaci trastuzumabu a pertuzumabu s taxanovým režimem u pacientek nepředléčených neodjuvantní chemoterapií.

Oncotype DX (vyšetření 21 genů, výsledkem je stanovení recurrence score, kód 99959, vázáno na KOC)

U pacientek s časným SR pozitivním karcinomem prsu, kde není jasný benefit chemoterapie, lze využít Oncotype DX, který je pojišťovnou VZP hrazen v těchto situacích (musí splňovat všechna následující kritéria):

- tumor grade 2,
- bez postižení axilárních uzlin,
- s pozitivitou ER a negativitou HER2,
- s přítomností dalšího rizikového faktoru (vysoká hodnota Ki-67, PR nížce pozitivní, mikrometastáza v uzlině)

Před vyšetřením je nutno podepsat informovaný souhlas s tímto vyšetřením. Podmínkou úhrady je nepodání CHT při nízké hodnotě RS (RS<12) a naopak podání CHT při hodnotě RS \geq 25.

Doporučená terapie dle výsledků recurrence score (RS):

U recurrence score 1-25 samotná hormonální terapie (byla prokázána non-inferiorita oproti kombinaci s chemoterapií – studie TAILORx) – riziko distálního relapsu v 9 letech 3-5% při samotné hormonální terapii.

U recurrence score \geq 25 nutná kombinace s chemoterapií – riziko distálního relapsu v 9 letech 13 % při kombinované léčbě s chemoterapií (dle studie nutno podat chemoterapii od score 26 a výše, dle úhrady od score 25).

Aproximace molekulárních subtypů karcinomu prsu pro klinickou praxi

Luminální A: ER a/nebo PR pozitivní, Her-2 negativní, nízké Ki67*, grade musí být <3

Luminální B: Her-2 negativní > ER a/nebo PR pozitivní, Her-2 negativní, vysoké Ki67, grade musí být >1

Luminální B: Her-2 pozitivní > ER a/nebo PR pozitivní, Her-2 pozitivní

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*

Systémová léčba podle subtypů (podle závěrů St.Gallen 2011)		
Subtyp	Léčba	Poznámky
„Luminal A“	Hormonální	CHT lze zvážit u N > 3
„Luminal B (HER2 negat)“	Hormonální ± CHT	Zvážit podle pozitivivity receptorů a rizika relapsu
„Luminal B (HER2 pozitiv)“	CHT + anti-HER2 + hormonální	Vynechání CHT se nedoporučuje
„HER2 pozit (non luminal)“	CHT	Pacientky pT1aN0 mohou být pouze sledované
„Triple negat (ductal)“	CHT	Medulární a adenoidně cystický karcinom N0 může být pouze sledován

INVAZIVNÍ KARCINOM METASTATICKÝ

Při splnění vstupních kritérií vždy účast v klinické studii

Chemoterapie x hormonální léčba

a) Chemoterapie

V 1.linii pouze u symptomatické nebo rychle progredující choroby či viscerální krize. V ostatních případech při dobré hormonální dependenci vždy hormonální léčba. Při kostních metastázách vždy bisfosfonáty (zolendronát i.v.) či denosumab, který účinnější (nutná edukace pacienta stran možných nežádoucích účinků a stomatologických zákroků) + substituce kalcia a vitamínu D. Preferovat monoterapii v sekvenci. Kombinační léčba při nutnosti dosáhnouti rychlé úlevy od symptomů. Přednostně kombinace s taxany. Dále: doxorubicin, epirubicin, cyklofosamid, 5-fluorouracil, vinorelbin, kapecitabin, gemcitabin, liposomální doxorubicin liposomální doxorubicin. Lze aplikovat chemoterapii v metronomickém režimu, především jsou důkazy pro podání capecitabinu, vinorelbinu a metotrexátu s cyklofosfamidem: u starších polymorbidních nemocných, u pacientů s netolerancí standardního dávkování chemoterapie, jako udržovací terapii při vyčerpání předem plánovaného počtu chemoterapeutických cyklů, u indolentního onemocnění.

b) **Hormonální léčba:**

Hormonální terapie by měla být metodou 1.volby u pacientek s hormonálně pozitivním karcinomem prsu bez rychlé progresy, viscerální krize nebo bez bezprostředního ohrožení viscerální krizí. U premenopauzálních pacientek indikována kastrace (vhodná definitivní, tedy chirurgická) a následně hormonální terapie jako u postmenopauzálních pacientek. U de novo metastatického onemocnění, nebo u relapsu > 12 měsíců od ukončení adjuvantní hormonální terapie nesteroidním inhibítoem aromatázy (nAI) je metodou 1.volby kombinace inhibitoru aromatázy letrozolu s inhibítoem CDK 4/6 (ribociklib, palbociklib). Pacientky nesmí být předlčeny hormonální ani jinou systémovou terapií pro pokročilé onemocnění. V případě relapsu do 12 měsíců od ukončení adjuvantní hormonální léčby pomocí nAI, relapsu během adjuvantní hormonální léčby nAI nebo při progresi na léčbě nAI pro metastatické onemocnění (pacientky nesmí být předlčeny chemoterapií pro metastatický karcinom) je indikována kombinace fulvestrantu s ribociklibem/palbociklibem.

