

KARCINOM PRSU

C50

Datum vydání: 28. 12. 2023

Verze: 03

Počet stran: 33

Autor: MUDr. Lubomír Slavíček, Ph.D. a kolektiv

Schválil: MUDr. Lukáš Velev, MHA

Ředitel Nemocnice Jihlava, p.o.

Obsah

1. Diagnostika	3
2. TNM klasifikace (8. verze)	4
3. Histologie (dle WHO klasifikace z roku 2019):	6
4. Strategie léčby podle klinických stádií (Modrá kniha 2023)	7
5. Modality léčby	24
6. Dispenzarizace po léčbě	30
7. Indikace ke genetickému šetření:	30
8. Rekonstrukce prsu po léčbě pro C50	31
9. Definice anatomických okrajů skupin regionálních lymfatických uzlin	32

1. DIAGNOSTIKA

Obligatoční vyšetření (staging):

- anamnéza
- zobrazovací metody:
 - CT hrudníku, břicha a pánve – nativně a po aplikaci KL i.v. + pozitivní či negativní KL p.o., nativně od jugula po symfýzu, postkontrastní vyšetření - arteriální fáze játra-ledviny, venózní fáze od jugula po symfýzu
 - rtg plic (pokud nebylo provedeno CT hrudníku, u nepokročilých nádorů)
 - mammografie a sonografie prsů
 - scintigrafie skeletu
- patologie:
 - závěr z tru-cut biopsie musí obsahovat alespoň:
 - histologický typ a grade nádoru
 - v případě, že je plánována neoadjuvance , ještě navíc:
 - steroidní receptory - pozitivní/negativní (ER %, PR%)
 - proliferační aktivita dle Ki67 %
 - HER2 (metodika) - pozitivní/negativní/odesláno do ref. laboratoře
 - definitivní histologie musí obsahovat MKN kód, MKN-O kód a TNM klasifikaci a kromě výše uvedených ještě tyto údaje:
 - velikost nádoru, multifokalita
 - in situ karcinom
 - přítomnost angioinvaze (lymfatické cévy, krevní cévy)
 - resekční okraje – intaktní, pozitivní/který okraj (vzdálenost invazivní komponenty od nejbližšího okraje v mm)
 - sentinelová uzlina či uzliny axilly - počet pozitivních/počet vyšetřených uzlin (při pozitivních uzlinách typ metastázy). Při pozitivních uzlinách - metastázy omezeny na uzliny/prorůstání přes pouzdro uzliny.
 - v případě neoadjuvance zhodnocení regrese dle Chevalliera
- nepovinně:
 - rozdělení podle klinicko-patologického subtypu – luminální A,B, HER2 pozitivní, triple negativní
 - Nottinghamský prognostický index (NPI)
 - vyšetření p53
- laboratorní vyšetření:
 - krevní obraz, biochemie, předoperační hladiny CEA, Ca 15-3
- ostatní doplňková vyšetření:
 - u žen gynekologické vyšetření
 - stanovení nutričního stavu
 - stomatologické ošetření (při podávání bisfosfonátů)

Fakultativní vyšetření:

- PET/CT – diff. dg. při podezření na recidivu či generalizaci
- MRI jater – diff. dg. metastáz a hemangiomů
- MRI prsů – při neprůkaznosti MG

2. TNM KLASIFIKACE (8. VERZE)

Regionálními uzlinami jsou stejnostranné axilární (level I: dolní axila, level II: střední axila, level III (apex axily), infraklavikulární, vnitřní mamární a nadklíčkové. Metastázy do vnitřních mamárních uzlin se klasifikují jako axilární level I.

Klinická TNM klasifikace:

TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom in situ
Tis	(DCIS) duktální karcinom in situ
Tis	(LCIS) lobulární karcinom in situ
Tis	Pagetova choroba bradavky bez nádoru
T1	nádor 2 cm nebo méně v největším rozměru
	T1mi mikroinvaze 0,1 cm nebo méně v největším rozměru
	T1a větší než 0,1 cm, ne však více než 0,5 cm v největším rozměru
	T1b větší než 0,5 cm, ne však více než 1 cm v největším rozměru
	T1c větší než 1 cm, ne však více než 2 cm v největším rozměru
T2	nádor větší než 2 cm, ne však více než 5 cm největším rozměru
T3	nádor větší než 5 cm v největším rozměru
T4	nádor jakékoliv velikosti s přímým šířením do stěny hrudní nebo do kůže
	T4a šíření na stěnu hrudní (žebra, mezižeberní svaly, m.serratus ant.)
	T4b edém (včetně peau d'orange) nebo ulcerace kůže prsu nebo satelitní kožní uzly omezené na týž prs
	T4c kritéria 4a a 4b dohromady
	T4d inflamatorní karcinom
NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit (např. dříve odstraněné)
N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastázy v pohyblivé stejnostranné axilární mízní uzlině (uzlinách) etáže I, II
N2	metastázy ve fixované stejnostranné axilární mízní uzlině (uzlinách) etáže I, II, nebo klinicky zřejmá stejnostranná vnitřní mamární uzlina (uzliny), bez klinicky evidentních metastáz v axilárních mízních uzlinách
	N2a metastázy v axilárních mízních uzlinách (uzlině), fixovaných navzájem nebo k jiným strukturám

	N2b metastázy pouze v klinicky zřejmých vnitřních mamárních mízních uzlinách (uzlině), bez klinicky evidentních metastáz v axilárních mízních uzlinách
N3	metastázy ve stejnostranných infraklavikulárních mízních uzlinách (uzlině) s nebo bez postižení I a II. etáže axilárních mízních uzlin; nebo klinicky zřejmé ve stejnostranné vnitřní mamární mízní uzlině (uzlinách) s přítomností klinicky evidentních metastáz v axilárních mízních uzlinách etáže I, II; nebo metastázy ve stejnostranné supraklavikulární mízní uzlině (uzlinách), s nebo bez postižení axilárních nebo vnitřních mamárních mízních uzlin
	N3a metastázy v infraklavikulární mízní uzlině (uzlinách)
	N3b metastázy ve vnitřních mamárních a axilárních mízních uzlinách
	N3c metastázy v supraklavikulární mízní uzlině (uzlinách)
MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

Patologická pTNM klasifikace:

Kategorie pT odpovídají kategoriím T.

Patologická N klasifikace vyžaduje resekci a histologické vyšetření 6 a více mízních uzlin alespoň z dolní etáže. Jsou-li mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0.

Pro patologickou klasifikaci je možno použít vyšetření jedné nebo více sentinelových mízních uzlin. Je-li klasifikace založena pouze na biopsii sentinelové uzliny bez následné disekce axilárních mízních uzlin, mělo by se použít označení pro sentinelovou mízní uzlinu (sn), např. pN1(sn).

pNX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit (nebyly k vyšetření odstraněny nebo byly odstraněny dříve)
pN0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy (jednotlivé nádorové buňky nebo malé shluky buněk, ne větší než 0,2 mm v největším rozměru se označují jako pN0)
pN1mi	mikrometastázy (větší než 0,2 mm, ne však větší než 2 mm v největším rozměru)
pN1	metastázy v 1-3 stejnostranných axilárních mízních uzlinách (uzlině) a/nebo ve stejnostranných vnitřních mamárních mízních uzlinách s mikroskopickými metastázami detekovanými při disekci sentinelové mízní uzliny, avšak klinicky neprůkazné
	pN1a metastázy v 1-3 axilární mízní uzlině (uzlinách), z nichž alespoň jedna je větší než 2 mm v největším rozměru
	pN1b vnitřní mamární mízní uzliny s mikro- nebo makroskopickými metastázami detekovanými při disekci sentinelové mízní uzliny, avšak klinicky neprůkazné
	pN1c metastázy v 1-3 axilárních mízních uzlinách a vnitřních mamárních mízních uzlinách, s mikro- nebo makroskopickými metastázami detekovanými při disekci sentinelové mízní uzliny, avšak klinicky neprůkazné
pN2	metastázy v 4-9 stejnostranných axilárních mízních uzlinách, nebo v klinicky zjevných stejnostranných vnitřních mamárních mízních uzlinách (uzlině), bez metastáz v axilárních mízních uzlinách
	pN2a metastázy v 4-9 axilárních mízních uzlinách, z nichž alespoň jedna je větší než 2 mm
	pN2b metastázy v klinicky zjevné vnitřní mamární mízní uzlině (uzlinách), při nepřítomnosti metastáz v axilárních mízních uzlinách
pN3	metastázy popsané následovně:

	pN3a metastázy v 10 a více axilárních mizních uzlinách (alespoň jedna je větší než 2 mm), nebo metastázy v infraklavikulárních mizních uzlinách
	pN3b metastázy v klinicky zjevné vnitřní mamární uzlině (uzlinách) s přítomností pozitivní axilární mizní uzliny (uzlin); nebo metastázy ve více než 3 axilárních mizních uzlinách a vnitřních mamárních uzlinách s mikro- nebo makrometastázou zjištěnou při disekci sentinelové uzliny, avšak klinicky neprůkazné
	pN3c metastázy v nadklíčkové mizní uzlině (uzlinách)
ypN	používá se k popisu nálezu po předchozí léčbě (např. neoadjuvanci)

Kategorie pN a pM odpovídají kategoriím N a M

Histologické vyšetření vzorků z regionální lymfadenektomie má zahrnovat 6 a více uzlin. Jsou-li LU negativní, ale nebylo dosaženo požadovaného počtu, klasifikuje se jako pN0. Klasifikace založená pouze na vyšetření sentinelové uzliny (bez disekce) se označuje (sn), např. pN1(sn).

