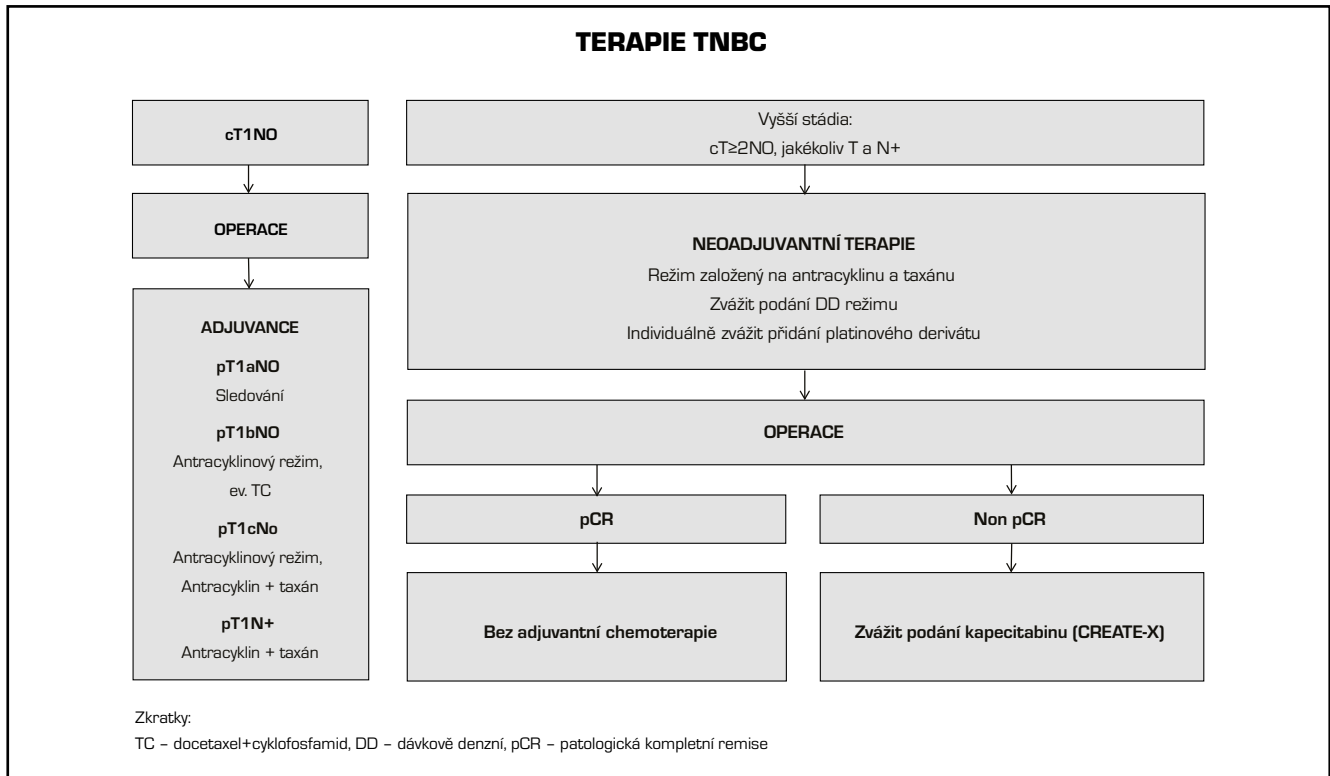


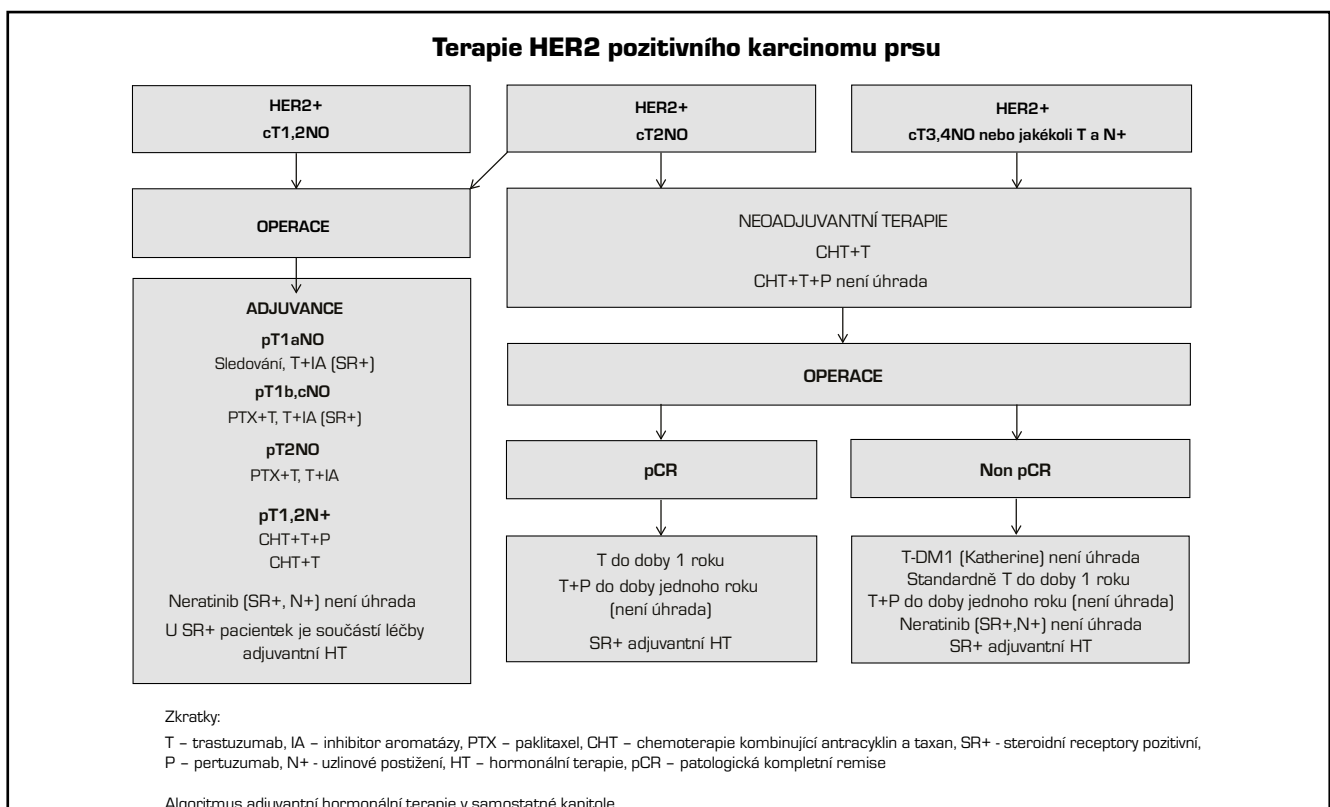
12. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PRSU (C50)

