

12. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PRSU (C50)

12.1. Obecná doporučení před zahájením systémové terapie

Neoadjuvantní a adjuvantní terapie

Před zahájením terapie by měl být další postup diskutován v rámci multidisciplinárního týmu. Rozhodnutí o konkrétním léčebném postupu je založeno na podtypu karcinomu prsu, rozsahu onemocnění, předpokládané citlivosti k léčbě, benefitu terapie, možných rizicích s léčbou spojených, celkovém stavu pacienta, komorbiditách a preferencích pacienta. Obecná léčebná doporučení jsou uvedena v **Tab. 1**.

Adjuvantní léčba by měla být zahájena do 3–6 týdnů od provedení operačního výkonu, u TNBC do 4 týdnů.

Hormonální léčba by měla být použita u všech patientek s expresí steroidních receptorů.

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

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

Pacientky s TNBC by měly být ve většině případů léčeny chemoterapií. V indikovaných případech lze použít kombinaci chemoterapie a imunoterapie. U patientek s germinální mutací BRCA1/2 lze v indikovaných případech zařadit léčbu PARP inhibítorem.

Na přítomnost germinální mutace BRCA1/2 jakožto prediktivního markeru by měly být testovány všechny pacientky s HER2 negativním karcinomem prsu splňující kritéria pro adjuvantní léčbu olaparibem.

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

Gravidní pacientky

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

Prezervace ovariální funkce

Onkologická léčba může mít dopad na fertilitu, s pacientkou by před léčbou měla být tato problematika diskutována. Pacientkám zvažujícím těhotenství po ukončení onkologické léčby lze nabídnout prezervaci embryí nebo oocytů ve spolupráci s IVF centrem. Další možností je podání LH-RH analog v průběhu systémové chemoterapie nebo imunoterapie, které také snižují riziko ovariálního selhání.

Geriatrické pacientky

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

Muži

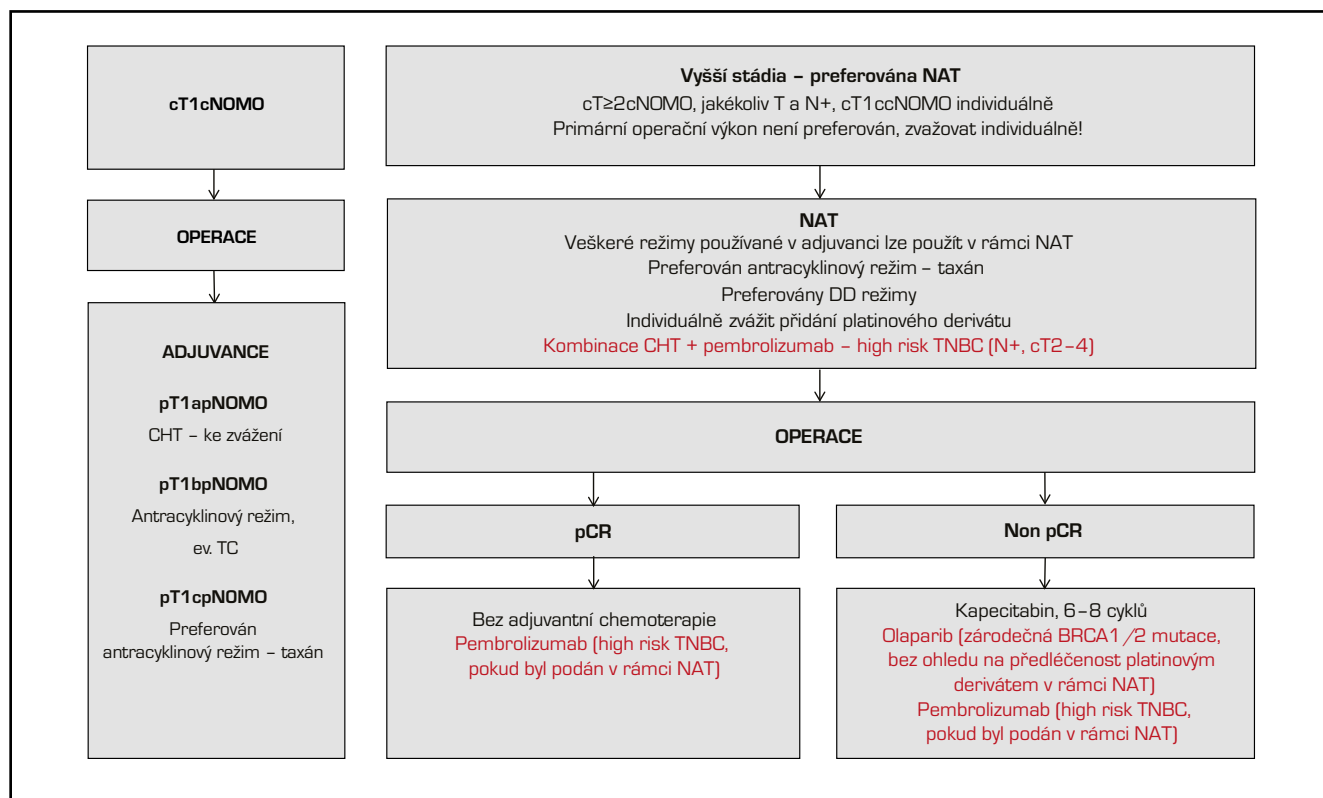
Muži, u kterých byl diagnostikován karcinom prsu, by měli být léčeni dle léčebných doporučení pro karcinom prsu u žen.

Tab. 1: Obecná doporučení pro systémovou léčbu časného karcinomu prsu

Podtyp karcinomu prsu	Léčebná doporučení	Komentář
Luminální A	Ve většině případů pouze adjuvantní HT	CHT zvážit pouze v případě velkého rozsahu postižení (≥ 4 pozitivní LU, T3 a větší rozsah postižení prsu)
Luminální B HER2 negativní	Ve většině případů CHT následovaná HT	Zvážit provedení multigenového testování v indikovaných případech
Luminální B HER2 pozitivní	CHT + anti-HER2 terapie Hormonální terapie	V případě kontraindikace CHT lze zvážit HT + anti-HER2 terapii, avšak absence dat pro tento postup
Neluminální HER2 pozitivní	CHT + anti-HER2 terapie	
Triple negativní	CHT, CHT + IT, PARPi	CHT + IT – high risk TNBC PARPi – BRCA1/2 mutace

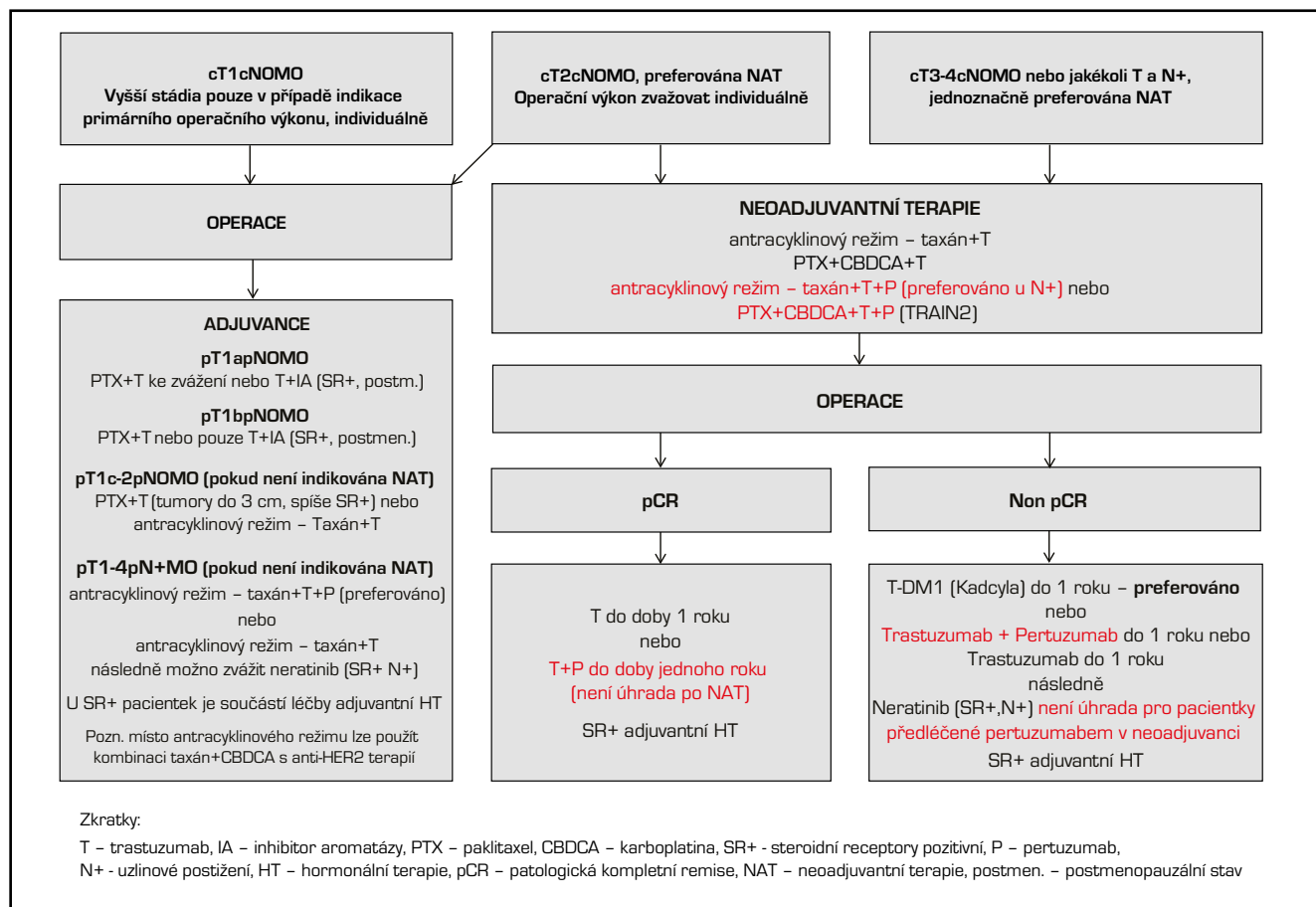
Zkratky: HER2 – human epidermal growth factor receptor 2, CH – chemoterapie, HT – hormonální terapie, LU – lymfatická uzlina, IT – imunoterapie, PARPi – inhibitor poly(ADP-ribóza)polymerázy