Rozdělení do stádií

Stádium 0	Tis	N0	M0
Stádium IA	T1	N0	M0
Stádium IB	T0,T1	N1mic	M0
Stádium IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stádium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stádium IIIA	T0,T1,T2	N2	M0
	T3	N1,2	M0
Stádium IIIB	T4	N0,N1,N2	M0
Stádium IIIC	jakékoliv T	N3	M0
Stádium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

R-klasifikace

Přítomnost či nepřítomnost reziduálního nádoru po léčbě se popisuje pomocí symbolu R.

RX	přítomnost reziduálního nádoru nelze hodnotit
R0	bez reziduálního nádoru
R1	mikroskopický reziduální nádor
R2	makroskopický reziduální nádor

3. HISTOLOGIE (DLE WHO KLASIFIKACE Z ROKU 2019):

Neinvazivní karcinomy

- Lobulární karcinoma in situ

- Duktální carcinoma in situ
- Pagetova nemoc
- Opouzdřený papilární karcinom bez invaze
- Solidní papilární karcinom bez invaze

Invazivní karcinomy

- Invazivní duktální karcinom NOS
- Invazivní lobulární karcinom NOS
- Tubulární karcinom
- Kribriformní karcinom
- Mucinózní adenokarcinom
- Invazivní mikropapilární karcinom
- Apokrinní adenokarcinom
- Metaplastický karcinom
- Solidní papilární karcinom s invazí
- Opouzdřený papilární karcinom s invazí
- Onkocytární karcinom
- Karcinom bohatý na lipidy
- Karcinom bohatý na glykogen
- Sebaceózní karcinom
- Karcinomy raritní a typu slinných žláz
- Neuroendokrinní neoplázie

Histopatologický grading (Nottingham Histologic Score)

GX	stupeň diferenciaci nelze posoudit
G1	dobře diferencovaný (skóre 3-5)
G2	středně diferencovaný (skóre 6-7)
G3	špatně diferencovaný (skóre 8-9)

4. STRATEGIE LÉČBY PODLE KLINICKÝCH STÁDIÍ (MODRÁ KNIHA 2023)

Neinvazivní karcinomy

DCIS

- prs šetřící výkon s ozářením celého prsu nebo
- totální mastektomie + tamoxifen (u ER+)
- disekce axily není indikována, zvážit SNB u vysokého rizika

Modifikovaný **Van Nuys** prognostický index:

Skóre	1	2	3
-------	---	---	---

Věk	>60 let	40-60 let	<40 let
Velikost v mm	<15	16-40	>41
Okraje v mm	>10	1-9	<1
Grading, nekrózy	Grade 1,2, bez nektróz	Grade 1,2, nektrózy	Grade 3

- Skóre 4-5 (nízké riziko) – bez adjuvantní léčby
- Skóre 6-9 (střední riziko) – pooperační radioterapie, boost na lůžko jen u mladších žen do 50 let a u těsných okrajů (< 1 mm). Při pozitivních okrajích reoperace.
- Skóre 10-12 (vysoké riziko) – totální mastektomie

LCIS

- excise a následná observace +/- tamoxifen (u ER+) nebo
- profylaktická bilaterální totální mastektomie (u pozitivní rodinné anamnézy)
- zasahování LCIS do resekčních okrajů není indikací k reresekci
- axilární disekce se neprovádí
- prospěšnost pooperační RT nebyla prokázána

Stádium I-III

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 pacientek 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 pacientek s germinální mutací BRCA1/2 lze v indikovaných případech zařadit léčbu PARP inhibitorem.

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 pacientek a pacientek v laktaci je značně specifická, náleží do onkologických center se zkušeností s tou to 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 pacientek, 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.

Podtypy karcinomu prsu podle St.Gallen 2017:

Pro zařazení do podtypu preferuje panel provedení multigenomického testu. V klinice ale stále převažuje zařazení podle náhradních markerů Ki-67 (marker proliferace), IHC stanovení ER a PR a status HER2.

Podtyp	Charakteristika
Triple-negativní ca prsu	Negativní ER, PR a HER2
HR negat, HER2 pozit.	
HR pozit, HER2 negat, 3 podskupiny:	ER a/nebo PR >1%
Vysoká pozitivita ER a PR, nízká proliferace, nízký grade (luminal A-like)	Nízké riziko, vysoká hladina ER, PR, nízký Ki-67, G1
Střední	Střední riziko, klinicky nejasné riziko a odpověď na hormonální léčbu
Nízká pozitivita ER a PR, vysoká proliferace, vysoký grade (luminal B-like)	Vysoké riziko, nízká hladina ER, PR, vysoký Ki.67, G3
Multigenová analýza (MGA)	

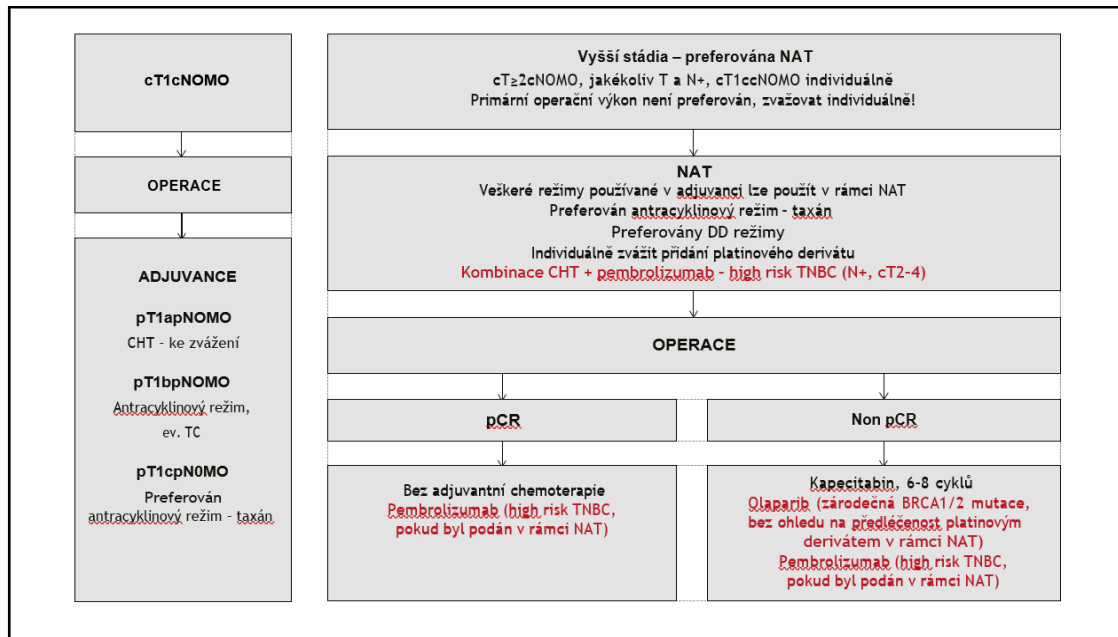
Basal-like typ lze stanovit pouze genovou analýzou. MGA není indikována u nádorů pT1a,b pN0, G1, ER+ (nízké riziko).

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 zvažít 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	Zvažít provedení multigenového testování v indikovaných případech
Luminální B HER2 pozitivní	CHT + anti-HER2 terapie Hormonální terapie	V případě kontraindikace CHT lze zvažít 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+cyklofosamid, DD - dávkově denní, pCR - patologická kompletní remise, CH - chemoterapie, NAT - neoadjuvantní terapie

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 iniciační 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 postižených LU	≥ 4 postižených 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

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 cyklofosfamidu, u pacientek s TNBC je možná je i kombinace paklitaxelu s karboplatinou. Zařazení platinového derivátu lze individuálně zvážit u pacientek s TNBC s cílem zvýšení pravděpodobnosti dosažení pCR (dle odpovědi na iniciální 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 proliferčním indexem Ki67). U premenopauzálních pacientek je preferována kombinace OA+IA, u postmenopauzálních pacientek terapie IA. Doporučena doba podávání je 6–8 měsíců.