12.1 Invazivní karcinom – schématický přehled léčebných doporučení dle stádií a fenotypu

TNBC



HER2 pozitivní karcinom



12.1.1. Obecná doporučení před zahájením systémové terapie

Gravidní pacientky

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

Prezervace ovariální funkce

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

Geriatrické pacientky

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

12.1.1.1 Adjuvantní hormonální léčba

Pre nebo perimenopauzální pacientky by měly být léčeny dle současných doporučení ESMO/ASCO a St. Gallen 2019:

- Délka adjuvantní HT 5–10 let dle rizika.
- Tamoxifen v monoterapii na dobu 5 let u pacientek s nízkým rizikem recidivy onemocnění.
- Prodloužená adjuvance s TX nebo sekvenčně TX a následně inhibitor aromatáz na dobu 7–10 let u pacientek se středním nebo vysokým rizikem recidivy onemocnění tam, kde lze očekávat benefit adjuvantní HT. Evidentní benefit v parametru OS u pacientek s uzlinovým postižením (ATLAS).
- TX nebo exemestan + OA (ovariální suprese) u pacientek se středním a vysokým rizikem recidivy onemocnění (dle studií SOFT a TEXT 5 let).
- OA v kombinaci s TX nebo exemestanem u pacientek mladších 35 let (pouze u středního a vysokého rizika) a u těch, které zůstávají premenopauzální po podání adjuvantní CHT. U pacientek pod 35 let, které nejsou kandidátkami chemoterapie (luminální-A karcinomy), lze zvážit i adjuvantní terapii OA+HT (vzhledem ke špatné prognóze luminálních karcinomů u této věkové skupiny).
- Optimální doba podávání LH-RH analog 5 let.
- V případě, že je OA indikována – měl by být použit goserelin 3,6 mg sc. 1× za 28 dní nebo je možno použít triptorelin v dávce 3 mg 1× za 28 dní (v této indikaci není hrazen). Je nutno mít na paměti, že u 5 % pacientek LH-RH analoga nejsou účinná.
- Při terapii LH-RH analogy i při terapii s TX je vhodná pravidelná monitorace kostní denzity a TK.
- Při kombinaci LH-RH a IA je vhodná kontrola sérových hladin estradiolu a FSH.
- Současné podávání inhibitorů CYP2D6 a Tamoxifenu není vhodné.

Postmenopauzální pacientky

• je možno použít jednu z následujících léčebných možností:

Nízké riziko – standardně léčba 5 let, tamoxifen, inhibitor aromatázy nebo switch. Prodloužená adjuvantní hormonoterapie se nedoporučuje.

Střední a vysoké riziko – inhibitor aromatázy zařadit v prvních 5 letech, u vysokého rizika up-front, u obou skupin prodloužená adjuvantní HT. Rizikové faktory pro časně zařazení IA (prvních 5 let léčby): vysoký grade, vysoké Ki67, N+, lobulární ca, HER2+. Prodloužené podání hormonoterapie: stádium II/III, iniciační léčba tamoxifemem. Tamoxifen samotný – nízké riziko, intolerance inhibitoru aromatázy.

Možnosti prodloužené léčby:

1. tamoxifen na 10 let (aTTOM, ATLAS).
2. tamoxifen 4,5–6 let, pak switch na letrozol 5 let (celková doba léčby 10 let dle MA 17).
3. tamoxifen 2–3 roky a switch na IA, celkově déle než 5 let (NSABP B-42, DATA, IDEAL).
4. inhibitor aromatázy up front 5 let a pokračovat dalších 2–5 let dle tolerance (studie MA 17R, NSABP B-42, DATA, IDEAL)

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

Pravidelné vyšetření kostní denzity a podpurná medikace calciími preparáty a vitamínem D3 je doporučována při medikaci s IA. V případě použití IA u pacientek, které byly před CHT premenopauzální, je doporučována pravidelná monitorace hladin estradiolu a FSH, hlavně u pacientek mladších 45 let.

