

12. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PRSU (C50)

12.1. Obecná doporučení před zahájením systémové terapie

Neoadjuvantní a adjuvantní terapie

Před zahájením jakékoliv léčby včetně operačního výkonu je nutné u pacientek s karcinomem prsu I. – III. klinického stádia konzultovat léčebný postup v rámci multidisciplinárního týmu (MDT), jehož součástí je obligatorně chirurg, klinický onkolog a radiodiagnostik, fakultativně pak patolog a radioterapeut. Pokud je indikována neoadjuvantní terapie, tak je další postup po jejím ukončení opět indikován cestou MDT.

Rozhodnutí o konkrétním léčebném postupu je založeno na podtypu karcinomu prsu, rozsahu onemocnění, předpokládané citlivosti k léčbě, benefitu terapie, možných rizicích a nežádoucích účincích spojených s léčbou, celkovém stavu pacienta, komorbiditách a preferencích pacienta. Stanovení přesného rozsahu onemocnění v prsu a axile a vyloučení/potvrzení vzdáleného postižení je klíčové k volbě optimálního léčebného postupu. MG vyšetření je základní metodou ke zhodnocení rozsahu onemocnění v prsu, UZ vyšetření je metodou doplňkovou a je důležité ke zhodnocení stavu spádových lymfatických uzlin. MRI vyšetření prsů je indikováno individuálně, nejčastěji v případě nejasného nálezu na MG/UZ vyšetření nebo upřesnění rozsahu postižení v prsu; v případě lobulárního karcinomu a optimálně u pacientek před zahájením neoadjuvantní terapie (NAT), zvláště u kterých je plánováno provedení prs zachovného výkonu. V případě NAT terapie a plánovaném prs zachovném výkonu je doporučeno označení ložiska v prsu, v případě podezření na uzlinové postižení je doporučeno provedení histologické verifikace s označením biopsované uzliny. V rámci stagingových vyšetření je obligatorně prováděno u klinického st. I RTG vyšetření hrudníku a UZ vyšetření jater, scintigrafie skeletu obligatorně prováděna není. U pacientek od klinického stádia IIB, zvláště u pacientek s agresivními podtypy onemocnění (HER2+ a TNBC) je vhodné zvážit v rámci stagingu onemocnění provedení CT trupu +/- scintigrafie skeletu nebo provedení celotělového FDG PET/CT. U pacientek s lokálně pokročilými hormonálně dependentními nádory, zvláště u pacientek s lobulárními a low grade karcinomy, lze v rámci stagingu zvážit provedení FES PET/CT vyšetření, pokud je k dispozici. Provedení vyšetření je indikováno cestou MDT.

Obecná léčebná doporučení jsou uvedena v **Tab. 1**.

Neoadjuvantní terapie (NAT) je preferována u pacientek s triple negativním karcinomem prsu (cT1c a vyšší) a u pacientek s HER2 pozitivním karcinomem prsu (cT2 a vyšší, cT1c individuálně). U pacientek s luminálním HER2 negativním karcinomem je NAT volena individuálně (rozsah postižení v prsu a axile, operabilita onemocnění, předpokládaný benefit – léčebnou odpověď lze očekávat spíše u pacientek s nádory vyššího gradu, nižší expresí steroidních receptorů a vysokou proliferací dle indexu Ki-67). Luminální HER2 negativní karcinom je podtyp s nejmenší léčebnou odpovědí na NAT, četnost patologických kompletních remisí (pCR) se pohybuje do 15 %. Nutné pamatovat na riziko nadléčení pacientky v rámci NAT. Ke stanovení benefitu NAT a prognózy u pacientek s luminálními HER negativními karcinomy je možné využít multigenových testů (podrobně kapitola 12.2 Neoadjuvantní terapie).

Adjuvantní terapie by měla být zahájena do 3–6 týdnů od provedení operačního výkonu, u triple negativního karcinomu prsu (TNBC) do 4 týdnů. Hormonální léčba (HT) by měla být použita u všech pacientek s expresí hormonálních receptorů (HR), podrobně viz doporučení dále v textu.

Indikace podání adjuvantní chemoterapie (CHT) u luminálních B HER2 negativních karcinomů je individuální, vychází z rozsahu onemocnění, jeho biologického chování, rizika relapsu a menopauzálním stavu pacientky. V indikovaných případech lze použít multigenové testy k upřesnění prognózy onemocnění a predikci benefitu systémové terapie.

Adjuvantní HT je součástí léčby všech pacientek s luminálním HER2 negativním karcinomem, pokud není jednoznačný důvod k jejímu vynechání. U pacientek ER-/PR+ není adjuvantní HT indikována. Tento stav je vhodné ověřit druhým čtením histologického vyšetření. U vysoce rizikových pacientek je podávána kombinace HT a abemaciklibu (MonarchE) nebo ribociklibu (NATALEE), u vysoce rizikových pacientek s germinální *BRCA1/2* a *PALB2* mutací je indikována léčba olaparibem (OlympiA). Premenopauzální pacientky, u kterých jsou podávána LHRH analogy, jsou léčeny jako postmenopauzální.

Pacientky s HER2 pozitivním karcinomem po primárním operačním výkonu (I. klinické stádium) by měly být adjuvantně léčeny kombinací CHT a anti-HER2 terapie. Pacientky vyšších klinických stádií jsou ve většině případů léčeny NAT.

Pacientky s TNBC by měly být ve většině případů po primárním operačním výkonu (pT1a, pT1b) léčeny CHT. U pacientek s větším rozsahem onemocnění ($\geq$ cT1c a vyšší, N+) je preferována NAT; CHT (cT1c) nebo kombinace CHT + imunoterapie (cT2 a vyšší). Pacientky s expresí ER < 10% (tzv. ER-low karcinomy) tvoří značně heterogenní populaci, avšak i u těchto pacientek je adjuvantní HT doporučena. U pacientek s expresí ER < 5 % klinického stádia II. je vhodné podání NAT (CHT + pembrolizumab). Konkrétní léčebný postup vychází vždy z doporučení MDT. U vysoce rizikových pacientek s TNBC, které jsou nosičkami germinální mutace *BRCA1/2* nebo *PALB2* je indikována léčba olaparibem (úhrada je stanovena pouze v případě *BRCA1/2* mutace).

Na přítomnost germinálních mutací, 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. 1** a na **Obr. 1** a **Obr. 2**.

Gravidní pacientky

Léčba gravidních pacientek a pacientek v laktaci je značně specifická, náleží do onkologických center se zkušeností s touto problematikou. Léčebný postup musí být u těchto pacientek indikován v rámci MDT. Na základě výsledků klinické studie POSITIVE lze u pacientek s časným HR pozitivním karcinomem prsu akceptovat přerušení adjuvantní HT (nejdříve po 18 měsících užívání HT) s cílem těhotenství a po porodu pokračovat v plánované adjuvantní HT. Gravidita po léčbě pro karcinom prsu nezhoršuje prognózu pacientek ve smyslu vyššího rizika relapsu onemocnění nebo zhoršení celkového přežití.

Prezervace ovariální funkce

Onkologická léčba může mít negativní dopad na fertilitu, s pacientkou by před léčbou měla být tato problematika diskutována. Pacientkám zvažujícím těhotenství po dokončení onkologické léčby lze nabídnout prezervaci ovariální funkce pomocí kryoprezervace embryí nebo oocytů ve spolupráci s IVF centrem, popř. je další možností podání LH-RH analog v průběhu systémové CHT nebo imunoterapie (podle studie POEMS – goserelin 3,6 mg s. c. týden před zahájením CHT, po celou dobu podávání CHT a 2 týdny po ukončení CHT).

Geriatrické pacientky

Léčba této skupiny pacientek se řídí stejnými pravidly jako terapie pacientek mladších. Vhodné je zvažovat i v adjuvanci úvodní redukci dávek CHT s ohledem na sníženou hepatální a renální clearance a dle tolerance v následujících cyklech dávky CHT při dobré toleranci navýšit. Preferovány jsou v adjuvanci kombinační režimy. Při indikaci rozsahu adjuvantní terapie je vhodné zvážit očekávanou délku života s ohledem na interkurence pacientů. Lze využít např. Charlson comorbidity index (CCI). <https://www.mdcalc.com/calc/3917/charlson-comorbidity-index-cci>

