

## LÉČEBNÉ POSTUPY U KARCINOMU PRSU

## THERAPEUTIC APPROACHES FOR BREAST CARCINOMA

PETRAKOVÁ K., RŮŽIČKOVÁ J., FAIT V.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

### Souhrn

Při stoupající incidenci karcinomu prsu stoupá jeho prevalence. Na tomto příznivém faktu se podílí bezesporu lepší léčebné možnosti. Zavedení taxanů do adjuvantní chemoterapie prodlužuje přežívání pacientek. Největším úspěchem adjuvantní léčby je však zavedení trastuzumabu u pacientek s overexpresí HER2. U postmenopauzálních pacientek jsou přínosem inhibitory aromatázy. Účinnější léčebné možnosti jsou i u metastatického karcinomu prsu. Nové cytostatika a jejich kombinace s trastuzumabem nebo bevacizumabem dosahují lepší léčebné odpovědi a prodlužují přežívání pacientek.

**Klíčová slova:** karcinom prsu, chemoterapie, radioterapie, antiestrogeny, inhibitory aromatázy, cílená léčba.

### Summary

With increasing incidence of breast cancer its prevalence also increases. Improvement of therapeutic approaches recently introduced led to improved treatment outcomes. The introduction of taxanes into the adjuvant treatment prolongs the overall survival (OS) of the patients. Third generation of aromatase inhibitors appear better than tamoxifen in the adjuvant treatment of postmenopausal women. New anticancer drugs in combination with bevacizumab and trastuzumab have brought new possibilities in treatment of patients with metastatic breast cancer: their use apparently increases the rate of treatment response and overall survival.

**Key words:** breast cancer, chemotherapy, radiotherapy, antiestrogens, aromatase inhibitors, targeted therapy.

### Úvod

Karcinom prsu je nejčastější malignitou u žen na celém světě. Podle údajů Globocan bylo v roce 2002 diagnostikováno celkem 1,15 milionu případů karcinomu prsu. Současně se jedná o nádorové onemocnění s nejvyšší prevalencí (4,4 milionu žen). V ČR bylo v roce 2005 hlášeno 5533 nových onemocnění (60,92 / 100 000) u žen a zemřelo 2126 žen v důsledku karcinomu prsu (SVOD nebo UZIS), když incidence karcinomu prsu v posledních letech stoupá, mortalita stagnuje, poslední roky došlo dokonce k mírnému poklesu. Na tomto příznivém faktu se podílí časná diagnostika onemocnění, ale i účinnější adjuvantní léčba léčba metastatického onemocnění.

### Etiologie

Etiopatogeneza karcinomu prsu není zcela jasná. V dnešní době jsou však známé určité rizikové faktory, které zvyšují riziko vzniku této nemoci.

### Genetické faktory

Přibližně 5-10 procent karcinomů prsu je podmíněno geneticky. Nejčastěji pozorované mutace jsou v oblasti genu BRCA1 a BRCA2. Gen BRCA1 je lokalizován na 17. chromozomu (q12-21) a je spojen až s 85% celoživotním rizikem karcinomu prsu. Gen BRCA2 je lokalizován na 13. chromozomu (q12-13) a je spojen až s 84% celoživotním rizikem vzniku karcinomu prsu. Oba geny jsou autozomálně dominantní s různou penetrací. To znamená, že gen je přenášen oběma pohlavími, ale někteří členové

rodiny přes přítomnost genu onemocní. U syndromu Li-Fraumeni je příčinou mutace tumor-supresorického genu p53, což způsobuje zvýšené riziko onemocnění různými karcinomy, mezi nimi karcinomem prsu.

### Familiární výskyt karcinomu bez průkazu výše uvedených genů

Rizikovým faktorem je výskyt karcinomu prsu v osobní či rodinné anamnéze (matka, sestra, babička), zejména v případech výskytu nádoru u žen mladších 40 let a bilaterálně, a to bez průkazu výše uvedených genů.

### Hormonální faktory

Vznik karcinomu prsu může být podmíněn delší expozicí estrogenům. Je to časná menarche, pozdní menopauza, první gravidita po 30. roce života, krátká laktace, dlouhé užívání kombinace estrogenů a gestagenů (v rámci substituční léčby), nuliparita. Orální kontraceptiva se dnes za rizikový faktor nepovažují.

### Dietní faktory

Alkohol, zvýšený příjem tuku v dětství a dospívání, váhový nárůst spojený s nedostatkem fyzické aktivity rovněž zvyšují riziko vzniku karcinomu prsu. U postmenopauzálních žen je nadměrná tuková zásoba spojena s vyšší plazmatickou koncentrací estrogenů, neboť ty vznikají mimo jiné v tukové tkáni konverzí z androgenních prekurzorů.

### Premaligní změny prsu

V mléčné žláze dochází během života k řadě strukturálních poruch, charakterizovaných změnami v zastoupení a struktuře stromatu, myoepiteliálních buněk a vývodové-

ho epitelu. Tyto změny však převážně nemají jednoznačně prokazatelnou kauzální souvislost se vznikem karcinomu, s výjimkou vystupňované proliferace epitelu se strukturnálními a cytologickými atypiami, tzv. atypické duktální a lobulární hyperplazie.

#### **Vlivy zevního prostředí**

Významným rizikem je ionizující záření zvláště před 40. rokem života, například ozařování pro Hodgkinovu chorobu.

#### **Léčba karcinomu prsu**

##### **Chirurgická léčba**

Lokální léčba invazivního karcinomu prsu byla v minulosti doménou chirurgie. Zlepšování znalostí o biologii onemocnění, diagnostika časných stadií nádorů malých rozměrů a důraz kladený na systémovou léčbu vedly k tomu, že operace přestala být jedinou alternativou kurativní léčby, ale stala se součástí komplexní léčby s kurativním cílem.

Současnou chirurgickou terapii lze v zásadě rozdělit na chirurgii samotné mléčné žlázy a na chirurgii lymfatických uzlin, samostatnou problematikou je pak rekonstrukční chirurgie. Samotné výkony v rámci tohoto rozdělení pak velmi často probíhají současně jako jedna operace.

##### **Chirurgie mléčné žlázy**

Mléčnou žlázu lze odstranit kompletně (mastektomie), nebo odstranit pouze její postiženou část s bezpečnostním lemlem (záchovné operace).

Současným standardem je používání záchovných operací v kombinaci s pooperačním ozářením, nicméně existují situace, kdy dnes je vhodnější kompletní odstranění prsu, v první řadě jsou to případy multicentrického výskytu nádoru.

Záchovné operace mohou znamenat jak jednoduché odstranění ložiska s okolím (tumorektomie, lumpektomie), tak sofistikovanější metody s přesunem tkání pro co nejlepší kosmetický efekt, které jsou obecně nazývány onkoplastické výkony.

Kompletní odstranění pak znamená odstranění mléčné žlázy v celém anatomickém rozsahu včetně pectorální fascie, odstranění je obvykle provázeno odstraněním části kožního krytu včetně areolomamilárního komplexu. Kožní kryt však může být ve vhodných případech zachován jak bez (kůži šetřící mastektomie), tak včetně areolomamilárního komplexu (subkutánní mastektomie).

##### **Chirurgie lymfatických uzlin**

Stav lymfatických uzlin včetně minimálního postižení je nejsilnějším prognostickým faktorem u karcinomu prsu a hlavním indikačním kritériem pro systémovou terapii. Chirurgie lymfatických uzlin je tedy u karcinomu prsu především diagnostickou procedurou, její terapeutický efekt je někdy zpochybňován.

