

1. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PRSU (C50)

1.1 Karcinom prsu in situ

1.1.1 Duktální karcinoma in situ (DCIS)

Léčebné možnosti DCIS

Chemoterapie se nepoužívá, pouze v indikovaných případech hormonoterapie tamoxifenem.

1.1.2 Lobulární karcinoma in situ (LCIS)

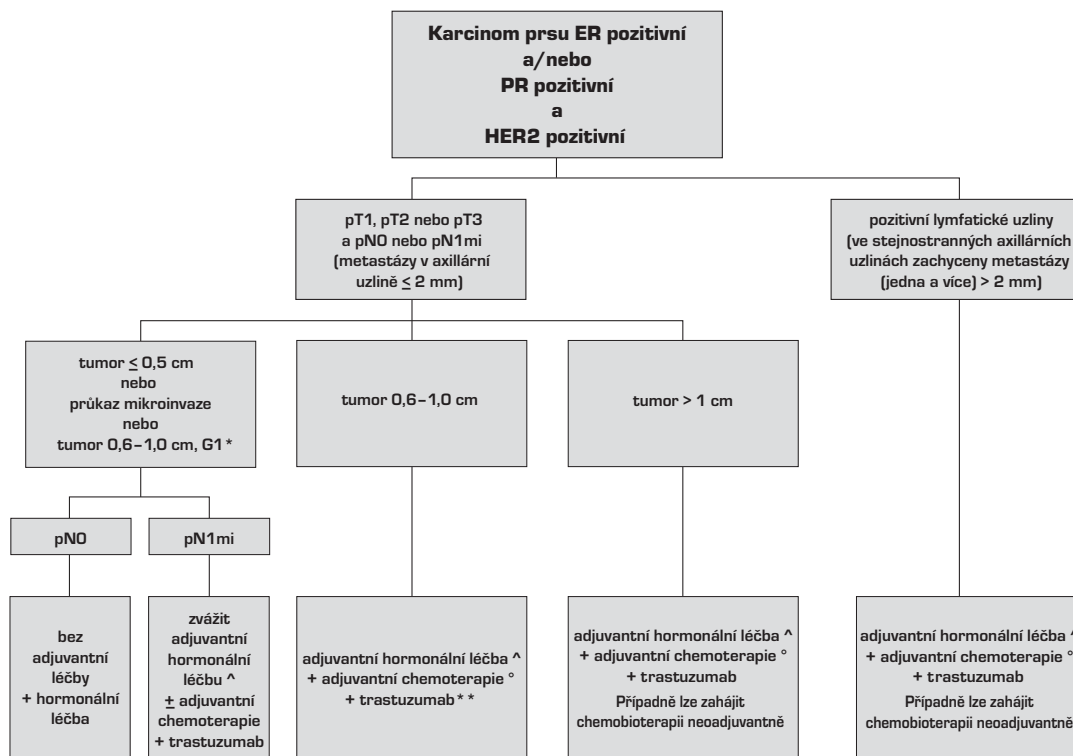
Léčebné možnosti LCIS

Chemoterapie se nepoužívá, pouze v indikovaných případech hormonoterapie tamoxifenem.

1.2 Invazivní karcinom

1.2.1 Stadium I (T1 N0 M0), II (T0-3 N1 M0), IIIA (T0-3 N1-2 M0), IIIB (T4, N0-2, M0; T1-4, N3, M0)

ADJUVANTNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU S PROKÁZANOU POZITIVNÍ EXPRESÍ HER2 RECEPTORU A POZITIVNÍ EXPRESÍ ESTROGENOVÉHO A/NEBO PROGESTERONOVÉHO RECEPTORU



POZNÁMKY:

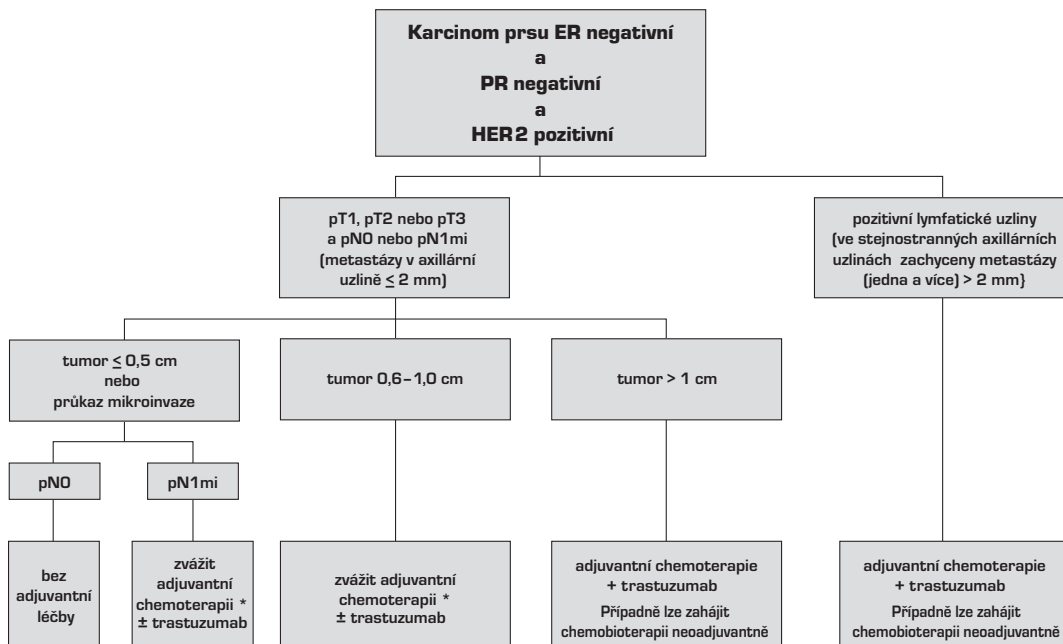
^ Kombinace ovariální ablace/suprese a hormonální terapie může mít aditivní účinek ve srovnání se samotnou ablací/supresí (s ohledem na stav hormonálního cyklu ženy). Principy adjuvantní hormonální léčby přináší samostatné schéma.

° Adjuvantní léčba je sekvenční, kdy chemoterapie je následována hormonoterapií. Zařazení adjuvantní chemoterapie do léčebné strategie by mělo být individuálně zvažováno, a to zejména u žen s příznivými prognostickými faktory a u žen věku ≤ 60 let. Adjuvantní hormonální léčba může být podávána souběžně s radioterapií.

Kontraindikace podání trastuzumabu jsou: přecitlivělost na složky přípravku, klidová dušnost nebo léčba kyslíkem jako komplikace karcinomu prsu.

** viz kapitola 1.2.1.3

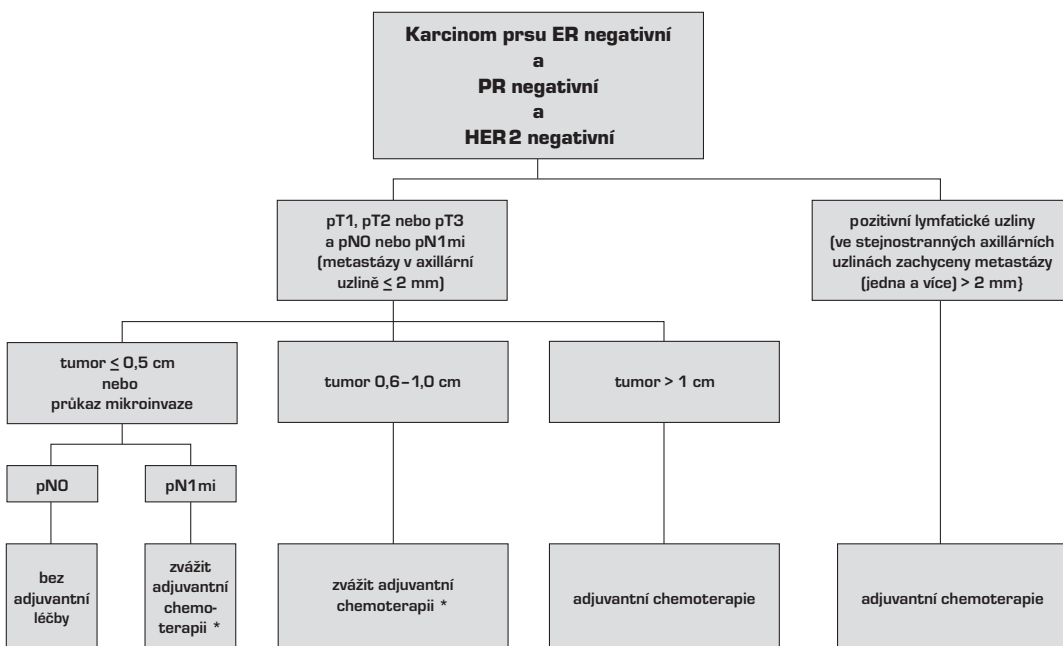
ADJUVANTNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU S PROKÁZANOU POZITIVNÍ EXPRESÍ HER2 RECEPTORU A NEGATIVNÍ EXPRESÍ ESTROGENOVÉHO A PROGESTERONOVÉHO RECEPTORU



POZNÁMKY:

* Zvažte adjuvantní chemoterapii s ohledem na přidružené choroby pacientky na potenciálně vysokou agresivitu tohoto typu karcinomu. Kontraindikace podání trastuzumabu jsou: přecitlivělost na složky přípravku, klidová dušnost nebo léčba kyslíkem jako komplikace karcinomu prsu. Nutno zvážit individuálně s ohledem k dalším rizikovým faktorům onemocnění a možným rizikům vyplývajících z léčby.

ADJUVANTNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU S PROKÁZANOU NEGATIVNÍ EXPRESÍ ESTROGENOVÉHO, PROGESTERONOVÉHO A HER2 RECEPTORU („triple-negative“ karcinomy)



POZNÁMKY:

* Zvažte adjuvantní chemoterapii s ohledem na přidružené choroby pacientky a na potenciálně vysokou agresivitu tohoto typu karcinomu.

1.2.1.1 Adjuvantní hormonální léčba

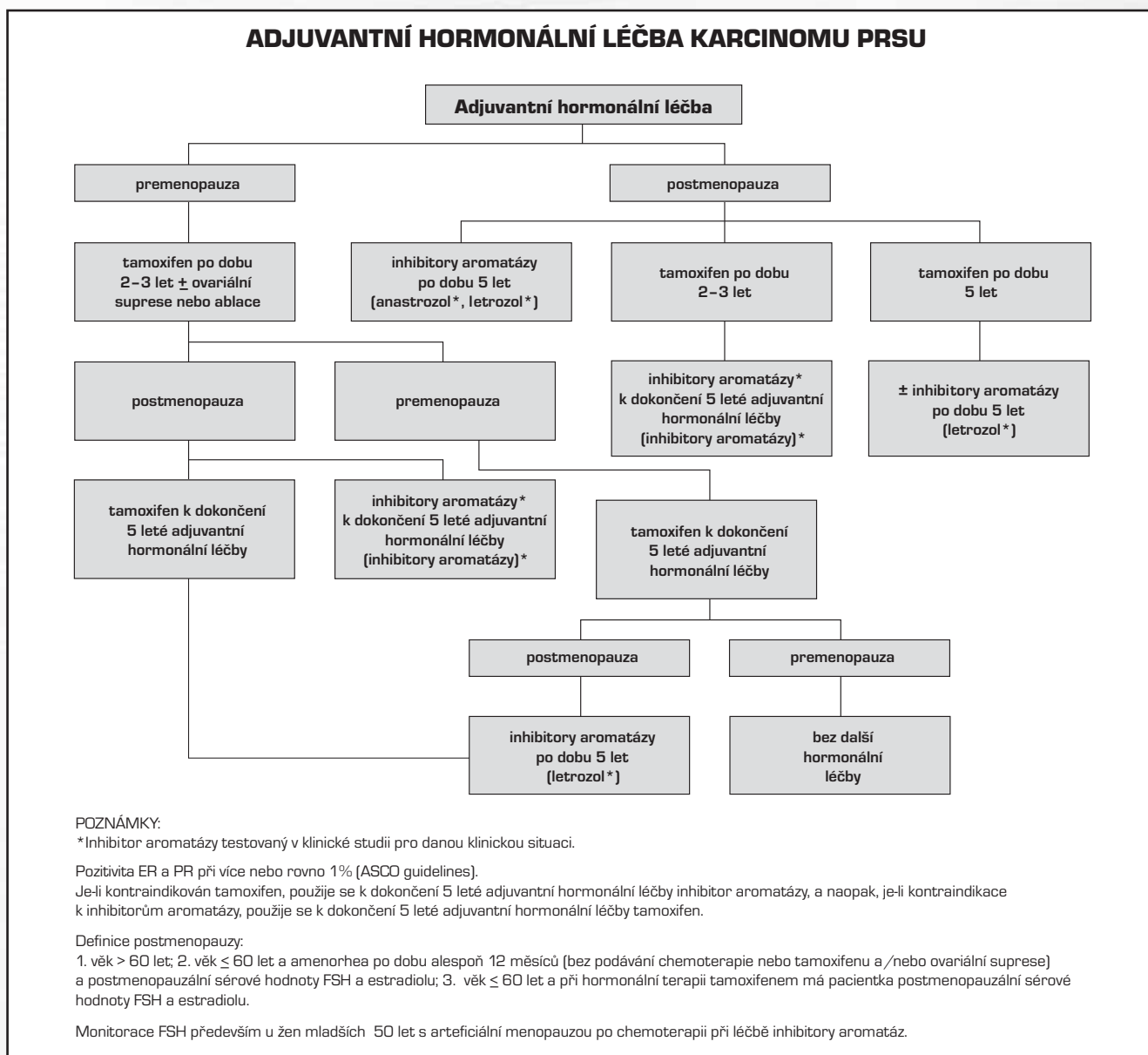
Premenopauzální pacientky dle současných ASCO guidelines JCO říjen 2011:

- ovariální ablace by neměla být rutinně přidávána k adjuvantní systémové CHT nebo k tamoxifenu, nebo ke kombinaci adjuvantní CHT + tamoxifenu (ASCO guidelines na HYPERLINK „<http://www.asco.org>“ www.asco.org, popř. J Clin Oncol – 29; 3939-3942, 2011),
- ovariální ablace samostatná není doporučována standardně jako alternativa k jiné formě adjuvantní systémové terapie. Její samostatné podání je akceptováno pouze ve specifických situacích, kdy je pacientka kandidátkou systémové terapie, ale z určitých důvodů není tato terapie možná (intolerance jiné formy systémové terapie nebo je tato varianta jediná, kterou pacientka akceptuje) (ASCO guidelines 2011 na www.asco.org),
- LH-RH analoga by měla být podávána nejméně 2 roky, optimální doba podávání není známa (ESMO guidelines – www.esmo.org).

V případě, že je OA indikována – měl by být použit goserelin 3,6 mg sc 1x za 28 dní (ASCO guidelines 2011).

Postmenopauzální pacientky:

- u pacientek s nízkým rizikem tamoxifen,
- u pacientek se středním nebo vysokým rizikem by měl být součástí léčby inhibitor aromatázy – „switch“ nebo „up-front“.



Tab. 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 ≥ 4
pT	pT ≤ 2cm	pT > 2cm	–	–	–
Grade	G1	G2-3	–	–	–
ER1,PgR2	ER+ a/anebogR+	ER- a PR-	ER+ a/anebo PR+	ER- a PR-	–
HER23	HER2 -	HER2+	HER2 -	HER2+	–
Věk	≥ 35 let	< 35 let	–	–	–

1) ER – estrogenový receptor 2) PR – progesteronový receptor 3) HER-2 – onkogen

1.2.1.2 Adjuvantní chemoterapie

Nejčastější kombinace cytostatik jsou uvedeny v tab. č. 1. Taxany v adjuvantní léčbě je možné podat u pacientek se středním a vysokým rizikem relapsu, kde nelze předpokládat odpověď na hormonální léčbu, v kombinacích AC-T (doxorubicin, cyklofosamid 4x, paklitaxel 4x à 21 dní, lépe paklitaxel weekly 12x) nebo v kombinaci AC-D (ADM, CFA 4x, následně docetaxel 4x vše à 21 dní) nebo TAC (docetaxel, doxorubicin, cyklofosamid 6x) nebo 4x TC (docetaxel, cyklofosamid) nebo v režimu – 3x FEC 100 a 3x docetaxel.

1.2.1.3 Adjuvantní biologická léčba

Trastuzumab je možné použít pouze u pacientek s prokázanou overexpresí HER2 (viz 1.3.1 a léčebná schémata). Nutné je sledovat kardiální funkce dle doporučení „Cardiac Guidelines Consensus Committee“.

Adjuvantní léčba trastuzumabem u nádorů ≤ 1 cm je stále problematická. Retrospektivní analýzy ukazují, že i nemocné s HER2-pozitivními nádory ≤ 1 cm mají významně horší prognózu než nemocné se stejně velkými HER2-negativními nádory. Adjuvantní podání trastuzumabu je proto vhodné zvážit i u nemocných s nádory > 5 mm. Protože však nejsou k dispozici žádné klinické údaje, které by prokazovaly význam podání trastuzumabu u těchto nemocných, je indikaci nutno vždy zvažovat individuálně s přihlédnutím k dalším rizikovým faktorům onemocnění a s přihlédnutím k možným rizikům vyplývajících z léčby.