Muži

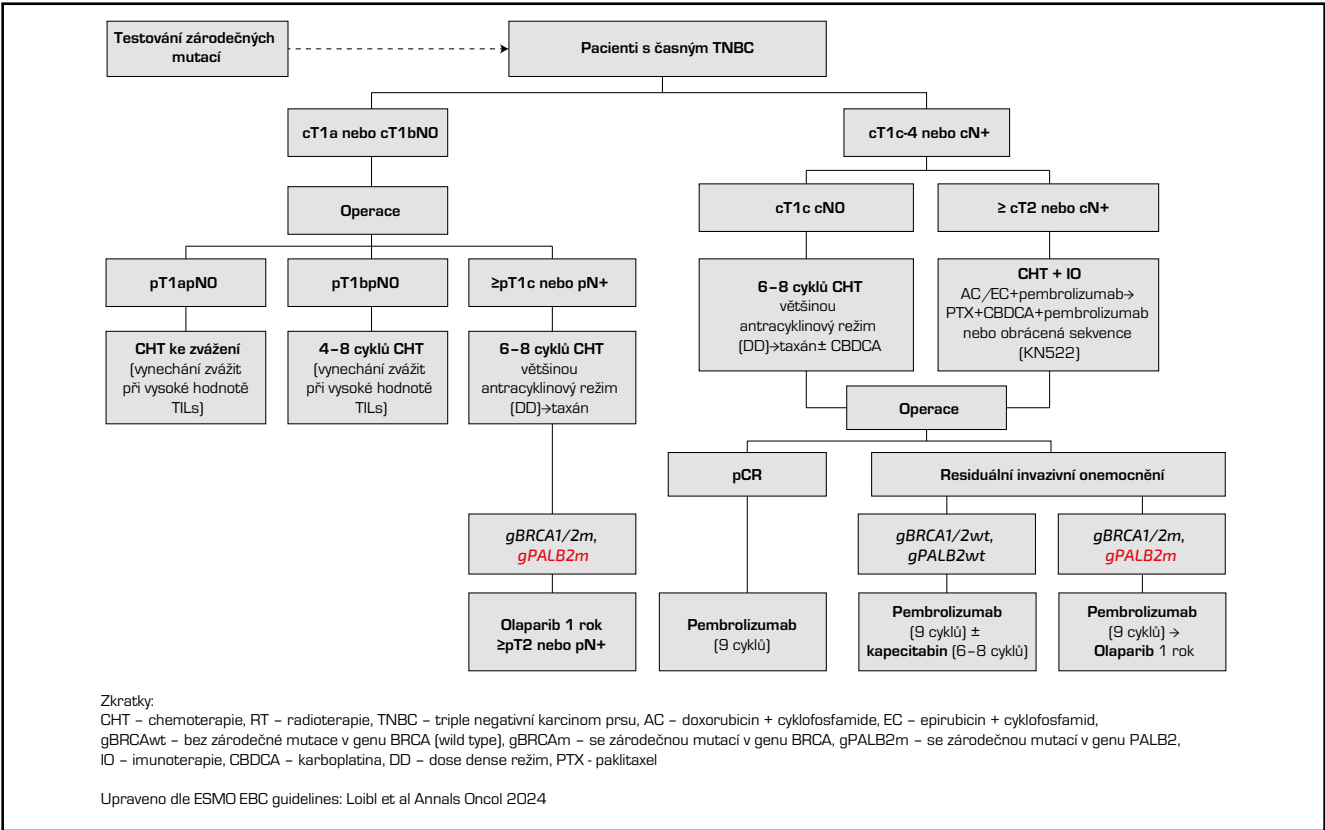
Muži, u kterých byl diagnostikován karcinom prsu, by měli být léčeni dle léčebných doporučení pro karcinom prsu u žen.

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

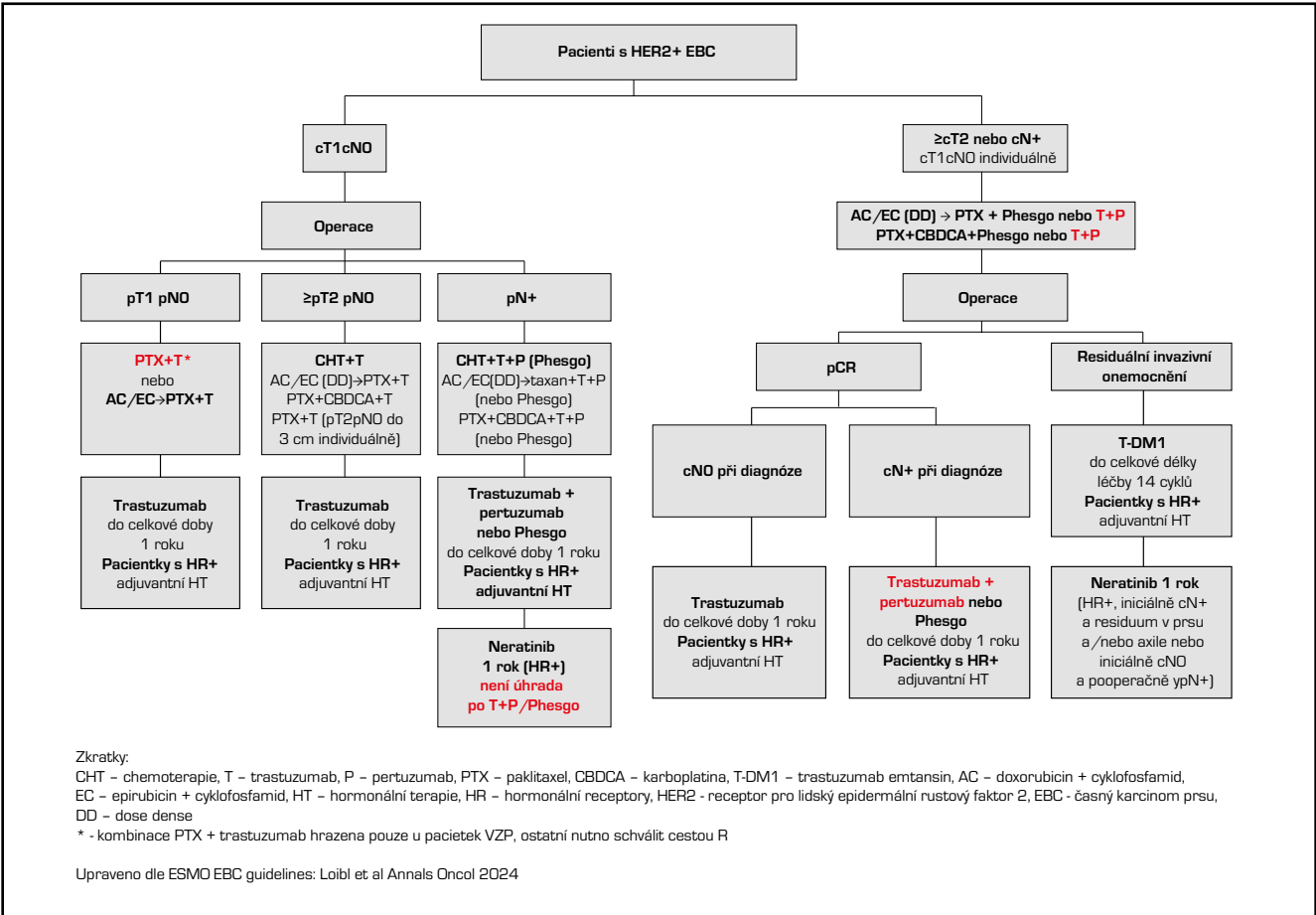
Podtyp karcinomu prsu	Léčebná doporučení	Komentář
Luminální A	Ve většině případů pouze adjuvantní HT +/- CDK4/6i	CHT zvážit pouze v případě velkého rozsahu postižení ($\geq$ 4 pozitivní LU, T3 a větší rozsah postižení prsu)
Luminální B HER2 negativní	Ve většině případů CHT následovaná HT +/- CDK4/6i, PARPi	Zvážit provedení multigenového testování v indikovaných případech PARPi v případě <i>BRCA1/2</i> nebo <i>PALB2</i> mutace
Luminální B HER2 pozitivní	CHT + anti-HER2 terapie HT	V případě kontraindikace CHT lze zvážit HT + anti-HER2 terapii, ale pro tento postup není dostatek dat
Neluminální HER2 pozitivní	CHT + anti-HER2 terapie	
Triple negativní	CHT, CHT + IT, PARPi	CHT + IT – high risk TNBC PARPi – <i>BRCA1/2</i> nebo <i>PALB2</i> mutace

Zkratky: HER2 – human epidermal growth factor receptor 2, CHT – chemoterapie, HT – hormonální terapie, LU – lymfatická uzlina, IT – imunoterapie, PARPi – inhibitor poly(ADP-ribóza)polymerázy, CDK4/6i – inhibitory cyklin dependentní kinázy 4 a 6