Tab. 1: Adjuvantní terapie – SR pozitivní a HER2 negativní onemocnění:

Stádium	Ovariální suprese	Typ a trvání hormonální terapie	Chemoterapie
Stádium I T1ab T1c	Bez OS Bez OS	IA nebo TX (5 let) IA nebo TX (5 let)	Ne Individuálně zvážit na základě
Stádium II N N+	OS a IA/TX (u vyššího rizika, kde by byla dříve preferována CHT (větší T, věk pod 35 let, G3, nepříznivý genomický profil) OS a IA/TX	IA preferován jako iniciální léčba Terapie založená na IA Prodloužená terapie	T, N, histologického subtypu, LVI, nádorového gradu, proliferace, stupně positivity SR, genomické signatury, preference pacienta
Stádium III	OS a IA/TX	Terapie založená na IA Prodloužená terapie	Ano

BURSTEIN, Harold J., et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Annals of Oncology*, 2019, 30.10

12.1.1.2 Adjuvantní chemoterapie

Adjuvantní chemoterapie dle závěrů ze St. Gallen 2019 by měla být zvažována u triple negativních nádorů, HER2 pozitivních nádorů a u nádorů luminálního typu, které jsou specifikovány níže. Adjuvantní terapie by zpravidla měla být zahájena do 3–6 týdnů po operačním výkonu.

A – u nádorů luminal A-like je jednoznačně doporučována u 4 a více pozitivních axilárních uzlin. Dle závěrů z oxfordských analýz lze pacientkám nabídnout režimy jako AC, popř. CMF, není nezbytné použít obojí – antracyklin a taxan.

B – u nádorů luminal B-like není podání CHT nezbytné u všech pacientek. U pacientek s malým rozsahem onemocnění lze podat pouze 4 série chemoterapie. Přidání taxanů by mělo být zvažováno u více extenzivního onemocnění.

V případě nejasného klinického rizika lze u pacientek s ER pozitivním karcinomem prsu k získání dalších informací o prospěchu adjuvantní chemoterapie zvážit použití multigenových testů. Oncotyp DX Recurrence score a MammaPrint mají prospektivní data pro premenopauzální i postmenopauzální pacientky. Pacientky s vysokým genomickým rizikem mají být léčeny adjuvantní CHT, výsledek testu však nedává informaci o tom, jaká chemoterapie a v jaké délce má být použita. Low risk nemocné z CHT neprofitují a mají být léčeny HT samotnou. V případě indikace multigenových testů by pacientka neměla mít kontraindikaci k podání CHT a měla by předem souhlasit s podáním chemoterapie v případě vysokého rizika. V ČR je VZP hrazeno vyšetření pomocí Oncotype DX za níže uvedených podmínek:

- indikace vyšetření z KOC
- tumor grade 2,
- bez postižení axilárních uzlin,
- s pozitivitou ER a negativitou HER2,
- s přítomností dalšího rizikového faktoru (vysoká hodnota Ki 67, PR nízce pozitivní nebo negativní, nebo mikrometastázy v uzlině).

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

Vyšetření MammaPrint/Blueprint nemá stanovenou úhradu, nutné schválení RL. Vyšetření lze zvážit u pacientek:

Grade	Velikost nádoru	Status lymfatických uzlin
1	3–5 cm 2–5 cm	pN0 pN1 (1–3poz.)
2	2–5 cm 0–5 cm	pN0 pN1 (1–3poz.)
3	0–5 cm	pN0

Další informace o prognóze onemocnění u pacientek se SR pozitivním karcinomem prsu můžeme získat pomocí dal-

ších multigenových testů, jako např. Prosigna, Endopredict, PAM50 ROR score, EpClin Score (v ČR není u těchto testů stanovena úhrada).

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

D – Her2 pozitivní tumory – viz kapitola adjuvantní biologická léčba.

Nejčastěji používanými režimy jsou režimy založené na antracyklinech a taxanech, u selektovaných pacientek lze použít i režim CMF. Použití 4 cyklů AC je považováno za stejně efektivní jako použití 6 cyklů FEC100 u pacientek s N0 postižením (NSABP B36). Použití 4 cyklů AC je považováno za stejně efektivní jako 6 cyklů CMF. Přidání taxanu zvyšuje efektivitu chemoterapie bez ohledu na N status, věk pacientek, velikost tumoru, grade, expresi ER nebo medikaci TX. Sekvenční podání antracyklinů a taxanů ve srovnání s konkomitantním je popisováno jako superiorní. Režim s taxanem bez antracyklinů (4x TC) lze použít jako alternativu režimu 4x AC. Chemoterapie se doporučuje podávat 12–24 týdnů s ohledem na individuální riziko pacientky a dle vybraného režimu. Podání dose-dense režimu lze zvažovat u pacientek s vysokou proliferací tumoru (HER2+, TNBC). V případě podání dose-dense režimu je nutné pacientku zajistit G-CSF. Doposud není doporučení k zařazení specifických CHT režimů zahrnujících platinový derivát, popř. alkylační látky u triple negativních nádorů.

Nejčastější kombinace cytostatik jsou uvedeny v tab. č. 4. Taxany v adjuvantní léčbě je možné podat v následujících: AC-T (doxorubicin, cyklofosfamid 4x, paklitaxel 4x à 21 dní, lépe paklitaxel weekly 12x), v kombinaci AC-D (ADM, CFA 4x, následně docetaxel 4x vše à 21 dní), TAC (docetaxel, doxorubicin, cyklofosfamid 6x), 4x TC (docetaxel, cyklofosfamid), v režimu 4x FEC 100 → paklitaxel weekly 100 mg/m² 8x nebo v režimu – 3x FEC 100 a 3x docetaxel (PACS 01).

12.1.1.3 Adjuvantní biologická léčba

Trastuzumab je možné použít pouze u pacientek s prokázanou overexpresí nebo amplifikací HER2 (viz 12.3.1 a léčebná schémata). Nutné je sledovat kardiální funkce dle doporučení „Cardiac Guidelines Consensus Committee“.