Další možnosti léčby zahrnují kombinaci everolimus + exemestan, tamoxifen, fulvestrant, megestrol acetát.

c) **Biologická léčba :**

V drtivé většině případů se jedná o pacientky s HER2 pozitivním karcinomem prsu. Ve zvlášť indikovaných případech u pacientek s triple negativním karcinomem prsu lze v 1.linii indikovat kombinaci bevacizumabu s paclitaxelem, i když zde je vhodnější kombinovaná chemoterapie s platinovaným derivátem (především u pacientek s BRCA mutací) a vždy je nutné zvážít zařazení do klinické studie.

U HER2 pozitivního karcinomu prsu by všechny pacientky měly být léčeny anti-HER2 terapií v co nejvyšším počtu linií (trvalá anti-HER2 blokáda). Léčbou 1.linie je kombinace trastuzumab + pertuzumab + docetaxel, následně TDM-1 (t.č. není úhrada u pacientek předlčeny pertuzumabem), v dalších liniích lze použít lapatinib + capecitabin, trastuzumab + lapatinib (není úhrada), trastuzumab monoterapie, trastuzumab + chemoterapie (není úhrada). Dále event. chemoterapie (eribulin atd.). U pacientek s relapsem při adjuvantní terapii trastuzumabem nebo do 6 měsíců od jejího ukončení nelze použít pertuzumab, terapií volby by měl být TDM-1. Po 6 cyklech prvoliniové terapie kombinací trastuzumab + pertuzumab + docetaxel je v případě dosažení klinického benefitu (CR+PR+SD) indikováno pokračování v duální anti-HER2 blokáde bez chemoterapie (+ s hormonální terapií v případě HR+). V indikovaných případech lze v 1.linii použít kombinaci trastuzumab + vinorelbin (taxan). V indikovaných případech lze v 1.linii použít kombinaci trastuzumab + inhibítoem aromatázy (kontraindikace chemoterapie, minimální rozsah onemocnění, vysoká pozitivita ER/PR = tzv. triple-pozitivní fenotyp).

IV. Režimy chemoterapie

Před podáním chemoterapie zahrnující antracyklinový derivát vhodné zavedení centrálního žilního katetru (port, PICC) jako prevence extravazace.

Neoadjuvantní a adjuvantní režimy

Obecná poznámka: celkové podání trastuzumabu na 12 měsíců (včetně neoadjuvantního podání). Celkové podání pertuzumabu: 18 cyklů podaných v průběhu 1 roku.

- **Dose dense AC**
doxorubicin 60 mg/m² i.v. den 1. (event. epirubicin 50-75 mg/m²)
cyklofosfamid 600 mg/m² i.v. den 1. interval 2 týdny (4-6 cyklů)
- event 3-týdenní režim
- **FAC**
doxorubicin 50 mg/m² i.v. den 1.
cyklofosfamid 500 mg/m² i.v. den 1.
5-FU 750 mg/m² i.v. den 1. a den 8. interval 3 týdny (4-6 cyklů)
- **Dose dense AC + paklitaxel**
doxorubicin 60 mg/m² i.v. den 1. (event. epirubicin 50-75 mg/m²)
cyklofosfamid 600 mg/m² i.v. den 1. interval 2 týdny (4 cykly)
po 2 týdenní přestávce:
paklitaxel 80-90 mg/m² i.v. 1-hodinová infuze 1. den, interval 1 týden (12 cyklů)
- event. 3-týdenní režim
- **Dose dense AC + paklitaxel + CBDCA AUC2**
doxorubicin 60 mg/m² i.v. den 1. (event. epirubicin 50-75 mg/m²)
cyklofosfamid 600 mg/m² i.v. den 1. interval 2 týdny (4 cykly)
po 2 týdenní přestávce:
paklitaxel 80 mg/m² i.v. 1-hodinová infuze 1. den, interval 1 (12 cyklů)
CBDCA AUC2 i.v. (celkem 12 x společně s paclitaxelem)
- event. 3-týdenní režim
- **Dose dense AC + docetaxel**
doxorubicin 60 mg/m² i.v. den 1. (event. epirubicin 50-75 mg/m²)
cyklofosfamid 600 mg/m² i.v. den 1. interval 2 týdny (4 cykly)
po 2 týdenní přestávce:
docetaxel 100 mg/m² i.v. 1 hod. infuze den 1. interval 3 týdny (4 cykly)
Premedikace: dexametazon 8 mg p. o. á 12 hodin, celkem 6 dávek, začít večer před podáním docetaxelu. Profylaxe G-CSF
- event. 3-týdenní režim
- **TC**
docetaxel 75 mg/m² i.v. den 1.
cyklofosfamid 600 mg/m² i.v. den 1. interval 3 týdny (4 cykly)
- **Dose dense AC + paklitaxel + trastuzumab**
doxorubicin 60 mg/m² i.v. den 1. (event. epirubicin 50-75 mg/m²)
cyklofosfamid 600 mg/m² i.v. den 1. interval 2 týdny (4 cykly)
po 2 týdenní přestávce:
paklitaxel 80-90mg/m² i.v. infuze 60 minut den 1. interval 1 týden (12 cyklů)
trastuzumab 600mg s.c. á 3týdny
- event. 3-týdenní režim