Obr. 1: Terapie časného triple negativního karcinomu prsu



Obr. 2: Terapie časného HER2 pozitivního karcinomu prsu

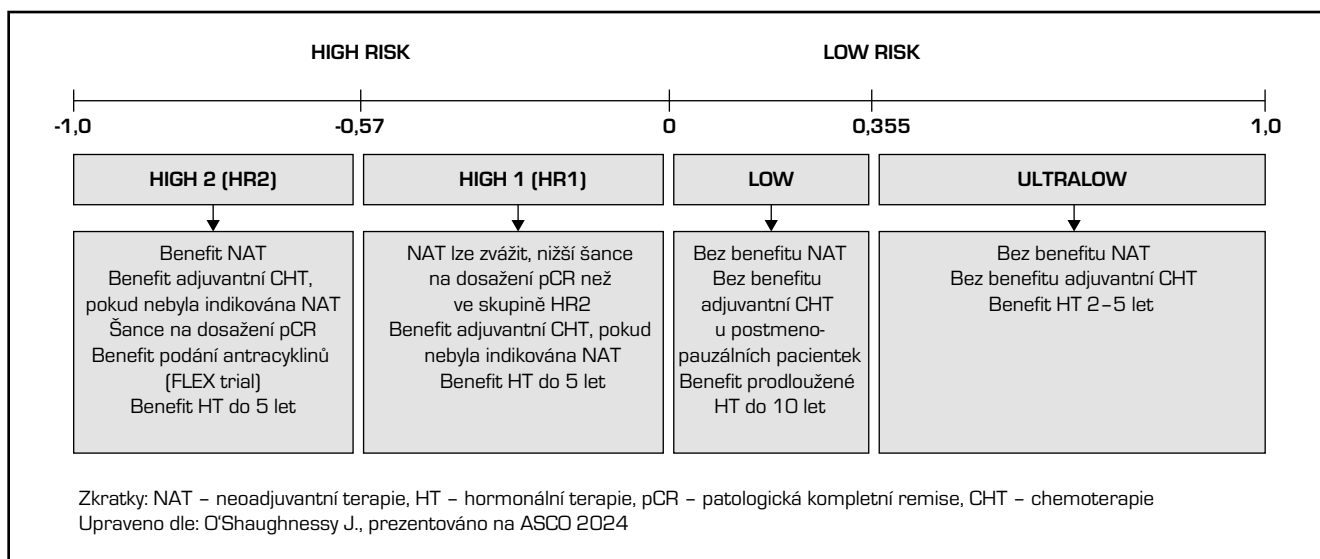


12.2 Neoadjuvantní a adjuvantní systémová terapie

12.2.1 Neoadjuvantní systémová terapie

Neoadjuvantní terapie je vhodná u pacientek, u kterých lze očekávat odpověď na CHT/cílenou terapii/immunoterapii (nádory s nízkými nebo negativními HR, s vysokým gradem, karcinomy s vysokým Ki-67, HER2+, TNBC). Dále je neoadjuvantní terapie volena u pacientek s lokálně pokročilým inoperabilním onemocněním, u pacientek s inflamatorním karcinomem prsu a u pacientek, u kterých lze v případě regrese postižení provést prs zachovný výkon a/nebo menší operační výkon v axile (cílená axilární disekce). Ke zhodnocení benefitu neoadjuvantní chemoterapie lze u pacientek s HR+/HER2-karcinomy využít multigenových testů. Indikace vyšetření má stejná kritéria jako v rámci adjuvantní terapie a provedení vyšetření je nutné schválit v rámci MDT v KOC. Pokud je vyšetření provedeno před operačním výkonem, není možné již jeho opakované provedení po provedení operace. V případě použití testu Oncotype DX lze největší benefit NAT očekávat u pacientek s vysokým RS (≥ 26 , zejména > 30). U premenopauzálních pacientek může být benefit NAT i v případě nižšího RS (16 – 25), obdobně jako je tomu v případě benefitu adjuvantní terapie. V případě použití multigenového testu MammaPrint/Blueprint mají největší benefit z NAT pacientky zejména ve skupině high risk 2 (vyšší pravděpodobnost dosažení pCR) a následně ve skupině high risk 1 (pravděpodobnost dosažení pCR nižší než ve skupině high risk 2). U pacientek s nízkým a ultra nízkým rizikem není benefit NAT. Možné interpretace výsledků vyšetření MammaPrint/Blueprint pro využití v rámci NAT jsou uvedeny na Obr. 3

Obr. 3: Interpretace výsledků testů Mammaprint/Blueprint pro predikci benefitu NAT a následné adjuvantní léčby



Podání NAT umožní:

- 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 cílené 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, v případě plánovaného prs zachovného výkonu nebo cílené axilární disekce, nutné zavedení klipu do nádoru v prsu a do biopsované axilární uzliny. Ve většině případů je volena sekvence antra-

cyklinového režimu a taxánu nebo antracyklinového režimu a paklitaxelu s karboplatinou (pacientky s TNBC), podání dose-dense režimů je preferováno u všech podtypů. Možné je i podání neantracyklinových režimů, zvláště u pacientek s HER2 pozitivním karcinomem. Doporučuje se podat nejméně 6 cyklů CHT v rozmezí 4 až 6 měsíců. Veškerá plánovaná CHT by měla být podána před operací. U high-risk pacientek s TNBC (cT2-4 a/nebo N+) je indikováno podání kombinace CHT a pembrolizumabu v i.v. nebo s.c. formě (KEYNOTE-522). Tato léčba zvyšuje pravděpodobnost dosažení pCR a zlepšuje dlouhodobé parametry léčebné odpovědi (EFS, OS). U pacientek s HER2 pozitivním karcinomem je standardem kombinace CHT a duální anti-HER2 terapie (NeoSphere, TRAIN2). Neoadjuvantní HT lze zvažovat u pacientek, u kterých není indikována neoadjuvantní ani adjuvantní CHT, a u kterých lze očekávat odpověď na HT (nádory s vysoce pozitivními HR, s nízkým gradem, s nízkým proliferačním indexem Ki67). U premenopauzálních pacientek je preferována kombinace ovariální suprese (OFS)+IA, u postmenopauzálních pacientek terapie inhibitory aromatázy (IA). Doporučená doba podávání je 6–8 měsíců. Neoadjuvantní režimy jsou uvedeny v **Tab. 2**.

Tab. 2: 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 µg/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. nebo s.c	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 CHT 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
<i>Současně s CHT trastuzumab ve 3týdenním 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 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		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 4×

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

Paklitaxel/CBDCA + H + P/Phesgo (TRAIN-2)

Pozn. Phesgo má v neoadjuvanci úhradu, pertuzumab a trastuzumab i.v. nemá

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×
nebo				
Phesgo				
první dávka	600/1200 mg	s. c.	1.	
další dávky	600/600 mg	s. c.	1.	à 3 týdny

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 +				týdně 12×
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 +				à 3 týdny 4×
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 CHT by měla být zvažována u TNBC, 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, u TNBC do 4 týdnů.

A – u **luminálního A** podtypu karcinomu prsu je CHT doporučována při postižení 4 a více axilárních lymfatických uzlin a u nádorů prsu velikosti T3 a více.

B – u **nádorů luminálních B HER2 negativních** není podání CHT nezbytné u všech pacientek. Indikace CHT vychází z rozsahu postižení v prsu a ev. axile a biologického chování tumoru (exprese HR, hodnota proliferativního indexu Ki-67, nádorový grade a histologický typ onemocnění). U pacientek s malým rozsahem onemocnění lze podat pouze antracyklinový režim nebo kombinaci TC. Přidání taxanů by mělo být zvažováno u více extenzivního onemocnění. K posouzení hormonální senzitivity je možné podání krátkého režimu HT (2–4 týdny před operačním výkonem). V případě poklesu hodnoty Ki-67 pod 10 % se jedná o hormonálně senzitivní onemocnění a u těchto pacientek lze zvážit vynechání adjuvantní chemoterapie. V případě nejasného benefitu adjuvantní CHT je indikováno došetření pomocí multigenového testu (MammaPrint/Blueprint nebo Oncotype DX). Vyšetření je indikováno multidisciplinárním týmem v KOC. V případě nemožnosti provedení genomického testování lze použít jako surogátní marker hodnotu proliferativního indexu Ki-67. Pacientky s hodnotou Ki-67 ≤ 5 % by neměly být léčeny adjuvantní CHT, pacientky s hodnotou Ki-67 ≥ 30 % by měly být adjuvantní CHT léčeny. Jako pomocný nástroj k určení rizika recidivy nemoci a přínosu jednotlivých adjuvantních léčebných modalit (CHT, 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. 3**. Indikace konkrétního postupu v rámci adjuvantní terapie dle výsledku multigenového testování je znázorněna v **Tab. 4** a **Tab. 5**.

Tab. 3: Indikační kritéria pro genomické testy MammaPrint/Blueprint a Oncotype DX

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

Tab. 4: Indikace adjuvantní chemoterapie a hormonální terapie dle výsledku genomického testu Oncotype DX

Menopauzální stav a rozsah onemocnění	Recurrence Score (RS)	Léčebná doporučení v rámci adjuvantní léčby
Postmenopauzální pacientky N0 a N1 (1 – 3 LU)	< 26	Bez benefitu adjuvantní chemoterapie u N0 i N1 pacientek.
	≥ 26	Doporučeno podání adjuvantní chemoterapie.
Premenopauzální pacientky N0	≤ 15	Bez benefitu adjuvantní chemoterapie
	16–25	Není vyloučen malý benefit chemoterapie, podání zvážit i dle ostatních klinicko-patologických charakteristik onemocnění. V případě, že není volena adjuvantní chemoterapie by v rámci HT měla být podána kombinace OFS + HT (tamoxifen nebo IA).
	≥ 26	Doporučeno podání adjuvantní chemoterapie
Premenopauzální pacientky N1 (1 – 3 LU)	< 26	Podání adjuvantní chemoterapie je spojeno se snížením rizika vzdáleného relapsu onemocnění a je doporučeno jej zvážit. V rámci adjuvantní HT doporučeno podání kombinace OFS + HT (tamoxifen nebo IA).
	≥ 26	Doporučeno podání adjuvantní chemoterapie.