Obr. 1: Terapie triple negativního karcinomu prsu



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

Obr. 2: Terapie HER2 pozitivního karcinomu prsu



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

Tab. 2: Adjuvantní terapie SR pozitivního a HER2 negativního onemocnění

Stádium	Ovariální suprese	Typ a trvání hormonální terapie	Chemoterapie Premenopauzální	Chemoterapie Postmenopauzální	Adjuvantní terapie olaparibem – germinální BRCA1/2 mutace	Adjuvantní terapie abemaciclibem
Stádium I T1abN0	Bez OS	IA nebo TX (5 let)	Ne	Ne		
T1cN0	Zvážit OS a TX nebo IA u pacientek s vyšším rizikem, léčených adjuvantní chemoterapií, mladších 40 let, nádory vysokého gradu nebo středního rizika dle genomického testování	IA nebo TX (5 let)	Zvážit u nádorů s příznivým biologickým chováním ¹ , zvláště pokud není indikována OS Ano u nádorů s méně příznivým biologickým chováním ²	Ne u tumorů s příznivým biologickým chováním ¹ Ano u tumorů s méně příznivým biologickým chováním ²		
Stádium II N0	OS a IA/TX (u vyššího rizika, pacientky vyžadující CHT (větší T, věk pod 40 let, G3, střední riziko dle genomického testování (např. RS 16-25)	Zvážit prodlouženou adjuvantní terapii, zvláště u pacientek po iniciální 5leté terapii TX	Zvážit u nádorů s příznivým biologickým chováním ¹ , zvláště pokud není indikována OS Ano u nádorů s méně příznivým biologickým chováním ²	Ne u tumorů s příznivým biologickým chováním ¹ Ano u tumorů s méně příznivým biologickým chováním ²	Po neoadjuvantní terapii non pCR a CPS+EG score ≥ 3	1–3 LU plus G3 tumor
N+	OS a IA/TX	Prodloužená adjuvantní terapie	Zvážit u nádorů s příznivým biologickým chováním ¹ Ano u nádorů s méně příznivým biologickým chováním ²	Ne u tumorů s příznivým biologickým chováním ¹ Ano u tumorů s méně příznivým biologickým chováním ²		
Stádium III	OS a IA/TX	Prodloužená terapie	Ano	Ano	Po neoadjuvantní terapii non pCR a CPS+EG score ≥ 3 nebo po primárním operačním výkonu ≥ 4 postiženích LU	≥ 4 postiženích LU nebo 1–3 LU a tumor >5 cm

1. Tumory příznivého biologického chování – nízké riziko dle výsledku genomického testování (např. RS ≤ 25 u N+ nebo 16–25 u N0) nebo nízké riziko dle 70gene signature), vysoká pozitivita ER a nízký nebo střední grade a/nebo nižší vstupní hodnota Ki-67 nebo pokles hodnoty Ki-67 po podání neoadjuvantní hormonální terapie

2. Méně příznivé biologické chování – vyšší riziko dle genomického testování (např. RS >25 nebo vysoké riziko dle 70gene signature) nízká exprese ER, střední nebo vysoký grade a/nebo vysoká vstupní hodnota Ki-67 nebo absence poklesu hodnoty Ki-67 po podání neoadjuvantní hormonální terapie

Zkratky: OS – ovariální suprese, IA – inhibitor aromatázy, TX – tamoxifen, ER – estrogenový receptor

Upraveno dle: St Gallen 2021, Burstein et al. Annals of Oncol 2021;32:1216-1235

12.2 Neoadjuvantní a adjuvantní systémová terapie

12.2.1 Neoadjuvantní systémová terapie

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+, TNBC).

Podání neoadjuvantní chemoterapie umožní:

- 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 TAD – cílená axilární disekce místo disekce axily),
- v případě TNBC a HER2 pozitivního karcinomu je dosažení patologické kompletní remise (pCR) po neoadjuvantní terapii signifikantně spojeno s lepší prognózou onemocnění (nižší četnost relapsů onemocnění a lepší celkové přežívání pacientek).

Před zahájením neoadjuvantní terapie je nutné zavedení klipu do nádoru v prsu a do pozitivní axilární uzliny. Veškeré chemoterapeutické režimy používané v adjuvantní léčbě lze použít i v rámci léčby neoadjuvantní. Preferováno je podání dose-dense režimů. U většiny pacientek je preferováno sekvenční podání antracyklinového režimu a následně taxánu. U pacientek s kontraindikací antracyklinu lze volit kombinaci taxánu a cyklofosfamidů, u pacientek s TNBC je možná i kombinace paklitaxelu s karboplatinou. Zařazení platinového derivátu lze individuálně zvážit u pacientek s TNBC s cílem zvýšení pravděpodobnosti dosažení pCR (dle odpovědi na iniciační cykly chemoterapie, rozsahu postižení v axile, 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. U pacientek s TNBC je možné v indikovaných případech (N+, cT2-4c-N0M0) v rámci neoadjuvantní terapie podat kombinaci chemoterapie a imunoterapie dle výsledků studie KEYNOTE-522. Tato léčba zvyšuje pravděpodobnost dosažení pCR a zlepšuje dlouhodobé parametry léčebné odpovědi (EFS). U pacientek s HER2 pozitivním karcinomem je standardem kombinace chemoterapie a anti-HER2 terapie. Duální anti-HER2 terapie má registraci, ale není stanovena úhrada. 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 nízkým proliferačním indexem Ki67). U premenopauzálních pacientek je preferována kombinace OA+IA, u postmenopauzálních pacientek terapie IA. Doporučená doba podávání je 6–8 měsíců. Neoadjuvantní režimy jsou uvedeny v **Tab. 3**.

Tab. 3: Neoadjuvantní terapeutické režimy

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/docetaxel (NSABP B - 27)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny 4× následně à 3 týdny 4× podat celkem 4×
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
docetaxel	100	inf. 1 hod.	1.	
AT				
doxorubicin	50	i.v.	1.	à 3 týdny
paklitaxel	175	inf. 3 hod.	1.	
TAC				
podává se 6×, dávka standardní jako v adjuvanci				
AC/paklitaxel weekly				
ADM	60	i.v.	1.	à 3 týdny, 4× následně týdně 12×
CFA	600	i.v.	1.	
paklitaxel weekly	80	i.v.		
Dose dense AC/paklitaxel (Citron)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 2 týdny 4× následně à 2 týdny 4× podat celkem 4 série
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
paklitaxel	175	i.v.	1.	
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 12×.</i>				
DDP				
cisplatina	75	i.v.	1.	à 3 týdny podat celkem 3–4×
CBDCA/paklitaxel				
karboplatina	AUC6	i.v.	1.	à 3 týdny podat celkem 3–4×
paklitaxel	80	i.v.	1., 8., 15.	
CBDCA/paklitaxel				
karboplatina	AUC1,5–2	i.v.	1.	týdně 12×
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12×
EC				
epirubicin	100	i.v.	1.	à 3 týdny podat celkem 3–4×
cyklofosfamid	830	i.v.	1.	

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Pembrolizumab+CHT (KEYNOTE-522)				
pembrolizumab	200 mg total dose	i.v.	1.	à 3 týdny po dobu neoadjuvance
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12x, cykly 1–4
karboplatina	AUC1,5	i.v.	1.	týdně 12x, cykly 1–4
nebo				
karboplatina	AUC5	i.v.	1.	à 3 týdny, cykly 1–4
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny, cykly 5–8
nebo				
epirubicin	90	i.v.	1.	à 3 týdny, cykly 5–8
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny, cykly 5–8

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

Současně s chemoterapií trastuzumab ve 3 týdenním podání v i. v. nebo s.c. formě.

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

Současně s chemoterapií trastuzumab ve 3týdenním podání v i. v. nebo s.c. formě.

AC/docetaxel + H

doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 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.