- **Dose dense AC + paklitaxel + trastuzumab + pertuzumab**
doxorubicin 60 mg/m² i.v. den 1. (event. epirubicin 50-75 mg/m²)
cyklofosfamid 600 mg/m² i.v. den 1. interval 2 týdny (4 cykly)
po 2 týdenní přestávce:
paklitaxel 80-90mg/m² i.v. infuze 60 minut den 1. interval 1 týden (12 cyklů)
trastuzumab 600mg s.c. á 3týdny
pertuzumab nasycovací fixní dávka 840mg den 1., následně fixní dávka 480mg
á 3 týdny
- event. 3-týdenní režim
- **Dose dense AC + docetaxel + trastuzumab**
doxorubicin 60 mg/m² i.v. den 1. (event. epirubicin 50-75 mg/m²)
cyklofosfamid 600 mg/m² i.v. den 1. interval 2 týdny (4 cykly)
po 2 týdenní přestávce:
docetaxel 100mg/m² i.v. infuze den 1. interval 3 týdny (4 cykly)
trastuzumab 600mg s.c. á 3týdny
- event. 3-týdenní režim
- **Dose dense AC + docetaxel + trastuzumab + pertuzumab**
doxorubicin 60 mg/m² i.v. den 1. (event. epirubicin 50-75 mg/m²)
cyklofosfamid 600 mg/m² i.v. den 1. interval 2 týdny (4 cykly)
po 2 týdenní přestávce:
docetaxel 100mg/m² i.v. infuze den 1. interval 3 týdny (4 cykly)
trastuzumab 600mg s.c. á 3týdny
pertuzumab nasycovací fixní dávka 840mg den 1., následně fixní dávka 480mg
á 3 týdny
- event. 3-týdenní režim
- **docetaxel + karboplatina + trastuzumab (BCIRG-006)**
docetaxel 75 mg/m² i.v. den 1.
karboplatina AUC6 i.v. den 1.
trastuzumab 600mg s.c. den 1. interval 3 týdny (6 cyklů)
- **paclitaxel + trastuzumab**
paklitaxel 80-90mg/m² i.v. infuze 60 minut den 1. interval 1 týden (12 cyklů)
trastuzumab 600mg s.c. á 3týdny

Režimy pro metastatické onemocnění

- **nepegylovaný liposomální doxorubicin (Myocet) + cyklofosfamid**
60-75 mg/m² i.v. den 1.
cyklofosfamid 600 mg/m² i.v. den 1. interval 3 týdny
- **CBDCA/gemcitabin**
CBDCA AUC 2 i.v. den 1. a 8.
gemcitabin 1000 mg/m² i.v. den 1. a 8., interval 3 týdny