Klasickým postupem je kompletní odstranění uzlin v stejnostranné axile (disekce, exenterace axily). Tato operace je standardizována a kromě diagnostického efektu má lokálně sanační účinek. Výkon je nicméně technicky náročnější a především přináší pacientkám nezanedbatelné krátko dlouhodobé obtíže (mezi nejzávažnější patří lymfedém horní končetiny).

Relativně novým a hojně používaným postupem je v sou-

časnosti sentinelová biopsie, při níž je za využití mapování lymfatických uzlin lymfoscintem a případně barvivem nalezena a odstraněna první spádová (strážná) uzlina. Její stav ukazuje s vysokou pravděpodobností na stav dalších uzlin a může být využit pro indikaci systémové terapie. Při negativním nálezu v této uzlině není další výkon v uzlinách nutný, v případě pozitivního nálezu je v současnosti indikováno doplnění disekce axily, tato nutnost je však v současné době částečně zpochybňována.

##### **Rekonstrukční výkony**

Rekonstrukční výkony v oblasti prsu jsou možné vždy, kdy je prs kompletně odstraněno, nebo pokud operace má kosmetické následky, které pacientka chce nechat napravit. Rekonstrukční operace nemají zásadní vliv na prognózu ani průběh onemocnění, mohou však v některých případech mít zásadní vliv na psychiku pacientky, a tedy nemohou být bagatelizovány. Trendem je obecné rozšiřování indikací možností těchto operací a celkový nárůst počtu těchto operací.

##### **Neoadjuvantní léčba**

V roce 2006 se v Briedenkopfu v Německu sešel mezinárodní panel odborníků, který v prosinci 2007 publikoval svá doporučení neoadjuvantní léčby v časopise *Annals of Oncology* (1). Panel definoval tři základní cíle neoadjuvantní léčby:

- 1) redukce mortality v důsledku redukce toxicity léčby,
- 2) zlepšení operačních možností,
- 3) získání časných informací o citlivosti nádoru na danou léčbu a jeho biologických vlastnostech.

Metaanalýza studií, které srovnávají neoadjuvantní chemoterapii s adjuvantní neprokázala rozdíl v parametru přežívání bez známek nemoci (DFS- disease free survival) a v parametru celkové přežívání (OS- overall survival). Pacientky, které dosáhly kompletní patologické remise (pCR), mají signifikantně lepší OS než pacientky, které pCR nedosáhnou. Nejlepším prediktivním markerem odpovědi na chemoterapii je negativita hormonálních receptorů (2). Neoadjuvantní chemoterapií lze u těchto nádorů dosáhnout až 40% pCR. Několik klinických studií prokázalo horší odpověď neoadjuvantní chemoterapie u lobulárního invazivního karcinomu proti non-lobulárním invazivním karcinomům (3). Naopak, lobulární karcinomy jsou citlivější na hormonální léčbu.

Hlavními kandidátkami na neoadjuvantní chemoterapii jsou pacientky, u kterých záchovná operace prsu není možná nebo přinese výsledek, který by nebyl z kosmetického hlediska optimální. Léčba by však měla být doporučena pouze pacientkám, u kterých lze očekávat odpověď na chemoterapii (nádory s nízkými nebo negativními estrogenovými (ER) a progesteronovými (PR) receptory, s vysokým gradem, non-lobulární invazivní karcinomy, karcinomy s vysokým Ki67, typ luminal B).

Neoadjuvantní hormonální léčbu lze zvažovat u pacientek, u kterých není indikována neoadjuvantní ani adjuvantní chemoterapie a u kterých lze očekávat odpověď na hormonální léčbu (nádory s pozitivními ER a PR, s nízkým gradem, s nízkými Ki67, lobulární invazivní karcinom).

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 vyhodnocení léčebné odpovědi je za 6-9 týdnů po zahájení léčby. Cílem je minimalizace zbytečné toxicity u pacientek, které nemají dostatečnou léčebnou odpověď, t.j. chemoterapií dosáhnou pouze stabilizace onemocnění (SD- stable disease) nebo nemoc progreduje (PD- progressive disease).

Chirurgická léčba karcinomu prsu po neoadjuvantní chemoterapii by se měla řídit stejnými doporučeními, jaké platí pro pacientky bez neoadjuvantní chemoterapie. Vyšetření sentinellové uzliny (SNB) po neoadjuvantní chemoterapii je akceptovatelný postup u pacientek, u kterých nebylo prokázáno postižení axilárních uzlin pomocí klinických vyšetření. Procento falešně negativních SNB (12%) je podle posledně publikovaných výsledků metaanalýzy studií obdobné jako u pacientek bez neoadjuvantní chemoterapie (4). Další akceptovatelnou možností je vyšetření SNB před zahájení neoadjuvantní chemoterapie u pacientek bez postižení axilárních uzlin.

### Adjuvantní léčba

#### Chemoterapie

Karcinom prsu je heterogenní skupina onemocnění, kterou lze klasifikovat podle různé exprese genů. Poslední doporučení adjuvantní léčby u karcinomu prsu byly formulovány na konferenci v St Gallen 2007 (5). Jsou založeny na prognostických faktorech, ke kterým patří věk pacientky, stav axilárních uzlin, velikost nádoru, pozitivita ER a PR, overexprese genu HER2, extenzivní peritumorální vaskulární invaze (tabulka č.1). Navíc je důležité vzít v úvahu předpokládanou odpověď na hormonální léčbu, podle které lze pacientky rozdělit do třech skupin:

- 1) s vysokou pravděpodobností odpovědi (vysoká pozitivita ER a PR ve většině nádorových buněk)
- 2) s částečnou odpovědí (nižší exprese ER a/nebo PR)
- 3) bez odpovědi (negativní ER a PR)

Pravděpodobně nejsložitější rozhodnutí o adjuvantní léčbě je indikace chemoterapie u pacientek ve skupině 1) a 2). Technologie založené na molekulární predikci (OncotypeDX, MammaPrint) nebyly zatím panelem v St Gallen doporučeno do rutinního užití.

Prognostický faktor	Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko
<b>N</b>	N0 a všechna následující kritéria	N0 a aspoň jedno z následujících kritérií	N1-3 a všechna následující kritéria
<b>pT</b>	pT≤2cm	pT>2cm	–
<b>Grade</b>	G1	G2-3	–
<b>ER,PgR</b>	ER+ a/ aneboPgR+	ER- aPgR-	ER+ a /anebo PgR+
<b>HER2</b>	HER2 -	HER2+	HER2 -
<b>věk</b>	≥35 let	věk<35 let	–

**Tabulka č. 1.:** Definice rizikových skupin podle závěru konference St. Gallen 2007.

U pacientek skupiny c) panel doporučuje podání adjuvantní chemoterapie, zatímco u skupiny a) adjuvantní hormonální léčbu s přidáním chemoterapie u některých pacientek se středním rizikem a u všech pacientek s vysokým rizikem.

Dlouhodobé výsledky studie NSABP B20 toto doporučení podporují. Premenopauzální postmenopauzální pacientky s negativními axilárními uzlinami byly léčeny tamoxifenem samotným nebo tamoxifenem plus CMF (cyklofosfamid, metotrexat, 5- fluorouracil) nebo tamoxifen plus MF (metotrexat, 5-fluorouracil). Pacientky s vysokou hladinou ER (≥ 50 fmol/mg) měly menší benefit v z přidání chemoterapie k tamoxifenu v parametru přežití bez návratu nemoci (RFS-recurrent free survival) v mediánu sledování 12 let než pacientky s nízkou expresí ER (10-49 fmol/mg) (6).