AC/paklitaxel + H+P

doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4x následně
pertuzumab	840 mg	i.v.	1.	à 3 týdny
	následně 420 mg	i.v.		
trastuzumab	8 mg/kg	i.v. nebo s. c.	1.	à 3 týdny
	následně 6 mg/kg	i.v.		
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12 týdnů

Režimy s trastuzumabem:

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/docetaxel + H + P				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny 4×
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
následně trastuzumab pertuzumab		i.v. nebo sc.		
první dávka	840 mg	i.v. infuze 60 minut	1.	
další dávky	420 mg	i.v. infuze 30 minut		
**docetaxel				
první dávky	75	i.v. infuze 60 minut	1.	à 3 týdny 4×
**Při dobré toleranci podat docetaxel v dalším cyklu v dávce 100 mg/m²				
Paklitaxel/CBDCA + H + P (TRAIN-2)				
paklitaxel	80	i.v.	1., 8.	à 3 týdny 9×
CBDCA	AUC6	i.v.	1	à 3 týdny 9×
nebo CBDCA	AUC3	i.v.	1., 8.	à 3 týdny 9×
trastuzumab	8 mg/kg			
	následně 6 mg/kg	i.v.	1.	à 3 týdny 9×
pertuzumab	840 mg			
	následně 420mg	i.v.	1.	à 3 týdny 9×
AC/Paklitaxel + fixní kombinace trastuzumab + pertuzumab (Phesgo)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny 4×
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
paklitaxel	80	i.v.	1.	
následně trastuzumab + pertuzumab (Phesgo)				
první dávka	600/1200 mg	s. c.	1.	
další dávky	600/600 mg	s. c.	1.	à 3 týdny
AC/docetaxel + fixní kombinace trastuzumab + pertuzumab (Phesgo)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny 4×
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
docetaxel	75	i.v.	1.	
následně trastuzumab + pertuzumab (Phesgo)				
první dávka	600/1200 mg	s. c.	1.	
další dávky	600/600 mg	s. c.	1.	à 3 týdny

12.2.2 Adjuvantní systémová terapie

12.2.2.1 Adjuvantní chemoterapie

Adjuvantní chemoterapie dle závěrů ze St. Gallen 2021 by měla být zvažována u triple negativních nádorů, HER2 pozitivních nádorů a u nádorů lumenálního typu, které jsou specifikovány níže. Adjuvantní terapie by zpravidla měla být zahájena do 3–6 týdnů po operačním výkonu, u TNBC do 4 týdnů.

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

B – u nádorů lumenálních B HER2 negativních není podání CHT nezbytné u všech pacientek. Indikace chemoterapie vychází z rozsahu postižení v prsu a ev. axile a biologického chování tumoru (exprese steroidních receptorů, hodnota proliferativního indexu Ki-67, nádorový grade a histologický typ onemocnění. U pacientek s malým rozsahem onemocnění lze podat pouze 4 série chemoterapie. Přidání taxanů by mělo být zvažováno u více extenzivního onemocnění. U pacientek s germinální mutací BRCA1/2 lze v indikovaných případech zařadit adjuvantní léčbu olaparibem, dle výsledků studie OlympiA (pacientky s reziduálním postižením po neoadjuvantní terapii s CPS + EG score ≥ 3 nebo pacientky s postižením ≥ 4 lymfatických uzlin po primárním operačním výkonu). Olaparib je podáván v dávce 300 mg 2x denně po dobu jednoho roku. Terapie olaparibem zlepšuje OS a iDFS. V indikovaných případech dle studie MonarchE (pacientky s postižením ≥ 4 lymfatických uzlin nebo pacientky s postižením 1–3 lymfatických uzlin a G3 tumorem a/ nebo tumorem > 5 cm). Abemaciclib je podáván v dávce 150 mg 2x denně po dobu 2 let.

U lumenálních B HER2 negativních nádorů není rutinní podání adjuvantní CHT u klinického stádia I, II (včetně postižení 1–3 uzlin) nezbytné u všech pacientek. V případě nejasného benefitu adjuvantní chemoterapie je indikováno došetření pomocí multigenového testu (Mammaprint nebo Oncotype DX), aby nedošlo k overtreatment pacientek. Vyšetření je indikováno multidisciplinárním týmem v KOC. V případě nemožnosti provedení genomického testování lze použít jako surrogátní marker hodnotu proliferativního indexu Ki-67. Pacientky s hodnotou Ki-67 $\leq 5\%$ by neměly být léčeny adjuvantní chemoterapií, pacientky s hodnotou Ki-67 $\geq 30\%$ by měly být adjuvantní chemoterapií léčeny. Jako pomocný nástroj k určení rizika recidivy nemoci a přínosu jednotlivých adjuvantních léčebných modalit (chemoterapie, hormonoterapie) je možné použít kalkulátor rizika, např. Adjuvant Breast Cancer Tool, <https://breast.predict.nhs.uk/tool>. Multigenové testy jsou v ČR hrazeny při splnění podmínek uvedených v **Tab. 4**. Indikace konkrétního postupu v rámci adjuvantní terapie je znázorněna na **Obr. 3** a **Obr. 4**.

Tab. 4: Indikační kritéria pro genomické testy Mammaprint a Oncotype DX (vysoké klinické riziko)

Specifikace vhodných ER+/HER2- pacientek s časným karcinomem prsu indikovaných k vyšetření

Grade	Velikost nádoru	Stav lymfatických uzlin
Grade 1	3–5 cm	pN0
	2–5 cm	pN (1–3 pozitivní uzliny)
Grade 2	1–5 cm	pN0
	0–5 cm	pN (1–3 pozitivní uzliny)
Grade 3	0–3 cm	pN0

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

	RS 0–10 (16 %)	RS 11–25 (67 %)	RS 26–100 (17 %)
Postmenopauzální			
N+	Hormonální léčba		Chemoterapie
N0	Hormonální léčba		Chemoterapie
Premenopauzální			
N+	Chemoterapie (k diskuzi OFS + IA jako alternativa)		Chemoterapie
N0			
Nízké klinické riziko	Hormonální léčba	RS 21 CHT (ev. OFS+IA)	Chemoterapie
Vysoké klinické riziko	Hormonální léčba	RS 16 CHT (ev. OFS+IA)	Chemoterapie

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

Upraveno dle: Piccart M Genomic tests for selecting therapy in adjuvant treatment of ER+ Breast Cancer. St. Gallen 2021.

<https://www.oncoconferences.ch/webcasts-pw/#Session4>

Obr. 4: Indikace adjuvantní chemoterapie a hormonální terapie dle výsledku genomického testu Mammaprint

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

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

Upraveno dle: Piccart M Genomic tests for selecting therapy in adjuvant treatment of ER+ Breast Cancer. St. Gallen 2021.

<https://www.oncoconferences.ch/webcasts-pw/#Session4>

C – u triple negativních nádorů by měla být adjuvantní chemoterapie založena na antracyklinech a taxanech. U nádorů nízkého rizika lze zvážit podání pouze antracyklinového režimu (např. AC) nebo TC. U high risk pacientek léčených kombinací CHT + pembrolizumab v rámci neoadjuvantní terapie je indikováno pokračování pembrolizumabem v monoterapii po dobu 27 týdnů (9 cyklů à 3 týdny) bez ohledu na efekt neoadjuvantní terapie. V individuálních případech (toxická léčba) lze u pacientek s pCR adjuvantní terapii pembrolizumabem nepodat. U pacientek s germinální mutací BRCA1/2 je možné podat v rámci adjuvantní léčby v indikovaných případech olaparib (pacientky s reziduálním postižením po neoadjuvantní terapii nebo pacientky s $\geq$ pT2N0 nebo pN+ po primárním operačním výkonu a adjuvantní chemoterapii). Olaparib je podáván v dávce 300 mg 2× denně po dobu jednoho roku. Adjuvantní chemoterapii lze vynechat u nízké rizikových tumorů (sekretorický, adenoidně cystický karcinom). Doporučený léčebný postup u pacientek s TNBC je na **Obr. 1**.

D – v případě HER2 pozitivních tumorů by adjuvantní terapie měla být založena na kombinaci chemoterapie a anti-HER2 terapie. Anti-HER2 terapie je indikována a hrazena pouze u pacientek s prokázanou HER2 overexpresí nebo amplifikací na základě vyšetření akreditované laboratoře. Duální anti-HER2 terapie je hrazena u pacientek s uzlinovým postižením po primárním operačním výkonu. Alternativou k i. v. podání duální anti-HER2 terapie je podání kombinace podkožně. Pacientky s reziduálním postižením po neoadjuvantní terapii by měly být léčeny t-DM1 nebo v případě SR+ onemocnění lze zvážit sekvenci trastuzumab a následně neratinib. Standardní délka podávání anti-HER2 terapie je 1 rok, u pacientek s nižším rizikem relapsu, komorbiditami nebo s vyšším rizikem kardiotoxicity lze individuálně zkrátit podávání anti-HER2 terapie na 6 měsíců. Součástí anti-HER2 terapie je pravidelná monitorace kardiálních parametrů. U pacientek s expresí steroidních receptorů je indikována adjuvantní hormonální terapie – tamoxifen, u postmenopauzálních pacientek je preferován inhibitor aromatáz.

U pacientek s pozitivními hormonálními receptory, které jsou léčeny v adjuvanci t-DM1 by měla být adjuvantní hormonální léčba podávána konkomitantně. Adjuvantní RT lze indikovat buď konkomitantně s t-DM1, nebo sekvenčně – nejdříve adjuvantní RT, po skončení adjuvantní t-DM1.

Doporučený postup terapie u HER2 pozitivních pacientek je na **Obr. 2**.

Obecná doporučení pro adjuvantní chemoterapii

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

Nejčastější kombinace cytostatik jsou uvedeny v Tab. 5. Taxany v adjuvantní léčbě je možné podat v následujících kombinacích: AC-T (doxorubicin, cyklofosfamid 4×, paklitaxel 4× à 21 dní, lépe paklitaxel weekly 12×), v kombinaci AC-D (ADM, CFA 4×, následně docetaxel 4× vše à 21 dní), TAC (docetaxel, doxorubicin, cyklofosfamid 6×), 4× TC (docetaxel, cyklofosfamid), v režimu 4× FEC 100 – paklitaxel weekly 100 mg/m² 8× nebo v režimu – 3× FEC 100 a 3× docetaxel (PACS 01).