- **cisplatina/gemcitabin**
cisplatina 30mg/m² i.v. den 1. a 8.
gemcitabin 1000 mg/m² i.v. den 1. a 8., interval 3 týdny
- **paklitaxel/karboplatina**
paklitaxel 90 mg/m² i.v. na 1 hodinu den 1
karboplatina AUC 2 i.v. den 1., interval 1 týden
- **kapecitabin/docetaxel**
kapecitabin 2000 mg/m²/den p.o. ve dvou denních dávkách den 1.-14.
docetaxel 75 mg/m² i.v. den 1., interval 3 týdny
- **gemcitabin/paclitaxel**
gemcitabin 1250 mg/m² i.v. den 1. a 8.
paklitaxel 175 mg i.v. infuze 3 hod. den 1. interval 3 týdny (event. paklitaxel 90 mg/m² i.v. na 1 hodinu den 1. 1x týdně)
- **TAC**
docetaxel 75 mg /m² i.v. den 1.
doxorubicin 50 mg/m² i.v. den 1.
cyklofosfamid 500 mg/m² i.v. den 1., interval á 3 týdny (6 cyklů)
- **CMF**
cyklofosfamid 600mg/m² i.v. den 1
metotrexát 40mg/m² i.v. den 1
5-FU 600mg/m² i.v. den 1, interval 3 týdny
- **XENA**
kapecitabin 2000 mg/m² p.o. rozděleně do dvou denních dávek na 14 dnů, poté 1 týden
pauza
vinorelbin 60 mg/m² p.o. den 1. a 8. interval 3 týdny
- **kapecitabin**
kapecitabin 2000 až 2500 mg/m²/den p.o. ve dvou denních dávkách den 1.-14.,
interval 3 týdny
- **paclitaxel vázaný na albumin (Abraxan)**
260 mg/m² i.v.den 1, interval 3 týdny
- **pertuzumab + trastuzumab + docetaxel**
pertuzumab první dávka 840mg i.v. infuse na 60 minut den 1.
další dávky 420mg i.v. infuse na 30 minut
docetaxel 100mg/m² i.v. infuze den 1. interval 3 týdny (4 cykly)
trastuzumab první dávka 8mg/kg i. v. infuze 90 minut den 1.
další dávky á 3 týdny 6 mg/kg interval 3 týdny
Pokud nedošlo k nežádoucím účinkům během podání trastuzumabu, lze v dalším podán zkrátit plikaci na 30 minut.
- **T-DM1 (Kadcyla)**
3,6 mg/kg i.v. i.v. den 1, á 3 týdny

1. infúze na 90 min, další na 30 min

- **trastuzumab/vinorelbin**
vinorelbine 25mg/m² i.v. krátká infuze den 1. a 8.
nebo
vinorelbine 60mg/m² p.o. den 1. a 8.
trastuzumab 600mg s.c. á 3týdny
- **trastuzumab/paclitaxel**
paclitaxel 80-90mg/m² i.v. infúze na 60 minut den 1., interval 1 týden
trastuzumab první dávka 8 mg/kg, infuze 90 minut den 1. Další dávky 6 mg/kg.
interval 3 týdny
Pokud nedošlo k nežádoucím účinkům během podání trastuzumabu, lze v dalším podání zkrátit aplikaci na 30 minut
- **trastuzumab/inhibitor aromatázy**
trastuzumab 600mg s.c. á 3týdny
Pokud nedošlo k nežádoucím účinkům během podání trastuzumabu, lze v dalším podání zkrátit aplikaci na 30 minut.
- **lapatinib/kapecitabin**
lapatinib 1250 mg/den. 5 tbl. denně
kapecitabin 2000 mg/m² denně rozděleno do 2 dávek, na 14 dnů, následně 1 týden pauza
- **lapatinib/letrozol**
lapatinib 1500 mg/den. 6 tbl. denně
letrozol 2.5 mg tbl. 1xdenně
- **eribulin**
eribulin 1.23mg/m² i.v. krátká infuze (2-5 minut) den 1. a 8., interval 3 týdny
- **everolimus + exemestan**
everolimus p.o. 10 mg jednou denně společně s exemestanem v dávce 25 mg. Při závažnějších nežádoucích účincích se doporučuje dávku snížit (na 5 mg denně), popř. se doporučuje léčbu dočasně vysadit s následným znovuzahájením léčby dávkou 5 mg denně.
- **bevacizumab/paclitaxel**
bevacizumab 15mg/kg i.v. den 1., interval 3 týdny
první infuze bevacizumabu se podává 90 minut, při dobré snášenlivosti druhá infuze 60 minut a další 30 minut
paclitaxel 175mg/m² i.v. infuze na 3 hodiny den 1., interval 3 týdny
- **metronomický orální vinorelbin pro starší nemocné v 1.linii MBC**
vinorelbin 40-50 mg per os den 1., 3., 5. v týdnu bez přerušení
- **metronomický cyklofosfamid + metotrexát (pro indolentní onemocnění)**
cyklofosfamid 50 mg tbl. denně
metotrexát 2,5 mg tbl. 2 x denně 2 dny v týdnu (pondělí, úterý nebo pondělí, čtvrtek)