Tab. 2: 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

CHT – chemoterapie

Tyto podtypy lze pro klinické účely aproximovat pomocí zastupujících parametrů

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

Tab. 3: Adjuvantní terapeutické režimy pro stadia I-IIIb

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
trastuzumab	8 mg/kg nasyčovací dávka následovaná 6 mg/kg		à 21 dní	po dobu 52 týdnů
CMF (Bonadonna)				
cyklofosfamid	100	p.o.	1.–14.	
metotrexát	40	i.v.	1., 8.	
fluorouracil	600	i.v.	1., 8.	à 4 týdny
CMF				
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
metotrexát	40	i.v.	1.	
fluorouracil	600	i.v.	1.	à 3 týdny
CMF				
cyklofosfamid	600	i.v.	1., 8.	
metotrexát	40	i.v.	1., 8.	
fluorouracil	600	i.v.	1., 8.	à 4 týdny
AC (Fisher)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny
FAC (Buzdar)				
fluorouracil	500	i.v.	1. (8.)	
doxorubicin	50	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	à 3 (4) týdny
FEC				
fluorouracil	500	i.v.	1. (8.)	
epirubicin	50–75	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	à 3 (4) týdny
FEC (100)				
fluorouracil	500	i.v.	1.	
epirubicin	100	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	à 3 týdny

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
CEF (kanadský)				
cyklofosfamid	75	p.o.	1.–14.	
epirubicin	60	i.v.	1., 8.	
fluorouracil	500	i.v.	1., 8.	à 4 týdny
CAF (americký)				
cyklofosfamid	100	p.o.	1.–14.	
doxorubicin	30	i.v.	1., 8.	
fluorouracil	500	i.v.	1., 8.	à 4 týdny
TC - TXT/CFA				
docetaxel	75	i.v.	1.	
CFA	600	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 4x
AC/Taxol (Henderson)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny, podat 4 série následně
paklitaxel	175	i.v.3 hodinová infuze	1.	à 3 týdny, podat celkem 4 série
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 12x
TAC (Nabholtz 2002)				
docetaxel	75	i.v.	1.	
doxorubicin	50	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 6x
AC/Taxotere (Minckwitz)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 4x následně
docetaxel	100	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 4x
FEC/Taxotere (PACS 001)				
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

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/P + H				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyclofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny podat 4 série poté
paklitaxel	80	i.v. inf. 1 hod	1.	týdně 12x
<i>Trastuzumab týdně po dobu podávání paklitaxelu, nasycovací dávka 4 mg/kg v 90 minutové infuzi dále udržovací dávka 2 mg/kg v 30 minutové infuzi při dobré toleranci, potom trastuzumab 6 mg/kg v 30 minutové infuzi v intervalu 3 týdny celkem po dobu 40 týdnů (trastuzumab celkem po dobu 52 týdnů)</i>				
AC/T+H				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyclofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny podat 4 série poté
paklitaxel	175	i.v. inf. 3 hod	1.	celkem 4x
<i>Trastuzumab týdně po dobu podávání paklitaxelu, nasycovací dávka 4 mg/kg v 90 minutové infuzi dále udržovací dávka 2 mg/kg v 30 minutové infuzi při dobré toleranci, potom trastuzumab 6 mg/kg v 30 minutové infuzi v intervalu 3 týdny celkem po dobu 40 týdnů (trastuzumab celkem po dobu 52 týdnů)</i>				
AC/TXT+H				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyclofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny podat 4 série poté
docetaxel	100	i.v. inf. 1 hod	1.	celkem 4x à 3 týdny
<i>Trastuzumab týdně po dobu podávání docetaxelu, nasycovací dávka 4 mg/kg v 90 minutové infuzi dále udržovací dávka 2 mg/kg v 30 minutové infuzi při dobré toleranci po dobu podávání docetaxelu, potom trastuzumab 6 mg/kg v 30 minutové infuzi v intervalu 3 týdny celkem po dobu 40 týdnů (trastuzumab celkem po dobu 52 týdnů)</i>				

1.2.1.4 Neoadjuvantní léčba, stadiu IIA, IIB, IIIA, IIIB (T4, každé N, M0, každé T, N3, M0)

Nádor prsu klinického stadia IIA, IIB, IIIA, IIIB

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 Ki67).

Neoadjuvantní hormonální léčbu lze zvažovat u postmenopauzálních 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 nízkými Ki67, lobulární invazivní karcinom). Doporučená doba podávání je 6 měsíců, preferovány jsou inhibitory aromatáz.

Chemoterapie by měla být založena na bázi antracyklinů a taxanů. Doporučuje se podat nejméně 6 cyklů chemoterapie v rozmezí 4 až 6 měsíců. Chemoterapie by měla být ukončena před operací. Optimální doba zhodnocení léčebné odpovědi je za 6–9 týdnů od zahájení léčby. Cytostatické režimy s trastuzumabem a antracykliny, současně nebo separovaně, je třeba pečlivě zvážit z hlediska rizika kardiotoxicity. Neoadjuvantní režimy jsou součástí tab. 1 a dále v tab. č. 2.

Tab. 4: Neoadjuvantní terapeutické režimy

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/docetaxel (NSABP B - 27)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny, podat 4 série
docetaxel	100	inf. 1 hod.	1.	à 3 týdny, podat celkem 4x
AT				
doxorubicin	50	i.v.	1.	à 3 týdny
paklitaxel	175	inf. 3 hod.	1.	
TAC				
podává se 6x, dávka standardní jako v adjuvanci				
režimy s trastuzumabem:				
paklitaxel/FEC75/trastuzumab				
paklitaxel	225	inf. 3 hod.	1.	à 3 týdny, podat celkem 4x
5-fluorouracil	500	i.v.	1.	
epirubicin	75	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	à 3 týdny, podat celkem 4x
<i>Současně po celou dobu CHT trastuzumab weekly – nasycovací dávka 4 mg/kg v 90 minutové infuzi, dál udržovací dávka 2 mg/kg v 60 minutové infuzi, při dobré toleranci dále 30 minutová infuze</i>				
NOAH studie - AT/CMF				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
paklitaxel	150	i.v.inf. 3 hod.	1.	à 3 týdny, podat 3 série
paklitaxel	225	inf. 3 hod.	1.	à 3 týdny, podat 4x
CMF				
cyklofosfamid	600	i.v.	1., 8.	
metotrexát	40	i.v.	1., 8.	
5-fluorouracil	600	i.v.	1., 8.	à 4 týdny, podat 3x
<i>Současně s chemoterapií trastuzumab ve 3-týdenním podání – nasycovací dávka 8 mg/kg v 90 minutové infuzi, dále udržovací dávka 6 mg/kg v 60 minutové infuzi, při dobré toleranci dále 30 minutová infuze</i>				

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/TH				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny, podat 4 série
paklitaxel	80	i.v.inf. 1 hod.	1.	týdně, 12 týdnů

***Trastuzumab** týdně po dobu podávání paklitaxelu, nasycovací dávka 4 mg/kg v 90 minutové infuzi, dále udržovací dávka 2 mg/kg v 60 minutové infuzi, při dobré toleranci 30 minutová infuze 12 týdnů.*

1.2.2 Stadium IV – metastatické onemocnění

Možnosti systémové paliativní léčby:

1.2.2.1 Bisfosfonáty (klodronát, ibandronát, zoledronát, pamidronát)

Indikovány při zjištění osteolytických, osteoblastických nebo smíšených metastáz do kostí.

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. Indikace, způsob podání, dávka, viz kapitola 27 – Bisfosfonáty.

Denosunab je již registrován pro léčbu kostních metastáz, v současné době nemá úhradu.

1.2.2.2 Hormonoterapie při expresi steroidních receptorů

Premenopauzální pacientky: Ovariální ablace (RT-kastrace, LH-RH analoga, chirurgická ablace). Dále se terapie řídí doporučením pro postmenopauzální pacientky. Akceptovatelná je v úvodu i samotná ovariální ablace (Lisabon 11/2011).

Postmenopauzální pacientky: v 1. linii u žen léčených antiestrogenem s ukončením terapie do 1 roku je preferovanou možností terapie inhibitory aromatáz 3. generace.

U pacientek doposud neléčených antiestrogenem nebo u žen, u kterých byla terapie antiestrogenem ukončena před více jak 12 měsíci se také lepší variantou jeví podání inhibitoru aromatáz 3. generace.

U pacientek doposud neléčených inhibitory aromatáz nebo u nichž byla terapie inhibitory aromatáz ukončena před více jak 12 měsíci je preferovanou variantou podání inhibitoru aromatáz 3. generace.

Ve 2. a dalších liniích paliativní hormonoterapie je možno použít tamoxifen, steroidní inhibitor aromatáz 3. generace, fulvestrant (po vyčerpání terapie tamoxifenem), megesterol acetát.

* Faslodex se podává podle výsledku studií v dávkování 500 mg jednou měsíčně s úvodní nasycovací dávkou – 500 mg/den 1., 500 mg/den 14., 500 mg/den 28. a dále 500 mg po 28 dnech.