Neoadjuvantní režimy jsou uvedeny v kapitole Režimy chemoterapie.

Adjuvantní terapie

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

U luminálního 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. U nádorů luminálních 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 proliferčního 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 2× 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 2× denně po dobu 2 let.

U luminálních 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 surogátní marker hodnotu proliferčního indexu Ki-67. Pacientky s hodnotou Ki-67 ≤ 5 % by neměly být léčeny adjuvantní chemoterapií, pacientky s hodnotou Ki-67 ≥ 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.

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	03	12 z 33	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/016

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
NO	Hormonální léčba		Chemoterapie
Premenopauzální			
N+	Chemoterapie (k diskuzi OFS + IA jako alternativa)		Chemoterapie
NO			
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)
<https://www.oncoconferences.ch/webcasts-pw/#Session4>
Obr. 4: Indikace adjuvantní chemoterapie a hormonální terapie dle výsledku genomického testu *Mammaprint*

	<i>Mammaprint</i> „low risk“ (64 %)	<i>Mammaprint</i> „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)
<https://www.oncoconferences.ch/webcasts-pw/#Session4>

U triple negativních nádorů by měla být adjuvantní chemoterapie založena na antracyclinech 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 mo- noterapii po dobu 27 týdnů (9 cyklů à 3 týdny) bez ohledu na efekt neoadjuvantní terapie. V individuálních případech (toxicita léčby) 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.

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 antracyklinech a taxanech, u selektovaných pacientek lze použít i režim CMF. Použití 4 cyklů AC je považováno za stejně efektivní jako použití 6 cyklů FEC100 u pacientek s N0 postižením (NSABP B36). Použití 4 cyklů AC je považováno za stejně efektivní jako 6 cyklů CMF. Přidání taxanu zvyšuje efektivitu chemoterapie bez ohledu na N status, věk pacientek, velikost tumoru, grade 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 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. Doposud není doporučení k zařazení specifických CHT režimů zahrnujících platinový derivát, popř. alkylační látky u triple negativních nádorů.

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).

Adjuvantní hormonální terapie

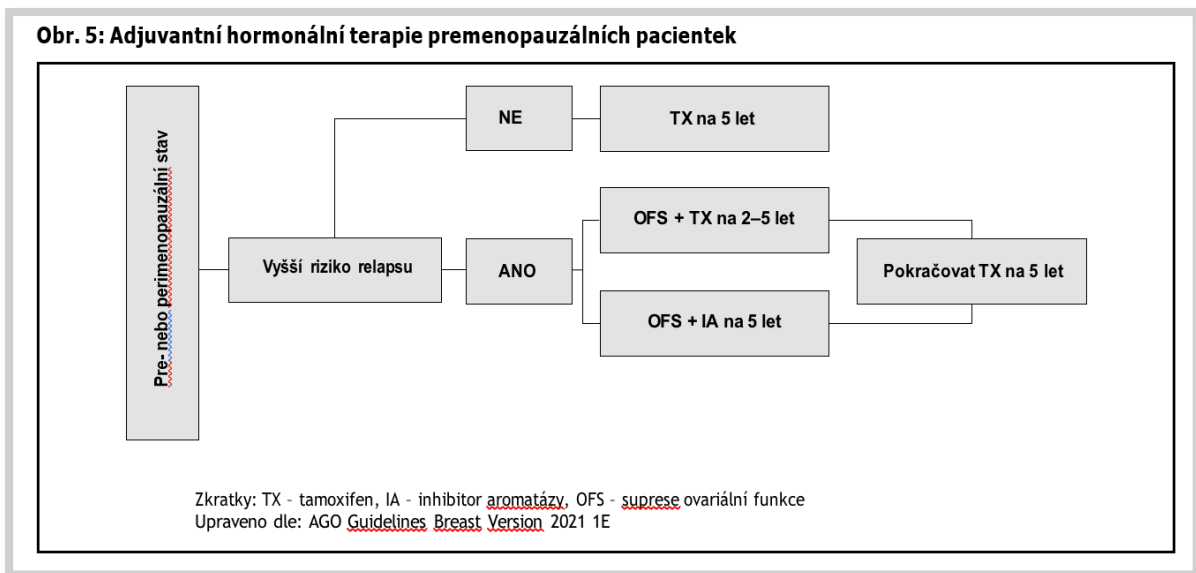
Premenopauzální nebo perimenopauzální pacientky by měly být léčeny dle současných doporučení ESMO/ASCO/ a St. Gallen 2021:

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 zvážen switch na inhibitor aromatázy (benefit v OS).

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	03	14 z 33	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/016

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 analoga nejsou účinná (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.

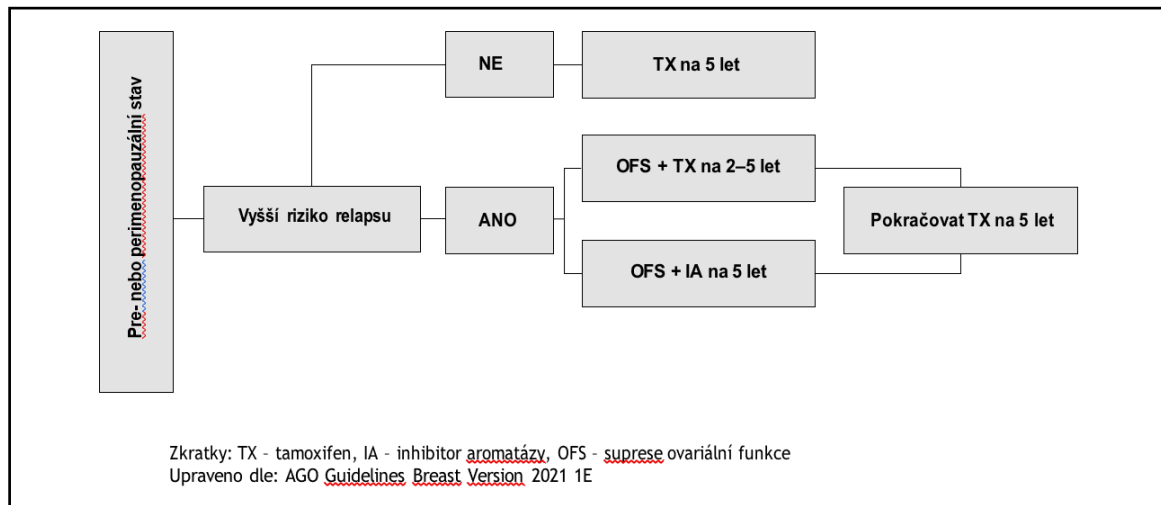


Postmenopauzální pacientky

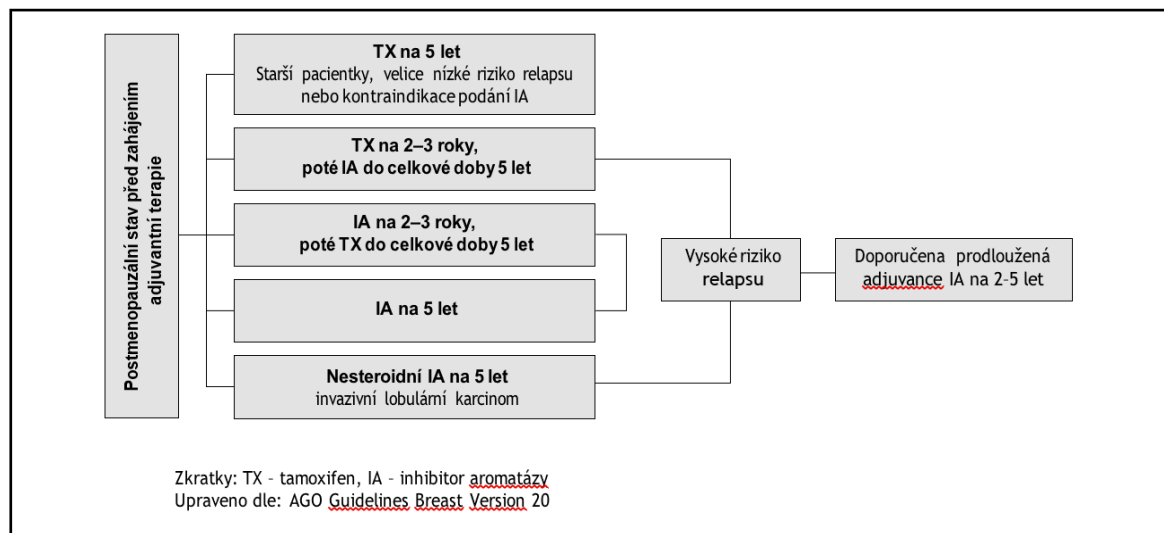
Definice menopauzy dle NCCN 2022: předchozí bilaterální ovariectomie, věk ≥ 60 let, věk < 60 let a amenorea ≥ 12 měsíců za předpokladu, že není podávána chemoterapie, tamoxifen nebo ovariální supresivní léčba a hladiny estradiolu a FSH jsou postmenopauzální. U žen mladších 60 let, léčených tamoxifem, pokud je estradiol a FSH v postmenopauzálním rozmezí. Inhibitory aromatázy (IA) ve srovnání s tamoxifem přinášejí pacientkám asi 4% absolutní benefit v parametru DFS (pro upfront podání, switch po 2–3 letech léčby tamoxifemem 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 tamoxifemem nemají současně užívat inhibitory enzymu CYP2D6. V případě léčby IA má být monitorována kostní denzita (DEXA), zajištěn dostatečný příjem 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.