Klinická studie Intergroup 0100 srovnávala léčbu postmenopauzálních pacientek s pozitivními uzlinami a hormonálními receptory režimem CAF (cyklofosfamid, doxorubicin, 5-fluorouracil) plus tamoxifen proti tamoxifenu samotnému. Subanalýza prokázala, že pacientky, které byly léčeny chemoterapií a tamoxifenem konkomitantně, měly signifikantně menší benefit z léčby než pacientky léčené sekvenčně (7). V současnosti je na základě této práce doporučeno sekvenční podávání chemoterapie a hormonální léčby.

Otázky, které byly řešeny v klinických studiích v posledních letech, se týkaly hlavně přínosu taxanu v adjuvanci a sekvence režimů s nezkříženou rezistencí. 7 velkých klinických studií prokázalo přínos léčby taxany v adjuvanci u pacientek s karcinomem prsu. Otázku sekvenční léčby řeší nedávno publikovaná klinická studie NEAT, která prokázala, že epirubicin před CMF režimem je signifikantně účinnější než CMF ve stejné délce trvání léčby (8).

Odpověď na podobnou otázku hledaly studie CAGLB 9344 a NSABP B-28. Studie CALGB 9344 srovnává adjuvantní podání standardní chemoterapie 4 cykly AC (doxorubicin, cyklofosfamid) proti 4 cyklům AC, následně 4 cykly paclitaxelu. Přidání paclitaxelu prokázalo lepší léčebné výsledky v parametru DFS OS. Není však jasné, zda se lepší léčebné výsledky nebyly dosaženy spíše delší chemoterapií. Na základě této studie se užití paclitaxelu v adjuvanci stalo standardním v praxi onkologů USA (9).

Přínos sekvenční podání docetaxelu po antracyklinech zkoumala francouzská studie PACS-01. Srovnává 6 cyklů režimu FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid) a 3 cykly FEC následně 3 cykly docetaxelu. Na rozdíl od studie CALGB 9344 má stejnou délku chemoterapie v obou větvích. Studie opět prokázala přínos sekvenční léčby taxanem v parametru OS (10). Teorii sekvenčního podání podpořily výsledky studie BIG 02-98, která srovnává léčbu doxorubicinem, následně docetaxelem a CMF proti konkomitantní léčbě doxorubicinem a docetaxelem následně CMF, která prokázala lepší účinnost sekvenčního podání (11).

Dvě studie hledaly otázku na přínos konkomitantní léčby taxanu s antracyklinem ve srovnání se standardní kombinací s antracyklinem. Studie BCIRG 001 prokázala lepší léčebné výsledky kombinací TAC (docetaxel, doxorubicin, cyklofosfamid) proti kombinaci FAC (12) Ke stejným závěrům dospěla klinická studie USO 9735, výsledky které byly prezentovány na konferenci SABCS 2007. Srovnává režim TC (docetaxel, cyklofosfamid) s režimem AC (13). Nebyl zatím prokázán přínos zařazení nových cytostatik

do adjuvantní léčby. Na konferenci ASCO 2008 byly prezentovány negativní výsledky studie tAnGo. Přidání gemcitabinu k paclitaxelu po 4 cyklech AC nebylo přínosné proti paclitaxelu samotnému. (14)

### **Hormonální léčba**

**Premenopauzální pacientky:** Adjuvantní hormonální léčba redukuje riziko recurence a mortality u premenopauzálních pacientek. Tamoxifen po chemoterapii je účinný nezávisle od věku a menopauzálního stavu. V roce 2007 publikoval Cuzick metaanalýzu klinických studií, které zkoumaly přínos adjuvantní léčby LHRH (luteinising-hormone-releasing hormone) analogy (15). Podle výsledků metaanalýzy adjuvantní léčba LHRH analogy prokázala významné zlepšení v parametru DFS ve srovnání se samotnou adjuvantní chemoterapií bez LHRH analogů. Adjuvantní kombinovaná léčba LHRH analog + tamoxifen po chemoterapii je účinnější než léčba samotnými LHRH analogy, přičemž největší přínos mají ženy mladší 40 let. Samotná adjuvantní léčba LHRH analogy je alternativou chemoterapii CMF u pacientek s nízkým rizikem relapsu.

V současnosti probíhá několik studií, které řeší otázku přínosu inhibitoru aromatázy v léčbě premenopauzálních pacientek v kombinaci s LHRH analogy. Na konferenci ASCO 2008 byly prezentovány překvapivé výsledky studie ABCSG-12, která srovnávala adjuvantní hormonální léčbu LHRH analogy v kombinaci s inhibitorem aromatázy nebo tamoxifenem u premenopauzálních pacientek. Studie neprokázala rozdíl léčebné účinnosti v mediánu sledování 60 měsíců (16).

**Postmenopauzální pacientky:** 5 let adjuvantní léčby tamoxifenem redukuje riziko recurence o 41% a riziko mortality o 34% v mediánu sledování 15 let. Na konferenci SABCS 2007 byly prezentovány předběžné výsledky studie ATLAS, které srovnávají adjuvantní léčbu tamoxifenem v době 5 a 10 let. U pacientek s pozitivními uzlinami redukovala 10-ti letá léčba tamoxifenem riziko recurence o 13% (17). Stejnou otázku řeší studie aTTom, která neprokázala přínos desetileté léčby tamoxifenem proti pětileté. Její předběžné výsledky byly prezentovány na konferenci ASCO 2008 (18).

Inhibitory aromatázy třetí generace byly v klinických studiích srovnávány s tamoxifenem v různém podání. Dvě velké studie (ATAC, BIG-1-98) prokázaly lepší léčebné výsledky iniciálního podání inhibitoru aromatázy proti tamoxifenu v parametru DFS (19, 20). Nebyl prokázán rozdíl v parametru OS. Doba sledování je ale zatím krátká a víme, že přínos adjuvantní hormonální léčby se může projevit až s delší dobou sledování. Tuto teorii podporují posledně publikované výsledky studie ATAC v době sledování 100 měsíců, které potvrdily, že přínos léčby anastrozolem nejenže přetrvává po skončení léčby, ale s časem roste.

Otázkou přínosu léčby inhibitorem aromatázy po dvou až třech letech léčby tamoxifenem v celkové délce trvání hormonální léčby 5 let se zabývaly čtyři velké randomizované studie (IES, ABCSG-8, ARNO-95, ITA). Nevýhodou studií však bylo, že randomizovaly pacientky až po 2 až 3 letech léčby tamoxifenem (kromě ABCSG-8) a vyloučily tedy populaci pacientek s nejvíce agresivními nádory,

kteří relabovaly během prvních 2 až 3 let. Všechny však prokázaly lepší léčebné výsledky u pacientek léčených inhibitorem aromatázy.

Na třetí otázku, zda je přínosná léčba inhibitorem aromatázy po 5 letech léčby tamoxifenem u pacientek, které zůstaly v kompletní remisi, dala odpověď velká randomizovaná studie MA 17. Pacientky, které byly léčeny tzv. prodlouženou adjuvancí letrozolem, měly lepší léčebné výsledky v parametru DFS, podskupina pacientek s pozitivními uzlinami v parametru OS (21).

Na základě těchto výsledků doporučil panel v St. Gallen použití inhibitoru aromatázy jako součást adjuvantní hormonální léčby. Optimální sekvence však zatím není známa.

Tamoxifen je standardní hormonální léčbou karcinomu prsu u mužů. Role inhibitorů aromatázy u nich zatím není jasná.