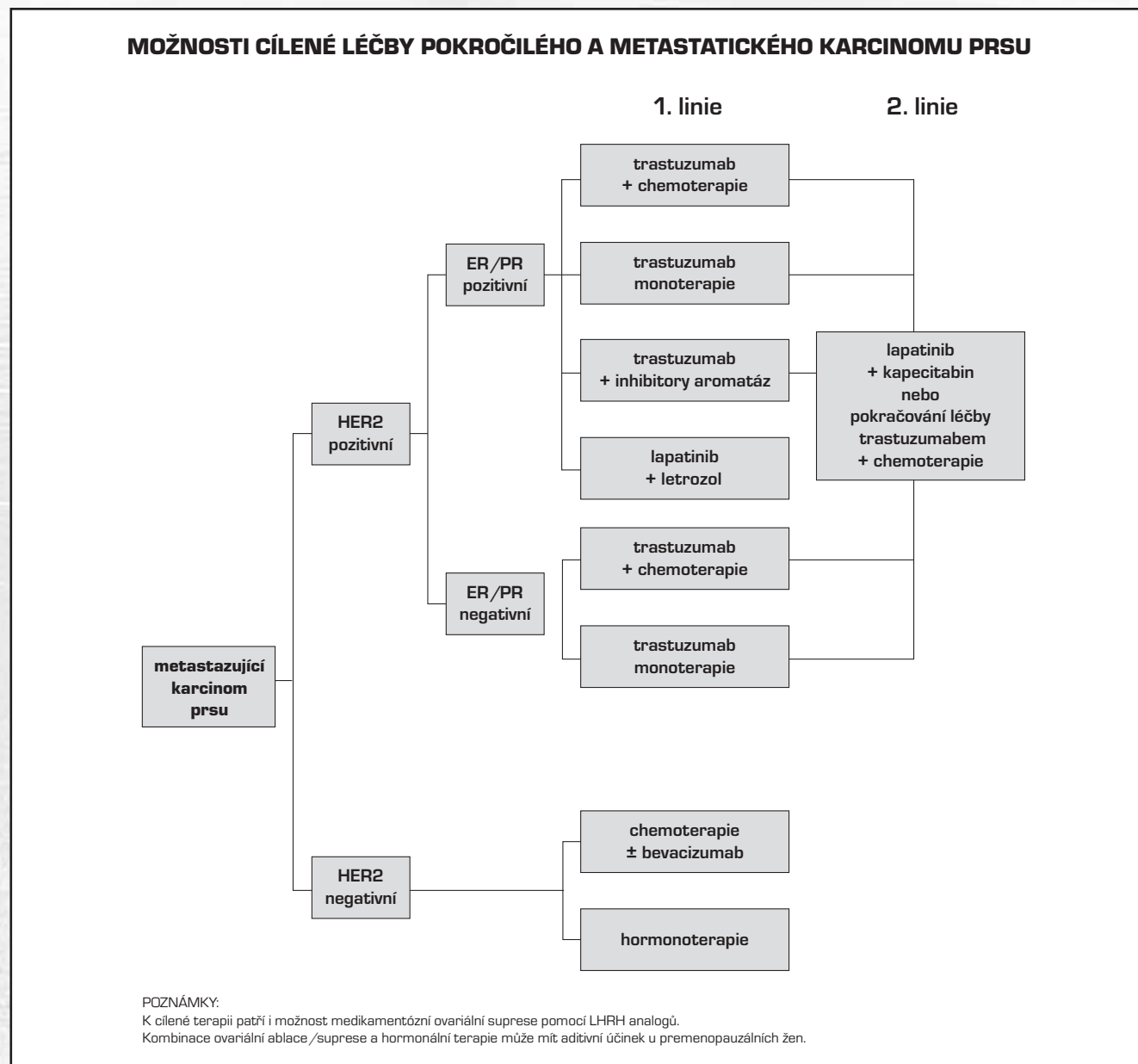
Podle klinické studie FIRST a CONFIRM měly pacientky léčené vyšší dávkou lepší léčebné výsledky (delší dobu do progresu onemocnění a větší klinický benefit)^{38, 39}

1.2.2.3 Biologická léčba – určena pouze k podávání v KOC

Pouze u pacientek s prokázanou overexpresí HER2. Všichni pacienti musí mít validní laboratorní metodou v referenční laboratoři vyšetřené HER2+ s výsledkem IHC3+ nebo ISH+. Vhodná je kombinace s taxany, inhibitory aromatázy nebo monoterapie. Prokázaný je efekt v klinických studiích fáze III. trastuzumabu s vinorelbinem nebo kapecitabinem, v ČR není stanovena úhrada. Pokud dojde během léčby trastuzumabem k progresi nádoru, je možné změnit chemoterapii a v léčbě s trastuzumabem pokračovat nebo léčit pacientku kombinací lapatinib plus kapecitabin, nebo u senzitivních nádorů pokračovat v chemoterapii. Výčet

kombinačních režimů udává tabulka č. 5. Trastuzumab je určen k podávání v KOC. Lapatinib je možno také použít v kombinaci s inhibítozem aromatázy v první linii léčby metastatického karcinomu prsu u postmenopauzálních pacientek s pozitivními hormonálními receptory, u kterých neuvažujeme o chemoterapii. V první linii léčby lze zvážit léčbu i bevacizumabem v kombinaci s paklitaxelem. Vhodná je u pacientek s HER2 negativitou.

O úhradě přípravku Avastin ze zdravotního pojištění v této indikaci bylo rozhodnuto k 31. 3. 2010.



1.2.2.4 Chemo(bio)terapie

Indikovaná paliativní chemoterapie:

Léčba 1. linie: monoterapie nebo kombinovaná léčba, záleží na komorbiditách, charakteru onemocnění.

Lze rovnocenně použít následující látky v intravenózní i perorální formě, v různých kombinacích, které jsou uvedeny v tab. č. 3 – doxorubicin, epirubicin, cyklofosamid, 5-fluorouracil, paklitaxel, docetaxel, vinorelbine, kapecitabin, gemcitabin, liposomální doxorubicin, trastuzumab, bevacizumab. Přednostně se používají kombinace s taxany. U pacientek s kumulativní dávkou doxorubicinu $\geq 240\text{mg/m}^2$ nebo epirubicinu

$\geq 360\text{mg/m}^2$, které podstoupily ozáření na oblast hrudníku, nebo mají prokázané kardiální onemocnění s ejekční frakcí levé komory $\leq 50\%$, lze použít liposomální doxorubicin.

Léčba 2. a dalších linií: monoterapie nebo kombinovaná léčba, záleží na komorbiditách.

Lze rovnocenně použít následující látky v intravenózní i perorální formě, v různých kombinacích, které jsou uvedeny v tab. č. 3 – doxorubicin, epirubicin, cyklofosfamid, 5-fluorouracil, paklitaxel, docetaxel, vinorelbine, kapecitabin, gemcitabin, trastuzumab, lapatinib. V dalších liniích léčby se používají zpravidla kombinace odlišné od předchozích linií. Účinek léčby se hodnotí po 3–4 cyklech chemoterapie. Nutno vždy zvážit, zda onemocnění bylo doposud chemosenzitivní (tzn. prokazatelná efektivita po 3–4 cyklech) či ne.

Tab. 5: Chemoterapeutické režimy pro metastatické onemocnění (paliativní režimy)

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
trastuzumab/NVLB				
vinorelbine	25	i.v. krátká infuze	1., 8	
trastuzumab	první dávka 4 mg/kg	i.v. infuze 90 minut		
	další dávky 2 mg/kg	i.v. infuze 30 minut	1.	à 1 týden
nebo				
trastuzumab	8 mg/kg	i.v. infuze 90 minut	1.	
	další dávky 6 mg/kg	i.v. infuze 30 minut		à 3 týdny
<i>Pokud nedošlo k nežádoucím účinkům během podání trastuzumabu, lze v dalším podání zkrátit aplikaci na 30 minut</i>				
trastuzumab/paklitaxel				
paklitaxel	80–90	i.v. infuze 60 minut	1.	
trastuzumab	první dávka 4 mg/kg	i.v. infuze 90 minut		
	další dávky 2 mg/kg	i.v. infuze 30 minut	1.	à 1 týden
<i>Pokud nedošlo k nežádoucím účinkům během podání trastuzumabu, lze v dalším podání zkrátit aplikaci na 30 minut</i>				
trastuzumab/docetaxel				
docetaxel	100	i.v. infuze	1.	
trastuzumab	8 mg/kg	i.v. infuze 90 minut		
	další dávky 6 mg/kg	i.v. infuze 30 minut	1.	à 3 týdny
<i>Pokud nedošlo k nežádoucím účinkům během podání trastuzumabu, lze v dalším podání zkrátit aplikaci na 30 minut</i>				
trastuzumab/inhibitor aromatázy				
trastuzumab	první dávka 4 mg/kg	i.v. infuze 90 minut		
	další dávky 2 mg/kg	i.v. infuze 30 minut	1.	à týden

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
nebo				
trastuzumab	8 mg/kg	i.v. infuze 90 minut		
	další dávky	i.v. infuze 30 minut	1.	à 3 týdny
	6 mg/kg			
inhibitor aromatázy podle příslušné SPC				
<i>Pokud nedošlo k nežádoucím účinkům během podání trastuzumabu, lze v dalším podání zkrátit aplikaci na 30 minut</i>				
trastuzumab/kapecitabin				
trastuzumab	první dávka	i.v. infuze 90 minut	1.	
	8 mg/kg			
	další dávky	i.v. infuze 30 minut		
	6 mg/kg			
kapecitabin	2500	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	à 3 týdny
bevacizumab/paklitaxel				
bevacizumab	10 mg/kg	i.v. infuze	1., 15	
paklitaxel	90	i.v. infuze	1., 8., 15	à 4 týdny
<i>První infuze bevacizumabu se podává 90 minut, při dobré snášenlivosti druhá infuze 60 minut a další 30 minut</i>				
*lapatinib/kapecitabin				
lapatinib	1250 mg/den	p.o. 5 tbl.		denně
kapecitabin	2000	na den, ve 2 dávkách	1.–14.	à 3 týdny
*lapatinib/letrozol				
lapatinib	1500 mg/den	p.o. 6 tbl.		denně
letrozol	2,5 mg/den	p.o. tbl.		denně
paklitaxel à 3 týdny				
paklitaxel	175	i.v. 3 hod. infuze	1.	à 3 týdny
<i>Premedikace: dexametazon 20 mg i.v., ranitidin 50 mg i. v., prothazin 50 mg i. m. 30 minut před podáním paklitaxelu</i>				
paklitaxel à 1 týden				
paklitaxel	80–90	i.v. hodinová infuze	1.	à 1 týden, celkem 6–8x, následuje 2 týdny pauza
<i>Premedikace: 8 mg dexametazonu i.v. první 2 podání, potom redukce na 4 mg i.v. v případě, že se neobjeví hypersenzitivní reakce</i>				
docetaxel à 3 týdny				
docetaxel	100	i.v. 1 hod. infuze	1.	à 3 týdny
<i>Premedikace: dexametazon 8 mg p.o. à 12 hodin, celkem 6 dávek, začít večer před podáním docetaxelu</i>				