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	03	15 z 33	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/016

Obr. 5: Adjuvantní hormonální terapie premenopauzálních pacientek



Obr. 6: Adjuvantní hormonální terapie postmenopauzálních pacientek



Stádium 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).

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	03	16 z 33	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/016

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.

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).

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 luminálního 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,

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	03	17 z 33	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/016

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

Třetí a další linie léčby

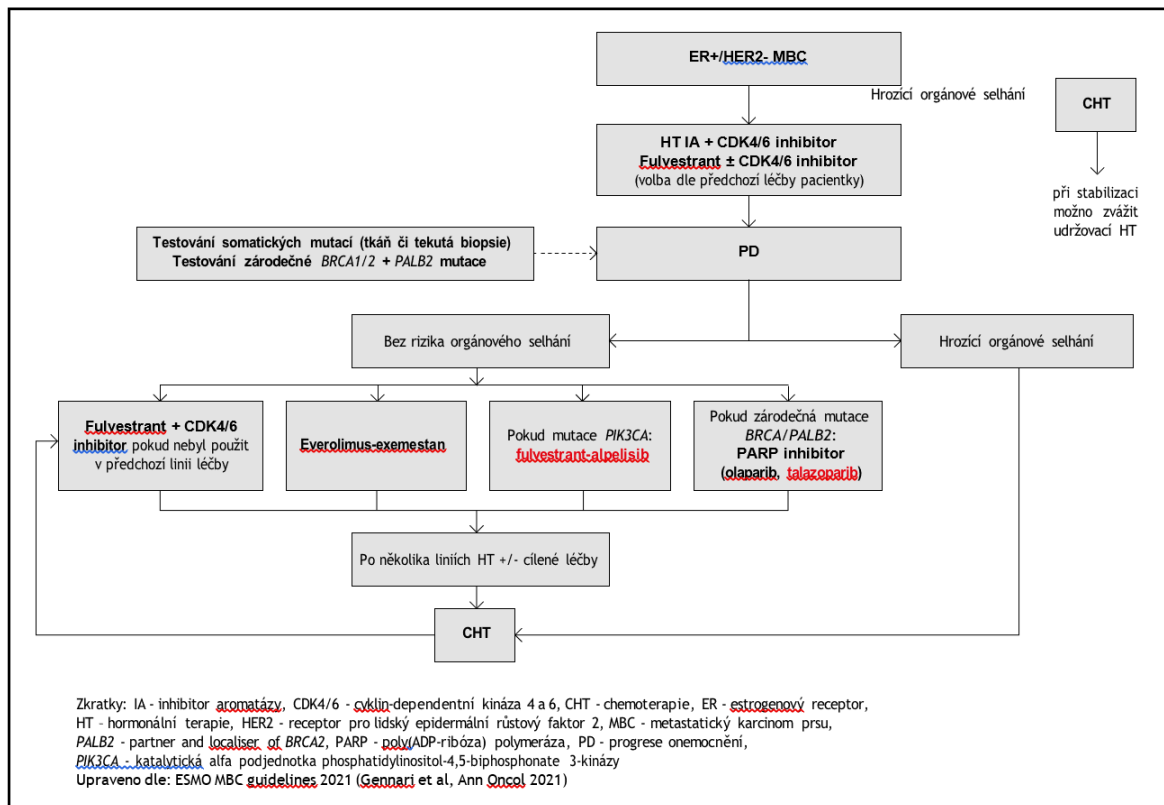
U pacientek s hormonálně sensitivním onemocnění je vhodné pokračovat v HT lékem, který doposud nebyl použit.

U nádorů hormonálně rezistentních je preferována chemoterapie – v monoterapii, preference kombinované CHT pouze při výrazných klinických symptomech a hrozícímu orgánovému selhání. Z cytostatik lze volit antracyklin, taxan, capecitabin, eribulin, vinorelbin, gemcitabin – sekvence jednotlivých cytostatik dle NÚL, předlčení, PS, compliance, preference pacientky. U pacientek 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 pacientek s HR+/HER2 low předlčeny minimálně jedním režimem CHT pro metastatické onemocnění, nebo u kterých došlo k recidivě onemocnění během adjuvantní 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



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 nabídnuta další linie anti-HER2 léčby. U pacientek s diseminovaným HER2 pozitivním karcinomem prsu, které dosáhly CR, není jednoznačně stanovena optimální délka trvání anti-HER2 léčby po dosažení CR. Léčba je dlouhodobá, s přihlédnutím k benefitu a možným komplikacím.

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 léčeny 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

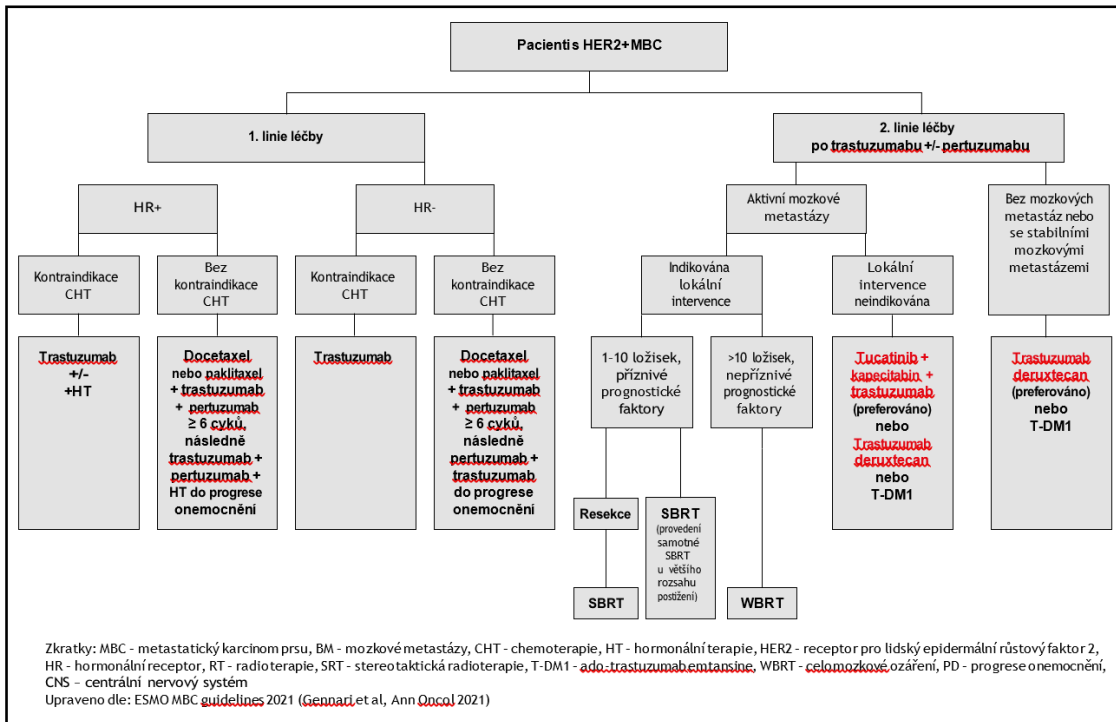
Trastuzumab emtansin (T-DM1) byl dosud zlatým standardem ve druhé linii léčby. Aktuálně je hrazena terapie T-DM1 pouze u pacientek předléčených trastuzumabem. Pokud pacientka progreduje během adjuvantní léčby s trastuzumabem, součástí které je i taxan nebo do 6 měsíců po ukončení adjuvantní léčby trastuzumabem, může jí 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 mozgovými metastázami. Zlepšení výsledků PFS a OS opravňují jeho použití v druhé linii léčby u vybrané skupiny pacientek (není úhrada v ČR).