- **metronomický kapecitabin + cyklofosamid**
kapecitabin 500 mg tbl. per os 2-3 x denně
cyklofosamid 50 mg tbl. per os 1 x denně bez přestávky
- **ribociklib + IA (nutno žádat RL, § 16)**
ribociklib 600 mg tbl. per os denně den 1.-21., interval 4 týdny
letrozol 2.5 mg tbl. per os denně
- **ribociklib + fulvestrant (nutno žádat RL, § 16)**
ribociklib 600 mg tbl. per os denně den 1.-21., interval 4 týdny
fulvestrant 500mg i.m. první 3 dávky interval 2 týdny, od 4.dávky interval 4 týdny
- **palbociklib + IA (nutno žádat RL, § 16)**
palbociklib 125mg mg tbl. per os denně den 1.-21., interval 4 týdny
letrozol 2.5 mg tbl. per os denně
- **palbociklib + fulvestrant (nutno žádat RL, § 16)**
palbociklib 125mg tbl. per os denně den 1.-21., interval 4 týdny
fulvestrant 500mg i.m. první 3 dávky interval 2 týdny, od 4.dávky interval 4 týdny
- **abemaciklib + IA (nutno žádat RL, § 16)**
abemaciklib 125mg mg tbl. per os 2xdenně kontinuálně
letrozol 2.5 mg tbl. per os denně
- **abemaciklib + fulvestrant (nutno žádat RL, § 16)**
abemaciklib 125mg mg tbl. per os 2xdenně kontinuálně
fulvestrant 500mg i.m. první 3 dávky interval 2 týdny, od 4.dávky interval 4 týdny

V. Aplikace radioterapie

Indikace adjuvantní radioterapie:

Protokol doplňuje obecný protokol pro léčbu karcinomu prsu o indikace, techniky a dávkování radioterapie a obsahuje standardní léčebné postupy aplikované na Klinice onkologie a radioterapie FN Hradec Králové a v rámci Komplexního onkologického centra FN Hradec Králové pro karcinom prsu. Nezahrnuje všechny postupy aplikovatelné při této diagnóze podle národních a mezinárodních standardů. Ty jsou u pacientů zvažovány v případě potřeby individuálně

I. Indikace:

Adjuvantní radioterapie:

Duktální karcinom in situ (DCIS)

- po prs zachovávajícím výkonu: ozáření celého prsu + boost na lůžko tumoru
 - od ozáření lze individuálně ustoupit u pacientek s nízkým Van Nuys rizikovým indexem (ložisko ≤ 15 mm, okraj ≥ 10 mm, grade 1-2, bez nekróz)
 - od boostu lze ustoupit u pacientek nad 50 let bez dalších rizikových faktorů
 - ozáření celého prsu lze u pacientek splňujících kritéria nahradit APBI
- Po mastektomii: bez radioterapie
 - radioterapii hrudní stěny zvážit v případě inadekvátních/pozitivních okrajů

Pagetova choroba

- po prs zachovávajícím výkonu: ozáření celého prsu + boost na lůžko tumoru
- po mastektomii: bez adjuvantní radioterapie
 - radioterapii hrudní stěny zvážit v případě inadekvátních /pozitivních okrajů

Phyllodes tumor

- u borderline/maligní varianty adjuvantní radioterapie snižuje riziko lokální recidivy
- radioterapie hrudní stěny v případě chirurgicky nedosažitelného radikálního výkonu

Invazivní karcinom prsu po prs zachovávajícím výkonu, pN0, pN1mi:

- ozáření celého prsu + boost na lůžko tumoru
 - radioterapii celého prsu lze u pacientek splňujících kritéria nahradit APBI
 - radioterapie axily +/- nadklíčku v případě inadekvátního chirurgického stagingu axily

- radioterapii vnitřních mamárních uzlin a nadklíčku zvažovat individuálně u nádorů uložených centrálně či ve vnitřních kvadrantech (zejména v případě zobrazených sentinelových uzlin na gamakameře v této lokalitě)
- u pacientek > 70 let s luminálním nádorem max. T1c, které jsou zajištěné adjuvantní HT, může být pooperační radioterapie vynechána

Invazivní karcinom prsu po prs zachovávajícím výkonu, pN1-3:

- ozáření celého prsu, axily a nadklíčku + boost na lůžko tumoru
 - radioterapii vnitřních mamárních uzlin zvažovat individuálně u pN2-3 a u nádorů uložených centrálně či ve vnitřních kvadrantech, nebo v případě pozitivní sentinelové biopsie v této lokalitě

Invazivní karcinom prsu po mastektomii, pN0, pN1mi:

- bez adjuvantní radioterapie v případě nádorů pT1-2 s adekvátním resekcčním okrajem a adekvátním chirurgickým stagingem axily
 - radioterapie hrudní stěny v případě pT3-4
 - radioterapie hrudní stěny + boost na jizvu v případě pozitivních okrajů
 - radioterapie hrudní stěny a axily +/- nadklíčku v případě inadekvátního chirurgického stagingu axily
 - radioterapii hrudní stěny + vnitřních mamárních uzlin a nadklíčku zvažovat individuálně u nádorů uložených centrálně či ve vnitřních kvadrantech (zejména v případě zobrazených sentinelových uzlin na gamakameře v této lokalitě)