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
docetaxel à 1 týden				
docetaxel	35–40	i.v. 30 min. infuze	1.	à 1 týden, celkem 6–8 podání, potom 2 týdny pauza
<i>Premedikace: dexametazon 8 mg p.o. večer a ráno před aplikací CHT a večer po aplikaci CHT</i>				
gemcitabin				
gemcitabin	800–1200	i.v.	1., 8., 15.	à 4 týdny
AT (docetaxel)				
doxorubicin	50	i.v.	1.	
docetaxel	75	i.v. hodinová infuze	1.	à 3 týdny
<i>Jako první podat doxorubicin, premedikace: setrony, kortikoidy jako u docetaxelu</i>				
AT (paklitaxel)				
doxorubicin	50	i.v.	1.	
paklitaxel	125–200	i.v. 3 hodinová infuze	1.	à 3 týdny
<i>Premedikace: dexametazon 20 mg i.v., ranitidin 50 mg i.v., prothazin 50 mg i. m., 30 minut před podáním paklitaxelu, setrony</i>				
NVLB/docetaxel				
vinorelbine	20	i.v. krátká infuze	1., 15.	
docetaxel	60	i.v. hodinová infuze	1.	à 3 týdny
<i>Premedikace: jako u docetaxelu, event. den 15 vinorelbine 60 mg/m² p.o.</i>				
NVLB/epirubicin				
vinorelbine	25	i.v. krátká infuze	1., 8.	
epirubicin	90	i.v.	1.	à 3 týdny
<i>Event. vinorelbine 60 mg/m² p.o.</i>				
NVLB – monoterapie				
vinorelbine	25	i.v. krátká infuze	1.	à 1 týden
nebo				
vinorelbine	30	i.v. krátká infuze	1., 8.	à 3 týdny
nebo				
vinorelbine	60	p.o.		à týdně
<i>3 podání, pak v případě normálního krevního obrazu 80 mg/m² týdně</i>				
NVLB/ADM				
vinorelbine	25	i.v. krátká infuze	1., 8.	
doxorubicin	50	i.v.	1.	à 3 týdny

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
GT/paklitaxel				
gemcitabin	1250	i.v. infuze	1., 8.	
paklitaxel	175	i.v. infuze 3 hod.	1.	à 3 týdny
kapecitabin monoterapie				
kapecitabin	2000–2500	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	à 3 týdny
XENA				
kapecitabin	2000	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	
vinorelbine	60	p.o.	1., 8.	à 3 týdny
XENA				
kapecitabin	2000	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	
vinorelbine	60	p.o.	týdně	à 3 týdny
kapecitabin/docetaxel				
kapecitabin	2000–2500	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	
docetaxel	60–75	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
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 - Epi/CFA				
epirubicin	75	i.v.	1.	
cyclofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny
gemcitabin/vinorelbine				
gemcitabin	1000	i.v. infuze	1., 8.	
vinorelbine	25	i.v. infuze	1., 8.	à 3 týdny
nepeglyovaný liposomální				
doxorubicin (Myocet)	60–75	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
NPLD/CFA				
nepeglyovaný liposomální				
doxorubicin	60–75	i.v. infuze	1.	
cyklofosfamid	600	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
CBDCA/gemcitabin				
CBDCA AUC 2			1., 8.	
Gemcitabin	1000	i.v.	1., 8.	à 3 týdny

dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Metronomicky CFA + MTX (pro indolentní onemocnění)			
Cyclofosamid 50mg tbl.			denně
Metotrexat 2,5mg tbl.			2x denně 2 dny v týdnu (pondělí, úterý nebo pondělí, čtvrtek)

Úhrada přípravku Tyverbllapatinib v této indikaci byla od 1. 8. 2011 prodloužena o jeden rok.

1.3 Vybrané informace k biologické léčbě

1.3.1 Trastuzumab v léčbě karcinomu prsu

Stanovení HER2 positivity

Vyšetření exprese HER2 metodou IHC musí být nedílnou součástí panelu vyšetření u každé nemocné s nově diagnostikovaným karcinomem prsu. Výsledek IHC 0 a IHC 1+ se hodnotí jako negativní, výsledek IHC 3+ jako pozitivní a je dostačující k zahájení léčby, pokud byl stanoven v referenční laboratoři. Výsledek IHC 2+ je nejistý výsledek, k potvrzení nebo vyloučení positivity je vždy nutno doplnit vyšetření amplifikace metodou FISH nebo SISH (fluorescenční in situ hybridizace nebo silver in situ hybridizace).

Všichni pacienti léčení trastuzumabem musí mít validní laboratorní metodou v referenční laboratoři prokázanou HER2+ s výsledkem IHC3+ nebo ISH+.

Časný karcinom prsu

Trastuzumab je indikován s chemoterapií u nemocných s HER2 pozitivním nádorem. Léčba se zahajuje v průběhu nebo po ukončení adjuvantní chemoterapie (popř. při nebo po neoadjuvantní léčbě), výjimečně až po ukončení radioterapie (pokud byla indikována). Trastuzumab se podává po dobu jednoho roku. Dřívější ukončení jen v případě projevů nesnášenlivosti.

Ve studii HERA byly léčeny nemocné s pozitivitou uzlin nebo nemocné s negativními uzlinami, pokud byl nádor větší než 1 cm (dle stanovení patologa) – střední a vyšší riziko (dle St. Gallen).

Retrospektivní analýzy ukazují, že i nemocné s HER2-pozitivními nádory ≤ 1cm mají významně horší prognózu než nemocné se stejně velkými HER2-negativními nádory. Adjuvantní podání trastuzumabu je proto vhodné zvážit i u nemocných s nádory 0,5–1 cm. Protože však nejsou k dispozici žádné klinické údaje, které by prokazovaly význam podání trastuzumabu u těchto nemocných, je indikaci nutno vždy zvažovat individuálně s přihlédnutím k dalším rizikovým faktorům onemocnění a s přihlédnutím k možným rizikům vyplývajících z léčby.

Metastatický karcinom prsu

Trastuzumab je indikován u nemocných s HER2 pozitivním nádorem v kombinaci s taxany nebo v monoterapii. Monoterapie je indikována po podání antracyklinu a taxanu nebo v situaci, kdy jsou tyto látky kontraindikovány. U nemocných se současnou pozitivitou ER a/nebo PR je trastuzumab indikován v kombinaci s inhibítorem aromatázy. Trastuzumab by měl být do léčby zařazen vždy co nejdříve (1. linie léčby). Trastuzumab nepodléhá klasickým mechanismům lékové resistance a funguje i nadále u žen, které vyžadující následnou léčbu po progresi onemocnění, ačkoli již dříve dostávaly léčbu s trastuzumabem. Adekvátně léčené (ozáření mozku ± chemoterapie) a stabilizované metastázy v CNS nejsou kontraindikací léčby trastuzumabem. Retrospektivní analýzy prokazují, že nemocné s mozkovými metastázami léčené trastuzumabem přežívají déle než nemocné bez trastuzumabu.

Sledování srdečních funkcí

Před zahájením léčby je nutné vyšetření ejekční frakce levé srdeční komory (LVEF), trastuzumab je možno podat v případě hodnoty LVEF $\geq 50\%$, při hodnotě 40–50 % je nutno zvážit poměr přínosu a rizik. Doporučuje se opakovat vyšetření LVEF každé 3–4 měsíce, a to ještě i půl roku po ukončení léčby.

Dávkování

Týdenní podání: úvodní dávka 4 mg/kg tělesné hmotnosti, dále 2 mg/kg týdně.

Třítýdenní podávání: úvodní dávka 8 mg/kg tělesné hmotnosti, dále 6 mg/kg každé 3 týdny.

1.3.2 Lapatinib v léčbě karcinomu prsu**Indikace lapatinibu**

- v kombinaci s kapecitabinem k léčbě pacientů s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují ErbB2 (HER2), a u kterých došlo k progresi onemocnění po předchozí léčbě, která musí zahrnovat antracykliny a taxany a dále léčbu trastuzumabem pro metastazující onemocnění.
- v kombinaci s inhibítorem aromatázy k léčbě žen po menopauze s metastazujícím karcinomem prsu s pozitivními hormonálními receptory, u kterých se neuvažuje o chemoterapii. Pacientky zařazené do registrační studie nebyly dříve léčeny trastuzumabem nebo inhibítorem aromatázy

Upozornění

Při léčbě lapatinibem byly hlášeny případy snížené ejekční frakce levé srdeční komory, případy plicní toxicity zahrnující intersticiální plicní nemoc, objevila se hepatotoxicita, která může být ve vzácných případech fatální. Při léčbě lapatinibem byl hlášen průjem, včetně průjmu těžkého. Přípravek se nemá podávat současně s induktory CYP3A4, nebo současně se silnými inhibitory CYP3A4. Během léčby lapatinibem se nemá konzumovat grapefruitová šťáva.