Třetí linie léčby

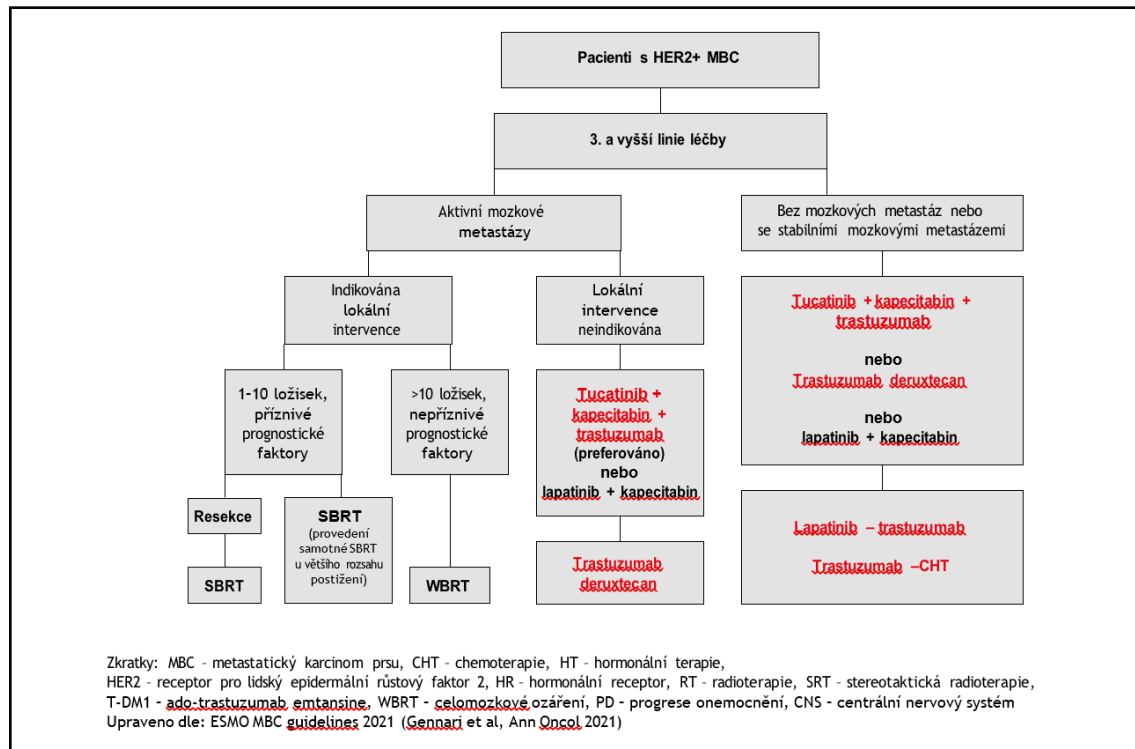
T-DM1, trastuzumab-deruxtecan a kombinace tucatinib+trastuzumab+kapecitabin jsou nejúčinnější léčebné možnosti třetí linie léčby. V dalších liniích lze použít lapatinib +kapecitabin. Výběr léčby záleží na předléčenosti a stavu pacienta. U pacientek HR– po vyčerpání anti-HER2 terapie dále chemoterapie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

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	03	19 z 33	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/016

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



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 hrožícím 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.

Terapie karcinomu prsu u mužů:

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

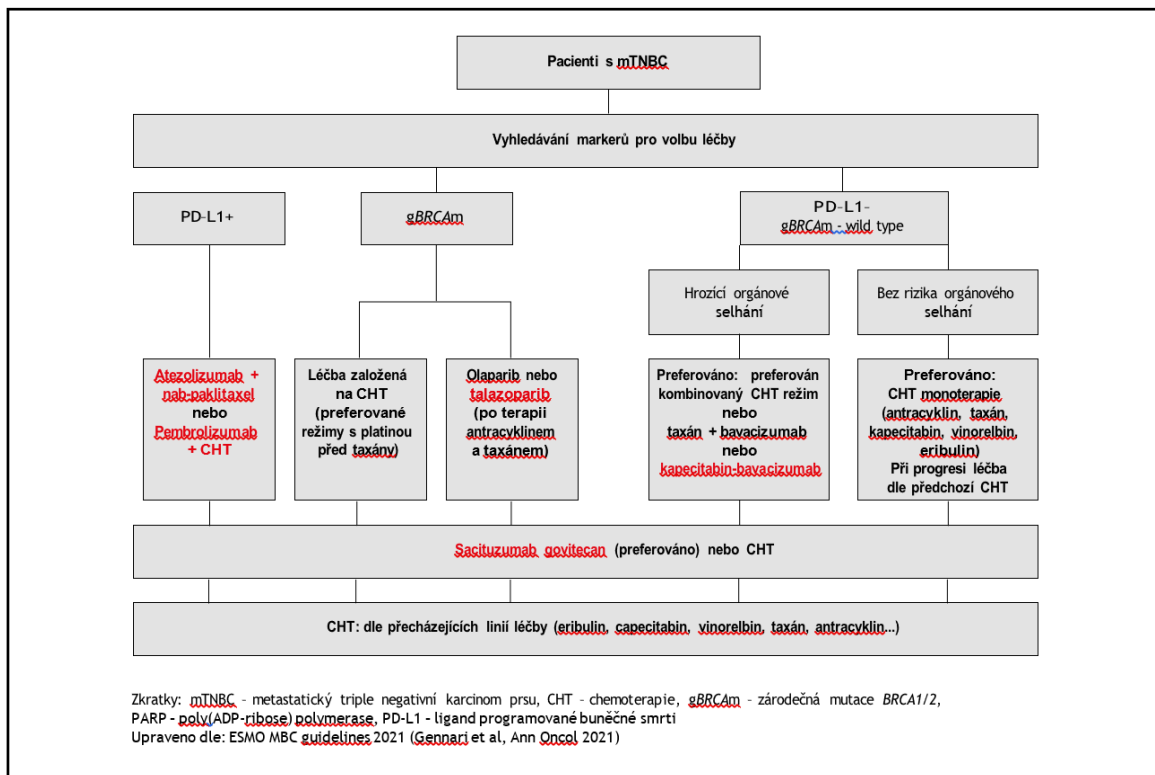
Časný karcinom prsu u mužů

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.

Obr. 10: Léčebná strategie metastatického triple negativního karcinomu



Terapie zvláštních situací:

Axilární lymfadenopatie při negativním nálezu na prsu

Po provedené disekci axily následuje radioterapie prsu a pooperační RT axily + nadklíčku + boost na axilu.

Bilaterální karcinom prsu

Metody léčby a jejich sled je stejný jako u unilaterálního karcinomu. V případě simultánního výskytu u velkých prsů je vhodná bilaterální totální mastektomie.

Léčba recidiv

Nejčastější je lokální recidiva na stěně hrudní (prsu). Polovina pacientek s lokální recidivou má současně i viscerální metastázy, často klinicky němé. Prognóza i u izolovaných lokálních recidiv je horší, DFS za 5 let je 25-30%.

- stěna hrudní (po parciál.operaci)
- stěna hrudní (po mastektomii)
- axila (operabilní)
- axila (inoperabilní)
- vzdálené metastázy
- mastektomie + systémová léčba
- excize + pooperační RT* + systémová léčba
- disekce + pooperační RT* + systémová léčba
- RT* + systémová léčba
- systémová léčba podle zásad

*) pokud nebyla v rámci primární léčby

Karcinom prsu v těhotenství

Karcinom prsu v těhotenství je obtížněji diagnostikován v důsledku změn struktury a konzistence prsní tkáně, které souvisí s hormonálními změnami v těhotenství. Diagnostické postupy jsou stejné, preferujeme sonografické vyšetření a v případě nutnosti stanovení diagnózy je možné užití mamografického vyšetření (s odstíněním dutiny břišní). Biopsie a histologické vyšetření je užíváno standardně.

Léčba je individuální s ohledem na přání ženy a stupeň těhotenství. Operační řešení není kontraindikované v kterékoli fázi těhotenství. Chemoterapii nepoužíváme v prvním trimestru gravidity, v druhém a třetím trimestru je chemoterapie vhodná, nejsou důkazy o zvýšeném riziku pro plod při aplikaci chemoterapie. Hormonální manipulace není v graviditě smysluplná. Radioterapie se užívá až po ukončení gravidity. Nejsou důkazy, že by předčasné ukončení gravidity zlepšovalo prognózu onemocnění.

Pagetova choroba

Představuje 1-4% všech případů ca prsu. Je charakterizována přítomností Pagetových nádorových buněk v epidermis bradavky a dvorce. V 90% případů je spojena s nádorem v prsu, který je v 50% případů palpovatelný. Hmatné nádory jsou invazivní, nehmatné většinou DCIS. Při negativním palpačním nálezu v prsu je vhodné došetření MRI.