Invazivní karcinom prsu po mastektomii, pN1-3:

- radioterapie hrudní stěny, axily a nadklíčku
 - boost na jizvu v případě inadekvátních/pozitivních okrajů
 - radioterapii vnitřních mamárních uzlin zvažovat individuálně u pN2-3 a u nádorů uložených centrálně či ve vnitřních kvadrantech, nebo v případě pozitivní sentinelové biopsie v této lokalitě

Radioterapie po neoadjuvantní chemoterapii

- po prs zachovávajícím výkonu a chirurgickém stagingu axily: ozáření celého prsu, axily a nadklíčku + boost na lůžko tumoru
 - od radioterapie lymfatické uzliny lze ustoupit v případě pN0 před zahájením NCHT
 - radioterapii vnitřních mamárních uzlin zvažovat individuálně u pN2-3 a u nádorů uložených centrálně či ve vnitřních kvadrantech, nebo v případě pozitivní sentinelové biopsie v této lokalitě
- po mastektomii a chirurgickém stagingu axily: ozáření hrudní stěny, axily a nadklíčku

- od radioterapie lymfatické lze ustoupit v případě pN0 před zahájením NCHT
- radioterapii vnitřních mamárních uzlin zvažovat individuálně u pN2-3 a u nádorů uložených centrálně či ve vnitřních kvadrantech, nebo v případě pozitivní sentinelové biopsie v této lokalitě
- boost na jizvu v případě inadekvátních/pozitivních okrajů
- pokud nebyl po neoadjuvantní terapii chirurgický výkon indikován: předoperační nebo radikální radioterapie celého prsu, axily a nadklíčku + boost na tumor

Radikální radioterapie:

- v případě kontraindikace chirurgického výkonu radikální radioterapie celého prsu, axily a nadklíčku, případně další boost na tumor
 - radioterapii vnitřních mamárních uzlin zvažovat individuálně při jejich postižení, při velkém postižení axily či nadklíčku, a dále u nádorů uložených centrálně či ve vnitřních kvadrantech

II. Technika radioterapie:

Ozařovací plán se připravuje v trojrozměrném plánovacím systému na podkladě obrazu z výpočetní tomografie. Standardním zdrojem je lineární urychlovač. Pro ozařování lůžka tumoru či APBI lze použít HDR brachyterapii.

Poloha pacienta: supinační na klínové podložce, ruce za hlavou, použití fixačních pomůcek

Ozařovací techniky: konformní radioterapie, v individuálních případech IMRT.

- radioterapie prsu/hrudní stěny: tangenciální fotonová pole, případně field-in-field technika (FIF) s použitím více polí
- radioterapie prsu/hrudní stěny + lymfatické: 4 half-beam fotonová pole napojená v jednom izocentru, případně field-in-field technika (FIF) s použitím více polí
- radioterapie lůžka tumoru: tangenciální fotonová pole, 1 přímé elektronové pole, případně intersticiální HDR brachyterapie
- APBI: intersticiální HDR brachyterapie, případně konformní RT s použitím 2 tangenciálních, nebo více fotonových polí

DIBH (Deep Inspiration Breath Hold): cílem radioterapie v hlubokém nádechu je snížit dávku záření na srdce a koronární řečiště u pacientek s levostranným karcinomem prsu, které podstupují zevní radioterapii prsu či hrudní stěny. Tato technika snižuje riziko pozdní kardiální morbidity radioterapie, zejména u pacientek s očekávaným dlouhodobým přežitím. Pacientky určené k DIBH trénujeme ke správnému zadržení dechu na CT simulátoru, než provedeme simulační CT v hlubokém nádechu. Isocentrum následně zakreslujeme při volném dýchání. Pacientky jsou instruovány k tréninku zadržování dechu také v domácím prostředí. Denní nastavování polohy pacientky na zakreslené isocentrum provádíme při volném dýchání. Verifikace polohy pacientky na LU pomocí OBI či portálového zobrazení provádíme v hlubokém nádechu, stejně jako samotné ozáření.

Dozimetrie: vstupní dávka při 1. frakci

Cílové objemy zevní radioterapie

Zakresluje se do Structure Set „prs + boost“

GTV: Oblast primárního tumoru, event. metastatické lymfadenopatie nebo oblast jiného metastatického postižení; nelze definovat po radikálním odstranění nádorového onemocnění.