U klinického stádia 2 a více by měla podána adjuvantní léčba založená na antracyklinech a taxanech v kombinaci s trastuzumabem. Upřednostňuje se konkomitantní podání trastuzumabu s taxanem. U malých SR+ tumorů (T1a,b) lze podat kombinaci trastuzumabu a HT bez chemoterapie. U nádorů nižšího rizika (velikost nádoru do 3 cm, N0) je akceptovatelné podání kombinace trastuzumab a paklitaxelu. Trastuzumab lze podat v i.v. nebo s.c. formě. Délka podávání trastuzumabu v adjuvanci je 12 měsíců. Duální anti-HER2 léčba (trastuzumab + pertuzumab) má benefit především u pacientek SR- a/ nebo N+(APHINITY). Délka podávání je jeden bez ohledu na načasování operačního výkonu. Duální terapie je u N+ pacientek k 1. 3. 2020 hrazena. Adjuvantní terapii T-DM1 (Kadcyla) lze zvážit u pacientek, které po neoadjuvantní terapii nedosáhly patologické kompletní remise (Katherine trial). **V této indikaci nemá Kadcyla k 1. 3. 2020 stanovenou úhradu.** Adjuvantní terapii neratinibem je možno zvážit po ukončení adjuvantní léčby trastuzumabem, délka podávání je 1 rok. Největší benefit z této léčby mají pacientky SR+, N+ a pacientky s reziduem po neoadjuvantní léčbě. **Léčba neratinibem nemá k 1. 3. 2020 stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.**

Tab. 2: Podtypy karcinomu prsu dle St. Gallen 2017

Podtyp karcinomu prsu	Charakteristika
TNBC	Negativní ER, PR a HER2.
Hormon-receptor negativní a HER2 pozitivní	ASCO/CAP doporučení.
Hormon-receptor pozitivní a HER 2 negativní	ASCO/CAP doporučení.
Spektrum ER pozitivních a HER2 negativních karcinomů prsu	
Vysoká pozitivita ER aPR, nízká proliferace, nízký grade (luminal A-like)	Nízké riziko dle MGA (pokud je dostupná) Vysoká hladina ER/PR a nízká proliferace podle Ki-67 nebo G1.
Střední	Střední riziko dle MGA pokud je dostupná Klinicky nejasné riziko a odpověď na hormonální léčbu.
Nízká pozitivita ER a PR, vysoká proliferace(luminal B-like)	Vysoké riziko dle MGA Nízká pozitivita ER/PR, vysoká proliferace podle Ki-6, grade 3.
MGA-multigenová analýza	

Tab. 4: Adjuvantní terapeutické režimy pro klinická stadia I-IIIB HER2 negativní

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

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
FEC/docetaxel (PACS 01)				
fluorouracil	500	i.v.	1.	
epirubicin	100	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	à 3 týdny × 3 následně
docetaxel	100	i.v.	1.	à 3 týdny × 3
FEC/paklitaxel weekly				
fluorouracil	600	i.v.	1.	
epirubicin	90	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny × 4
paklitaxel	100	i.v.		weekly – 8x

Tab. 4A: Adjuvantní terapeutické režimy pro klinická stadia I-IIIB HER2 pozitivní

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

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

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/paklitaxel+ H + P				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4x
následně				
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12x
pertuzumab	840	i.v.	D1	
následně	420	i.v.		
trastuzumab	8 mg/kg	i.v. nebo s.c.	D1	
následně	6 mg/kg			

AC/docetaxel + H + P

doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1	à 3 týdny 4x
následně				
trastuzumab		i.v. nebo sc.		
pertuzumab				
první dávka	840 mg	i.v. infuze 60 minut	1.	
další dávky	420 mg	i.v. infuze 30 minut		
*docetaxel				
první dávky	75	i.v. infuze 60 minut	1.	à 3 týdny 4x

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

Neratinib

Neratinib*	240 mg	t.d.	p.o.	kontinuálně po dobu jednoho roku
------------	--------	------	------	-------------------------------------

Neratinib nemá v dané indikaci k 1. 3. 2020 stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.

T-DM1

T-DM1	3,6mg/kg	i.v.	1.	à 3 týdny
-------	----------	------	----	-----------

12.1.1.4 Neoadjuvantní léčba

Nádor prsu klinického stadia II–III

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

Podáním neoadjuvantní CHT lze:

- umožnit provedení parciálního operačního výkonu,
- dosažení operability původně inoperabilního nálezu,
- získání důležitých prognostických informací dle efektivity neoadjuvantní léčby,
- poskytnutí času pro genetické testování,
- možné naplánování rekonstrukční operace,
- redukce rozsahu operačního výkonu v axile (při původní N+ při regresi nálezu provedení pouze SNB místo disekce axily).

Chemoterapie by měla být založena na sekvenčním podání antracyklinu a taxanů. U pacientek s triple negativním karcinomem prsu, lze zvážit přidání platinového derivátu (po diskuzi s pacientkou). Doporučuje se podat nejméně 6 cyklů chemoterapie v rozmezí 4 až 6 měsíců. Veškerá plánovaná chemoterapie by měla být podána před operací. Optimální doba zhodnocení léčebné odpovědi je za 6–9 týdnů od zahájení léčby. Při podání antracyklinu s trastuzumabem +/- pertuzumabem se preferuje sekvenční podání (stejný benefit, nižší riziko kardiotoxicity). Duální anti-HER2 terapie má registraci, ale není stanovena úhrada. Neoadjuvantní hormonální léčbu lze zvažovat u pacientek, u kterých není indikována ne-

oadjuvantní ani adjuvantní chemoterapie, a u kterých lze očekávat odpověď na hormonální léčbu (nádory s pozitivními ER a PR, s nízkým gradem, s nízkým Ki67). U premenopauzálních pacientek je preferována OA+IA, u postmenopauzálních pacientek terapie IA. Doporučena doba podávání je 6–8 měsíců. Neoadjuvantní režimy jsou součástí tab. č. 4 a dále v tab. č. 5.