### **Adjuvantní biologická léčba**

Úspěch adjuvantní léčby monoklonální protilátkou namířenou proti receptoru HER2 trastuzumabem (Herceptin®) u pacientek s overexpresí HER2 je jeden z nejimpozantnějších v celé historii adjuvantní léčby. Současně otevřel éru cílené léčby v onkologii solidních nádorů. Výsledky čtyř velkých randomizovaných studií (HERA trial, NSABP B-31, NCCTG N9831, BCIRG 006) bezpochyby prokázaly, že přidání trastuzumabu k adjuvantní chemoterapii nebo po skončení chemoterapie v délce trvání jednoho roku významně zlepšuje OS pacientek (22, 23, 24). Redukuje riziko recurence přibližně o polovinu a riziko úmrtí o třetinu. Navíc se jedná o monoklonální protilátku s minimální toxicitou. Na základě těchto faktů se stal trastuzumab součástí všech doporučení adjuvantní léčby pro pacientky s negativními axilárními uzlinami s vysokým rizikem nebo pacientky s pozitivními axilárními uzlinami. Pacientky musí mít současně prokázanou amplifikaci genu HER2 pomocí FISH metody (fluorescence in situ hybridization) anebo overexpresi proteinu HER2 metodou IHC (imuno-histochemicky). FDA (americký úřad pro kontrolu potravin a léčiv) schválil trastuzumab do adjuvantní léčby v týdenním režimu konkomitantně s adjuvantní chemoterapií paclitaxelem podle výsledků kombinované analýzy studií NSABP B-31 a NCCTG N9831, na rozdíl od evropského úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (EMA), který schválil trastuzumab do adjuvantní léčby po skončení adjuvantní chemoterapie v třítydenním podání. Zatím není jasné, zda je lepší sekvenční podání trastuzumabu nebo konkomitantní a délka jeho podání. Odpověď na otázku by mohla přinést další analýza studie NCCTG N9831, která má větev se sekvenčním konkomitantním podáním trastuzumabu. Studie HERA by měla dát zas odpověď na otázku, zda je přínosnější jednoleté nebo dvouleté podání trastuzumabu.

### **Léčba metastatického karcinomu prsu.**

Metastatický karcinom prsu je při současných léčebných možnostech inkurabilní onemocnění. Hlavním cílem léčby metastatického karcinomu prsu je prodloužení života. Za poslední desetiletí se přežívání pacientek metastatický karcinomem prsu významně prodloužilo (tabulka č.2). Neméně důležitá je však kontrola symptomů a kvalita života pacien-

tek. Asi u 20% pacientek s časným karcinomem prsu dojde v mediánu 3 roky od operace k disseminaci onemocnění. Většina pacientek má viscerální metastázy (50-60%), které mají horší prognózu, a/nebo kostní metastázy (65-75%).

V letech	Přežívání v měsících	5-leté přežívání v %	Cytostatika užívaná v léčbě
1974-1979	15	10	monoterapie bez antracyklinů
1980-1984	16	14	polychemoterapie bez antracyklinů
1985-1989	21	23	polychemoterapie s antracykliny
1990-1994	27	29	taxany
1995-2000	51	40	vinorelbin, capecitabin, gemcitabin

**Tabulka č. 2.:** Přežívání pacientek od prvního relapsu (Giordano et al.)

Při léčbě je nutné zvažovat účinnost ale toxicitu navrhaného postupu a preferovat přání pacientky. Jedním ze základních kritérií při rozhodování o léčbě je stav hormonálních receptorů nádoru (ER, PR). U pacientek s pozitivními hormonálními receptory by měla být jako první zvažována systémová hormonální léčba vzhledem k jejím minimálním nežádoucím účinkům. Po jejím selhání potom systémová chemoterapie. U pacientek s negativními hormonálními receptory a krátkým intervalem bez známek nemoci (DFI- disease free interval) a tedy agresivním onemocněním se preferuje systémová chemoterapie nebo kombinace chemoterapie a biologické léčby. Agresivita léčby by se měla řídit celkovým stavem pacientky a její komorbiditami.

U všech pacientek s overexpresí HER-2 proteinu nebo amplifikací HER-2 genu by měla být v první linii léčby zvažována léčba mnonoklonální protilátkou trastuzumabem.

### Léčebná strategie

Dvě metaanalýzy klinických studií prokázaly, že kombinovaná chemoterapie dosahuje lepší léčebné výsledky (lepší léčebnou odpověď, delší interval do progresu a hraničně lepší celkové přežívání) než monoterapie, i když za cenu vyšší toxicity (25, 26). Navíc zjistily, že kvalita léčebné odpovědi na první linii chemoterapie u metastatického karcinomu prsu je prediktorem celkového přežívání pacientek nezávisle od další linie léčby. To znamená, že pacientky, které dosáhnou kompletní léčebnou odpověď při první linii chemoterapie, mají šanci na delší přežívání než pacientky, které dosáhnou pouze parciální odpověď nebo u kterých nemoc při léčbě progreduje. Kvalita léčebné odpovědi je kromě zvoleného chemoterapeutického režimu závislá na celkové mase nádorových buněk, která je přítomna v době zahájení systémové chemoterapie. Je potřeba si uvědomit, že všechna cytostatika mají nejvyšší léčebnou odpověď v první linii léčby. V každé další linii jejich účinnost klesá vzhledem ke vzniku rezistence.

Greenberg a spol. prokázali při retrospektivní analýze celkem 1581 pacientek s metastatickým karcinomem prsu léčených v první linii chemoterapií, že pacientky, které měly metastázy pouze v jedné lokalitě, dosáhly kompletní léčebnou odpověď daleko častěji než pacientky, které měly metastázy ve více lokalitách (25% vs 8%). Navíc jedna z pěti pacientek, které dosáhly kompletní léčebnou odpo-

věď, zůstaly v remisi po 5 letech od skončení léčby (27). Oligometastatické onemocnění lze řešit chirurgicky, radiofrekvenční ablací nebo gamma zářením. Pacientky, které jsou v dobrém celkovém stavu, mají delší DFI, menší počet lezí (méně než 2) a menšího objemu (méně než 3 cm), mají lepší prognózu, stejně tak pacientky léčené následnou chemoterapií.

Na základě biologických parametrů nádoru lze pacientky s metastatickým karcinomem prsu rozdělit na dvě skupiny: pacientky s nízkým rizikem úmrtí a pacientky s vysokým rizikem úmrtí. Pacientky s nízkým rizikem úmrtí mají pozitivní steroidní receptory, HER-2 overexpresi, delší DFI a limitované metastatické onemocnění; pacientky s vyšším rizikem mají negativní steroidní receptory, kratší DFI a extenzivní metastatické onemocnění.

### Chemoterapie

#### První linie chemoterapie

Antracykliny a taxany prokázaly nejlepší léčebné výsledky v první linii léčby metastatického karcinomu prsu. Vzhledem k tomu patří k nejvíce používaným cytostatikům jak v monoterapii tak v kombinaci. U pacientek, které nebyly léčené antracykliny v adjuvanci, by měla být zvažována léčba v kombinaci s doxorubicinem nebo epirubicinem. U pacientek, které byly léčené antracykliny v adjuvanci, lze návrat k antracyklinům zvažovat s odstupem 12 měsíců od léčby. Je však nutné respektovat kumulativní dávku antracyklinů (450-550 mg/m<sup>2</sup> doxorubicinu, 800-1000 mg/m<sup>2</sup> epirubicinu), po překročení které dochází k výraznému nárůstu kardiotoxicity (28, 29).