Tab. 5: Adjuvantní terapeutické režimy pro klinická stadia I-III B HER2 negativní

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
CMF				
cyklofosfamid	600	i.v.	1., 8.	à 4 týdny 6×
metotrexát	40	i.v.	1., 8.	
fluorouracil	600	i.v.	1., 8.	
AC (Fisher)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny 4×
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
FEC				
fluorouracil	500	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 6×
epirubicin	100	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
TC				
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 4×
CFA	600	i.v.	1.	
Dose dense AC/paklitaxel (Citron)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 2 týdny podat celkem 4 série à 2 týdny podat celkem 4 série
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
paklitaxel*	175	i.v.	1.	
filgrastim nebo pegfilgrastim	5 µ/kg 6 mg	s. c. s. c.	3.–10. 2.	
* Možná je varianta podání paklitaxelu weekly v dávce 80 mg/m ² 12×				
AC/paklitaxel weekly				
ADM	60	i.v.	1.	à 3 týdny, podat 4 série následně týdně 12×
CFA	600	i.v.	1.	
paklitaxel weekly	80	i.v.		
TAC (Nabholtz 2002)				
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 6×
doxorubicin	50	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
AC/docetaxel (Minckwitz)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 4×
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
docetaxel	100	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 4×
FEC/docetaxel (PACS 01)				
fluorouracil	500	i.v.	1.	à 3 týdny × 3 následně
epirubicin	100	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
docetaxel	100	i.v.	1.	à 3 týdny × 3

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
FEC/paklitaxel weekly				
fluorouracil	600	i.v.	1.	à 3 týdny × 4 weekly – 8×
epirubicin	90	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
paklitaxel	100	i.v.		
Olaparib				
olaparib	300	p.o	2× denně	po dobu 1 roku
Abemaciclib				
abemaciclib	150	p.o.	2× denně	po dobu 2 let s HT
Pembrolizumab				
pembrolizumab	200 mg total dose	i.v.	1.	à 3 týdny 9×

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/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu	
AC/paklitaxel + H					
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny podat 4 série, poté týdně 12×	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.		
paklitaxel	80	i.v. inf. 1 hod	1.		
Trastuzumab týdně nebo à 3 týdny v i. v. nebo s. c. formě.					
AC/paklitaxel + H					
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny podat 4 série, poté celkem 4×	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.		
paklitaxel	175	i.v. inf. 3 hod	1.		
Trastuzumab týdně nebo à 3 týdny v i. v. nebo s. c. formě.					
AC/docetaxel + H					
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny 4× následně à 3 týdny 4×	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.		
docetaxel	100	i.v. inf. 1 hod	1.		
Trastuzumab týdně nebo à 3 týdny v i. v. nebo s. c. formě.					
Docetaxel/Karboplatina+H					
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny celkem 6×	
karboplatina	AUC6	i.v.	1.		
Trastuzumab týdně nebo à 3 týdny v i. v. nebo s. c. formě.					
Paklitaxel+H					
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12×	

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/paklitaxel+ H + P				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny 4x
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
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.	à 3 týdny 4x
cyklofosfamid	600	i.v.	1	
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
<i>*Při dobré toleranci podat docetaxel v dalším cyklu v dávce 100 mg/m²</i>				
AC/Paklitaxel + fixní kombinace trastuzumab + pertuzumab (Phesgo)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny 4x
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
následně				
paklitaxel	80	i.v.	1	týdně 12x
trastuzumab				+
pertuzumab (Phesgo)				
první dávka	600/1200	s. c.	1.	
další dávky	600/600	s. c.	1.	à 3 týdny
AC/docetaxel + fixní kombinace trastuzumab + pertuzumab (Phesgo)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny 4x
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
následně				
docetaxel	75	i.v.	1	à 3 týdny 4x
trastuzumab				+
pertuzumab (Phesgo)				
první dávka	600/1200	s. c.	1.	
další dávky	600/600	s. c.	1.	à 3 týdny.
Neratinib				
Neratinib	240 mg	t.d.	p.o.	kontinuálně po dobu jednoho roku
T-DM1				
T-DM1	3,6 mg/kg	i.v.	1.	à 3 týdny

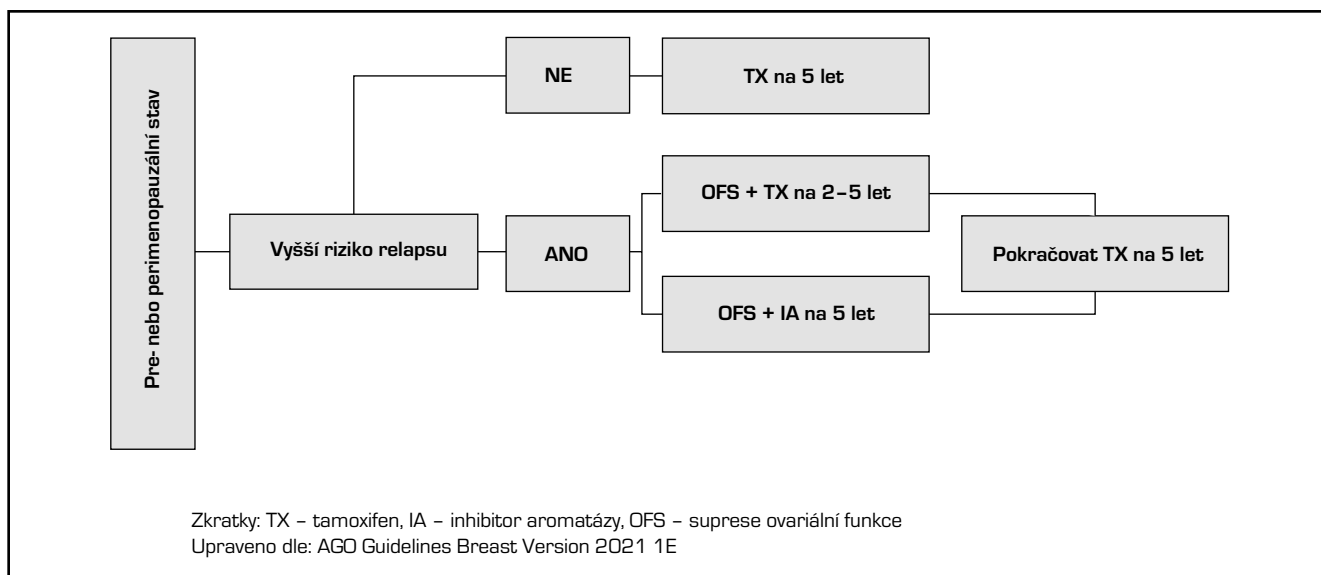
12.2.2.2 Adjuvantní hormonální terapie

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

Všechny pacientky s pozitivitou steroidních receptorů by měly být léčeny adjuvantní hormonoterapií. U pacientek s nízkým rizikem relapsu je standardem léčby tamoxifen v dávce 20 mg/den po dobu 5 let. V případě vyššího rizika relapsu je indikována ovariální suprese (OFS) v kombinaci s tamoxifemem (ve studii SOFT zlepšení DFS a OS) nebo inhibitorem aromatázy (absolutní rozdíl v 8 letech u nemocných s vysokým rizikem relapsu >15 % při srovnání s léčbou samotným tamoxifemem). Největší absolutní benefit z přidání OFS mají pacientky mladší 35 let a nemocné léčené adjuvantní chemoterapií. K identifikaci žen, které budou mít z eskalace léčby prospěch, je možné využít výpočet tzv. **kompozitního rizika** z tradičních prognostických znaků (tj. věk pacientky, velikost nádoru, grade, stav lymfatických uzlin, exprese ER, PR a Ki67) po zadání do kalkulátoru, odečet benefitu OFS resp kombinace OFS + inhibitor aromatázy proti samotnému tamoxifenu z grafu je možný zde: <https://rconnect.dfci.harvard.edu/CompositeRiskSTEPP/>.

Premenopauzální pacientky s vyšším rizikem relapsu by měly být léčeny tamoxifemem až 10 let (benefit v parametru OS u pacientek s uzlinovým postižením). U žen, které se staly během 5 let užívání tamoxifenu trvale postmenopauzálními, by měl být zvážěn switch na inhibitor aromatázy (benefit v OS). U pacientek léčených chemoterapií, u kterých dojde k obnově menstruace (během prvního roku až 2 let po CHT), by mělo být zváženo přidání OFS k hormonoterapii. U žen mladších 35 let, jejichž onemocnění nevyžaduje podání adjuvantní chemoterapie, je význam ovariální suprese nejasný, ale vzhledem k horší prognóze lumenálních karcinomů v této věkové skupině je doporučeno podání nejefektivnější hormonoterapie (hormonoterapie + OFS). Mladé ženy s karcinomem prsu ve stádiu I nebo II, které nemohou užívat tamoxifen (z důvodu kontraindikací nebo závažných nežádoucích účinků), mohou být léčeny samotným LH-RH agonistou, oophorektomií nebo kombinací inhibitor aromatázy + LH-RH agonista. Podání IA bez suprese ovariální funkce je u premenopauzálních žen kontraindikováno. U nemocných léčených OFS mají být monitorovány hladiny estradiolu, v případě nedostatečné suprese by měly být použity alternativní strategie (oophorektomie nebo samotný tamoxifen). Optimální délka OFS není známa, ačkoliv v recentních studiích byla standardem doba 5 let, obvyklá doba je 2-5 let. V případě, že je OFS indikována – měl by být použit goserelin 3,6 mg sc. 1× za 28 dní nebo je možno použít triptorelin v dávce 3 mg 1× za 28 dní (v této indikaci není hrazen). Je nutno mít na paměti, že u části pacientek LH-RH analogy nejsou účinné (ve studii SOFT mělo během prvního roku léčby 17 % pacientek trvale vyšší hodnoty estradiolu, než byl definovaný limit). Při terapii LH-RH analogy i při terapii s TX je vhodná pravidelná monitorace kostní denzity a krevního tlaku. Současné podávání inhibitorů CYP2D6 a tamoxifenu není vhodné. Indikace hormonoterapie uvádí přehledně **Tab. 2**, možná schémata hormonoterapie **Obr. 5**.