Tab. 5: 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 4x následně
docetaxel	100	inf. 1 hod.	1.	à 3 týdny 4x 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				
AC/paklitaxel weekly				
ADM	60	i.v.	1.	
CFA	600	i.v.	1.	à 3 týdny, 4x následně
paklitaxel weekly	80	i.v.		týdně 12x
Dose dense AC/paklitaxel (Citron)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 2 týdny 4x následně
paklitaxel	175	i.v.	1.	à 2 týdny 4x podat celkem 4 série
filgrastim nebo pegfilgrastim	5 µ/kg 6 mg	s. c. s. c.	3.–10. 2.	
<i>Možná je varianta podání paklitaxelu weekly v dávce 80 mg/m² 12x.</i>				
DDP				
cisplatina	75	i.v.	1.	à 3 týdny podat celkem 3–4x
CBDCA/paklitaxel				
karboplatina	AUC6	i.v.	1.	
paklitaxel	80	i.v.	1., 8., 15.	à 3 týdny podat celkem 3–4x
CBDCA/paklitaxel				
karboplatina	AUC2	i.v.	1.	týdně 12x
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12x

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
EC				
epirubicin	100	i.v.	1.	
cyklofosfamid	830	i.v.	1.	à 3 týdny podat celkem 3–4x
Režimy s trastuzumabem:				
	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
NOAH studie – AT/CMF				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
paklitaxel	150	i.v. inf. 3 hod.	1.	à 3 týdny 3x následně
paklitaxel	225	inf. 3 hod.	1.	à 3 týdny 4x
CMF				
cyklofosfamid	600	i.v.	1., 8.	
metotrexát	40	i.v.	1., 8.	
5-fluorouracil	600	i.v.	1., 8.	à 4 týdny, podat 3x
<i>Současně s chemoterapií trastuzumab ve 3 týdenním podání v i. v. nebo s.c. formě.</i>				
AC/paklitaxel + H				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4x následně
paklitaxel	80	i.v. inf. 1 hod.	1.	týdně 12x
<i>Současně s chemoterapií trastuzumab ve 3 týdenním podání v i. v. nebo s.c. formě.</i>				
AC/docetaxel + H				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4x následně
docetaxel	100	i.v. inf. 1 hod.	1.	à 3 týdny 4x
<i>Trastuzumab týdně nebo à 3 týdny v i.v. nebo s.c. formě.</i>				
AC/paklitaxel + H+P*				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4x následně
pertuzumab	840	i.v.	D1, následně 420 i.v.	à 3 týdny
trastuzumab	8 mg/kg	i.v. nebo s. c.	D1, následně 6 mg/kg i.v.	à 3 týdny
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12 týdnů

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/docetaxel + H + P*				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosamid	600	i.v.	1.	á 3 týdny 4x
následně				
trastuzumab		i.v. nebo sc.		
pertuzumab				
první dávka	840 mg	i.v. infuze 60 minut	1.	
další dávky	420 mg	i.v. infuze 30 minut		
**docetaxel				
první dávky	75	i.v. infuze 60 minut	1.	á 3 týdny 4x
<i>**Při dobré toleranci podat docetaxel v dalším cyklu v dávce 100mg/m²</i>				
<i>* Pertuzumab nemá v dané indikaci k 1. 3. 2020 v ČR stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.</i>				

12.1.2 Stadium IV – metastatické onemocnění

Možnosti systémové paliativní léčby:

12.1.2.1 Léky ovlivňující metabolismus kostí (BMA – bone modifying agents)

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

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

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

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

12.1.2.2 Hormonoterapie při expresi steroidních receptorů

HT by měla být zvažována u všech patientek, u kterých lze očekávat odpověď na hormonální léčbu, kromě případů s velmi rychlou progresí onemocnění nebo hrozící viscerální krizí, kdy je indikována chemoterapie.

U premenopauzálních žen:

OA (RT- kastrace, LH-RH-analoga, chirurgická ablace). Dále se terapie řídí doporučením pro postmenopauzální pacientky. Akceptovatelná je v úvodu i samotná OA.

U postmenopauzálních žen – výběr první linie hormonální léčby je závislý na typu a délce adjuvantní HT, DFI, rozsahu postižení, biologickém věku pacientky a PS, potřebě rychlé kontroly nemoci, preferenci pacientky, sociálně-ekonomických a psychologických faktorech a spolupráci pacientky. Léčebné možnosti jsou: kombinace IA a CDK4/6 inhibitoru, popřípadě kombinace fulvestrantu a CDK4/6 inhibitoru). U de novo pacientek a pacientek s rekurencí onemocnění kombinační terapie IA a CDK4/6 inhibitoru (palbociklib, ribociklib, abemaciclib) signifikantně prodlužuje PFS a OS s akceptovatelnou toxicitou bez ovlivnění kvality života a je proto preferovanou možností v první linii léčby. U pre a perimenopauzálních žen a mužů je nutno kombinaci IA a inhibitorů CDK 4,6 doplnit OA. V současné době neexistuje biomarker, který by predikoval skupinu pacientek s největším benefitem. (k 1. 3. 2020 nemají CDK4/6 inhibitory v ČR úhradu) Další možnosti jsou: inhibitor aromatázy, tamoxifen, fulvestrant (není stanovena úhrada).