Vedlejší účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky v průběhu léčby lapatinibem a kapecitabinem byly účinky gastrointestinální (průjem, nauzea a zvracení) a kožní (palmární-plantární erytrodysestézie [PPE] a vyrážka).

Dávkování

Dávkování kombinace lapatinib/kapecitabin: doporučená dávka přípravku Tyverb je 1250 mg (tj. 5 tablet) užívaných jedenkrát denně kontinuálně. Doporučená dávka kapecitabinu je 2000 mg/m²/den užívaných ve 2 dávkách po 12 hodinách ve dnech 1–14 v průběhu 21denního cyklu. Dávkování kombinace Tyverb/inhibitor aromatázy: doporučená dávka přípravku Tyverb je 1500 mg denně (tj. 6 tablet) užívaných jedenkrát denně kontinuálně.

Pro indikaci v druhé linii v kombinaci s kapecitabinem:

– úhrada přípravku Tyverb/lapatinib v této indikaci byla od 1. 8. 2011 prodloužena na jeden rok.

Pro indikaci v první linii u HER2+ a současně hormondependentního karcinomu prsu v kombinaci s letrozolem:

– úhrada přípravku Tyverb/lapatinib v této indikaci byla od 1. 8. 2011 prodloužena na jeden rok.

1.3.3 Bevacizumab v léčbě karcinomu prsu

Bevacizumab je v kombinaci s paklitaxelem indikován jako léčba první linie u nemocných s metastazujícím karcinomem prsu. Dřívější ukončení v případě projevů nesnášenlivosti.

Upozornění

V současné době není k dispozici žádný klinický ani biochemický marker, podle kterého by bylo možno vybírat nemocné k léčbě.

Hypertenze: korigovaná hypertenze není kontraindikací léčby bevacizumabem. U všech nemocných je nutné v průběhu léčby monitorovat krevní tlak, při výskytu nové (nebo zhoršení stávající) hypertenze se doporučuje přerušit léčbu bevacizumabem do úpravy hodnot.

Arteriální tromboembolie: výskyt arteriální tromboembolie (mozkové cévní příhody, přechodné ischemické ataky, infarkt myokardu) v anamnéze nebo věk nad 65 let souvisí se zvýšeným rizikem vzniku arteriálních tromboembolických příhod během léčby bevacizumabem. Proto je nutné věnovat těmto pacientům během léčby přípravkem bevacizumab zvýšenou pozornost, věk nebo pozitivní anamnéza však samy o sobě nejsou kontraindikací.

Dávkování

10 mg/kg tělesné hmotnosti každé 2 týdny nebo 15 mg/kg každé 3 týdny.

První dávka bevacizumabu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. První dávka bevacizumabu má být podána po chemoterapii, všechny následující dávky mohou být podávány před nebo po chemoterapii.

O úhradě přípravku Avastin v této indikaci ze zdravotního pojištění bylo rozhodnuto k 31. 3. 2010.

Literatura:

- Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005, 365, 60-62.
- International Breast Cancer Study Group (IBCSG), on behalf of the Breast International Group (BIG). Letrozol vs. Tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with rwcwptor-positive breast cancer. BIG 1-98: A prospective randomised double-blind phase III study. The Primary Therapy of Early Breast cancer 9th International Conference in St.Gallen, Switzerland, 26 January 2005. Also available as: Thurliman BJ, Keshaviah A, Mouridsen H et al BIG 1-98: Randomised double-blind phase III study to evaluate letrozol (L) vs. Tamoxifen(T) as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer (Abstract) *J Clin Oncol (Annual Meeting Proceedings)* 2005, 23, 511.
- Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D et al. Anastrozol appears to be superior to tamoxifen in women already receiving adjuvant tamoxifen treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2003, 82, 6-7.
- Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al A randomised trial of exemestan after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004, 350, 1081-1092.
- Jakesz R, Kaufmann M, Ginant M et al. Benefits of switching postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer to anastrozol after 2 yeras adjuvant tamoxifen: combined resulates from 3123 women enrolled in the ABCSG Trial 8 and the ARNO 95 Trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004, 88, 7.
- Goldhirsch A, Glick J.H, Gelber R.D, Coastes A.S. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. *Annals of Oncology* 2005, 16, 10, 1569-1583.
- Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomised trial of letrozol in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003, 349, 1793-1802.
- Citron ML, Berry DA, Cirrincione C et al Randomised trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/ Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003, 21, 1431-1439.
- Roche H, Fumoleau P, Spielman M et al Five years analysis of PACS 01 trial: 6 cycles od FEC100 vs 3 cycles of FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node postiive breast cancer. *Breast cancer res Treat* 2004, 88, 27.
- Miller K. *J Clin Oncol*. 23: 792-799, 2005: Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab + capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer.
- O'Shaughnessy J et al. *Ann Oncol* 2001;12:1247-54: Randomized, Open Label, Phase III Trial of Oral Capecitabine (Xeloda) vs. a Reference Arm of Intravenous CMF (Cyclophosphamide, Methotrexate and 5-Fluorouracil) As First Line.
- O'Shaughnessy J et al. *J Clin Oncol* 2002;20:2812-23: Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Antracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results.
- O'Shaughnessy J, *Oncology*, 2002 Oct^o16(10 Suppl 12):17-22: Capecitabine and Docetaxel in Advanced Breast Cancer: Analyses of a Phase III Comparative Trial. .
- Slamon D.J. et al. *N Eng J Med* 2001; Vol 344, No 11 (March 15), 783 - 792. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antipody against HER2 for Metastatic Brest Cancer that Overexpresses HER2.
- Burstein H. J. et al. *J Clin Oncol* 2: Vol 21, No 15 (August 1), 2003: pp 2889 - 2895. Trastuzumab and Vinorelbine as First-Line Therapy for HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer: Multicenter Phase II Trial With Clinical Outcomes, Analysis of Serum Tumor Markers as Predictive Factors, and Cardiac Surveillance Algorithm.
- Vogel C L, Cobleigh M A, Tripathy D, et al. *J Clin Oncol*: Vol 20: 719 - 26. Efficacy and Safety of Trastuzumab as a single agent in First - Line Treatment of HER2 overexpressing Metastatic Breast Cancer.
- Piccard - Gebhart M J et al. *N Eng J Med* 2005; 353: 1659-71. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2 - Positive Breast Cancer
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al: Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 353 (16): 1673-1684, 2005.

19. E2100: Miller KD, et al. *BCRT 2005*;94:Abstract 3.
20. Goldhirsch A., Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. *Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer:highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Annals of Oncology 22: 1736-1747, 2011.*
21. Von Minckwitz G et al. *Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05). J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 1025 – ASCO 2008).*
22. Gianni L et al. *Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): Antitumour and safety analysis. J Clin Oncol, 25: 2007 (June 20 suppl. – ASCO 2007).*
23. Baselga J et al. *Efficacy of neoadjuvant trastuzumab in patients with inflammatory breast cancer: data from the NOAH (NeOAdjuvant Herceptin) Phase III trial. Eur J Cancer Supplements, Vol 5 No 4, Page 193 (ECCO 2007, Abstract: 2030).*
24. Jones et al. *Breast Cancer Res Treat. 2007;106(suppl 1):S5. Abstract 12.*
25. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD et al. *Recommendation from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. Ann Oncol. 2007;18(12):1927-1934.*
26. De-Maio E et al.: *Vinorelbine plus 3-weekly trastuzumab in metastatic breast cancer: a single-centre phase 2 trial. BMC Cancer, 20 Mar 2007 vol 7, no. 1, p. 50.*
27. Jones SE, Savin MA, Holmes FA et al. *Phase III Study Comparing Doxorubicin plus Cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as Adjuvant Therapy for operable breast Cancer J Clin Oncol 24; 2006, 5381-5387.*
28. Langley RE, Carmichel J, Jones AI, et al.:*Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy of metastatic breast cancer: United Kingdom Cancer research Institute. J Clin Oncol. 23: 8322-8330, 2005.*
29. Von Minckwitz G. Zielinski C, et al. *Capecitabine vs. capecitabine plus trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBD 26/BIG 3-05). J Clin Oncol. 26 (May 20 suppl): Abstract 1025, 2008.*
30. Seidman AD: *Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. Oncology 15 (Suppl 3): 11-14, 2001.*
31. Bear HD, et al. *The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide:Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 21: 4165-4174,2003.*
32. Dieras V et al. *Randomized paralel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. J.Clin Oncol 22: 4958-4965,2004.*
33. Von Minckwitz G et al. *In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: The GEPARTRIO pilot study. Ann Oncol 16: 56-63,2005.*
34. Buzdar et al. *J Clin Oncol 2005;23: 3676-3685.*
35. Kelly G. *Response and cardiac toxicity of trastuzumab given in conjunction with weekly paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide. Clin Breast Cancer 2006 Aug 7 (3): 237-243.*
36. Wardley MA et al. *Randomized Phase II Trial of First-Line Trastuzumab Plus Docetaxel and Capecitabine Compared With Trastuzumab Plus Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2009 Dec 28.*
37. Robert NJ, Eirmann W, Pienkowski T, et al: *BCIRG 006: Docetaxel and trastuzumab-based regimens improve DFS and OS over AC-T in node positive and high risk node negative HER2 positive early breast cancer patients: Quality of life (QOL) at 36 months follow-up. J Clin Oncol (meeting Abstracts) 2007 25: 19647.*
38. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, et al. *CONFIRM: a phase III, randomized, parallel-group trial comparing fulvestrant 250 mg vs fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. Program and abstracts of the 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 9-13, 2009; San Antonio, Texas. Abstract 25.*
39. Mauriac L, Piplej JE, Quaresma Albano J et al. *Fulvestrant (Faslodex) versus anastrozol for the second-line treatment of advanced breast cancer in subgroups of postmenopausal women with visceral and non-visceral metastases combined resultes from two multi-centric trials. Eur J Cancer 2003;39:1228-1233.*
40. Johnson S, Piplej J, Pivot X, et al. *Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer.JCO: J Clin Oncol 2009; 28:1-11.*
41. Robertson J, Llombart-Cussac A, Rolski J. et al. *Activity of fulvestrant 500 versus anastrozol 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer:resultes from the FIRS study. J Clin Oncol 2009;27:4530-4535.*
42. Henderson IC,Berry DA et al: *Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant Chemotherapy Regimen for Patients with Node-Positive Primary Breast Cancer. J Clin Oncol 21:976-983,2003.*
43. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE et al.: *Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. N Engl J Med 2011 Jan 20; 364(3): 205-14.*
44. Orlando L,Cardillo A,Rocca A et al. *Prolonged clinical benefit with metronomic chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. Anticancer Drugs 2006,Sep;17(8): 961-7.*
45. Jennifer J. Griggs, Mark R. Somerfield, Holly Anderson, N. Lynn Henry, Clifford A. Hudis, James L.: *American Society of Clinical Oncology Endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on Adjuvant Ovarian Ablation in the Treatment of Premenopausal Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer. J Clin Oncol , 29; 3939-3942,2011.*
46. www.esmo.org.
47. Cuzick J et al:*Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. Lancet 369;1711-23,2007.*