#### Chemoterapie po selhání antracyklinů

Řada klinických studií prokázala účinnost taxanů po selhání léčby antracykliny. Paclitaxel je užíván v dávce 135-225 mg/m<sup>2</sup> v třítydenním intervalu, přičemž toxicita se s dávkou zvyšuje. Klinické studie předpokládají lepší léčebný efekt paclitaxelu v týdenním podání v dávce 80-100 mg/m<sup>2</sup> než v třítydenním podání (40% vs 28%, doba do progresu 9 měsíců vs 5 měsíců), nižší hematologickou toxicitu, ale vyšší neurotoxicitu. Docetaxel je standardně v monoterapii podáván v dávce 60-100 mg/m<sup>2</sup> v třítydenním intervalu. U docetaxelu se naopak preferuje třítydenní podání vzhledem k nižší toxicitě proti týdennímu podání a stejnému léčebnému efektu (léčebná odpověď 42% vs 36%; doba do progresu 5,6 vs 5,2 měsíce).

Dvě klinické studie třetí fáze prokázaly významně lepší výsledky kombinace taxanů ve srovnání s monoterapií v parametru celkového přežívání, doby do progresu a léčebné odpovědi u pacientek předléčených antracykliny. První studie srovnávala kombinaci docetaxelu s capecitabinem proti monoterapii docetaxelem (léčebná odpověď 42% vs 30%; celkové přežívání 11,5 vs 14,5 měsíce) druhá kombinaci paclitaxelu s gemcitabinem proti paclitaxelu v monoterapii (léčebná odpověď 40,8% vs 22,1%, celkové přežívání 18,5 vs 15,8 měsíce) (30). Nebyl nalezen rozdíl v léčebné odpovědi mezi kombinací docetaxel a capecitabin vs docetaxel a gemcitabin (léčebná odpověď 32% v obou ramenech); doba do progresu 35 týdnů v obou ramenech) (31). V tabulce č.3 jsou shrnuty všechny chemoterapeutické režimy, které prokázaly benefit v parametru OS.

autor	Režim	n	přežívání (més.)	hodnota p
Ravdin et al. Jones et al.	docetaxel vs paklitaxel	449	15, 4 vs 12, 7	0. 03
Nabholtz et al.	docetaxel vs mitoc/vinblastin	392	11, 4 vs 8, 7	0. 0097
Jones et al.	vinorelbin vs melphalan	183	35 týdnů vs 31 týdnů	0. 034
Stewart et al.	FAC vs CMF□	249	15, 2 vs 10, 9	0. 003
Jassem et al.	doxorubicin/paclitaxel vs FAC□	267	23, 3 vs 18, 3	0. 013
Bontenbal et al.	doxorubicin/docetaxel vs FAC	216	22, 6 vs 16, 1	0. 02
O' Shaughnesy et al.	docetaxel/capecitabin vs docetaxel	511	15, 5 vs 11, 5	0. 0126
Slamon et al.	trastuzumab/chemo vs chemo	469	25, 1 vs 20, 3	0. 01
Extra et al.	docetaxel/trastuzumab vs docetaxel	188	24, 1 vs 13, 2	0. 001
Albain et al.	paclitaxel/gemcitabin vs paclitaxel	529	18, 5 vs 15, 8	0,019

□FAC- fluorouracil, doxorubicin, cyclofosfamid  
 □CMF – cyclofosfamid, metotrexat, fluorouracil

**Tabulka č. 3.:** Chemoterapeutické režimy zlepšující celkové přežívání pacientek.

### Chemoterapie po selhání taxánů

U pacientek předléčených antracykliny a taxany je potřeba při další léčbě zvažovat hlavně kvalitu života. Několik klinických studií druhé a třetí fáze prokázalo účinnost gemcitabinu, capecitabinu, vinorelbinu a lipozomálního doxorubicinu u pacientek předléčených taxany a antracykliny. Lze je použít v monoterapii nebo kombinacích. Přínosem jsou hlavně u pacientek s chemosenzitivním onemocněním. Optimální délka trvání léčby metastatického karcinomu prsu není jasná. Při zvažování pokračování v léčbě nebo jejím ukončení je potřeba zvažovat dosaženou léčebnou odpověď, toxicitu léčby a preference pacientky. Optimální délka trvání chemoterapie není jasná. Je nutné zvážit efekt léčby, její nežádoucí účinky a preference pacientky. Indikace hormonální léčby u pacientek s pozitivními hormonálními receptory jako udržovací léčba po skončení chemoterapie je běžnou praxí.

### Biologická léčba

#### Trastuzumab (Herceptin®)

Přibližně u 20% karcinomů prsu lze prokázat overexpresi HER-2 proteinu nebo amplifikaci HER-2 genu. Jedná se o nádory s agresivnějším chováním a horší odpovědí k chemoterapii. V současné době je k léčbě těchto karcinomů prsu schválená monoklonální protilátka trastuzumab, která v klinických studiích III. fáze prokázala signifikantní zlepšení celkové léčebné odpovědi, doby do progresu celkového přežívání pacientek bez zvýšení toxicity. Jedinou vážnější toxicitou trastuzumabu je málo frekventní kardiotoxicita (2,7% v adjuvantních studiích). Trastuzumab byl srovnáván v první linii léčby metastatického onemocnění v kombinaci s paclitaxelem, docetaxelem vinorelbinem (32, 33, 34). Pacientky léčené kombinací s trastuzumabem měly více než dvojnásobnou léčebnou odpověď a signifikantně delší přežívání. Kombinované režimy dvou cytostatik s trastuzumabem prokázaly lepší léčebný výsledek za cenu větší toxicity (35). V klinické praxi se však většinou používá kombinace jednoho cytostatika s trastuzumabem.

Je možné použít kombinaci trastuzumabu s inhibitorem aromátázy u pacientek s overexpresí HER2 a současně pozitivitou hormonálních receptorů. V klinické studii přidání trastuzumabu k hormonoterapii (letrozolu) proti hormonoterapii samotné zdvojnásobilo léčebnou odpověď a prodloužilo dobu do progresu. i když rozdíl nebyly tak signifikantní jako při kombinaci s cytostatiky (doba do progresu 2,4 vs 4,2 měsíce; celkové přežívání 23,9 vs 28,3 měsíce). Pacientky se doporučuje léčit kombinací chemoterapie a trastuzumabu do dosažení nejlepší léčebné odpovědi nebo toxicity chemoterapie a následně pokračovat v léčbě pouze trastuzumabem do progresu onemocnění.

#### Bevacizumab (Avastin®)

Další pokrok do léčby nádorových onemocnění přinášejí léky zaměřené nikoli na nádorovou buňku, ale na cévní síť nádoru. Průkopníkem a nejlépe prostudovaným lékem s antiangiogenními účinky je nesporně bevacizumab, protilátka proti růstovému faktoru cévního endotelu.

Bevacizumab (Avastin®) je schválen pro první linii léčby metastatického karcinomu prsu v kombinaci s paclitaxelem. Podkladem pro registraci byly výsledky studie fáze III E2100, která porovnávala paclitaxel (90 mg/m<sup>2</sup> den 1, 8, 15 každé 4 týdny) s kombinací paclitaxel (ve stejném režimu) plus bevacizumab 10 mg/kg každé 2 týdny. Přidání bevacizumabu k paclitaxelu u pacientek s metastatickým karcinomem prsu bez overexpresi HER-2 v první linii zdvojnásobilo léčebnou odpověď a dobu do progresu onemocnění (16,4% vs 36,2%; 6,7 vs 13,3 týdne). Nebyl rozdíl v celkovém přežívání pacientek mezi léčebnými větvemi, četnost jednoletého přežití však byla u pacientek léčených bevacizumabem signifikantně vyšší (72,8% vs 82,3). Nejčastějším nežádoucím účinkem bevacizumabu pozorovaným ve studiích je hypertenze, méně častým potom tromboembolie (36).