Optimální sekvence léčby po první linii hormonální léčby je nejasná, záleží na výběru předchozí hormonální léčby v neo/ adjuvanci a první linii pro MBC. Léčebné možnosti jsou: fulvestrant + CDK4/6 inhibitor. Kombinace fulvestrantu a CDK 4/6 inhibitoru po první linii léčby u premenopauzálních, perimenopauzálních pacientek s OA ,mužů a postmenopauzálních pacientek signifikantně prodlužuje PFS (6–7 měsíců) a současně zlepšuje kvalitu života a měla by být u pacientek zvažovaná (k 1. 3. 2020 nemají CDK4/6 inhibitory úhradu v ČR). Dalšími možnostmi jsou: exemestan plus afinitor, inhibitor aromatázy, fulvestrant, tamoxifen, megestrol acetát.

12.1.2.3 Biologická léčba – určena pouze k podávání v KOC

V rámci léčby metastatického karcinomu prsu lze v indikovaných případech zvážit podání biologické (cílené) léčby v kombinaci s chemoterapií, hormonální terapií nebo v monoterapii. Těmito preparáty jsou trastuzumab, pertuzumab, lapatinib, ado-trastuzumab emtansin (T-DM1), palbociklib, ribociklib, abemaciclib, olaparib, talazoparib, everolimus a bevacizumab.

Vyšetření exprese HER2 metodou IHC a/nebo vyšetření HER2 metodou ISH v certifikované laboratoři musí být nedílnou součástí panelu vyšetření u každé nemocné s nově diagnostikovaným karcinomem prsu. Podrobně viz. kapitola Prediktivní vyšetření solidních nádorů.

Strategie léčby HER2 pozitivního karcinomu prsu (podle ASCO a ESMO doporučení)

- Všechny pacientky s HER2 pozitivním metastatickým karcinomem prsu by měly být léčeny anti-HER2 léčbou. Výjimkou jsou pouze ty pacientky, u kterých je anti-HER2 léčba kontraindikována.
- Po selhání první linie anti-HER2 léčby by měla být pacientce nabídnuta druhá linie anti-HER2 léčby.
- Po selhání druhé linie anti-HER2 léčby by pacientce měla být nabídnuta další linie anti-HER2 léčby.
- U pacientek s diseminovaným HER2 pozitivním karcinomem prsu, které dosáhly CR, není jednoznačně stanovena optimální délka trvání anti-HER2 léčby po dosažení CR. Léčba je dlouhodobá, s přihlédnutím k benefitu a možným komplikacím.
- Dle stávajících doporučení je standardem léčby v I. linii kombinace trastuzumab + pertuzumab + taxan. Tato kombinace je doporučena i u pacientek, které byly v rámci neo/adjuvantní terapie léčeny trastuzumabem, a u kterých k progresi onemocnění nedošlo v průběhu adjuvantní léčby nebo do 6 měsíců po ukončení adjuvance. V rámci I. linie je možné i podání trastuzumabu v kombinaci s taxany, vinorelbinem ev. HT (u selektované skupiny pacientek, viz níže). Pertuzumab má od 1. 2. 2018 úhradu v I. linii léčby MBC.
- Po selhání první linie léčby by pacientkám měla být nabídnuta léčba trastuzumab emtansinem (t-DM1) ve druhé linii léčby. V rámci druhé linie se jedná o neefektivnější léčbu. T-DM1 je jednoznačně indikován u pacientek předléčených kombinací trastuzumabu a chemoterapie. Aktuálně je hrazena terapie T-DM1 pouze u pacientek předléčených trastuzumabem, u pacientek předléčených pertuzumabem a trastuzumabem je nutno léčbu schválit RL.
- Pokud pacientka progreduje během adjuvantní léčby s trastuzumabem, součástí které je i taxan nebo do 6 měsíců po ukončení adjuvantní léčby trastuzumabem, může jí být nabídnuta léčba t-DM1 v I. linii, ne však kombinace s pertuzumabem.
- Po selhání dvou linií anti-HER2 léčby by pacientka měla být dále léčena anti-HER2 terapií, přičemž možné kombinace jsou: lapatinib + kapecitabin, lapatinib + trastuzumab, trastuzumab + chemoterapie, monoterapie trastuzumabem, trastuzumab + hormonální terapie (SR+ pacientky). Výše uvedené kombinace nejsou hrazeny a léčbu je nutné schválit RL (kromě kombinace kapecitabin + lapatinib).
- U SR+ pacientek lze po iniciální anti-HER2 léčbě s chemoterapií (při dosažení odpovědi na léčbu) pokračovat „udržovací“ léčbou v podobě kombinace anti-HER2 léčby a hormonální terapie. Kombinace T-DM1 s hormonální léčbou není možná.
- U selektované skupiny pacientek (pacientky odmítající chemoterapii, obava z velké toxicity chemoterapie, pacientky s minimálním rozsahem onemocnění, pacientky s vysokou pozitivitou SR) lze zvážit iniciálně léčbu trastuzumabem v kombinaci s hormonální léčbou nebo kombinaci lapatinib + IA (není úhrada).
- U pacientek SR- po vyčerpání anti-HER2 terapie dále chemoterapie samotná.

12.1.2.4 Chemoterapie

Indikovaná paliativní chemoterapie:

V současné době je upřednostňována monoterapie před kombinací cytostatik. Kombinace cytostatik je spojena s vyšší léčebnou odpovědí, s delší dobou do progresu onemocnění, ale s vyšším výskytem nežádoucích účinků. Má minimální vliv na celkové přežívání pacientek.