Zkratky: HT – hormonální terapie, OFS – ovariální suprese, IA – inhibitor aromatázy, LU – lymfatická uzlina

Upraveno dle: NCCN Guidelines Version 1.2026

Tab. 5: Indikace adjuvantní terapie dle výsledku genomického testu MammaPrint/Blueprint

Genomické riziko dle MammaPrint index a Blueprint a indikace adjuvantní terapie			
HIGH 2/BP ER+ Basal / Luminal B	HIGH 1 / BP Luminal B	LOW / BP Luminal A	ULTRALOW / BP Luminal A
Podat adjuvantní CHT Benefit antracyklinů (FLEX trial)	Zvážit podání adjuvantní CHT i dle ostatních klinicko-patologických charakteristik, benefit menší než ve skupině HIGH 2 Lze zvážit vynechání antracyklinového režimu a podat např. TC (zvláště N0 pacientky)	Postmenopauzální pacientky – není benefit adjuvantní CHT	Postmenopauzální pacientky N1 – není benefit adjuvantní CHT HT 5 let
		Premenopauzální pacientky – absolutní benefit CHT cca 5 %, podání zvážit i dle ostatních klinicko-patologických charakteristik. Pokud není volena adjuvantní CHT, tak kombinace OFS + HT	Postmenopauzální pacientky N0 – není benefit adjuvantní CHT HT 3 – 5 let Premenopauzální pacientky N0/1 – není benefit CHT HT +/- OFS
Benefit HT 0–5 let	Benefit HT 0–5 let	Benefit prodloužené HT 6–10 let	Možno zvážit kratší podání HT u postmenopauzálních N0 pacientek

Zkratky: BP – Blueprint, ER – estrogenový receptor, CHT – chemoterapie, TC – docetaxel + cyklofosamid, HT – hormonální terapie, OFS – ovariální suprese

C – u triple negativních nádorů je adjuvantní CHT založena ve většině případů 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 NAT je indikováno pokračování pembrolizumabem v monoterapii (9 cyklů à 3 týdny i.v. nebo **s.c.** bez ohledu na efekt neoadjuvantní terapie). V individuálních případech (toxicita léčby) lze u pacientek s pCR adjuvantní terapii pembrolizumabem nepodat. V případě reziduálního postižení po NAT zvážit u pacientek s *gBRCAwt/gPALB2wt* konkomitantní podání pembrolizumabu a kapecitabinu (6–8 cyklů), u pacientek s *gBRCAm/gPALB2m* je indikováno podání pembrolizumabu a následně olaparibu na dobu 1 roku. U pacientek po primárním operačním výkonu ($\geq$ pT2N0 nebo pN+) s germinální mutací *BRCA1/2* nebo *PALB2* je indikováno podání olaparibu na dobu 1 roku. Adjuvantní CHT lze vynechat u níže rizikových tumorů (sekretorický, adenoidně cystický karcinom). Vynechání adjuvantní chemoterapie lze individuálně zvažovat u pacientek s malými tumory s vysokou infiltrací tumor infiltrujících lymfocytů. Doporučený léčebný postup u pacientek s TNBC je výše na **Obr. 1**.

D – v případě HER2 pozitivních tumorů by adjuvantní terapie měla být založena na kombinaci CHT a anti-HER2 terapie. Anti-HER2 terapie je indikována a hrazena pouze u pacientek s HER2 pozitivitou (IHC 3+, IHC 2+ s ověřenou amplifikací dle ISH) 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 této kombinace podkožně (Phesgo). Pacientky s reziduálním postižením po neoadjuvantní terapii by měly být léčeny T-DM1 (do celkového počtu 14 cyklů). U rizikových HR+ pacientek s uzlinovým postižením lze po primárním operačním výkonu nebo NAT s reziduálním postižením (v prsu a/nebo uzlině) pokračovat po dokončení adjuvantní anti-HER2 terapie prodlouženou sekvenční terapií neratinibem na dobu 1 roku (není stanovena úhrada po adjuvantní duální anti-HER2 terapii, po adjuvantním podání T-DM1 je neratinib hrazen, zahájení do 12M od ukončení předchozí adjuvantní anti-HER2 léčby). 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 HR je indikována adjuvantní HT. U pacientek s pozitivními HR, které jsou léčené v adjuvanci T-DM1, by měla být adjuvantní HT podávána konkomitantně. Adjuvantní radioterapii lze indikovat buď konkomitantně s T-DM1, nebo sekvenčně – nejdříve adjuvantní radioterapie, 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 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 CHT bez ohledu na N status, věk pacientek, velikost tumoru, grade nebo expresi HR. Režim s taxánem bez antracyklinů (4x TC)

Ize použít jako alternativu režimu 4× AC. CHT 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 denzním 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.

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, preferovaný paklitaxel weekly 12×), v kombinaci AC-D (ADM, CFA 4×, následně docetaxel 4× vše à 21 dní), TAC (docetaxel, doxorubicin, cyklofosfamid 6×), 4–6× 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).

Benefit adjuvantního podání bisfosfonátů je prokázán u postmenopauzálních patientek s časným karcinomem prsu klinického stádiu II a III, nezávisle na expresi hormonálních receptorů a uzlinového postižení. Terapie bisfosfonáty snižuje riziko relapsu onemocnění ve skeletu a vzniku osteoporózy. Adjuvantní režimy jsou uvedeny v Tab. 6.

Tab. 6: 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
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
paklitaxel*	175	i.v.	1.	
filgrastim	5 µg/kg	s. c.	3.–10.	à 2 týdny podat celkem 4 série
nebo				
pegfilgrastim	6 mg	s. c.	2.	
<i>* Možná je varianta podání paklitaxelu weekly v dávce 80 mg/m² 12×</i>				
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.	

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/docetaxel (Minckwitz)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 4× následně
docetaxel	100	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 4×
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 – 8×
Olaparib (úhrada pouze u TNBC)				
olaparib	300	p.o.	2× denně	po dobu 1 roku
Abemaciklib				
abemaciklib	150	p.o.	2× denně	po dobu 2 let s HT
Ribociklib				
ribociklib	400	p.o.	1. – 21.	à 4 týdny po dobu 3 let
Pembrolizumab				
pembrolizumab	200 mg total dose	i.v. nebo s.c.	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/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 týdně 12×
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.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny podat 4 série, poté celkem 4×
paklitaxel	175	i.v. inf. 3 hod	1.	
Trastuzumab týdně nebo à 3 týdny v i. v. nebo s. c. formě.				

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
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>				
TCH				
Docetaxel/Karboplatina+H				
docetaxel	75	i.v.	1.	
karboplatina	AUC6	i.v.	1.	à 3 týdny celkem 6x
<i>Trastuzumab týdně nebo à 3 týdny v i. v. nebo s. c. formě.</i>				
Paklitaxel+H				
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12x
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
<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.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4x
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

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/docetaxel + fixní kombinace trastuzumab + pertuzumab (Phesgo)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4x
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, 14x

12.2.2.2 Adjuvantní hormonální a cílená terapie

Pre- nebo perimenopauzální pacientky

Všechny pacientky s pozitivitou HR by měly být léčeny adjuvantní HT. U pacientek s nízkým rizikem relapsu (I. klinické stádium) je standardem léčby TX v dávce 20 mg/den po dobu 5 let. V případě vyššího rizika relapsu je indikována OFS v kombinaci s TX (ve studii SOFT zlepšení DFS a OS) nebo IA (absolutní rozdíl v 8 letech u nemocných s vysokým rizikem relapsu >15 % při srovnání s léčbou samotným TX). Největší absolutní benefit z přidání OFS mají pacientky mladší 35 let, nemocné léčené adjuvantní CHT a pacientky, které nedosáhly postmenopauzálních hormonálních hladin po adjuvantní chemoterapii. Klinicky signifikantní benefit z podání IA vs TX pro celkové přežití mají dle dlouhodobých dat kombinované analýzy studií SOFT + TEXT (12letý follow-up) pacientky vysokého klinického rizika (ženy mladší 35 let, s nádory > 2 cm a grade 3 tumory). 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 HR a Ki67) po zadání do kalkulatoru, odečet benefitu OFS resp kombinace OFS + IA proti samotnému TX z grafu je možný zde: <https://rconnect.dfci.harvard.edu/CompositeRiskSTEPP/>.

Premenopauzální pacientky s vyšším rizikem relapsu by měly být léčeny TX až 10 let (benefit v parametru OS u pacientek s uzlinovým postižením). U žen, které se staly během 5 let užívání TX trvale postmenopauzálními, by měl být zvážen switch na IA (benefit v OS). U pacientek léčených CHT, u kterých dojde k obnově menstruace (během prvního roku až 2 let po CHT), by mělo být zváženo přidání OFS k HT. U žen mladších 35 let, jejichž onemocnění nevyžaduje podání adjuvantní CHT, je význam OFS nejasný, ale vzhledem k horší prognóze luminálních karcinomů v této věkové skupině je doporučeno podání nejefektivnější HT (HT + OFS). Mladé ženy s karcinomem prsu ve stádiu I nebo II, které nemohou užívat TX (z důvodu kontraindikací nebo závažných nežádoucích účinků), mohou být léčeny samotným LH-RH agonistou, oophorektomií nebo kombinací IA + LH-RH agonista. Podání IA bez OFS 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 TX). 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. 1x za 28 dní nebo je možno použít triptorelin v dávce 3 mg 1x 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 TX není vhodné.

U vysoce rizikových pacientek s germinální mutací *BRCA1/2* nebo *PALB2* je indikováno podání **olaparibu** (Olympia – pacientky s reziduálním postižením po neoadjuvantní terapii s CPS + EG score ≥ 3 nebo pacientky s postižením ≥ 4 lymfatických uzlin po primárním operačním výkonu).

U vysoce rizikových pacientek je indikováno podání HT a abemaciclibu na dobu 2 let (studie MonarchE) nebo HT a **ribociklibu** (NATALEE) na dobu 3 let. U pacientek s germinální mutací *BRCA1/2* nebo *PALB2*, které splňují kritéria pro podání **olaparibu** i abemaciclibu nebo **ribociklibu**, lze zvážit podání obou preparátů sekvenčně (adjuvantní podání olaparibu v kombinaci s HT, následně **abemaciclib** nebo **ribociklib**). Pro tento postup není stanovena úhrada.