Obr. 5: Adjuvantní hormonální terapie premenopauzálních pacientek

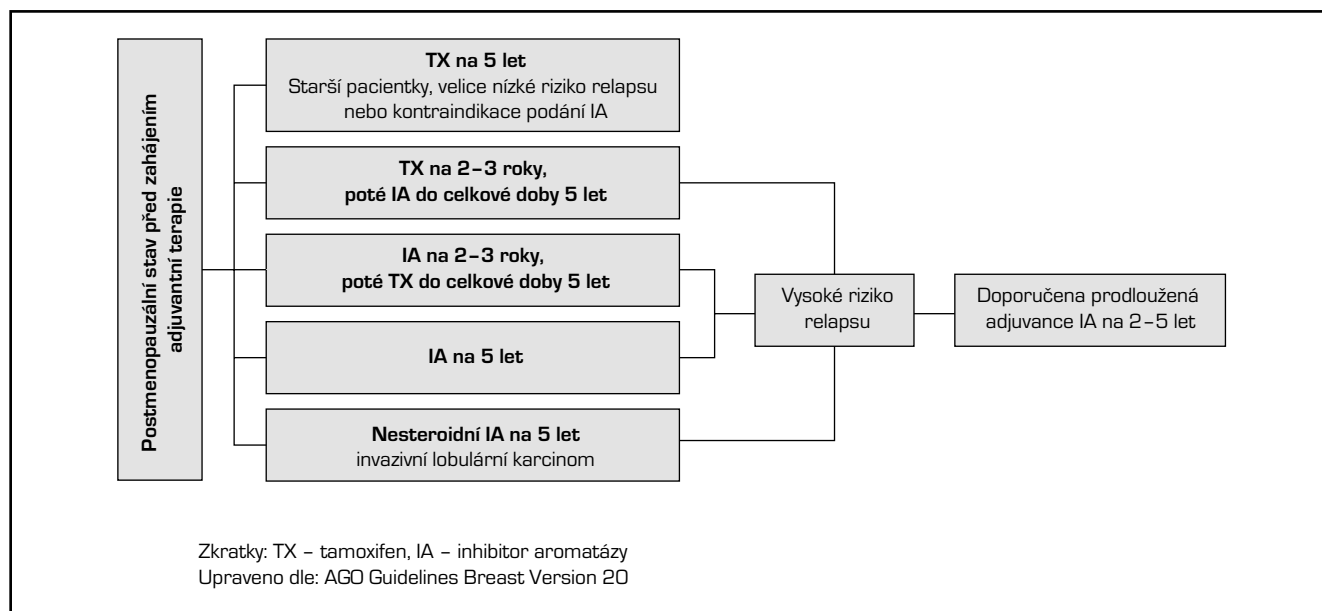


Postmenopauzální pacientky

Definice menopauzy dle NCCN 2022: předchozí bilaterální ovarektomie, věk ≥ 60 let, věk < 60 let a amenorea ≥ 12 měsíců za předpokladu, že není podávána chemoterapie, tamoxifen nebo ovariální supresivní léčba a hladiny estradiolu a FSH jsou postmenopauzální. U žen mladších 60 let, léčených tamoxifenem, pokud je estradiol a FSH v postmenopauzálním rozmezí. Inhibitory aromatázy (IA) ve srovnání s tamoxifenem přinášejí pacientkám asi 4% absolutní benefit v parametru DFS (pro upfront podání, switch po 2–3 letech léčby tamoxifenem a prodlouženou léčbu po 5 letech tamoxifenu), OS benefit je nesignifikantní (1–2 %). Podání IA déle než 5 let má význam pouze pro selektovanou skupinu nemocných s vyšším rizikem pozdního relapsu (velké tumory, pozitivní uzliny). Optimální trvání a režim HT není dosud znám. Léčbu doporučujeme podle individuálního rizika relapsu, komorbidit, profilu nežádoucích účinků a přání pacientky. Pacientky léčené tamoxifenem nemají současně užívat inhibitory enzymu CYP2D6. V případě léčby IA má být monitorována kostní denzita (DEXA), zajištěn dostatečný přívod vápníku a vitamínu D. V případě použití IA u pacientek, které byly před CHT premenopauzální, je doporučována pravidelná monitorace hladin estradiolu a FSH, hlavně u pacientek mladších 45 let. Indikace a možné režimy adjuvantní hormonoterapie uvádí v přehledu **Tab. 2** a **Obr. 6**.

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

Obr. 6: Adjuvantní hormonální terapie postmenopauzálních pacientek



12.3 Stadium IV – metastatické onemocnění

Obecná doporučení léčby metastatického onemocnění

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

Systémová terapie metastatického onemocnění je léčebným standardem, ale v indikovaných případech může být doplněna lokoregionální terapií (chirurgické metody, RT, RFA...).

V případě smíšené léčebné odpovědi je vhodné vzít v úvahu heterogenitu nádorového onemocnění a zvážit provedení rebiopsie (histologické vyšetření, individuálně provedení NGS).

U metastatického onemocnění je možné použít již dříve účinného léčebný režim (rechallenge).

Provedení NGS zvažovat v případě, že výsledek vyšetření může ovlivnit další léčebný postup. Vyšetření je indikováno multidisciplinárním týmem v KOC (Tumor board).

Oligometastatické onemocnění

U nemocných s de novo metastatickým onemocněním (stádium IV v době diagnózy) operace prsu nezlepšuje celkové přežití (OS). Oligometastatické onemocnění (1, maximálně 2 MTS léze) má být léčeno multimodálně s kurativním záměrem. V závěru léčby má být použita další, definitivní léčba v místě metastatického onemocnění (operace, radioterapie). Je doporučeno histologické ověření takové léze biopsií. V případě 3 a více metastatických ložisek má být onemocnění léčeno podle standardů pro pokročilé onemocnění, se zařazením lokální léčby dle symptomů.

12.3.1 Léky ovlivňující metabolismus kosti (BMA – bone modifying agents)

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

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

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

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

12.3.2 Terapie metastatického HR+/HER2 negativního karcinomu prsu:

Definice hormonální rezistence:

Primární hormonální rezistence: k progresi onemocnění dojde v prvních 2 letech podávání adjuvantní HT nebo do 6 měsíců podání první linie HT u metastatického onemocnění.

Sekundární (získaná) hormonální rezistence: k progresi onemocnění dojde po více jak 2 letech podávání adjuvantní HT nebo do 12 měsíců od ukončení adjuvantní HT nebo za více jak 6 měsíců od zahájení úvodní HT pro metastatický karcinom prsu.

Premenopauzální pacientky jsou léčeny stejně jako postmenopauzální pacientky. Je nutné provést ovariální supresi nebo ablaci. Možné metody ablace (suprese): chirurgická bilaterální adnexektomie, podání LH-RH analog, radiační kastrace.

Výběr úvodní linie u lumenálního MBC je závislý na typu a délce adjuvantní HT, DFI, rozsahu postižení, biologickému věku pacientky, PS, potřebě rychlé kontroly nemoci, preferencím pacientky, na sociálně-ekonomických a psychologických faktorech, na spolupráci pacientky.

První linie léčby:

Kombinace HT a inhibitoru CDK 4/6 je standardní léčebnou modalitou, která zlepšuje PFS a OS s velmi dobrou tolerancí – lze použít kombinaci IA + inhibitoru CDK 4/6, popř. fulvestrant + inhibitor CDK 4/6 – volba kombinace dle parametrů viz výše. Z Inhibitorů CDK 4/6 lze volit abemaciclib, palbociclib nebo ribociclib. Palbociclib nemá úhradu u nádorů primárně hormonálně rezistentních.

Lze také podat pouze hormonální terapii samotnou – inhibitor aromatázy, tamoxifen nebo fulvestrant (hrazen pouze u pacientek nepředléčených HT a bez viscerálních MTS) a to u skupiny pacientek se závažnými komorbiditami nebo při špatném PS, při non-compliance pacientky.

U pacientek s viscerální krizí je lékem volby paliativní chemoterapie.

Druhá linie léčby:

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

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

Léčebné možnosti jsou:

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

Třetí a další linie léčby:

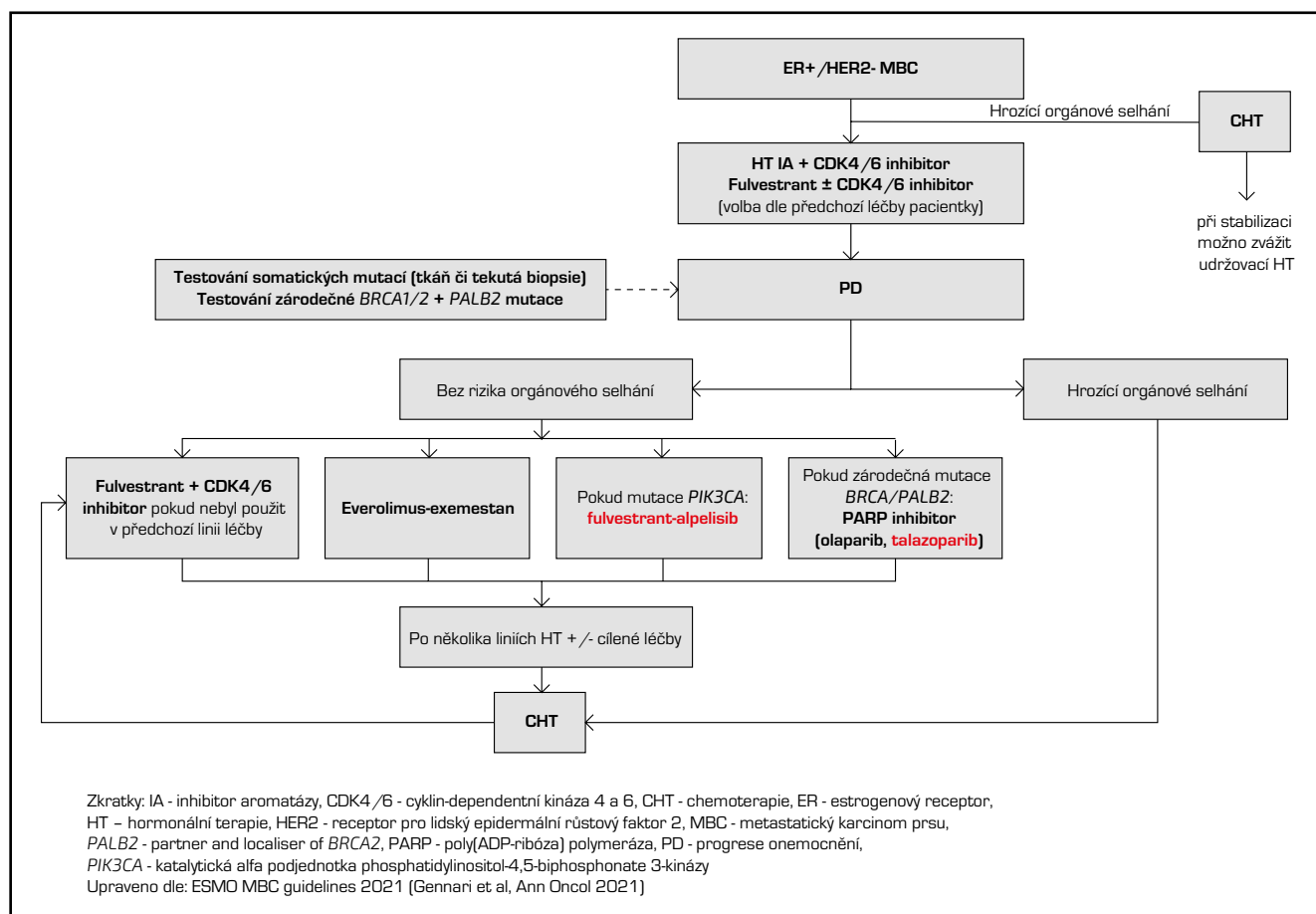
U patientek s hormonálně sensitivním onemocněním je vhodné pokračovat v HT lékem, který doposud nebyl použit.

U nádorů hormonálně rezistentních je preferována chemoterapie – v monoterapii, preference kombinované CHT pouze při výrazných klinických symptomech a hrozícím orgánovém selhání. Z cytostatik lze volit antracyklin, taxan, capecitabin, eribulin, vinorelbin, gemcitabin – sekvence jednotlivých cytostatik dle NÚL, předlčení, PS, compliance, preference pacientky. U patientek s již limitovanými léčebnými možnostmi lze provést NGS vyšetření, ideálně z aktuálně provedené biopsie. Cílem je detekovat genovou alteraci, kterou lze léčebně ovlivnit. Terapii lze podat na základě doporučení MTB (molekulární tumor boardu), úhradu je nutno následně řešit přes paragraf 16.

U patientek s HR+/HER2 low předlčených minimálně jedním režimem CHT pro metastatické onemocnění, nebo u kterých došlo k recidivě onemocnění během adjuvanční chemoterapie nebo do 6 měsíců od jejího ukončení je možná léčba s trastuzumabem-deruxtekanem. V této indikaci nemá úhradu. HER2 low je definováno jako HER2 IHC 1+ nebo 2+, FISH negativní.

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

Obr. 7: Léčebná strategie HR+/HER2-metastatického karcinomu prsu



12.3.3 Terapie metastatického HER2 pozitivního karcinomu prsu (dle ESMO doporučení)

Všechny pacientky s HER2 pozitivním metastatickým karcinomem prsu by měly být léčeny anti-HER2 léčbou. Výjimkou jsou pouze ty pacientky, u kterých je anti-HER2 léčba kontraindikována. Po selhání první linie anti-HER2 léčby by měla být pacientce nabídnuty další linie anti-HER2 léčby. U pacientek s diseminovaným HER2 pozitivním karcinomem prsu, které dosáhly CR, není jednoznačně stanovena optimální délka trvání anti-HER2 léčby po dosažení CR. Léčba je dlouhodobá, s přihlédnutím k benefitu a možným komplikacím.

První linie léčby

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

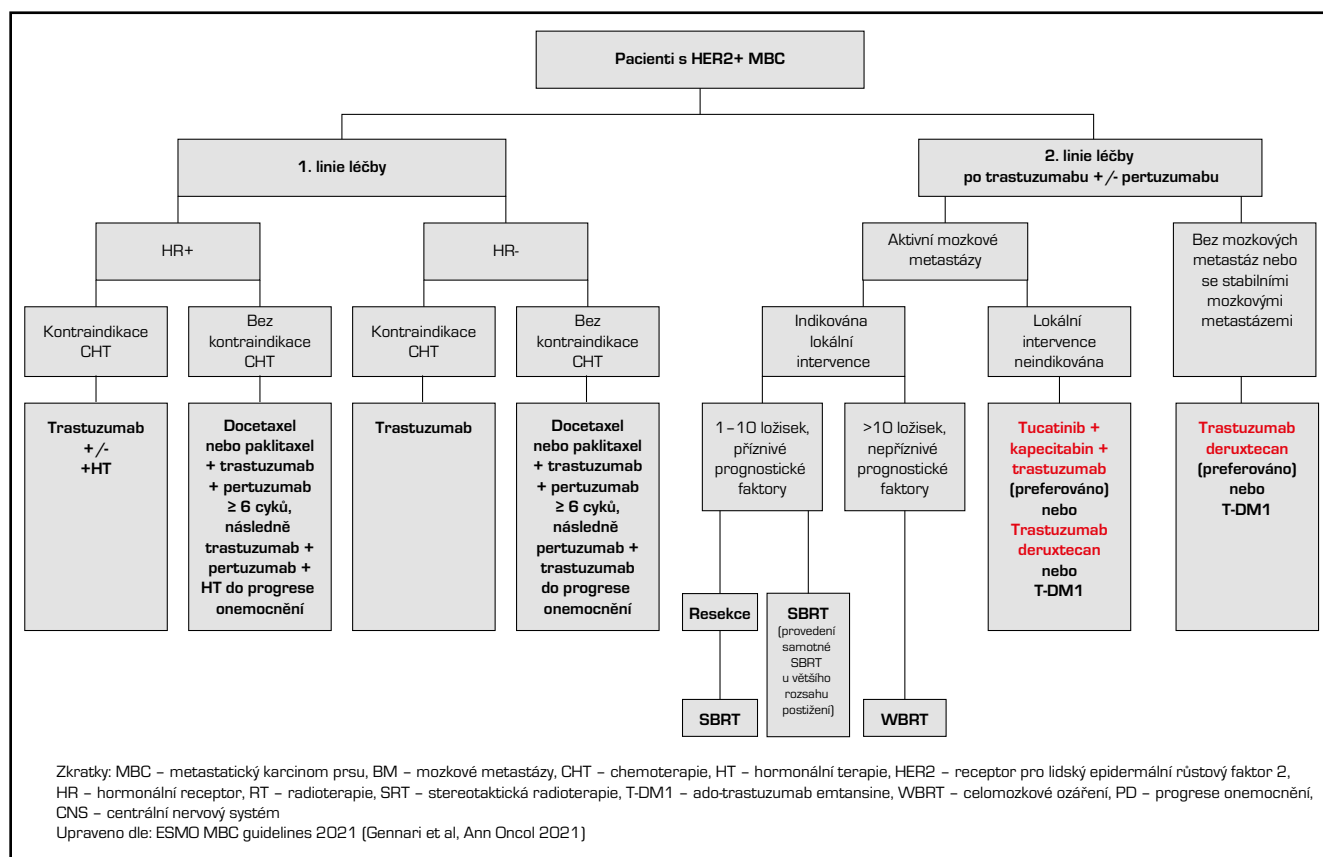
Druhá linie léčby

Trastuzumab emtansin (T-DM1) byl dosud zlatým standardem ve druhé linii léčby. Aktuálně je hrazena terapie T-DM1 pouze u pacientek předléčených trastuzumabem. Pokud pacientka progreduje během adjuvantní léčby s trastuzumabem, součástí které je i taxan nebo do 6 měsíců po ukončení adjuvantní léčby trastuzumabem, může ji být nabídnuta léčba T-DM1 v I. linii, ne však kombinace s pertuzumabem. Nově prezentované výsledky klinické studie DESTINY-Breast 03 potvrdily lepší léčebné výsledky trastuzumab deruxtecanu v druhé linii léčby ve srovnání s t-DM1 (delší PFS a OS) (není úhrada v ČR). Tucatinib, HER2-selektivní TKI v kombinaci s kapecitabinem a trastuzumabem prokázal v klinické studii fáze II HER2CLIMB účinnost u pacientek s mozkovými metastázami. Zlepšení výsledků PFS a OS opravňují jeho použití v druhé linii léčby u vybrané skupiny pacientek (není úhrada v ČR).