Kombinaci cytostatik je opodstatněné indikovat v situaci, kdy je potřeba rychle zredukovat rozsah onemocnění v důsledku výrazných klinických symptomů, popřípadě při velmi rychlé progresi onemocnění. Na metastatický karcinom prsu je potřeba nahlížet jako na inkurabilní onemocnění. Lékař musí zvážit přínos léčby ve srovnání s jejími nežádoucími účinky.

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

Monoterapie: lze rovnocenně použít následující látky v intravenózní i perorální formě – doxorubicin, epirubicin, docetaxel, paklitaxel, vinorelbin, kapecitabin, gemcitabin, liposomální doxorubicin, platinový derivát (přednostně u SR-), paklitaxel

vázaný na albumin. U pacientek s kumulativní dávkou doxorubicinu > 240 mg/m² nebo epirubicinu > 360 mg/m², které podstoupily ozáření na oblast hrudníku, nebo mají prokázané kardiální onemocnění s ejekční frakcí levé komory ≤ 50 %, lze použít liposomální doxorubicin.

Kombinační schémata: viz tabulka č. 6.

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. 5 – doxorubicin, epirubicin, paklitaxel, paklitaxel vázaný na albumin, docetaxel, vinorelbin, kapecitabin, gemcitabin, platinové deriváty (přednostně u SR -), eribulin. V dalších liniích léčby se používají zpravidla monoterapie nebo 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.

12.1.2.5 Terapie pacientek se zárodečnou mutací BRCA1/2

U pacientek s metastatickým, HER2 negativním karcinomem prsu se zárodečnou mutací genu BRCA1/2, lze zvážit podávání olaparibu (Lynparza) nebo talazoparibu (Talzena). Předcházející léčba by měla zahrnovat antracyklin a/nebo taxan. Pacientky s SR+ onemocněním by měly být předlčeny hormonální terapií dle platných doporučení. Standardní dávka olaparibu je 300 mg 2× denně kontinuálně, dávka talazoparibu je 1 mg denně, kontinuálně.

Léčba olaparibem a talazoparibem nemá k 1. 3. 2020 stanovenou úhradu.

12.1.2.6 Imunoterapie karcinomu prsu

U pacientek s metastatickým, triple negativním karcinomem prsu, s pozitivitou PD-L1 ≥1 (testováno pomocí SP142 PD-L1 immunohistochemical assay, Ventana Medical Systems), lze v rámci I. linie léčby zvážit podání atezolizumabu v kombinaci s nab-paklitaxelem (Impassion130). Pomocí kombinace imunoterapie a chemoterapie bylo dosaženo signifikantního prodloužení PFS a OS. Atezolizumab je podáván v dávce 840mg D1 a 15, nab-paklitaxel v dávce 100mg/m² D1, 8, 15, cyklus á 28 dnů.

Tato kombinace není k 1. 3. 2020 hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Tab. 6: Chemoterapeutické režimy pro metastatické onemocnění (paliativní režimy)**Režimy pro HER2 pozitivní metastatické onemocnění:**

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

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

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
lapatinib/kapecitabin				
lapatinib	1250 mg/den	p.o. 5 tbl.		denně
kapecitabin	2000	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	à 3 týdny
lapatinib/letrozol				
lapatinib	1500 mg/den	p.o. 6 tbl.		denně
letrozol	2,5 mg/den	p.o. tbl.		denně
Režimy pro HER2 negativní onemocnění – monoterapie:				
paklitaxel				
paklitaxel	175	i.v. 3 hod. infuze	1.	à 3 týdny
<i>Premedikace: dexametazon 20 mg i.v., ranitidin 50 mg i. v, prothazin 50 mg i. m. 30 minut před podáním paklitaxelu.</i>				
paklitaxel				
paklitaxel	80–90	i.v. hodinová infuze	1.	à 1 týden, celkem 6–8x, 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				
docetaxel	100	i.v. 1 hod. infuze	1.	à 3 týdny
<i>Premedikace: dexametazon 8 mg p.o. à 12 hodin, celkem 6 dávek, začít večer před podáním docetaxelu.</i>				
docetaxel				
docetaxel	35–40	i.v. 30 min. infuze	1.	à 1 týden, celkem 6–8 podání, potom 2 týdny pauza
<i>Premedikace: dexametazon 8 mg p.o. večer a ráno před aplikací CHT a večer po aplikaci CHT.</i>				
gemcitabin				
gemcitabin	800–1200	i.v.	1., 8., 15.	à 4 týdny
NVLB – monoterapie				
vinorelbin	25	i.v. krátká infuze	1.	à 1 týden
nebo				
vinorelbin	30	i.v. krátká infuze	1., 8.	à 3 týdny
nebo				
vinorelbin	60	p.o.		à týdně
<i>3 podání, pak v případě normálního krevního obrazu 80 mg/m² týdně.</i>				
kapecitabin monoterapie				
kapecitabin	2000–2500	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	à 3 týdny
Eribulin monoterapie				
eribulin	1,23	i.v. bolus (2–5 min.)	1., 8.	à 3 týdny
Abraxan				
paklitaxel vázaný na albumin	260	i.v. infuze	1.	à 3 týdny