Nežádoucí účinky HT (hot flashes) lze řešit farmakologicky – v případě TX není vhodné podávat paroxetin (CYP2D6), ale volit jiné léky z této skupiny – např. escitalopram 10mg. U pacientek léčených IA je naopak paroxetin v dávce 20 mg denně vhodný (prokázán efekt, indikace dle FDA).

Nově lze k ovlivnění nežádoucích účinků spojených s HT využít antagonistů NK3 (fezolinetant nebo elinzanetant). Léčba je hrazena pacientkou. V případě intolerance OFS+IA je vhodným postupem switch na OFS+TX, nebo pouze TX a to i u vysoce rizikových pacientek, kde by byl standardně volen IA (benefit jakékoliv HT je vyšší než předčasné ukončení terapie IA nebo špatná compliance ze strany pacientky z důvodu nežádoucích účinků).

Indikace adjuvantní terapie u pacientek s HR+/HER2- karcinomy je uvedena v **Tab. 7**.

Tab. 7: Indikace adjuvantní terapie HR+/HER2- karcinomu prsu

Klinické stádium	T	N	Biologické riziko	HT			CHT		CDK4/6i		PARPi
				Premeno	Postmeno	Délka trvání	Premeno	Postmeno	Abemaciclib	Ribociklib	
I	T1a/b T1c	N0 N0	N/A	Tam	Tam/IA	5 let	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne
			Nízké	Tam	Tam/IA	5 let	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne
			Nízké – střední	OFS + HT	IA	5 let	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne
			Střední	OFS + IA	IA	5 let	Ano	Ne	Ne	Ne	Ne
			Vysoké	OFS + IA	IA	7–8 let	Ano	Ano	Ne	Ne	Ne
II			Nízké	OFS + IA	IA	7–8 let	+/-	Ne	N0 – Ne	T2N0 – G3 nebo	Po NAT reziduální postižení a CPS + EG score ≥ 3
			Nízké – střední	OFS + IA	IA	7–8 let	Ano	Ne	N1 – Ano (1–3	G2 a Ki67 ≥ 20	
			Střední	OFS + IA	IA	7–8 let	Ano	Ne	LU + G3)	nebo vysoké	
			Vysoké	OFS + IA	IA	7–8 let	Ano	Ano		genomické riziko	
										N1 – Ano	
III			N/A	OFS + IA	IA	10 let	Ano	Ano	N1 – Ano (1–3 LU + G3 nebo T3) N2 – Ano	Ano	Po NAT reziduální a CPS + EG score ≥ 3 nebo po prim. operačním výkonu ≥ 4 LU

Zkratky: HR – hormonální receptory, HT – hormonální terapie, CHT – chemoterapie, CDK4/6i – inhibitory cyklin-dependentních kináz 4 a 6, N/A – not applicable (nerelevantní), Tam – tamoxifen, IA – inhibitor aromatázy, OFS – ovariální suprese, LU – lymfatická uzlina, G – grade, NAT – neoadjuvantní terapie

Nádory nízkého rizika – G1, Ki67 nižší než 15 %, vysoká exprese ER i PR, pokud je proveden genomický test, tak nízké riziko

Nádory středního rizika – G2, Ki67 15 – 29 %, intermediate risk dle genomického testování, nutno zvážit věk pacientky a T a N status

Nádory vysokého rizika – G3, Ki67 30 a vyšší, ER pozitivní, PR nízká exprese nebo negativní, vysoké genomické riziko dle multigenového testu

Upraveno dle: Burstein H J et al., *Annals Oncol.*, vol. 36, Issue 12, 2025

Postmenopauzální pacientky

Definice menopauzy dle NCCN 2022: předchozí bilaterální ovariectomie, věk ≥ 60 let, věk < 60 let a amenorea ≥ 12 měsíců za předpokladu, že není podávána CHT, TX nebo OFS a hladiny estradiolu a FSH jsou postmenopauzální. U žen mladších 60 let, léčených TX, pokud je estradiol a FSH v postmenopauzálním rozmezí. IA ve srovnání s TX přináší pacientkám asi 4% absolutní benefit v parametru DFS (pro upfront podání, switch po 2–3 letech léčby TX a prodlouženou léčbu po 5 letech TX), 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 TX 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. Obdobně jako u premenopauzálních pacientek, tak i u postmenopauzálních, vysoce rizikových pacientek, je indikováno podání kombinace HT a abemaciclibu nebo IA a **ribociklibu**. U vysoce rizikových pacientek s *gBRCA1/2* nebo *PALB2* mutací je indikováno podání **olaparibu** (**OlympiA**). Management nežádoucích účinků je obdobný jako u premenopauzálních pacientek, v případě intolerance IA vhodná změna na TX i u vysoce rizikových pacientek. Přehled adjuvantní terapie je uveden v **Tab. 7**.

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).

12.3 Stadium IV – metastatické onemocnění

Obecná doporučení léčby metastatického onemocnění

Při prvním relapsu onemocnění zvažovat provedení biopsie z metastatické léze k ověření subtypu karcinomu prsu (stanovení ER, PR, HER2 statusu, Ki67) a vyšetření prediktivních markerů – *gBRCA* a *PALB2* mutace, somatická mutace *PI3CA*, *ESR1* mutace, *AKT* mutace, *PTEN* mutace, exprese PD-L1.

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

V případě smíšené léčebné odpovědi pro diseminované je vhodné vzít v úvahu heterogenitu nádorového onemocnění a zvážit provedení rebiopsie (histologické vyšetření, individuálně provedení NGS). Odběr se doporučuje z progredující (CT) nebo aktivní (PET/CT) léze. Pokud je diskordance mezi fenotypem metastázy a primárního nádoru je indikováno druhé čtení vzorku z primárního nádoru.

Vzhledem k nádorové heterogenitě na úrovni nízké exprese HER2 a možnému vývoji exprese HER2 v průběhu onemocnění je vhodné u pacientek s původně negativním výsledkem HER2 exprese (IHC0) zvážit nové testování HER2 v průběhu onemocnění. 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 (MTB – Molecular tumor board).

Lokoregionální relaps onemocnění

U pacientek s lokoregionální recidivou onemocnění bez přítomnosti vzdáleného postižení by pacientka po operačním výkonu měla být léčena standardní adjuvantní terapií. U pacientek s lokoregionálním relapsem TNBC lze zvážit podání neoadjuvantní chemoterapie v kombinaci s pembrolizumabem. U pacientek indikovaných k adjuvantní hormonální léčbě pro lokoregionální relaps onemocnění zvážit zařazení adjuvantních CDK 4/6i, pokud splňují kritéria pro jejich podání. Přítomnost vzdáleného postižení by měla být vyloučena pomocí PET/CT nebo FES PET/CT (luminální karcinomy, lobulární karcinomy, indikace cestou MDT v KOC, nutné vysazení fulvestrantu – cca 6 měsíců a tamoxifenu – cca 3 měsíce před provedením vyšetření).

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. Pacientka má být došetřena pomocí PET/CT, FES PET/CT (doporučení viz. výše) nebo celotělového MR. Primárně je indikována systémová terapie. V závěru léčby má být použita další, definitivní léčba v místě metastatického onemocnění (operace, radioterapie). Je doporučeno histologické ověření takové léze biopsií. Konkrétní léčebný postup u pacientek s oligometastatickým onemocněním je vhodné konzultovat v rámci MDT. 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 p.o., zoledronát, pamidronát, ibandronát i.v.)
- 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 vyšetření dutiny ústní a případné dentální zákroky by měly být provedeny před zahájením terapie BMA.

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 zoledronát již iniciačně 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 OFS 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 (palbociklib, ribociklib, abemaciclib) je standardní léčebnou modalitou. Použít lze kombinaci IA + inhibitoru CDK 4/6, popř. fulvestrant + inhibitor CDK 4/6 – volba kombinace dle parametrů viz výše. Na základě výsledků klinických studií je preferovaným CDK 4/6i do první linie léčby v kombinaci s inhibitorem aromatázy pro pre- ale i postmenopauzální pacientky ribociklib.

U skupiny patientek relabujících na adjuvantní HT nebo do 12 měsíců od jejího ukončení je indikováno testování somatických mutací a v případě *PI3CA*m je možno podat kombinaci **fulvestrant + palbociklib + inavolisib** (studie INAVO120). Lze také podat pouze HT samotnou – IA, TX nebo fulvestrant (hrazen pouze u patientek nepředléčených HT a bez viscerálních MTS) a to u skupiny patientek se závažnými komorbiditami nebo při špatném PS, při non-compliance pacientky. U patientek s viscerální krizí je lékem volby paliativní CHT, lze však volit i kombinaci IA + ribociklibu (studie RIGHT Choice). U patientek s HER2-low karcinomem, u kterých došlo k relapsu v průběhu adjuvantní CHT nebo do 6 měsíců po jejím ukončení je možné podání T-DXd.