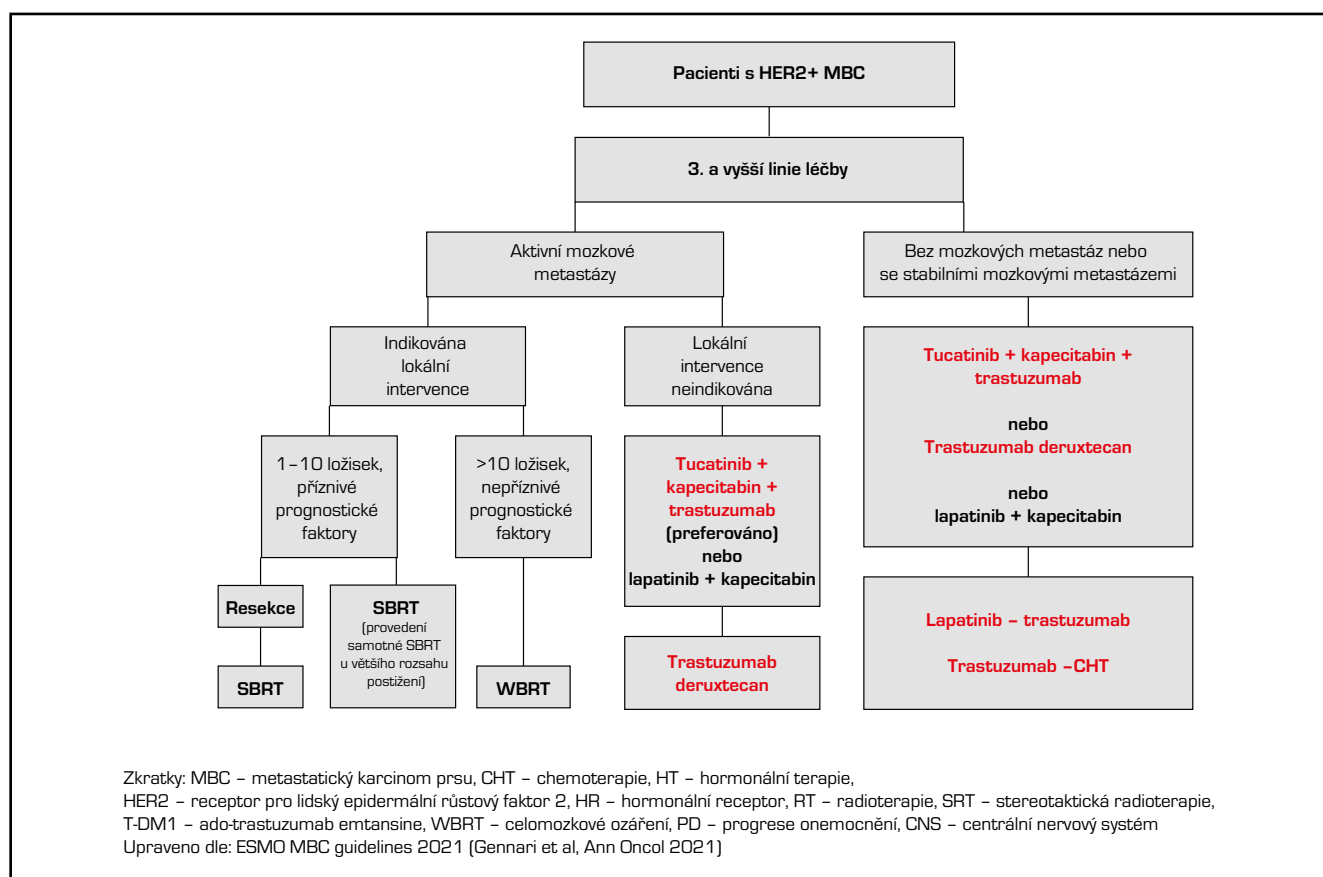
Třetí linie léčby

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

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



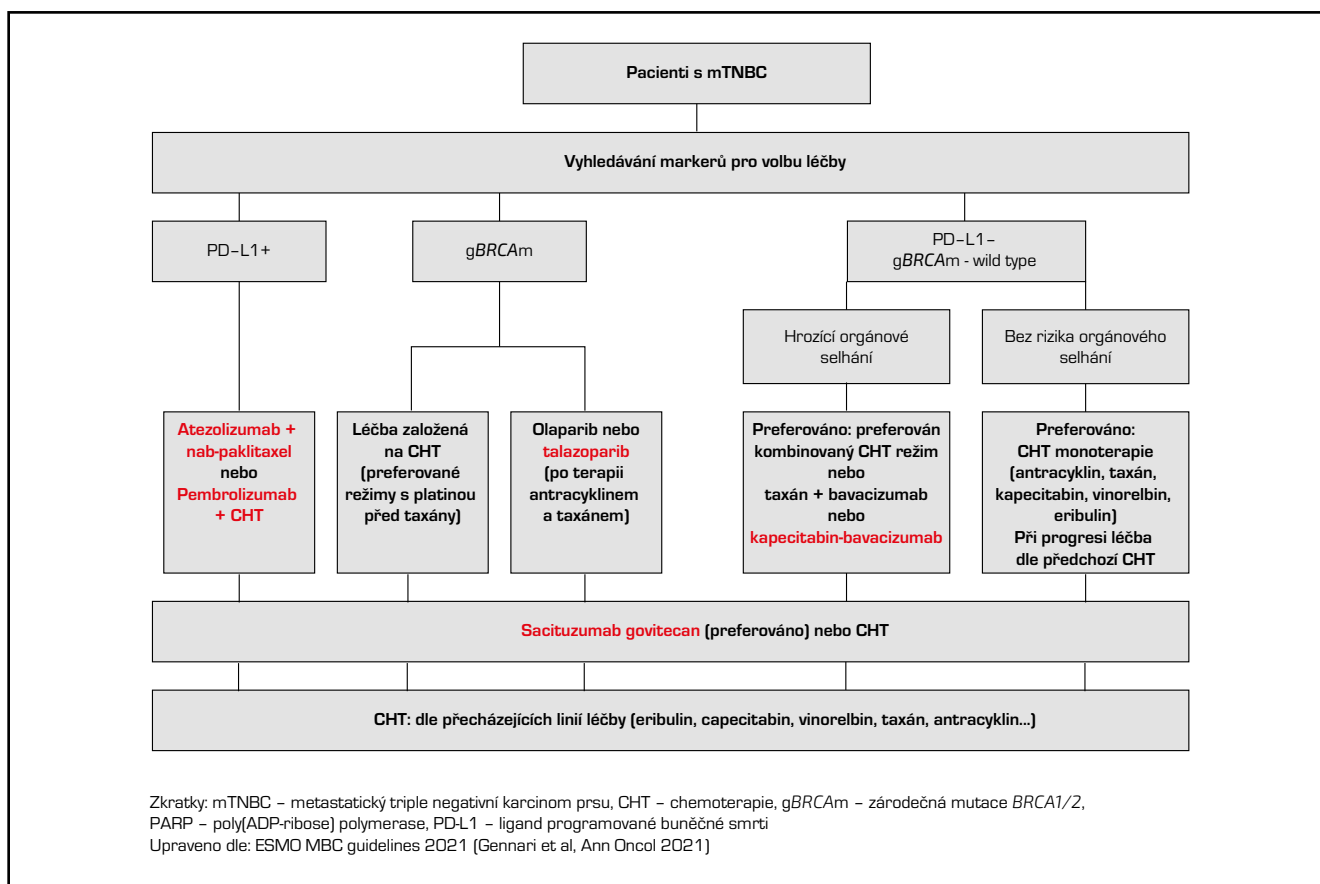
Obr. 9: Léčebná strategie HER2+ metastatického karcinomu prsu, třetí a vyšší léčebná linie



12.3.4 Terapie metastatického triple negativního karcinomu prsu

Terapie metastatického triple negativního karcinomu je dlouhodobě založena na chemoterapii, nově je však vhodné zvažovat optimální léčebnou strategii na základě výsledku vyšetření prediktivních markerů. U pacientek s pozitivitou PD-L1 lze zvážit podání kombinace imunoterapie (atezolizumab nebo pembrolizumab) a chemoterapie, přičemž musí být splněna indikační kritéria pro pozitivitu PD-L1 (pro atezolizumab ≥ 1 % dle Ventana SP142, nebo CPS ≥ 10 pro pembrolizumab). Kombinací chemoterapie a imunoterapie bylo v rámci I. linie léčby dosaženo signifikantní prodloužení OS. Pacientky se zárodečnou mutací BRCA1 nebo BRCA2 jsou vhodné k léčbě PARP inhibitory za podmínky, že byly léčeny chemoterapií s antracykliny a taxany v rámci neoadjuvantní nebo adjuvantní terapie, pokud tato terapie není kontraindikována a nebyly léčeny chemoterapií pro metastatické onemocnění. Pokud je u této skupiny volena chemoterapie, je vhodné zvážit podání platinového derivátu. U pacientek PD-L1 negativních s absencí zárodečné mutace BRCA1 nebo BRCA2 je léčba založena na chemoterapii. U pacientek v dobrém klinickém stavu, s rychle progredujícím onemocněním a hrozícím orgánovým selháním lze volit kombinovaný chemoterapeutický režim s cílem dosažení co nejrychlejší léčebné odpovědi. U ostatních pacientek je vhodná léčba monoterapií. Konkrétní chemoterapeutický režim je volen dle klinického stavu pacientky, předchozí léčby a její efektivity. Při progresi onemocnění je preferováno podání sacituzumabu govitecanu v rámci II. linie léčby. Při progresi onemocnění po II. linii léčby lze při dobrém klinickém stavu pacientky a léčebné odpovědi na předcházející linii pokračovat další linií paliativní chemoterapie. Obecné doporučení pro léčbu metastatického triple negativního karcinomu prsu je zobrazeno na **Obr. 10**. Přehled režimů, které lze použít v rámci léčby metastatického karcinomu prsu, je uveden v **Tab. 6**.