Na konferenci ASCO 2008 byly prezentovány první výsledky studie AVADO. Studie srovnává léčbu docetaxelem v monoterapii proti docetaxelu v kombinaci s bevacizumabem a to buď v dávkování 7,5 mg/kg každé 3 týdny nebo 15 mg/kg každé 3 týdny v první linii léčby metastatického karcinomu prsu. Přidání bevacizumabu k docetaxelu zvýšilo četnost léčebných odpovědí (44% vs 55% vs 63%) a signifikantní prodloužení doby do progresu. Ve studii nebyla pozorována vyšší toxicita u pacientek léčených vyšší dávkou bevacizumabu proti nižší dávce. AVADO je druhá klinická studie, která prokázala přínos léčby bevacizumabem u metastatického karcinomu prsu (37).

Kombinace cytostatické léčby s bevacizumabem lze zvažovat u všech pacientek bez overexpresi HER-2.

#### Hormonální léčba.

Přibližně 60% pacientek metastatickým karcinomem prsu, kterých nádor má oba hormonální receptory pozitivní odpoví na hormonální léčbu v první linii. Vzhledem k jejím minimálním nežádoucím účinkům by měla být nabídnuta pacientkám, u kterých lze očekávat odpověď, v první linii léčby. Jedná se hlavně o pacientky s delším obdobím bez známek nemoci (>2 roky), bez viscerálních metastáz nebo s minimálním viscerálním postižením, s pomalou progresí nádoru a s minimálními symptomy nemoci.

#### Postmenopauzální pacientky.

Dvě velké klinické studie III. fáze srovnávaly tamoxifen

v první linii léčby metastatického karcinomu prsu s anastrozolem. Anastrozol byl nejméně stejně účinný jak tamoxifen, měl však lepší profil toxicity (38, 39). Klinická studie srovnávající letrozol proti tamoxifenu prokázala lepší účinnost letrozolu v parametru léčebné odpovědi a doby do progresu ve všech podskupinách pacientek, navíc měl letrozol lepší profil toxicity. Fulvestrant ve srovnání s tamoxifinem v první linii léčby nepotvrdil lepší léčebné výsledky (40).

Na základě výsledků těchto studií je u postmenopauzálních pacientek doporučen do první linie léčby inhibitory aromatazy třetí generace. Doporučení však zohledňuje hlavně jejich lepší toleranci. Tamoxifen však zůstává akceptovatelnou možností. Po selhání léčby tamoxifinem je doporučen inhibitor aromatazy nebo fulvestrant (41).

### **Premenopauzální pacientky.**

V první linii hormonální léčby u premenopauzálních pacientek je akceptovatelný tamoxifen, ovariální ablace nebo kombinace obou. Metaanalýzy klinických studií srovnávajících léčbu ovariální ablací (LHRH analogy) proti kombinaci s tamoxifinem prokázala lepší léčebný efekt kombinace ve všech sledovaných parametrech (OS, PFS a RR) (42).

Pro použití kombinace LHRH analogů s inhibitorem aromatazy není v současnosti dost údajů. Lze je použít pouze u pacientek, kde je kontraindikace k tamoxifenu. To stejně platí pro použití fulvestrantu u premenopauzálních pacientek.

### **Radioterapie**

#### **Současná strategie léčby**

Radioterapie je nedílnou součástí multimodální terapie karcinomu prsu. V současné době je přípustné k ozařování pacientek s karcinomem prsu, léčených s kurativním záměrem, používat pouze megavoltážní zdroje ionizujícího záření (lineární urychlovače, podmíněně kobaltové ozařovače). Pracoviště provádějící léčbu zářením musí být adekvátně vybaveno po technické a personální stránce. V léčebné strategii karcinomu prsu je radioterapie nejčastěji zařazována jako léčba adjuvantní, méně často jako kurativní. Neoadjuvantní radioterapie v pravém slova smyslu (dříve tzv. předozáření) se již v dnešní době nepoužívá. Radioterapie je indikována rovněž poměrně často u žen s metastatickým karcinomem prsu nádory jako léčba paliativní.

#### **Adjuvantní radioterapie**

U pacientek po konzervativním prsu zachovávajícím výko- nu je indikována adjuvantní radioterapie vždy, u žen po totální mastektomii závisí indikace radioterapie na přítomnosti rizikových faktorů. Adjuvantní radioterapie snižuje riziko lokální recidivy o dvě třetiny, u některých skupin pacientek byl prokázán statisticky významný vliv na celkové přežití (43).

#### **Stav po konzervativní (prsu zachovávající) operaci**

Při indikaci adjuvantní radioterapie u DCIS je možno vycházet z modifikovaného Van Nuysova prognostického indexu (VNPI), který kombinuje nezávislé prediktory lokální recidivy. Adjuvantní radioterapie je vhodná pro pacientky středního rizika (VNPI = 6, 7, 8, 9).

U klinického stadia I a II bez postižení axilárních uzlin je

indikováno ozáření celého prsu spolu s cíleným ozářením lůžka tumoru (boost). Na oblast prsu se aplikuje dávka 50 Gy, standardní frakcionací 5x2,0 Gy / týden. Cíleným ozářením na oblast lůžka tumoru (boost) doplňujeme dalších 10-20 Gy, 5x2,0 Gy / týden. Dávka boostu závisí na přítomnosti rizikových faktorů lokální recidivy (stav okrajů, lymfangioinvasze, věk pod 40 let), většinou se nyní doporučuje 16 Gy, při pozitivních okrajích až 20 Gy. Klasická technika pro ozáření prsu jsou dvě tangenciální fotonová pole. Cílené ozáření lůžka může být provedeno pomocí přímého elektronového svazku, fotonových polí nebo může být aplikován intersticiální brachyterapeutický boost.

Axilární disekce musí obsahovat odstranění uzlin I. a II. etáže, dle TNM klasifikace minimálně 10 vyšetřených uzlin. Dle doporučení NCCN není po provedené kompletní disekci axily indikována radioterapie axily ani v případě více jak čtyř pozitivních uzlin nebo při extrakapsulárním šíření. Toto doporučení vychází z faktu, že pravděpodobnost relapsu v axile po provedené disekci je velmi nízká a proto axilu I. a II. etáže dnes již adjuvantně neozařujeme (44). Teoreticky tak můžeme očekávat snížení rizika vzniku lymfedému.

Klasickou indikací k ozáření uzlinové oblasti zůstávají případy  $\geq 4$  pozitivních uzlin, kdy se ozařuje axila III. etáže, podklíčkové a nadklíčkové uzliny. Ozařování lymfatické oblasti v případě positivity 1 - 3 uzlin je v poslední době předmětem diskusí a názory na tuto indikaci se poněkud různí. U těchto pacientek se přikláníme k ozáření lymfatické oblasti v případě přítomnosti dalších rizikových faktorů jako je lymfangioinvasze, extrakapsulární šíření tumoru, věk < 40 let, G3 (45).

Ozáření vnitřních mamárních uzlin je stále kontroverzní, ke zvážení je ozáření těchto uzlin v případě evidentního postižení, pozitivní SNB v této oblasti či lokalizaci primárního tumoru v mediálních kvadrantech.

Adjuvantní radioterapii prsu možno individuálně vynechat u pacientek starších 70 let, s příznivými prognostickými faktory (T1 tumor, pozitivní estrogenové receptory, negativní okraje), u nichž je plánována adjuvantní hormonální terapie. Přihlíží se na celkový stav pacientky a přidružené choroby. Dvě randomizované studie srovnávaly skupinu žen, která dostávala tamoxifen a byla adjuvantně ozařována, se skupinou, která dostávala pouze tamoxifen. Nebyl prokázán žádný rozdíl v celkovém přežití, přežití bez příznaků choroby či potřebě mastektomie (46, 47).