Druhá linie léčby:

Po selhání kombinace HT+ inhibitor CDK 4/6 – vhodné stanovení prediktorů: *gBRCA/PALB2*, *PI3CA*, *ESR1*, *PTEN*, *AKT*. Optimální sekvence 2. a dalších linií není jednoznačně známá, záleží na výběru předchozí léčby v neo/adjuvanci, kombinaci v 1. linii, trvání efektu předchozí linie léčby rozsahu onemocnění, preferencích pacientky a mutačním stavu výše uvedených prediktorů. Léčebné možnosti jsou:

- fulvestrant + CDK4/6i (pokud nebyl podán v rámci I. linie),
- exemestan + everolimus,
- v případě *PIK3CA* mutace kombinace **alpelisib + fulvestrant** (*PI3CA*m) **nebo kombinace kapivasertib + fulvestrant** (*PI3CA*m, *AKT*m nebo *PTEN* loss),
- v případě *BRCA1/2* nebo **PALB2** mutace PARP inhibitor – olaparib (úhrada pouze pro pacientky nevhodné k další HT a nepředléčené CHT pro metastatické onemocnění) nebo talazoparib,
- v případě *ESR1* mutace **elacestrant** nebo **imlunestrant**,
- **fulvestrant + everolimus**,
- monoterapie – fulvestrant, TX,
- CHT – 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 CHT – v monoterapii, preference kombinované CHT pouze při výrazných klinických symptomech a hrozícímu orgánovému selhání. Z cytostatik lze volit antracyklin, taxan, kapecitabin, eribulin, vinorelbin, gemcitabin – sekvence jednotlivých cytostatik dle NÚL, předléčení, PS, compliance, preference pacientky. U patientek s již limitovanými léčebnými možnostmi lze provést NGS vyšetření, ideálně z aktuálně provedené biopsie.

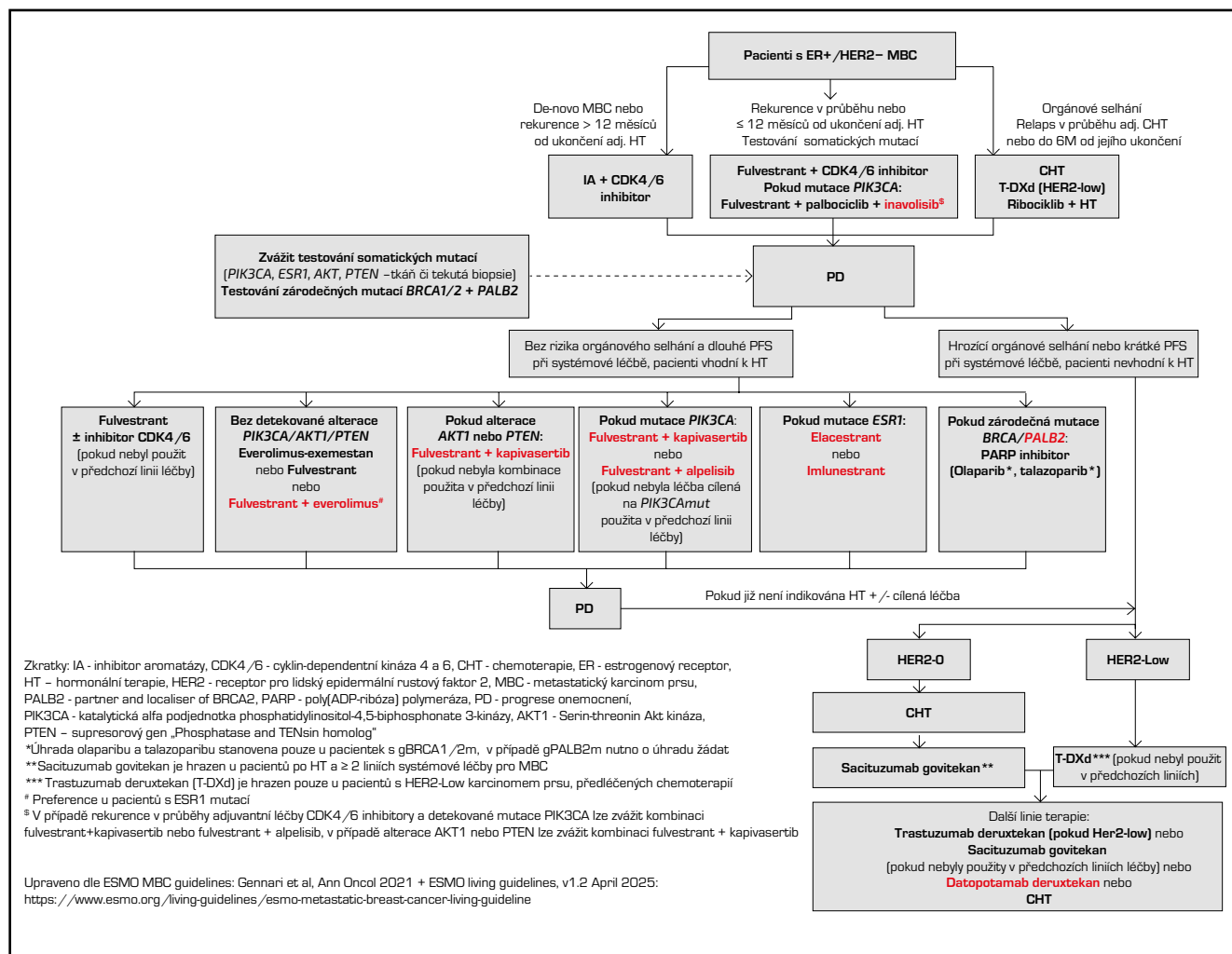
Cílem je detekovat genovou alteraci, kterou lze léčebně ovlivnit. Terapii lze podat na základě doporučení MTB (molekulárního tumor boardu), úhradu je nutno následně řešit přes paragraf 16.

U pacientek s HR+/HER2-low karcinomem (IHC 1+ nebo 2+ bez amplifikace HER2 genu dle ISH/FISH), předlěčených minimálně jedním režimem CHT pro metastatické onemocnění, je indikováno podání trastuzumabu deruxtekanu.

U pacientek HR+/HER2 0 dle IHC, které v rámci předchozí léčby podstoupily HT a alespoň dvě další systémové terapie pro pokročilé onemocnění, je indikována terapie **sacituzumabem govitecanem**. Patientky splňující kritéria k léčbě více konjugáty mohou být léčeny jejich sekvencí, jednoznačná data o efektivitě tohoto postupu však nejsou k dispozici.

Léčebná strategie HR+/HER2 negativního metastatického karcinomu prsu je zobrazena na **Obr. 4**.

Obr. 4: Léčebná strategie HR+/HER2 negativního metastatického karcinomu prsu



12.3.3 Terapie metastatického HER2 pozitivního karcinomu prsu

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 další linie anti-HER2 léčby (kontinuální anti-HER2 blokáda je zásadní k dosažení dlouhodobé kontroly onemocnění). Léčba je dlouhodobá, s přihlédnutím k benefitu a možným komplikacím. U pacientek s dlouhodobou remisí metastatického onemocnění (≥2 roky) je možným postupem přerušení/ukončení anti-HER2 léčby a sledování pacientky, deeskalace anti-HER2 léčby (např. T+P→T nebo T-DXd→T) nebo kontinuální pokračování v iniciálně voleném režimu do progresse/relapsu onemocnění.

První linie léčby

Nejefektivnější léčbou v 1. linii je kombinace taxánu a duální anti-HER2 terapie (trastuzumab + pertuzumab). Pokud má pacientka kontraindikaci k taxanům, lze použít **vinorelbin** nebo **kapecitabin**. Po ukončení alespoň 6 cyklů konkomitantní léčby s CHT by měly být pacientky léčené udržovací léčbou trastuzumab + pertuzumab. U pacientek s HR+ přidat HT, u premenopauzálních pacientek v kombinaci s OFS.

U HR+/HER2+ pacientek s dosažením léčebné odpovědi v 1. linii lze k udržovací duální HER2 blokádě a IA přidat ještě **palbociklib** na základě výsledků klinické studie PATINA (palbociklib nemá v této indikaci schválení EMA, ESMO guidelines tuto možnost uvádějí).