Terapeutické postupy při samotném postižení dvorce:

- mastektomie + SNB nebo exstirpace dvorce + ozáření celého prsu

Postižení dvorce + DCIS v prsu:

- mastektomie + SNB nebo exstirpace DCIS a dvorce + RT celého prsu

Postižení dvorce + invazivní ca v prsu:

- mastektomie + SNB nebo exstirpace tumoru a dvorce + RT celého prsu + systémová léčba podle histologie nádoru v prsu

5. MODALITY LÉČBY

Chirurgická léčba

Výkony na prsu:

- probatorní excize (LCIS, DCIS, invazivní ca), ev. po UZ nebo stereotaktickém zacílení ložiska drátkem nebo barvivem, možnost peroperačního histologického vyšetření s následným radikálním (záchovným nebo ablačním) výkonem v jedné době vč. detekce sentinelové uzliny či exenterace axilly dle indikace
- záchovný výkon - široká excize (DCIS, invazivní ca), ev. po UZ nebo stereotaktickém zacílení ložiska drátkem nebo barvivem, s možností peroperační aplikace značících klipů do lůžka tumoru, možnost peroperačního histologického vyšetření
- ablace prsu, detekce sentinelové uzliny, vč. kůži šetřící modifikace v indikovaných případech, u DCIS s přihlédnutím ke kategoriím vanNuys Prognostic Index, možnost peroperačního histologického vyšetření
- bilaterální profylaktická mastektomie, ev. i subkutánní v indikovaných případech po dohodě s pacientkou s rekonstrukcí prsů implantáty ve spolupráci s plastickým chirurgem (odd.plastické chirurgie Nemocnice Jihlava)
- rekonstrukce prsu lalokem či implantátem ve spolupráci s plastickým chirurgem - odd. plastické chirurgie Nemocnice Jihlava, ev. v jedné době v indikovaných případech

Výkony na axile:

- detekce a exstirpace sentinelové uzliny, možnost jejího peroperačního histologického vyšetření a ev. následná disekce axily v 1 nebo 2 dobách
- standardní disekce axily, v rozsahu I. a II. etáže, minimální počet 10 uzlin, výjimečně i disekce III. etáže v případě závažného uzlinového postižení
- mapování sentinelové LU - aplikace radiokoloidu a následná scintigrafie dostupná na odděleních nukleární medicíny nemocnic Jihlava, Pelhřimov, Havlíčkův Brod a Nové Město na Moravě

Postup při neradikálním výkonu (reexcize, ME aj.):

- v případě pozitivních okrajů po záchovném výkonu reexcize nebo mastektomie dle lokálního nálezu a dohody s pacientkou, v případě lokální recidivy po záchovném výkonu ablace

Paliativní výkony:

- paliativní mastektomie u exulcerovaných nebo krvácejících tumorů

Jiné výkony:

- vakuová biopsie (pac. odesílány do MOÚ Brno)
- zavedení kontrastních svorek do lůžka po parciální ME
- značení T3 a T2 tumorů klipem pod UZ či stereotaktickou kontrolou před neoadjuvantní léčbou s výhledem budoucího záchovného výkonu po regresii tumoru

Radioterapie

Po parciální mastektomii + negativní SNB:

- pooperační RT na oblast mammy + boost na lůžko tumoru (u starších žen s ER+ s T1 R0 tumory možno RT vynechat, je-li plánována HT)

Po parciální ME + pozitivní SNB, bez disekce axily (doporučení ESTRO 2013)

- pooperační RT na oblast mammy + boost na lůžko

Ozáření LU se řídí stupněm rizika postižení dalších uzlin:

Riziko	nízké	střední	Vysoké
Nález	izol.nádor.buňky nebo mikroMTS bez RF	mikroMTS+RF 1-2 MTS bez RF MTS+1 mikroMTS	3 MTS* 1-2 MTS+RF* 2 MTS+1 mikroMTS 1 MTS+2 mikroMTS
Ozařovaný objem LU	-	I. a II. etáž axily	I.-III. etáž axily + nad- a podklíček
Rizikové faktory	Grade 3, tumor > 3cm, lymfangioinvaze		

Další rizikové faktory: do úvahy vzít i multifokalitu, lobulární typ, extranodální extenzi, celkový počet uzlin SNB, nepoměr pozitivních a vyšetřených uzlin SNB.

* Indikace k axilární disekci ve 2. době: >2 postižené LU, makroskopická ECE (A. Maguire et al.: Sentinel Lymph Nodes for Breast Carcinoma A Paradigm Shift, Arch Pathol Lab Med. 2016;140:791–798; doi: 10.5858/arpa.2015-0140-RA)

Po parciální ME + disekci axily

- pooperační RT na oblast mammy + boost na lůžko tumoru (u starších žen s ER+ s T1 R0 tumory možno vynechat, je-li plánována HT) +
indikace RT se řídí stavem uzlin:

Nález	pN0	1-3 pozitivní uzliny	4 a více pozitivních uzlin	neadekvátní disekce**
Ozařovaný objem LU	-	apex axily (III.) + nad- a podklíček*	apex axily (III.) + nad- a podklíček	celá axila (I.-III.), nad- a podklíček

*) při přítomnosti rizikových faktorů: věk <50 let, G3, R1 okraj, extrakapsulární šíření, angioinvaze, velikost tumoru nad 5 cm

**) za neadekvátní se považuje neprovedení disekce I a II. etáže axily, počet 10 odebraných uzlin není striktní (stačí i 6)

Po radikální ME + disekci axily

Indikace k ozáření hrudní stěny:

- pT3, pT4 (zvážit u pT2 při nepoměru mezi velikostí tu. a mammy)
- postižení ≥ 4 uzlin (při 1-3 N+ zvážit)
- pozitivní nebo velmi úzké okraje (<2 mm)
- Indikace k ozáření uzlin: viz tabulka výše

Po neoadjuvantní chemoterapii

adjuvantní RT se řídí předléčebnou TNM klasifikací

Po rekonstrukční operaci

je-li indikována pooperační RT hrudní stěny, preferovat okamžitou rekonstrukci pomocí implantátu nebo odloženou rekonstrukci (interval 1-1,5 roku mezi RT a rek.)

Adjuvantní (pooperační) radioterapie po konzervativní (prs šetřící) operaci

Indikace:	vždy (možno vynechat u starších žen s ER+ T1 N0), po excizi DCIS středního rizika.
GTV:	nelze definovat
CTV-T:	celé žlaznaté těleso mammy, kůže není součástí, není nutno zahrnout celou jizvu. Nejsou zahrnuty prsní svaly, svaly hrudní stěny a žebra. Ve snaze zmenšit významnou dávku na plíce nebo srdce je možno vyloučit z CTV část prsu, který je více vzdálen od lůžka tumoru.
PTV-1:	CTV-T + lem 1 cm (ventrálně +2 cm), PTV přesahující konturu těla se neupravuje.
Dávka:	46,0-50,0 Gy, denní frakcionace 2,0 Gy alternativně akcelerované režimy: 20-22x 2,2 Gy nebo 19-20x 2,3 Gy, 16-17x 2,5 Gy
CTV-L:	lůžko tumoru (označ. svorkami) s lemem 1 cm + případný serom
PTV-3:	CTV-L + lem 1 cm, editace 5 mm od kůže a plic
Dávka:	10-20 Gy standardní frakcionací, výše dávky závisí na přítomnosti rizikových faktorů: <ul style="list-style-type: none"> ▪ T1-2 bez RF 10,0 Gy ▪ negativní okraje (>2mm), RF+ (lobulární ca, G3, věk < 50 let, pT3, intralymfatická propagace) 16,0 Gy ▪ pozitivní nebo těsné okraje (<2 mm) 20,0 Gy alternativně akcelerovaná frakcionace 4-6x 2,5 Gy, 3-5x 3,0 Gy

Adjuvantní (pooperační) radioterapie po mastektomii

Indikace:	pT3,pT4, při nepoměru mezi velikostí tumoru a mammy i u pT2
GTV:	nelze definovat
CTV-T:	celá stěna hrudní v rozsahu původní mammy, objem zahrnuje i kůži a jizvu (pokud výrazně nepřekračuje hranice hrudní stěny), prsní svaly, svaly hrudní stěny a žebra (<i>doporučení RTOG</i>).
PTV-1:	CTV-T + lem 1 cm (ventrálně +2 cm), PTV přesahující konturu těla se neupravuje,
Dávka:	50,0 Gy, denní frakcionace 2,0 Gy

Adjuvantní (pooperační) radioterapie I. a II. etáže axily po SNB+

Indikace:	střední riziko postižení nedisekovaných axilárních uzlin
GTV:	nelze definovat
CTV-Ax:	oblast I.-II. etáže axilárních uzlin (okonturovat!)
PTV-1:	CTV-Ax + 1 cm, dále zahrnuje také CTV-T + 1 cm (viz výše)
Dávka:	50,0 Gy, denní frakcionace 2,0 Gy alternativně akcelerované režimy

Adjuvantní (pooperační) radioterapie lymfatických uzlin – apex axily a nadklíček

Indikace:	postižení > 4 uzlin, po neoadjuvanci, individuální zvážení při pozitivním nálezu v 1-3 uzlinách (extrakapsulární šíření, věk < 40 let, postižení apexu axily, G3, tumor > 5 cm, lymfangioinvasze)
GTV:	nedefinuje se
CTV-Ax:	oblast III. etáže axilárních uzlin
CTV-Nk:	nadklíčkové uzliny (viz příloha II)
PTV-1:	CTV-Ax + CTV-Nk + 1 cm (mediálně + 0,5 cm), dále zahrnuje také CTV-T + 1 cm (viz předchozí)
Dávka:	46,0 Gy, frakcionace 2,0 Gy
PTV-2:	CTV-Ax + 1 cm, dále zahrnuje také CTV-T + 1 cm (viz výše)

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	03	26 z 33	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/016

Dávka: 50,0 Gy, frakcionace 2,0 Gy
 Ozáření celé axily vč. I. etáže jen v případě neúplné disekce, ponechání rezidua, lokální recidivě v této oblasti.