CTV: Oblast předpokládaného subklinického šíření choroby (s nebo bez spádových lymfatických uzlin): lůžko tumoru + oblast subklinického šíření, tj. oblast celé mammy či hrudní stěny v rozsahu původního uložení prsu s ohledem na lokalizaci tumoru a jizvy po mastektomii + svodná lymfatická oblast (je-li indikována k radioterapii); v případě inflamatorního karcinomu či při prorůstání karcinomu do kůže je součástí CTV i kůže mammy (případně vhodné použití bolusového materiálu).

CTV boost: Je určen objemem tumoru (GTV – v případě radikální radioterapie), nebo oblastí původního lůžka tumoru (v případě adjuvantní radioterapie) s bezpečnostním lemem 10 – 20 mm (obvykle 15 mm). K lokalizaci lůžka tumoru se využívají peroperačně aplikované rtg kontrastní svorky, přítomnost jizvy na plánovacím CT, znalost předoperační mamografie. Velikost CTV kolem lůžka tumoru volíme individuálně na základě znalosti resekcí okrajů všemi směry: součet velikosti resekcí okraje a lemu CTV by měl být alespoň 20 mm, minimální lem CTV pak 10 mm (při resekcí okraji ≥ 10 mm).

PTV: Je definován CTV s lemem obvykle 7 mm všemi směry.

PTV_{eval}: Je definován PTV, s oříznutím objemu 5 mm pod kůží, k hodnocení DVH pro PTV

PTV_{boost}: Je definován CTV boost s lemem 5 mm.

Brachyterapie

APBI (Accelerated Partial Breast Irradiation): je možné zvážit jako alternativu pooperační radioterapie celého prsu při dodržení všech následujících kritérií: věk ≥ 50 let; nádor ≤ 20 mm; pN0; invazivní duktální karcinom luminal A/B histologie či DCIS; adekvátní resekcí okraj ≥ 1 mm; unifokální/unicentrické onemocnění; bez předchozí neoadjuvantní terapie; absence angioinvaze, perineurálního šíření, a extenzivní intraduktální komponenty. APBI lze provést zevní konformní radioterapií, nebo vhodněji intersticiální multikatetrovou brachyterapií aplikovanou peroperačně, či pooperačně.

Boost intersticiální brachyterapií: nejvhodnějšími kandidátkami jsou ženy s centrálně uloženým nádorem (pod bradavkou), dále s objemnějšími prsy a nádorem umístěným ve větší hloubce pod kůží, kdy při použití intersticiálního boostu je lepší dávková distribuce než v případě dozáření lůžka tumoru elektronovým svazkem. Dále pak pacientky s pozitivními nebo těsnými resekcí okraji, u kterých je vhodná eskalace dávky na lůžko nádoru. Provedení boostu před zevní radioterapií je výhodnější – nejsou přítomny akutní poradiační změny (dermatitida, edém), které mohou provedení implantace oddálit nebo ztížit

Cílové objemy brachyterapie (APBI, boost):

Zakresluje se do Structure Set „APBI“, který je předdefinován v plánovacím systému (kůže, jizva, svorky, lůžko tumoru – ETB, CTV)

ETB (Estimated Tumor Bed): předpokládaný objem lůžka tumoru; k jeho lokalizaci se využívají peroperačně aplikované rtg kontrastní svorky, přítomnost jizvy na plánovacím CT, znalost předoperační mamografie

CTV: oblast předpokládaného subklinického šíření choroby určena oblastí lůžka tumoru s bezpečnostním lemem 10 – 20 mm. Velikost CTV kolem lůžka tumoru volíme individuálně na základě znalosti resekčních okrajů všemi směry: součet velikosti resekčního okraje a lemu CTV by měl být všemi směry alespoň 20 mm, minimální lem CTV pak 10 mm (při resekčním okraji ≥ 10 mm)

PTV: se v brachyterapii nestanovuje

III. Frakcionace a dávka záření

Adjuvantní radioterapie

Radioterapie celého prsu po parciální mastektomii

- 50 Gy/25 frakcí při 2 Gy na frakci
- případně 42,72 Gy/16 frakcí při 2,67 Gy na frakci (při dodržení Dmax do 107%)
- zevní boost na lůžko tumoru 10-16 Gy/5-8 frakcí při 2 Gy na frakci (v případě pozitivního resekčního okraje 18 Gy/9 frakcí při 2 Gy na frakci)

Radioterapie hrudní stěny po ablaci

- 50 Gy/25 frakcí při 2 Gy na frakci
- boost na jizvu 16 Gy/8 frakcí při 2 Gy na frakci v případě inadekvátních okrajů (v případě pozitivního resekčního okraje 18 Gy/9 frakcí při 2 Gy na frakci)

Radioterapie lymfatických uzlin (axila, nadklíček, případně vnitřní mamární uzliny)