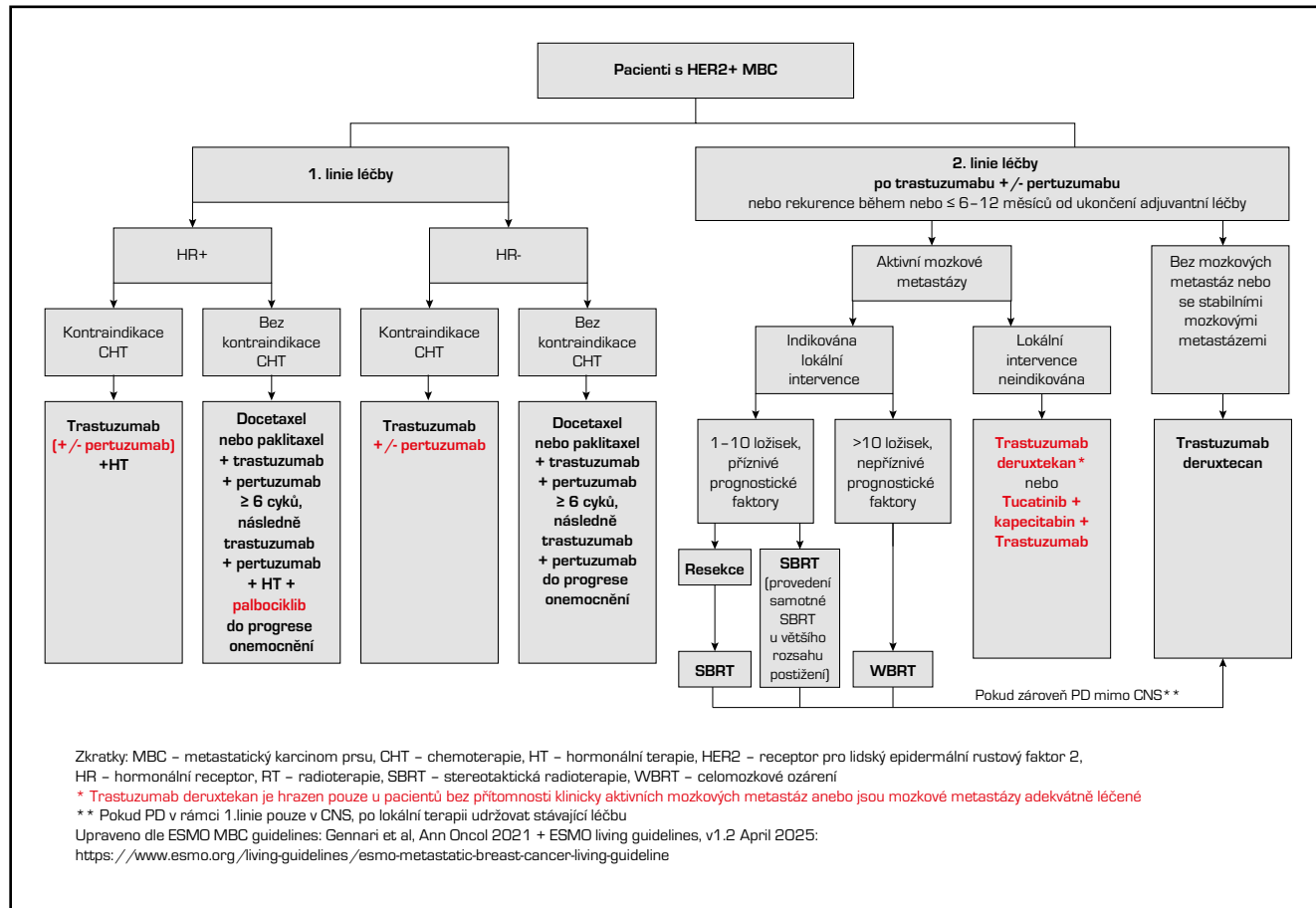
Druhá linie léčby

Nejefektivnějším preparátem v rámci 2. linie po progresi onemocnění na kombinaci taxán + trastuzumab/pertuzumab je T-DXd (DESTINY-Breast03). Výrazný benefit přináší T-DXd i u pacientek s mozkovým MTS postižením (aktivní i stabilní léze) dle výsledků studie DESTINY-Breast12). Pokud byly pacientky léčeny v rámci I. linie T-DXd, lze jim ve 2. linii nabídnout kombinaci **trastuzumab + kapecitabin + tukatinib**, hlavně u pacientek s aktivním mozkovým postižením.

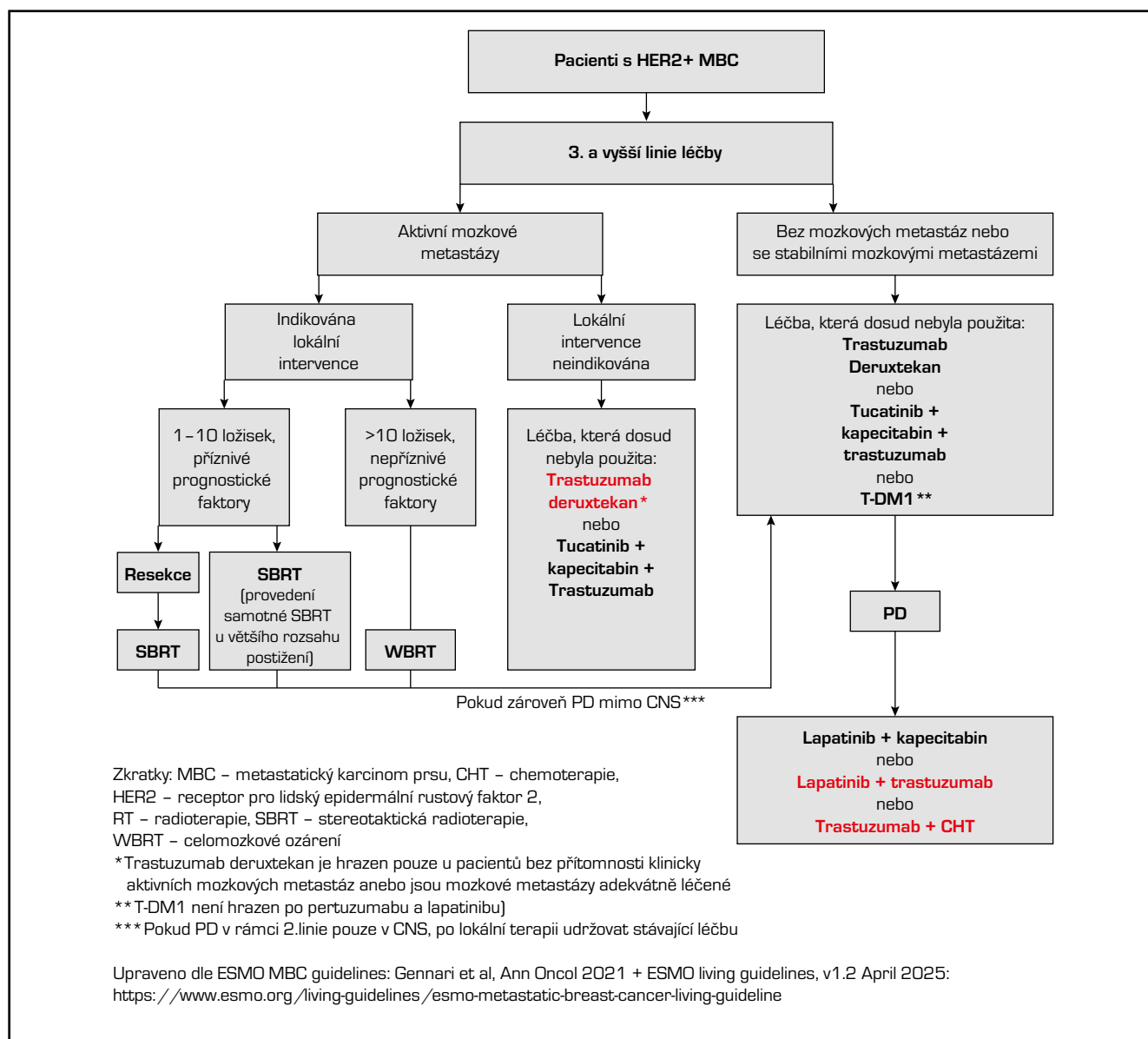
Třetí a další linie léčby

Volba terapie ve třetí a vyšších liniích léčby vždy závisí na léčbě v liniích předchozích, celkovém stavu pacientky i toxicitě předchozí léčby. Lze volit (dle předchozí léčby a přítomnosti aktivních mozkových metastáz) mezi léčbou kombinací tucatinib + kapecitabin + trastuzumab, T-DXd, **T-DM1** (nemá úhradu po pertuzumabu a lapatinibu), případně pak lapatinib v kombinaci s kapecitabinem, **lapatinibem v kombinaci s trastuzumabem** či kombinací **trastuzumabu s CHT**. Po vyčerpání cílené HER2 blokády lze volit i samotnou CHT. Léčebná strategie metastatického HER2 pozitivního karcinomu prsu je zobrazena na **Obr. 5** a **Obr. 6**.

Obr. 5: Léčebná strategie HER2+ metastatického karcinomu prsu, první a druhá linie léčby



Obr. 6: Léčebná strategie HER2+ metastatického karcinomu prsu, třetí a vyšší linie léčby