Vybrané klinické studie u metastatického karcinomu prsu

REŽIM	Název studie	interval fáze (týdny)	n	ORR (%)	p	PFS, *TTP (měsíce)	p	OS (měsíce)	p	poznámka	citace
Doxorubicin 50 + docetaxel 75		3	107	39,6	0,774	8,7	0,977	21,4	0,081	QoL bez rozdílu, febrilní neutropenie 48,6% vs 21,4%	1
Doxorubicin 50 + paklitaxel 175		3	103	41,8		8,0		27,3			
Doxorubicin 50 + docetaxel 75		3	109	58	0,003	8,0	0,004	22,6	0,019	febrilní neutropenie 33 vs 9%, neutropenie G3/4 89% vs 84%	2
FAC 500/50/500		3	107	37		6,6		16,2			
Docetaxel 100		3	225	32	0,1	5,7	<0,0001	15,4	0,03	QoL bez rozdílu, u docetaxelu vyšší hematologická toxicita	3
Paklitaxel 175		3	224	25		3,6		12,7			
Doxorubicin 50 + docetaxel 75		3	214	65	0,04	37,3 týdne	0,014	22,5	0,26	febrilní neutropenie 33 vs 10%	4
AC 60/600		3	215	50		31,9 týdne		21,7			
Docetaxel 75 + gemcitabin 1000 D1, 8		3	153	32		8,05		19,29		65% v první linii, 35% druhá linie, cílem studie bylo prokázat superiority režimu docetaxel + gemcitabin	5
Docetaxel 75 + 2500 D1-14		3	152	32	NS	7,98	0,121	21,45	NS		
Docetaxel 75		3	59	35,6		5,7	0,46	18,3	0,34	Toxicita G3/4 88,1 vs 55,9%, p=0,0001	6
Docetaxel 35 D1, 8, 15		4	59	20,3		5,5		18,6			
Gemcitabin 1250 D1, 8 + paklitaxel 175		3	266	41,4		6,14*	0,000	18,6	0,049	Neutropenie G3/4 47,9% vs 11,5%, febrilní neutropenie 5,0% vs 1,2%	7
Paklitaxel 175		3	263	26,2		3,98*		15,8			
Paklitaxel 175		3	753	29	0,000	5*	<0,0001	12	0,009	G3 neuropatie 12% ve 24% p=0,0003	8
Paklitaxel 80	CALGB9840	1	42	42		9*		24			
Paklitaxel 90 D1, 8, 15 + bevacizumab 10 mg/kg D1, 15		4	368	36,9	<0,001	11,8	<0,001	26,7	0,16	hypertenze 14,8% vs 0, proteinurie 1,9% vs 0, bolest hlavy 2,2% vs 0	9
Paklitaxel 90 D1, 8, 15		4	354	21,2		5,9		25,2			
Epirubicin 75 + paklitaxel 200	AB01	3	353	65	0,015	7,0	0,41	13	0,8	G3/4 mukozitida 6% vs 2%, G3/4 neurotoxicita 5% vs 1%	10
Epirubicin 75 + cyklofosfamid 600		3	352	55		7,1		14			
Gemcitabin 1000 D1, 4 + epirubicin 90 + paklitaxel 175		3	124	62,3	0,093	9,1*	0,557	29,5		V rameni s gemcitabinem a paklitaxelem častěji G3/4 hematologická toxicita, stomatitida, neurotoxicita	11
5-FU 500 + epirubicin 90 + cyklofosfamid 500		3	135	51,2		9,0*		24,9		předběžná data	
Docetaxel 75 + vinorelbin 25		3	43	37,2		7,7*		28,7		50% první linie, 33% 2. linie	12

Vybrané klinické studie u metastatického karcinomu prsu - pokračování

REŽIM	Název studie	interval fáze n (týdny)	ORR (%)	p	PFS, *TTP (měsíce)	p	OS (měsíce)	p	poznámka	citace
	Docetaxel 60 + vinorelbin 20 i.v.D1 + 60 p.o.D15	3	49		5,5		33,2			13
	Docetaxel 75 + vinorelbin 25	3	51		6,2*		14		50% ≥ 2. linie	14
	Vinorelbin 60 p.o.D1, 8 + kapecitabin 2000 D1-14	3	56,5		10,5		17,5		49,6% 1. linie, 50,4% 2. linie	15
	Vinorelbin 25 týdne + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně	3	58		7*		26		max 18 týdnů, 42% 1. linie, 58% 2. linie	16
	Vinorelbin 25 D1, 8 + kapecitabin 2000 D1-14	3	49		7,6*		27,2		max. 6 cyklů, 77% ≥ 2. linie	17
	Vinorelbin 30 D1, 8 + trastuzumab (8) 6 mg/kg	3	50		9,6		22,7		1 předchozí chemoterapie (vč. [neoadjuvance) 52%, 2 linie 30%	18
	Vinorelbin 30 D1, 8	3	26		4,0	0,003	16,4		G3/4 neutropenie 44% vs 61%,	19
	Vinorelbin 30 D1, 8 + gemcitabin 1200 D1, 8	3	36	0,093	6,0		15,9		febrilní neutropenie 6% vs 11%	19
	Vinorelbin 30 týdne + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně	3	69,2		9,9		23,7			20
	Epirubicin 90 D1 + vinorelbin 25 i.v.D1 + 60 p.o. D8	3	51		8		20		max. 6 cyklů	21
	Epirubicin 100 + vinorelbin 25 D1, 5	3	70,6		10*		26		max. 8 cyklů	22
	5-FU 500 + doxorubicin 50 + cyklofosfamid 500	3	74		9*		17,3		V rameni	
	Vinorelbin 25 D1, 8 + doxorubicin 50	3	75	NS	7,5	0,21	17,8		s vinorelbinem častěji	23
	Kapecitabin 2510 D1-14	3	30		4,1		19,6		zácpa (27% a neuropatie (18%), v rameni FAC 11% kardiálních příhod (G1/2)	23
	Cyklofosfamid 600 + metotrexat 40 + 5-FU 600	3	16		3		17,2		nemocné ≥ 55 let	24
	Kapecitabin 2500 D1-14 + docetaxel 75	3	42		6,1*		14,5		1. linie 35 vs 31%, 2. linie 48 vs 53%, vyšší linie 17 vs 16%.	25
	Docetaxel 100	3	30	0,006	4,2*	0,000	11,5		Při redukcí dávky kapecitabinu a/nebo docetaxelu pro toxicitu byla zachována účinnost	25
	Kapecitabin 2000 D1-14 nebo 1300 D1-21	3	21	HR 0,86			22		Mezi oběma režimy kapecitabinu nenalezen rozdíl v žádném z parametrů (p>0,4), proto hodnoceny společně	26
	Cyklofosfamid 100 p.o. D1-14 + 5-FU 600 D1, 8 + metotrexat 40 D1, 8	4	18	0,8	0,2	0,02	18			26
	Kapecitabin 2500 D1-14 + trastuzumab 6 mg/kg	3	48,1		8,2*		25,5		Nemocné s progresí při režimu s trastuzumabem. Studie ukončena předčasně po průběžné analýze při splnění primárního cíle (TTP), původní plán 482 nemocných	27
	Kapecitabin 2500 D1-14	3	27	0,01	5,6*	0,034	20,4			27