Obr. 10: Léčebná strategie metastatického triple negativního karcinomu



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

Pozn. Trastuzumab lze podávat v s.c. nebo i.v. formě. Při s.c. podání je fixní dávka 600 mg à 3 týdny, při i.v. podání je saturační dávka 8 mg/m² a následně 6 mg/m² (à 3 týdny) nebo 4 mg/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
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>				
docetaxel + fixní kombinace trastuzumab + pertuzumab (Phesgo)				
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny
trastuzumab + pertuzumab (Phesgo)				
první dávka	600/1200	s. c.	1.	
další dávky	600/600	s. c.	1.	à 3 týdny
pertuzumab/trastuzumab/paklitaxel				
trastuzumab		i.v. nebo s.c.	1.	
pertuzumab	první dávka			
	840 mg	i.v. infuze 60 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
trastuzumab deruxtecan (Enhertu)				
trastuzumab deruxtecan	5,4 mg/kg	i.v.		à 3 týdny
tucatinib (Tukysa) + trastuzumab + kapecitabin				
tucatinib	300 mg	2× denně p.o.		kontinuálně
trastuzumab ve standardním dávkování		iv. nebo s.c.		à 3 týdny
kapecitabin	1000 mg/m ²	2× denně p.o.	1.–14.	à 3 týdny
Režimy pro HER2 negativní onemocnění – monoterapie:				
	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
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 6–8×, 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 2denních dávkách	1.–14.	à 3 týdny

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Eribulin monoterapie				
eribulin	1,23	i.v. bolus (2–5 min.)	1., 8.	à 3 týdny
Abraxan				
paklitaxel vázaný na albumin	260	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
CBDCA monoterapie				
CBDCA	AUC 4–6	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
<i>Preference u pacientek s TNBC</i>				
DDP monoterapie				
cisplatina	50–75	i. v. infuze	1.	à 3 týdny
<i>Preference u pacientek s TNBC</i>				
nepegylovany liposomální doxorubicin				
doxorubicin (Myocet)	60–75	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
AT (docetaxel)				
doxorubicin	50	i.v.	1.	à 3 týdny
docetaxel	75	i.v. hodinová infuze	1.	
<i>Jako první podat doxorubicin, premedikace: setrony, kortikoidy jako u docetaxelu.</i>				
AT (paklitaxel)				
doxorubicin	50	i.v.	1.	à 3 týdny
paklitaxel	125–200	i.v. 3 hodinová infuze	1.	
<i>Premedikace: dexametazon 20 mg i.v., ranitidin 50 mg i.v., prothazin 50 mg i. m., 30 minut před podáním paklitaxelu, setrony.</i>				
NVLB/docetaxel				
vinorelbin	20	i.v. krátká infuze	1., 15.	à 3 týdny
docetaxel	60	i.v. hodinová infuze	1.	
<i>Premedikace: jako u docetaxelu, event. den 15 vinorelbine 60 mg/m² p.o.</i>				
NVLB/epirubicin				
vinorelbin	25	i.v. krátká infuze	1., 8.	à 3 týdny
epirubicin	90	i.v.	1.	
<i>Event. vinorelbin 60 mg/m² p.o.</i>				
NVLB/ADM				
vinorelbin	25	i.v. krátká infuze	1., 8.	à 3 týdny
doxorubicin	50	i.v.	1.	
GT/paklitaxel				
gemcitabin	1250	i.v. infuze	1., 8.	à 3 týdny
paklitaxel	175	i.v. infuze 3 hod.	1.	
XENA				
kapecitabin	2000	p.o. ve 2denních dávkách	1.–14.	à 3 týdny
vinorelbin	60	p.o.	1., 8.	
XENA				
kapecitabin	2000	p.o. ve 2denních dávkách	1.–14.	à 3 týdny
vinorelbin	60	p.o.	týdně	
kapecitabin/docetaxel				
kapecitabin	2000–2500	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	à 3 týdny
docetaxel	60–75	i.v. infuze	1.	

	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/vinorelbin				
gemcitabin	1000	i.v. infuze	1., 8.	
vinorelbin	25	i.v. infuze	1., 8.	à 3 týdny
NPLD/CFA				
nepeglylovaný 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
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 předlženy kapecitabinem ve standardním dávkování.</i>				

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
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>				
Alpelisib + fulvestrant (pouze PI3CA mutace)				
Alpelisib	300 mg	p.o.	1× denně kontinuálně	
Fulvestrant	500 mg	i.m.	1	à 28 dnů (první cyklus D1, 15)
Olaparib				
Olaparib	300 mg	p.o.	2× denně kontinuálně	
Talazoparib				
Talazoparib	1 mg	p.o.	1× denně kontinuálně	
Atezolizumab/nab-paklitaxel				
Atezolizumab	840 mg	i.v.	1., 15.	à 4 týdnů
Nab-paklitaxel	100	i.v.	1., 8., 15.	à 4 týdny
Sacituzumab govitecan (Trodelvy)				
Sacituzumab govitecan	10 mg/kg	i.v.	1., 8.	à 21 dnů
Pembrolizumab + CHT				
pembrolizumab	200 mg t.d.	i.v.	1.	à 21 dnů
nab-paklitaxel	100	i.v.	1., 8., 15	à 28 dnů <i>nebo</i>
paklitaxel	90	i.v.	1., 8., 15	à 28 dnů <i>nebo</i>
gemcitabin	1000	i.v.	1., 8.	à 21 dnů <i>plus</i>
karboplatina	AUC2	i.v.	1., 8.	à 21 dnů

12.4. Terapie karcinomu prsu u mužů

Terapie je analogií léčby karcinomu prsu u žen. Každý pacient by měl být indikován ke genetickému testování.

Časný karcinom prsu u mužů

U časného karcinomu prsu je terapie stejně jako u žen indikována na základě fenotypu nádoru. Adjuvantní CHT je indikována stejně jako u ženského karcinomu prsu. Adjuvantní HER2 blokáda je indikována stejně jako u ženského karcinomu prsu. V adjuvantní HT je preferován Tamoxifen. Délka standardně na 5 let. U pacientů, kteří dobře HT tolerují a mají vysoké riziko relapsu onemocnění lze pokračovat v podávání TX do celkové doby 10 let. Možno je zvolit i inhibitor aromatáz,

ale ten by měl být vždy podáván současně s LH-RH analogy. U mužů by neměly být podávány bisfosfonáty v adjuvantní indikaci redukce relapsu onemocnění.

Metastatický karcinom prsu u mužů

U HR+/HER2 – nádorů je indikována HT +- s podáním inhibitoru CDK4/6. Lze podat palbociklib a ribociklib, pro tyto preparáty jsou k dispozici data, ale není úhrada. Dále je možno podat Tamoxifen, fulvestrant a inhibitor aromatáz s LH-RH analogy v sekvencích stejně jako u ženského karcinomu prsu. Cílená terapie podle HR, HER2 statutu, PDL-1 statutu, mutace v PIK3CA a mutace v BRCA1/2 by měla mít stejné indikace a kombinace stejně jako je tomu u ženského karcinomu prsu: Potřeba je vždy ale kontrola, zda je úhrada i pro muže s nádorem prsu, většinou tomu tak není.

12.5 Doporučení pro follow-up patientek po léčbě pro karcinom prsu stádia I-III

Klinické vyšetření jednou za 3–4 měsíce během prvních 2 let (každých 6 měsíců u patientek s nízkým rizikem relapsu nebo DCIS), každých 6–8 měsíců 3.–5. rok (interval dle rizika relapsu). Bilaterální MG jednou za rok, s doplněním UZ nebo MRI dle potřeby. Provedení UZ zvážit hlavně u patientek s lobulárním karcinomem prsu. U asymptomatických patientek nejsou další vyšetření (biochemie, nádorové markery, RTG plic, UZ jater, CT, PET/CT) doporučena. Pravidelné vyšetření kostní denzity u patientek léčených IA nebo OFS. Vhodné patientky nabádat ke zdravému životnímu stylu (pravidelné cvičení, kontrola váhy). HRT by u patientek po terapii pro karcinom prsu neměla být indikována.

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 MA, 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, Carmichael J, Jones AI, et al.:Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy of metastatic breast cancer: United Kingdom Cancer research Institute. *J Clin Oncol.* 23: 8322-8330, 2005.
 29. Von Minckwitz G, Zielinski C, et al. Capecitabine vs. capecitabine plus trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBD 26/BIG 3-05). *J Clin Oncol.* 26 (May 20 suppl): Abstract 1025, 2008.
 30. Seidman AD: Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. *Oncology* 15 (Suppl 3): 11-14, 2001.
 31. Bear HD, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 21: 4165-4174, 2003.
 32. Dieras V et al. Randomized parallel 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, Petruzelka L, et al. CONFIRM: a phase III, randomized, parallel-group trial comparing fulvestrant 250 mg vs fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. Program and abstracts of the 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 9-13, 2009; San Antonio, Texas. Abstract 25.
 39. Mauriac L, Piplej JE, Quaresma Albano J et al. Fulvestrant (Faslodex) versus anastrozol for the second-line treatment of advanced breast cancer in subgroups of postmenopausal women with visceral and non-visceral metastases combined 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, Roliski 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* 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 JL, 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.
71. ANDRÉ, Fabrice, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2019, 380.20: 1929-1940.
72. VAN RAMSHORST, Mette S., et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2018, 19.12: 1630-1640.
73. TAN, Antoinette R., et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeRiCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 2020.
74. SCHMID, Peter, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2020, 382.9: 810-821.
75. TUTT, Andrew NJ, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1-or BRCA2-mutated breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2021, 384.25: 2394-2405.
76. JOHNSTON, Stephen RD, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *Journal of Clinical Oncology*, 2020, 38.34: 3987.