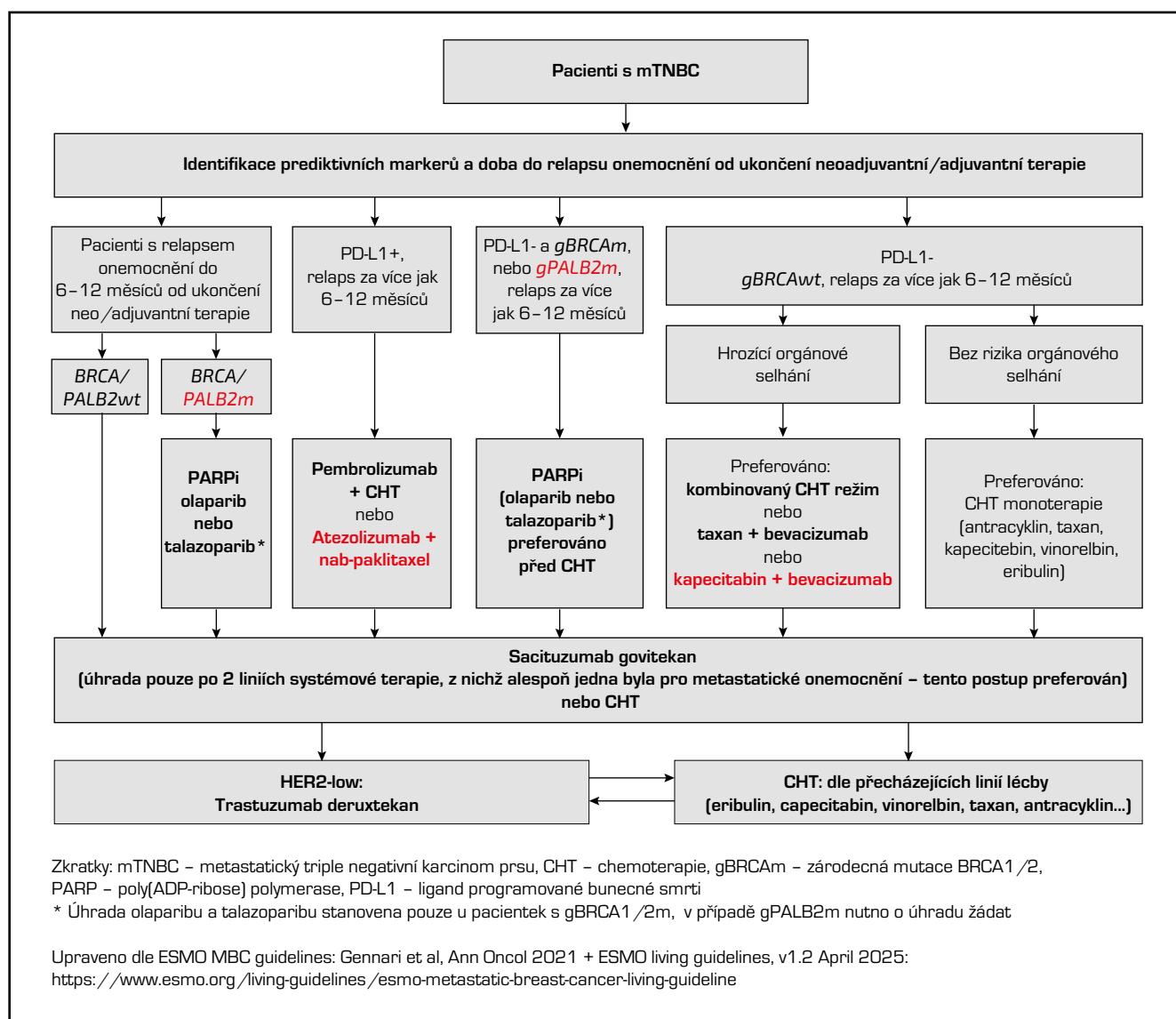
12.3.4 Terapie metastatického triple negativního karcinomu prsu

Terapie metastatického TNBC je aktuálně volena na základě výsledku prediktivních markerů. Dále je nutno zvážit, zda se jedná o de novo metastatického onemocnění nebo relaps onemocnění po předcházející neoadjuvantní/adjuvantní terapii a za jak dlouho k relapsu onemocnění došlo. U pacientek s rychlým relapsem onemocnění (≤ 6 – 12 měsíců) je v případě *BRCA1/2* nebo *PALB2* mutace indikována terapie PARP inhibitorem. U pacientek bez přítomnosti germinální *BRCA1/2* nebo *PALB2* mutace je nejefektivnější léčbou **sacituzumab govitecan**. U pacientek PD-L1+ s de novo metastatickým onemocněním nebo s relapsem po delší době jak 6–12 měsíců je indikováno podání kombinace imunoterapie (**atezolizumab** nebo pembrolizumab) a CHT, přičemž musí být splněna indikační kritéria pro pozitivitu PD-L1 (pro **atezolizumab** ≥ 1 % dle Ventana SP142, nebo CPS ≥ 10 pro pembrolizumab). Pacientky PD-L1- se zárodečnou mutací *BRCA1/2* nebo *PALB2* nejsou vhodné k léčbě PARP inhibitory (olaparib, talazoparib) za podmínky, že byly léčeny CHT s antracykliny a taxany v rámci neoadjuvantní nebo adjuvantní terapie. Olaparib je hrazen pouze u pacientek, které nebyly doposud léčeny chemoterapií pro metastatické onemocnění. Talazoparib může být použit i u pacientek léčených pro metastatické onemocnění CHT nebo kombinací CHT a IT. U pacientek se zárodečnou mutací *PALB2* není olaparib ani talazoparib hrazen. Pokud je u této skupiny volena CHT, je vhodné zvážit podání platinového derivátu. U pacientek PD-L1 negativních s absencí zárodečné mutace *BRCA1* nebo *BRCA2* je léčba založena na CHT. 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 (pokud nebyl použit iniciálně) v rámci II. linie léčby při splnění úhradových podmínek (alespoň dvě linie systémové léčby, z nichž alespoň jedna byla pro metastatické onemocnění). Při progresi onemocnění po II. linii léčby lze při dobrém klinickém stavu pacientky a léčebné odpovědi na předcházející linii pokračovat další linií paliativní CHT.

U pacientek s HER2-low karcinomem prsu je možné sekvenční podání T-DXd po terapii sacituzumabem govitecanem. Prospektivní data o efektivitě tohoto postupu nejsou k dispozici. Obecné doporučení pro léčbu metastatického triple negativního karcinomu prsu je zobrazeno na **Obr. 7**. Přehled režimů, které lze použít v rámci léčby metastatického karcinomu prsu, je uveden v **Tab. 8**.

Obr. 7: Léčebná strategie metastatického triple negativního karcinomu prsu



Tab. 8: 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/IA				
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
Trastuzumab + IA + palbociklib (PATINA)				
Trastuzumab ve standardním dávkování		i.v. nebo s.c.		à 3 týdny
Letrozol/Anastrozol	2,5/1 mg	p.o.		denně
Palbociklib	125 mg	p.o.	1.–21.	à 4 týdny

Režimy pro HER2 negativní onemocnění:

	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				
Alpelisib	300 mg	p.o.	1× denně kontinuálně	
Fulvestrant	500 mg	i.m.	1	á 28 dnů (první cyklus D1, 15)
Capivasertib + fulvestrant				
Capivasertib	400 mg	p.o.	2× denně	Kontinuálně 4 dny a 3 dny pauza
Fulvestrant	500 mg	i.m.	1	á 28 dnů (první cyklus D1, 15)
Elacestrant				
Elecestrant	345 mg	p.o.	1×denně kontinuálně	
Imlunestrant				
Imlunestrant	400 mg	p.o.	1×denně kontinuálně	
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 nebo s.c.	1.	à 21 dnů
+ nab-paklitaxel	100	i.v.	1., 8., 15	à 28 dnů <i>nebo</i>
nebo paklitaxel	90	i.v.	1., 8., 15	à 28 dnů <i>nebo</i>
nebo gemcitabin	1000	i.v.	1., 8.	à 21 dnů <i>plus</i>
+ karboplatina	AUC2	i.v.	1., 8.	à 21 dnů
Trastuzumab deruxtecan (Enhertu) HER2-low				
trastuzumab deruxtecan	5,4 mg/kg	i.v.		à 3 týdny

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 TX. 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 IA, 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, pro ribociklib není stanovena úhrada, palbociklib je hrazen u mužů s mBC v dávce 125 mg a 100 mg. Dále je možno podat TX, fulvestrant a IA 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 pacientek po léčbě pro karcinom prsu stádia I-III

Klinické vyšetření jednou za 3–4 měsíce během prvních 2 let (každých 6 měsíců u pacientek 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 pacientek s lobulárním karcinomem prsu. U asymptomatických pacientek nejsou další vyšetření (biochemie, nádorové markery, RTG plic, UZ jater, CT, PET/CT) doporučena. Pravidelné vyšetření kostní denzity u pacientek léčených IA nebo OFS. Vhodné pacientky nabádat ke zdravému životnímu stylu (pravidelné cvičení, kontrola váhy). HRT by u pacientek po terapii pro karcinom prsu neměla být indikována. U pacientek po bilat. mastektomii (s/bez rekonstrukce) není pravidelné vyšetřování pomocí zobrazovacích metod indikováno.

Literatura:

1. ESMO Living Guideline Metastatic Breast Cancer, v1.2 - April 2025
2. Burstein, H. J., et al. "Tailoring treatment to cancer risk and patient preference: the 2025 St Gallen International Breast Cancer Consensus Statement on individualizing therapy for patients with early breast cancer." *Annals of Oncology* (2025).
3. Gennari, A., André, F., Barrios, C. H., Cortes, J., De Azambuja, E., DeMichele, A., ... & Harbeck, N. (2021). ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of oncology*, 32(12), 1475-1495.
4. Balic, M., Thomssen, C., Gnant, M., & Harbeck, N. (2023). St. Gallen/Vienna 2023: Optimization of Treatment for Patients with Primary Breast Cancer—A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care*, 18(3), 213-222.
5. Gradishar, W. J., Moran, M. S., Abraham, J., Abramson, V., Aft, R., Agnese, D., ... & Kumar, R. (2023). NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2023: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 21(6), 594-608.
6. Allison, K. H., Hammond, M. E. H., Dowsett, M., McKernin, S. E., Carey, L. A., Fitzgibbons, P. L., ... & Wolff, A. C. (2020). Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update.
7. Wolff, A. C., Hammond, M. E. H., Allison, K. H., Harvey, B. E., Mangu, P. B., Bartlett, J. M., ... & Dowsett, M. (2018). Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 142(11), 1364-1382.
8. NCCN Guidelines Breast Cancer, ver. 1.2025, https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
9. Loibl, S., André, F., Bachelot, T., Barrios, C. H., Bergh, J., Burstein, H. J., ... & Harbeck, N. (2024). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 35(2), 159-182.