Kapecitabin 2000 D1-14 + lapatinib 1250 mg/den	EGF100151	3	III	198	13,9	0,017	6,2*	<0,001	15,6	0,177	Nemocný s progresí při režimu s trastuzumabem. Studie ukončena předčasně po průběžné analýze při splnění primárního cíle (TTP)	28
Kapecitabin 2500 D1-14		3		201	23,7		4,3*		15,3			
Trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně		1	II	114	26**		3,5		22,9		**ORR 35% při IHC 3+ a 0% při IHC 2+	29
Trastuzumab (8) 4 mg/kg týdně		1					3,8		25,8			
Paklitaxel 175 + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně		3	III	92	17	<0,001	6,9*	<0,001	22,1	0,17**	** V této studii byly paklitaxelem (± trastuzumabem) léčeny nemocné předléčené antracykliny v adjuvanci, dalších 281 nemocných bylo léčeno režimem AC ± trastuzumab. V celé populaci 469 nemocných ve studii dosaženo signifikantního rozdílu přežití 25,1 vs 20,3 měsíce, p=0,046	30
Paklitaxel 175		3		96	41		3,0*		18,4			
Docetaxel 100 + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně	M77001	3	II	92	61	0,000	11,7*	0,000	31,2	0,033	53/94 nemocných v rameni se samotným docetaxelem bylo léčeno trastuzumabem v další linii (OS 30,3 měs.) a 41/94 trastuzumab v další linii nedostalo (OS 16,6 měs.)	31
Docetaxel 100		3		94	34		6,1		22,7			
Anastrozol 1 mg/den + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně	TAnDEM		III	103	20,3	0,018	4,8	0,002	28,5	0,325		32
Anastrozol 1 mg/den				104	6,8		2,4		23,9			
Trastuzumab (8) 6 mg/kg		3	II	105	23		3,4*		nedosažen		Součástí studie byla farmakokinetická analýza se závěrem: 3-týdenní režim neovlivnil účinnost a bezpečnost, průměrná expozice byla stejná jako při týdenním režimu	33
Docetaxel 100 + trastuzumab (8) 6 mg/kg		3		112	72,7		12,8		OS-2 roky 66%		V rameni s kapecitabinem méně často febrilní neutropenie (15 vs 27%) a neutropenie stupně 3/4 (54 vs 77%) a častěji „hand-foot syndrom“ stupně 3 (17 vs <1%) a průměrně 3/4 (11 / 4%)	34
Docetaxel 75 + kapecitabin 950 2x denně D1-14 + trastuzumab (8) 6 mg/kg	CHAT	3		113	40,5	0,045	17,9		OS-2 roky 75%			

Literatura

1. Cassier PA et al. A phase-III trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer: results of the ERASME 3 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 May;109(2):343-50.
2. Bontenbal M et al. Phase II to III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: results of a Dutch Community Setting Trial for the Clinical Trial Group of the Comprehensive Cancer Centre. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 1;23(28):7081-8.
3. Jones SE et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol.* 2003 Mar 15;21(6):968-75.
4. Nabholz JM et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol.* 2003 Mar 15;21(6):968-75.
5. Chan S et al. Phase III study of gemcitabine plus docetaxel compared with capecitabine plus docetaxel for anthracycline-pretreated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 10;27(11):1753-60.

6. Rivera E et al. Phase 3 study comparing the use of docetaxel on an every-3-week versus weekly schedule in the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer*. 2008 Apr 1;112(7):1455-61.
7. Albain KS et al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol*. 2008 Aug 20;26(24):3950-7.
8. Seidman AD et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 1;26(10):1642-9.
9. Miller K et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007 Dec 27;357(26):2666-76.
10. Langley RE et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom National Cancer Research Institute trial A801. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 20;23(33):8322-30.
11. Zielinski C et al. Gemcitabine, epirubicin, and paclitaxel versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: a Central European Cooperative Oncology Group International, multicenter, prospective, randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2005 Mar 1.
12. Vici P et al. A phase II trial of docetaxel and vinorelbine in patients with advanced breast cancer previously treated with anthracyclines. *Oncology*. 2008;75(3-4):175-81.
13. Campone M et al. Phase II study of vinorelbine (alternating intravenous and oral) in combination with docetaxel as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 Apr;63(5):937-43.
14. Savio G et al. Treatment of metastatic breast cancer with vinorelbine and docetaxel. *Am J Clin Oncol*. 2006 Jun;29(3):276-80.
15. Finek J et al. A phase II trial of oral vinorelbine and capecitabine in anthracycline pretreated patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Res*. 2009 Feb;29(2):667-70.
16. Bayo-Calero JL et al. A phase II study of weekly vinorelbine and trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2008 Jun;8(3):264-8.
17. Estévez LG et al. A phase II study of capecitabine and vinorelbine in patients with metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes. *Clin Breast Cancer*. 2008 Apr;8(2):149-54.
18. De Maio E et al. Vinorelbine plus 3-weekly trastuzumab in metastatic breast cancer: a single-centre phase 2 trial. *BMC Cancer*. 2007 Mar 20;7:50.
19. Martín M et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol*. 2007 Mar;8(3):219-25.
20. Chan A et al. Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER 2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. *Br J Cancer*. 2006 Oct 9;95(7):788-93.
21. Serin D et al. Vinorelbine alternating oral and intravenous plus epirubicin in first-line therapy of metastatic breast cancer: results of a multicentre phase II study. *Br J Cancer*. 2005 Jun 6;92(11):1989-96.
22. Vici P et al. First-line treatment with epirubicin and vinorelbine in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Jun 1;20(11):2689-94.
23. Blajman C et al. A prospective, randomized Phase III trial comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and 5-fluorouracil with vinorelbine plus doxorubicin in the treatment of advanced breast carcinoma. *Cancer*. 1999 Mar 1;85(5):1091-7.
24. O'Shaughnessy JA et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2001 Sep;12(9):1247-54.
25. O'Shaughnessy J et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol*. 2002 Jun 15;20(12):2812-23.
26. Stockler MR et al. A randomized trial of capecitabine given intermittently rather than continuously compared to classical CMF as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 (Suppl) (2007) [abstract 1031].
27. von Minckwitz G et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 20;27(12):1999-2006.
28. Cameron D et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Dec;112(3):533-43.
29. Vogel CL et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Feb 1;20(3):719-26.
30. Slamon DJ et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001 Mar 15;344(11):783-92.
31. Marty M et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 1;23(19):4265-74.
32. Kaufman, B: On behalf of the TAnDEM investigators. Trastuzumab + anastrozole in postmenopausal women with HER2-positive, HR-positive MBC: results of the TAnDEM study. *Ann Oncol* 17: LBA2, 2006.
33. Baselga J et al. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 1;23(10):2162-71.

Vybrané studie hormonoterapie karcinomu prsu

Studie Autor	N	Design	Schéma	DFS	OS	Systémové DFS (přežití bez výskytu vzdálených metastáz)		
Up front adjuvance (BIG 1-98) Primary core analysis 25,8 měsíců Thurlimann B, NEJM 2005	8010	Studie f. III, multicentr. random., dvojité slepá	Letrozol 2,5mg denně vs tamoxifen 20mg denně po dobu 5 let	5letý DFS: 84% (letro) vs 81,4% (tam) Letro ↓ riziko vzniku recidivy o 19% HR = 0,81 p = 0,003	Letro má trend ↓ riziko úmrtí o 14% HR = 0,86; p = 0,16	Letro ↓ riziko vzniku vzdál. metastáz o 27% HR = 0,73; p = 0,001		
Prodloužená adjuvance MA.17 5,3 roku Goss PE, JCO 2008	5187	Studie f. III, random, multicentr, dvojité slepá, placebem kontrolovaná	5let tamoxifen → letrozol vs placebo ↓ analýza plac. - letro (n = 1579) vs placebo-placebo (n = 804)	5letý DFS 97,4% (letro) oproti 93,4% (tam) Letro ↓ riziko vzniku recidivy o 63% HR 0,37; p < 0,0001	5leté OS 98,3% (letro) vs 93,8% (tam) Letro ↓ riziko úmrtí o 70% HR 0,3; p < 0,0001	5letý sDFS 98,2% (letro) vs 96,2% (tam) Letro ↓ riziko vzniku vzdál. metastáz o 61% HR 0,39; p < 0,004		
Studie Autor	N	Design	Schéma	Čas do progrese onemocnění (TTP)	Čas do selhání léčby (TTF)	Četnost odpovědi (ORR)	Klinický přínos (CB)	Sek. cíl: Celkové přežití (OS)
První linie lokálně pokročilého nebo metastatického HR+ karcinomu prsu (32 měsíců) Mouridsen H, JCO 2003	939	Multicentrická, randomizovaná, dvojité slepá studie fáze III v první linii léčby lokálně pokročilého nebo metastatického karcinomu prsu	Letrozol 2,5mg denně vs tamoxifen 20mg denně	9,4 měsíce vs 6 měsíců; p < 0,0001	9 měsíců vs 5,7 měsíců p < 0,0001	32% vs 21% p = 0,0002	50% vs 38% p = 0,0004	34 měsíců vs 30 měsíců, p = NS