#### **Stav po radikální mastektomii s disekcí axily**

Indikační kritéria pro adjuvantní radioterapii u žen po totální mastektomii se v posledních letech poněkud rozšířily. Adjuvantní radioterapie snižuje riziko lokální recidivy po mastektomii přibližně o dvě třetiny (48, 49, 50, 51, 52). Lokální recidiva po mastektomii se nejčastěji objevuje v oblasti hrudní stěny (50%), proto hrudní stěnu ozařujeme ve všech případech, kdy je přítomna jakákoliv indikace k adjuvantní radioterapii. Druhým nejčastějším místem relapsu (33%) je nadklíčková a podklíčková oblast (III. etáž axily). Riziko recidivy v axile je velmi nízké, pokud byla kompletně disekována (0-3%) (44). Pokud je provedena kompletní disekce axily (I., II. etáž), není doporučována radioterapie na oblast celé axily. Cílový objem po mastektomii zahrnuje hrudní stěnu, supraklavikulární, infraklaví-

kulární oblast a apex axily. Indikace radioterapie po totální mastektomii vychází z přítomnosti rizikových faktorů (53).

Od devadesátých let minulého století začínají být publikovány výsledky randomizovaných studií, které srovnávaly systémovou chemoterapii samotnou a systémovou chemoterapii s radioterapií. Tři z nich (Danish Breast Cancer Group trials 82b a 82c a British Columbia trial) a další dvě metaanalýzy prokázaly u pacientek s pozitivními uzlinami statisticky významný vliv radioterapie na prodloužení specifického a celkového přežití (48, 49, 50, 51, 52). Závěry těchto studií byly shrnuty v ASCO doporučeních v roce 2001 (54).

Obligátní indikací k ozáření hrudní stěny a nadklíčku je postižení čtyř a více axilárních uzlin. Na základě výsledků studií, které prokázaly přínos radioterapie v bezpříznakovém celkovém přežívání u všech pacientek s pozitivními uzlinami, je nyní doporučováno důrazně uvažovat o ozáření hrudní stěny a nadklíčku v případě pozitivity 1-3 uzlin (53). Přesnější kritéria indikace radioterapie u této podskupiny pacientek však nejsou jednotná. Dle radioterapeutického standardu v MOÚ ozařujeme pacientky s 1-3 pozitivními uzlinami v případě, že jsou přítomny některé z dalších rizikových faktorů: lymfangioinvasze, věk < 40 let, přítomnost extrakapsulárního šíření, stupeň diferenciace nádoru G3, nebo pokud byla aplikována neoadjuvantní chemoterapie.

Pokud byly extirpované uzliny negativní a nádor větší než 5 cm (T3), nádor infiltroval kůži či hrudní stěnu (T4) nebo byly pozitivní okraje extirpátu tumoru, je indikována radioterapie na hrudní stěnu. Radioterapie hrudní stěny je zvažována u menších nádorů, pokud byly těsné okraje (<1 mm) (45).

Po totální mastektomii tedy adjuvantní radioterapie na oblast hrudní stěny není indikována pouze v případě negativních uzlin, tumoru ≤ 5 cm a okrajů ≥ 1 mm. Většina pacientek po mastektomii podstupuje systémovou adjuvantní chemoterapii. Radioterapie je v indikovaných případech zahajována bezprostředně po ukončení chemoterapie, tj. 5-6 měsíců od operace.

Po neoadjuvantní chemoterapii a následně provedeném chirurgickém výkonu se indikace adjuvantní radioterapie řídí předléčebnou TNM klasifikací, respektive bere v úvahu tu horší variantu (př. ypN1 při původně cN0).

### **Kurativní radioterapie.**

Je indikována u inoperabilních stadií lokálně pokročilého onemocnění (IIIA, B, C), u inflamatorního karcinomu a při nedostatečné odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii či hormonoterapii; u nižších stadií při kontraindikaci operace či odmítnutí operace ze strany pacientky. Aplikuje se dávka 50 Gy na celý prs a dále cíleně na oblast reziduálního tumoru 20 - 24 Gy do celkové dávky 70 - 74 Gy, standardní frakcionací 5 x 2,0 Gy / týden.

Do oblasti regionálních uzlin (axila, nadklíček dle původního uzlinového postižení, rozsahu primárního nádoru) aplikujeme dávku 46-50 Gy s event. cíleným doozařením malým polem na oblast reziduální metastatické uzliny 10-20 Gy. Léčebný efekt se hodnotí za 2-3 měsíce a pokud

byla pacientka kurativně ozařována pro lokálně pokročilé onemocnění, následuje většinou ablace prsu (45).

### **Paliativní radioterapie.**

Může se uplatnit jak u lokálně pokročilého, inoperabilního karcinomu prsu, tak v léčbě lokální či regionální recidivy, pokud nebyla tato oblast již dříve ozářena a zatížena tak významnou dávkou.

U metastazujícího onemocnění se uplatňuje především v paliativní léčbě kostních či mozkových metastáz. Preferují se zkrácené ozařovací režimy, např. 10 x 3,0 Gy nebo 5 x 4,0 Gy. U solitární mozkové metastázy při očekávané délce přežití alespoň 6 měsíců může být zvažováno stereotaktické ozáření, buď frakcionované v masce (stereotaktická radioterapie) nebo jednorázové s nasazením stereotaktického rámu (stereotaktická radiochirurgie) (45).

U pacientek s hormondependentním karcinomem prsu a metastatickou kostní či orgánovou diseminací se doporučuje radiační kastrace. Ozářením malé pánve dávkou 5 x 3,0 Gy dosáhneme trvalého vyřazení ovariální funkce. Radiační kastrace v adjuvantní léčbě naopak není indikována.

### **Brachyradioterapie.**

Indikuje se jako léčba adjuvantní u žen po parciální mastektomii jako:

- 1) Cílené doozaření lůžka tumoru (boost) - intersticiální aplikace pomocí jehel se provádí jako součást kombinované léčby se zevní radioterapií. Dávka záření 8 - 12 Gy se aplikuje většinou v jedné frakci, po ní bezprostředně navazuje zevní ozáření celého prsu. Brachyterapeutický boost je vhodný pro pacientky s tumory uloženými v hloubce >3 cm pod kůží, při úzkých resekcích okrajích či přítomnosti složky extenzivního intraduktálního karcinomu (EIC). Aplikace není vhodná u tumorů v blízkosti žeber a kůže.
- 2) Samostatná adjuvantní brachyterapie na oblast lůžka tumoru – provádí se akcelerovaně během jednoho týdne a nahrazuje tak klasické šestitýdenní zevní ozáření. Ozáření se provádí pomocí tenkých katetrů, které jsou implantovány přímo do lůžka nádoru s jeho bezprostředním okolím, na konci týdne se katetry extrahují. V současné době je samostatná brachyterapie stále ještě předmětem klinických studií, a to u pacientek s příznivými prognostickými faktory (velikost tumoru do 3 cm, negativní uzliny, dostatečné resekcí okraje, nepřítomnost EIC aj.) Jednou z nich je evropská randomizovaná multicentrická studie fáze III (GEC-ESTRO APBI trial), do níž je jako jediné centrum v České republice zapojen MOÚ. Předpokládáné ukončení náboru pacientek je na jaře 2009 (55).

### **Závěr.**

Od roku 1985 se přežívání pacientek s karcinomem prsu ve věku 35-69 let výrazně prodloužilo, takže prevalence pacientek s karcinomem prsu bude podle Oxfordské analýzy v roce 2010 dvojnásobná. U žádného jiného druhu zhoubného nádoru jsme takový úspěch nepozorovali. Drobné přínosy jednotlivých nových léčebných modalit se sečetly do velkého úspěchu.