Profylaktická radioterapie vnitřních mamárních uzlin

Indikace: při umístění sentinelové uzliny v řetězci vnitřních mamárních uzlin, ke zvážení při umístění tumoru ve vnitřních kvadrantech
 PTV: anatomicky je oblast definována:
 kraniálně: 1. nebo 2. interkostální prostor
 kaudálně: processus xiphoideus
 mediálně: střední část sternu
 laterálně: 5-6 cm od střední čáry nebo podle rozsahu postižení
 Dávka: 46,0-50,0 Gy, frakcionace 2,0 Gy

Kurativní radioterapie

Indikace: inoperabilní stádium IIIB/C, erysipeloidní karcinom, nižší stadia při kontraindikaci operace
 GTV: oblast primárního nádoru (GTV-T), event. metastaticky postižené uzliny (GTV-N)
 CTV: oblast celého žlázatého tělesa mammy (CTV-T) a svodná lymfatická oblast (nadklíčkové uzliny a celá axila – CTV-Ax a CTV-Nk – viz příloha II), u erysipeloidního ca a prorůstání do kůže vč. kůže mammy. Vyloučeny jsou prsní svaly, svaly hrudní stěny a žebra (kromě T4a). Ve snaze zmenšit významnou dávku na plíce nebo srdce je možno vyloučit z CTV část prsu, který je více vzdálen od tumoru.
 PTV-1: CTV-T + lem 1 cm (ventrálně +2 cm), CTV-Ax a CTV-Nk + lem 1 cm (mediálně + 0,5 cm), anatomicky je lymfatická oblast definována - viz adjuvantní RT, odlišně:
 laterálně: kloubní jamka humeroskapulárního skloubení
 dorzálně: zadní axilární čára
 Dávka: 50,0-60,0 Gy, denní frakcionace 2,0 Gy, oblast nadklíčkových uzlin 46,0 Gy (není-li postižení uzlin)
 alternativně akcelerované režimy:
 20-22x 2,2 Gy nebo 19-20x 2,3 Gy, 16-17x 2,5 Gy, 13-14x 3,0 Gy
 U inflamatorního karcinomu možná hyperfrakcionace 1,2 Gy 2x denně, s intervalem 6 hodin mezi frakcemi, celková dávka 48 Gy/4 týdny
 GTV: tumor, event. metastaticky postižená uzlina
 PTV3: GTV-T(N) + lem 1,5-2,0 cm
 Dávka: 20,0-24,0 Gy, frakcionace 2,0 Gy (boost se neprovádí při dávce na celý prs 60,0 Gy), u postižených uzlin 10-20 Gy.
 alternativně akcelerované režimy:
 7-9x 2,5 Gy nebo 5-7x 3,0 Gy

Radioterapie recidiv

Indikace: lokální, regionální recidivy po mastektomii
 CTV1, PTV1: stěna hrudní – viz výše
 Dávka: 50,0 Gy, frakcionace 2,0 Gy, na oblast hrudní stěny
 CTV2, PTV2: reziduum recidivy + lem 2 cm
 Dávka: léze do 3 cm 10-15 Gy, větší recidivy 15-25 Gy

Radioterapie u neepitelových tumorů (cystosarcoma phylodes)

Indikace: u maligních forem s pozitivními či nepopsanými chirurgickými okraji, u lokální recidivy
 CTV, PTV: jako u ca prsu
 Dávka: 50,0 Gy mamma či stěna hrudní, boost 10-15 Gy, frakcionace 2,0 Gy

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	03	27 z 33	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/016

Paliativní radioterapie

- Indikace: pokročilý karcinom prsu, metastatické postižení skeletu, plic, mozku, jater, kůže, lymfatických uzlin event. jiných lokalizací, individuální přístup
- Dávka: individuálně podle stavu pacientky, 10-12x 3,0 Gy, 6x 5,0 Gy obden, 1x 8,0 Gy apod.

Radioterapie při axilární lymfadenopatii bez nálezu v prsu

- Indikace: T0 pN1
- CTV, PTV: jako u prsu
- Dávka: 50 Gy (mamma), 50 Gy (axila + nadklíček)
boost na axilu 10-16 Gy, frakcionace po 2,0 Gy

Zevní radioterapie - techniky

Poloha pacienta: na zádech, s elevací a fixací obou horních končetin nad hlavou na prsním můstku s možností nastavení různého sklonu hrudníku. Hlavu má pacientka otočenou od svazku záření. U objemných, pendulujících prsů možnost fixace termoplastickým materiálem (orfit). Plánovací CT řezy v intervalu 0,5 cm. Konturuje se CTV, PTV, event. GTV, kritické orgány (plíce, mícha, srdce, při ozařování nadklíčku vyšší dávkou plexus brachialis)

Techniky:

- ozáření mammy - 2 protilehlá tangenciální pole, mediální a laterální (na rtg simulačním snímku tangenciálního pole by nemělo být zahrnuto ne více než 2 cm plicní tkáň nebo srdeční tkáň, měřeno kolmo ke stínu žeber).
- hrudní stěna po mastektomii - nejvhodnější technika dvou tangenciálních polí nebo přímé elektronové pole
- hrudní stěna + I.-II. etáž axily (po SNB) - prodloužená tangenciální pole
- celá axila/apex axily a nadklíček - 2 protilehlá předozadní pole nebo šikmá pole s použitím klínů a stínění MLC
- mamma (hrudní stěna) + lymfatika – viz výše uvedené techniky, napojení polí se umísťuje do oblasti 2. žebra nebo 2. interkostálního prostoru, vhodné vyhnout se napojení polí v oblasti jizvy či nádorově infiltrovaných uzlin
- lůžko tumoru – 2 konvergentní pole fotony nebo 1 přímé elektronové pole vhodné energie (klipy do lůžka)
- parasternální uzliny – 1 přímé elektronové pole, které jednou stranou navazuje na mediální tangenciální pole

Energie: lineární urychlovač s brzdným zářením 6 MV (18 MV) a se spektrem energií elektronového svazku.

Kritické orgány a toleranční dávky

- kontralaterální prs: $D_{max} < 3,3$ Gy (po parciální ME)
 $D_{max} < 15$ Gy (po ablaci)
- plíce (ipsilaterální): u tang. polí by neměly být zahrnuty více než 2 cm plicní tkáň – kolmo od žeber (z pohledu BEV), tzv. CLD (central lung distance)
 25 Gy (V_{25}) $< 10\%$ (platí jen pro parciální ME)
 20 Gy (V_{20}) $< 20\%$ (Chao et al.,2012)
 10 Gy (V_{10}) $< 40\%$ (Chao et al.,2012)
 5 Gy (V_5) $< 55\%$ (Chao et al.,2012)
 30 Gy (V_{30}) < 200 cm³ objemu plic (ICRU)
 $D_{mean} < 12$ Gy (po parciální ME) (Chao et al.,2012)
 $D_{mean} < 15$ Gy (po ablaci) (Chao et al.,2012)
- plíce (kontralaterální): 5 Gy (V_5) $< 15\%$ (Chao et al.,2012)
- srdce (celé): u tang. polí by neměl být zahrnut více než 1 cm srdečního apexu – kolmo od žeber (z pohledu BEV), tzv. MHD (maximal heart distance)
 40 Gy (V_{40}) $< 5\%$
 30 Gy (V_{30}) < 30 cm³ objemu srdce (ICRU)
 $D_{mean} < 5$ Gy (po parciální ME) (Chao et al.,2012)
 $D_{mean} < 8$ Gy (po ablaci) (Chao et al.,2012)
- levostranný nádor: 25 Gy (V_{25}) $< 5\%$ (Chao et al.,2012)
 10 Gy (V_{10}) $< 35\%$ (Chao et al.,2012)
- pravostran.nádor: 25 Gy (V_{25}) $< 0\%$ (Chao et al.,2012)
 10 Gy (V_{10}) $< 15\%$ (Chao et al.,2012)
- perikarditida: radiačně indukovaná, akutní, pozdní, relativně vzácná
 $D_{mean} < 26$ Gy ($< 15\%$ riziko, QUANTEC)
- plexus brachialis: $D_{max} < 66$ Gy
 60 Gy (V_{60}) $< 5\%$ (QUANTEC)
- mícha: $D_{max} < 50$ Gy
- horní končetina: sekundárně indukovaný lymfedém, zejména po disekci axily
- štítná žláza: hypothyreóza jako pozdní následek léčby.
 30 Gy (V_{30}) $< 30\%$ (Chao et al.,2012)
- žebra: asi u 1% žen možnost vzniku fraktur žeber po dávkách přesahující 50 Gy
- jícen: možnost vzniku akutní esofagitidy již při dávkách 20-30 Gy.