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

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

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Metronomicky kapecitabin + cyklofosfamid				
kapecitabin	500 mg	p.o.	2–3× denně	
cyklofosfamid	50 mg	p.o.	1× denně	bez přestávky
<i>Pozn.: je možno podávat v metronomickém režimu i u pacientek, které jsou předlčeny kapecitabinem ve standardním dávkování.</i>				
Everolimus + exemestan				
everolimus	10	p.o.		denně
+				
exemestan	25	p.o.		denně
Palbociklib + hormonoterapie				
Palbociklib	125 mg	p.o.	1.–21.	à 4 týdny
<i>Je možno kombinovat s IA nebo fulvestrantem (viz doporučení výše)</i>				
Ribociklib + hormonoterapie				
Ribociklib	600 mg	p.o.	1.–21.	à 4 týdny
<i>Kombinace s IA nebo fulvestrantem (viz doporučení výše)</i>				
Abemaciklib + hormonoterapie				
Abemaciklib	150 mg	p.o.	2× denně kontinuálně	
<i>Kombinace s IA nebo fulvestrantem (viz doporučení výše)</i>				
Olaparib				
Olaparib	300 mg	p.o.	2× denně kontinuálně	
Talazoparib				
Talazoparib	1 mg	p.o.	1× denně kontinuálně	
Atezolizumab/nab-paklitaxel				
Atezolizumab	840 mg	i.v.	1., 15.	à 4 týdnů
Nab-paklitaxel	100	i.v.	1.,8.,15.	à 4 týdny

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

- Klinické vyšetření každých 4-6 měsíců během prvních 5 let, následně jednou ročně.
 - MG jednou ročně prvních 10 let, potom á 2 roky v rámci screeningu.
 - Rutinní biochemické vyšetření a vyšetření TM nejsou nutné u asymptomatických pacientek, stejně tak vyšetření pomocí zobrazovacích metod kromě mamografie.
- Ostatní screeningová vyšetření cestou PL a registrujícího gynekologa.

Literatura:

1. 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.
2. 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 receptor-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.
3. 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.

4. 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.
5. Jakesz R, Kaufmann M, Ginant M et al. Benefits of switching postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer to anastrozol after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results from 3123 women enrolled in the ABCSG Trial 8 and the ARNO 95 Trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004, 88, 7.
6. Goldhirsch A, Glick J.H, Gelber R.D, Coates A.S. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. *Annals of Oncology* 2005, 16, 10, 1569-1583.
7. 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.
8. Citron ML, Berry DA, Cirincione 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.
9. Roche H, Fumoleau P, Spielman M et al. Five years analysis of PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. *Breast cancer res Treat* 2004, 88, 27.
10. 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.
11. 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.
12. O'Shaughnessy J et al. *J Clin Oncol* 2002;20:2812-23: Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results.
13. 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.
14. 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 Breast Cancer that Overexpresses HER2.
15. 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.
16. 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.
17. Piccard - Gebhart M J et al. *N Eng J Med* 2005; 353: 1659-71. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2 - Positive Breast Cancer
18. 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, CarmichelJ, 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, Quaresima 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 results from two multicentric 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: results from the FIRST 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.
48. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized 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 Apr 15;21(8):1431-9.
49. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple- negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7): 1145-53.
50. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporon S, et al. Significantly Longer Progression-Free Survival With nab-Paclitaxel Compared With Docetaxel As First-Line Therapy for Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 27:3611-3619.
51. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al., Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011 Mar 12;377(9769):914-23.
52. Heinemann V, Stemmler HJ, Wohlrab A et al: High efficacy of gemcitabine and cisplatin in patients with predominantly anthracycline - and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57: 640-646.
53. Burch PA, Mailliard JA, Hillman DW et al. Phase II study of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic breast cancer: a North Central Cancer Treatment Group Trial. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 195-200.
54. Vassilomanolakis M, Koumakis G, Barbounis V et al. Vinorelbine and cisplatin in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracyclines. *Ann Oncol* 2000; 11: 1155-1160.
55. Pertuzumab, trastuzumab and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA) study: overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Swain SM, Kim SB, Cortes J, et al. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):461-71. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70130-X. Epub 2013 Apr 18.
56. Addeo R, Sgambato A, Cennamo G, et al. Low-Dose Metronomic Oral Administration of Vinorelbine in the First-line Treatment of Elderly Patients With Metastatic Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*. Volume 10; Issue 4, 301-306.
57. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, et al: Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:805-814.
58. Francis, Prudence A et al., Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015-01-29, vol. 372, issue 5, s. 436-446. DOI: 10.1056/NEJMoa1412379.
59. Pedele P, Marino A, et al: Efficacy and safety of low-dose metronomic CT with capecitabine in heavily pretreated patients with metastatic cancer.
60. Alba E, Chacon JJ, Lluch A, et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006-03, multicenter study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 136 (2):487-93.
61. Von Minckwitz G, Martin M. Neoadjuvant treatments for triple-negative breast cancer (TNBC). *Ann Oncol*. 2012; 23 Suppl 6: vi 35-9.
62. National Cancer Institute (NCI). Paclitaxel with or without carboplatin and/or bevacizumab followed by doxorubicin and cyclophosphamide in treating patients with breast cancer that can be removed by surgery. CALGB Study 40603. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00861705?term=CALGB+40603&rank=1>. Accessed on: 12 December 2012.
63. GIANNI, Luca, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *The lancet oncology*, 2012, 13.1: 25-32.
64. SCHNEEWEISS, A., et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Annals of oncology*, 2013, 24.9: 2278-2284.
65. VON MINCKWITZ, Gunter, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2017, 377.2: 122-131.
66. MARTIN, Miguel, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2017, 18.12: 1688-1700.
67. VON MINCKWITZ, Gunter, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2019, 380.7: 617-628.
68. ROBSON, Mark, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *New England Journal of Medicine*, 2017, 377.6: 523-533.
69. LITTON, Jennifer K., et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *New England Journal of Medicine*, 2018, 379.8: 753-763.
70. SCHMID, Peter, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2018, 379.22: 2108-2121.