- 50 Gy/25 frakcí při 2 Gy na frakci

APBI (Accelerated Partial Breast Irradiation):

- HDR brachyterapií 10 x 3,4 Gy (případně 8 x 4,0 Gy) 2x denně
- zevní radioterapií: 42,72 Gy/16 frakcí při 2,67 Gy na frakci 1x denně

Intersticiální boost na lůžko tumoru HDR brachyterapií

- 10 Gy v 1 frakci, nebo 12-18 Gy ve 4-6 frakcích při dávce 3 Gy na frakci

Radikální radioterapie

Radioterapie celého prsu, axily a nadklíčku (případně vnitřních mamárních uzlin)

- 60 Gy/25 frakcí při 2 Gy na frakci
- případně zevní boost na tumor 6-10 Gy/3-5 frakcí při 2 Gy na frakci

IV. Hodnocení dávky, kritické orgány

Specifikace dávky se řídí doporučením ICRU Report 50: vyjádření minimální a maximální dávky v PTV spolu s dávkou v referenčním bodě ICRU. Maximální dávka ba zejména u kontrahované frakcionace neměla překročit 107 % předepsané dávky.

Pokrytí PTV_{eval}

- ideálně $D_{95} \geq 95\%$ objemu PTV_{eval} (nepodkročitelné je $D_{90} \geq 90\%$ PTV_{eval})

Pokrytí PTV boost

- ideálně $D_{95} \geq 95\%$ objemu PTV_{boost} (nepodkročitelné je $D_{90} \geq 90\%$ PTV_{boost})
- v případě elektronového boostu je volba energie elektronů určena podle hloubky lůžka tumoru. Hluboký okraj cílového objemu má být zavzat do 80 % izodozy.

Ipsilaterální plíce: $V_{20} \leq 35\%$, $D_{mean} \leq 20$ Gy

- při radioterapii prsu bez lymfatické ideálně $V_{20} \leq 25\%$

Srdce: celé srdce $D_{mean} < 5$ Gy (ideálně $D_{mean} < 1,5$ Gy s pomocí DIBH)

Mícha: $D_{max} \leq 50$ Gy

Plexus brachialis: $D_{max} < 66$ Gy

Poléčebné sledování

a) Nemetastatické onemocnění (stádium I-III)

Klinické vyšetření každých 4-6 měsíců během prvních 5 let, následně jednou ročně.

Mamografie jednou ročně prvních 10 let, potom á 2 roky v rámci screeningu (+ mamologický UZ).

Při terapii tamoxifenem gynekologické vyšetření s UZ endometria á 6 měsíců (především u postmenopauzáních žen, 1.vyšetření před zahájením terapie).

Při terapii inhibítorem aromatázy denzitometrie.

U asymptomatických pacientů neexistují data, která by potvrdila prodloužení celkového přežití při užití laboratorních či zobrazovacích vyšetření v rámci follow-up (t.j. krevní obraz, biochemie, onkomarkery, RTG hrudníku, scintigrafise skeletu, UZ břicha či CT).

Vyšetření	Rok				
	1	2	3	4-5	6-10
Klinická kontrola	2-3x	2-3x	2-3x	2-3x	1x
MG	MG jednou ročně prvních 10 let, potom ve screeningu				
Zobrazovací metody	Vyšetření pomocí zobrazovacích metod (ultrazvuk, CT, scintigrafie skeletu, MR nebo PET/CT je indikované v případě symptomů u pacienta s podezřením na relaps onemocnění)				
TSH a fT4	Ročně u pacientek po RT na oblast nadklíčku				
Denzitometrie	U pacientek s arteficiální menopauzou nebo po léčbě inhibítorem aromatázy				

b) Metastatické onemocnění

Anamnéza a fyzikální vyšetření se zaměřením na kvalitu života u hormonální léčby každé 2-4 měsíce a každý 1. či 2.cyklu chemoterapie.

Zhodnocení léčebné odpovědi u hormonální léčby každé 2-4 měsíce a každé 2-4 cykly chemoterapie: anamnéza, fyzikální vyšetření, krevní obraz, biochemie, (event. onkomarkery) a zobrazovací vyšetření užitá na počátku léčby a umožňující zhodnocení odpovědi dle RECIST kritérií.

Hlavní zdroje a odkazy:

- NCCN guidelines: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- Senkus E, et al; ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.. Ann Oncol. 2015; 26 Suppl 5: v8-30.
- Cardoso F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Ann Oncol. 2018;29:1634-1657.
- Modrá kniha České onkologické společnosti: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>
- Národní radiologické standardy – radiační onkologie (2016): <https://www.srobf.cz/downloads/dokumenty/nrs2016.docx>