## Literatura:

1. 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.
2. Ring AE, Smith IE, Ashley S et al. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer* 2004;91:2012-2017.
3. Wenzel C, Bartsch R, Hussian D et al. Invasive ductal carcinoma (IDC) and invasive lobular carcinoma (ILC) of breast differ in response following neoadjuvant therapy with epirubicin and docetaxel + G-CSF. *Breast Cancer Res Treat* 2007;104:109-114.
4. Kuehn T, Bembek A, Decker T et al. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. Consensus of the German Society of Senology. *Cancer* 2005;103: 451-461.
5. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007;18:1133-1144.
6. Fischer B, Neony JH, Bryant J et al. Treatment of lymph-node-negative, oestrogen receptor positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant and Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet* 2004;364:858-68.
7. Albain K, Barlow W, O'Malley F et al. Concurrent (CAFT) versus sequential (CAF-T) chemohormonal therapy (cyclophosphamid, doxorubicin, 5-fluorouracil, tamoxifen) versus T alone for postmenopausal, node-positive, estrogen(ER) and/or progesteron (PgR) receptor-positive breast cancer: mature outcomes and new biological correlates on phase III intergroup trial 0100 (SWOG-8814). *Breast Cancer Res Treat* 2004a;88(Suppl 1): (abstrakt 37)
8. Poole CJ, Earl HM, Hiller I et al. NEAT Investigators and the SCTBG. Epirubicin and cyclophosphamid, methotrexate and fluorouracil as adjuvant therapy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(18):1851-62.
9. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD 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* 2003;21:976-83.
10. Roche H, Fumoleau P, Spielman M et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5664-71.
11. Francis P, Crown J, Di Leo A et al. BIG 02-98 Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(2):121-33.
12. Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al. Breast Cancer International Research Group 001 Investigators. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352(22):2302-13.
13. Jones et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(suppl 1):S5. Abstract 12.
14. Howard J, Dunn P, Cannes A et al. tAnGo: A randomised phase III trial of gemcitabine in paclitaxel containing, epirubicin/cyclophosphamid based, adjuvant chemotherapy. *Proc Am Soc ClinOncol* 2008; abstract 506.
15. Cuzik J, Ambrosine L, Davidson N et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a metaanalysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007;369:1711-1723.
16. Gnant M, Mineritsch W, Schippering G et al. Adjuvant suppression combined with tamoxifen or anastrozole, alone or in combination with zoledronic acid, in premenopausal women with endocrine-responsive, stage I and II breast cancer: First efficacy results from ABCSG-12. *Breast Cancer Res Treat* 2008;26(Suppl 1)(abstract LBA4).
17. Peto R, Davies C, and the ATLAS investigators. ATLAS (Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter): international randomised trial of 10 vs 5 years of adjuvant tamoxifen among 11,500 women: preliminary results. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(suppl 1):S00(abstract 48).
18. Rea DW, Hanley K, Marshall M et al. aTTom (adjuvant Tamoxifen-To offer more?): Randomised trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6,934 women with estrogen receptor positive (ER+) or ER untested breast cancer- Preliminary results. . *Proc Am Soc ClinOncol* 2008;abstract 513.
19. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2008;9:45-53.
20. Coates AS, Kashaviah A, Thurlimann B et al. Five years of letrozole following tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;25:486-92.
21. Goss PE, Unyle JN, Martino S et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: update findings from NIC CTG MA17. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1262-1271.
22. Perez EA, Romond EH, Suman VJ et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *Proc Am Soc ClinOncol* 2007, Abstr 512
23. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Phase III randomised trial comparing doxorubicin and cyclophosphamid followed by docetaxel and trastuzumab (AC TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat* 2005;94(suppl 1):S 5a.
24. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al: Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;20:1659-72.
25. Carrick S, Parker S, Wilcken N et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 2, Art No. CD003372, DOI:10.1002/14651858.
26. Bruzzi P, Del Mastro L, Formani MP et al. Objective response to chemotherapy as a potential surrogate and point of survival in metastatic breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:5117-25.
27. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2197-205.
28. Nabholz JM, Falkon C, Campos D et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamid as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21:968-975.
29. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A et al. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamid as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomised phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 2001;19:1707-1715.
30. Albain K, Nag S, Cardelillo-Ruiz G et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): first report on overall survival. *J Clin Oncol* 2004;22:510.
31. Chan S, Romieu G, Hober J et al. Gemcitabine plus docetaxel (GD) versus capecitabine plus docetaxel (CD) for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer (MBC) patients (pts). Results of a European phase III study. *J Clin Oncol* 2005;23:581.
32. Seidman AD, Fornier MN, Esteva F, et al. Trastuzumab and Paclitaxel Therapy for Metastatic Breast Cancer With Analysis of Efficacy by HER2 Immunophenotype and Gene Amplification. *J Clin Oncol* 2001;19:2587-2595.
33. Esteva FJ, Valero V, Booser D et al. Phase II Study of Weekly Docetaxel and Trastuzumab for Patients With HER2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1800-1808.
34. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2722-30.
35. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
36. Miler KD. E2100: a phase III paclitaxel versus paclitaxel/bevacizumab for metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer (United States)*, Feb 2003, 3(6) p421-2.
37. Miles D. Randomised Double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. *Proc Am Soc ClinOncol* 2008, Abstr. LBA1011.

38. Boneneterre J, Thurlimann B, Robertson JF et al. Anastrozol versus tamoxifen in first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 200;18:3748-3757.
39. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M et al. Anastrozol is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3758-3767.
40. Howell A, Robertson JF, Abram P et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomised trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1605-1613.
41. Beslija S, Bonnetterre H, Burstein H et al. Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008;18:215-225.
42. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomised trials. *J Clin Oncol* 2001;19:343-353.
43. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; Issue 2. Art. No.: CD003647. DOI: 10.1002/14651858.CD003647
44. Pierce LJ. The use of radiotherapy after mastectomy: A review of the literature. *J Clin Oncol* 2005; 23 (8): 1706-1717.
45. Šlampa P a kol. Radiační onkologie v praxi, druhé aktualizované vydání, Brno, MOÚ, 2007; 275 s.
46. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351: 971-977.
47. Fyles AW, McCreedy DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351: 963-970.
48. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 1997; 337: 949-955.
49. Overgaard M, Jensen MJ, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 1641-1648.
50. Ragaz J, Olivetto I, Spinelli J, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Nat Cancer Inst* 2005; 97: 116-126.
51. Van de Steene J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival. *Radiation Oncol* 2000; 55: 263-272.
52. Whelan TJ, Julian J, Wright J, et al. Does loco-regional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1220-1229.
53. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer, V.2.2008; www.nccn.org.
54. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 12: 1539-1569.
55. European Brachytherapy Breast Cancer GEC-ESTRO Working Group, phase III multicenter trial. Interstitial Brachytherapy Alone versus External Beam Radiation Therapy after Breast Conserving Surgery for Low Risk Invasive Carcinoma and Low Risk Duct Carcinoma in-situ (DCIS) of the Female Breast. www.apbi.uni-erlangen.de.
56. Webový portál - SVOD: epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. <http://www.svod.cz>

Korespondenční adresa:  
 MUDr. Katarína Petraková  
 Masarykův onkologický ústav  
 Žlutý kopec 7  
 656 53 Brno  
 e-mail: petrakova@mou.cz

Došlo / Submitted: 20. 6. 2008  
 Přijato / Accepted: 23. 6. 2008

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.  
 The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.  
 The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.