Histogram dávka-objem se zhotovuje pro stejnostrannou plíci, srdce (levostranný tumor), plexus brachialis (při kurativní RT axily a náklíčku), event. míchu.

Plánování radioterapie se řídí podle pracovního postupu „Plánování zevní radioterapie s CT s 3D výpočtem distribuce dávky“. K získání adekvátní dávky na kůži vhodný bolusový materiál, při ozařování hrudní stěny vhodný bolus přes celé pole po dobu minim. 50% dávky, dále pak jen na jizvu a okolí. Při ozáření inflamatorního karcinomu prsu k získání adekvátní dávky na kůži bolus po dobu nejméně poloviny celkové doby záření. Verifikace polohy pomocí portálových snímků se řídí podle pracovního postupu „Verifikace nastavení pacienta podle snímků vytvořených portálovým zobrazením“.

Načasování radiační léčby:

Adjuvantní radioterapie - zahájení do 6 týdnů od operace, pokud není plánována chemoterapie. Zahájení adjuvantní radioterapie s odkladem 2-6 (7) měsíců u pacientek absolvujících adjuvantní chemoterapii. Souběžně s RT může probíhat HT (je-li indikována) a biologická léčba (je-li indikována).

Systemová léčba

Používané režimy chemoterapie a cílené léčby viz aktuální vydání Modré knihy

6. DISPENZARIZACE PO LÉČBĚ

Pravidelná a celoživotní. Dispenzarizaci provádí onkolog. Po 6-10 letech možno předat PL. Klinické vyšetření jedou 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. Pac.léčené antracykliny mají vyšší riziko kardiotoxicity.

7. INDIKACE KE GENETICKÉMU ŠETŘENÍ:

Nemocné s pozitivní rodinnou anamnézou:

- alespoň 3 příímí příbuzní (vč. probandky) s karcinomem prsu v jakémkoliv věku
- 2 příímé příbuzné (včetně probandky) s karcinomem prsu, alespoň jedna diagnostikována ve věku pod 50 let nebo obě do 60 let
- probandka s karcinomem prsu do 50 let s příímým příbuzným s nádorem spojeným s HBOC (především karcinom slinivky, prostaty)

Nemocné bez pozitivní rodinné anamnézy:

- epitelový karcinom ovaria/tuby/primární peritoneální karcinom v jakémkoliv věku
- triple negativní karcinom prsu (receptory ER, PR a HER2 negat.) do 60 let (medulární karcinomy prsu se téměř shodují s TNBC)
- karcinom prsu do 45 let (do 50 let pokud není známá vůbec rodinná anamnéza)
- dva samostatné primární karcinomy prsu, první do 50 let, nebo oba do 60 let (bilaterální nebo ipsilaterální/synchronní nebo metachronní)
- duplicita karcinomu prsu a slinivky v jakémkoliv věku
- karcinom prsu u muže v jakémkoliv věku

8. REKONSTRUKCE PRSU PO LÉČBĚ PRO C50

Indikace okamžité rekonstrukce je u DCIS či LCIS, které jsou primárně řešeny mastectomií (bez exenterace axily) jakožto jednou z terapeutických možností léčby tohoto typu nádorového onemocnění - neinvazivní karcinomy mléčné žlázy.

U invazivních karcinomů je v poslední době prováděna čím dál častěji. Rekonstrukce zlepšuje kvalitu života ženy a kosmetický efekt operace.

Techniky rekonstrukce:

implantát (FR, silikon): rychlejší provedení, kratší doba trvání, dobrý kosmetický výsledek, je možno implantát umístit ihned (1dobý výkon) nebo po určité době aplikace tkáňového expandéru (2dobý výkon)

autologní tkáňový štěp: delší doba provedení, excelentní kosmetický výsledek, neomezené trvání

Sekvence rekonstrukce a pooperační RT:

okamžitá (ME+rekonstrukce → RT)

odložená (ME → RT → rekonstrukce)

kombinovaná (ME → expandér → (CHT) → implantát → RT)

Indikace rekonstrukčního výkonu:

stádium I-IIIa, rozhodnutí v multidisciplinárním týmu, do rozhodnutí je třeba brát v úvahu prognostické faktory onemocnění. Rekonstrukční zákrok je relativně kontraindikován u nádorů pN1 (nad 10 pozitivních uzlin) a u erysipeloidního karcinomu, zde doba odložení minimálně 5 let! V době indikace rekonstrukce musí být nádorové onemocnění klinicky i paraklinicky (rtg plic, sono jater, scinti skeletu, mastografie reziduálního prsu, hladiny markerů CEA, CA-15-3 a TPA) bez podezření na disseminaci onemocnění .

U pacientek se středním a vysokým rizikem recidivy je vhodnější odložená rekonstrukce (1-2 roky).

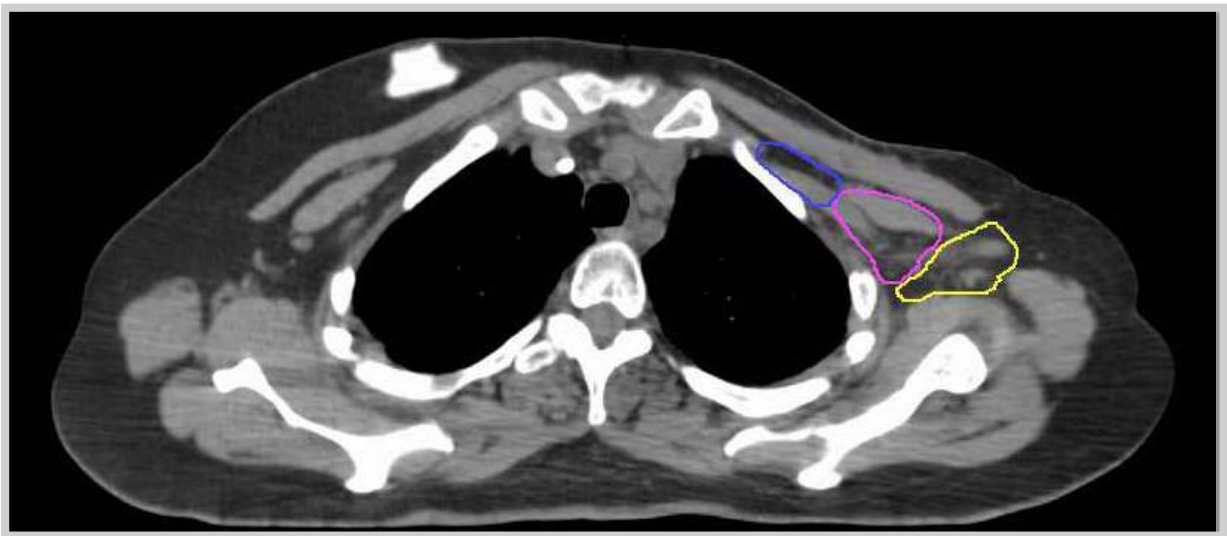
Profylaktická mastectomie kontralaterálního prsu s rekonstrukcí:

- u pacientek s BRCA1 zvláště s vyznačenou dysplázií
- u pacientek s pozitivní rodinou anamnezou (sestra+matka)
- na žádost pacientky

Při přítomnosti dysplázie je vhodnější odložená rekonstrukce.

9. DEFINICE ANATOMICKÝCH OKRAJŮ SKUPIN REGIONÁLNÍCH LYMFATIK

Anatomické ohraničení skupin axilárních a nadklíčkových uzlin						
	kraniální	kaudální	přední	zadní	laterální	mediální
Nadklíčkové	Kaudálně od prstencové chrupavky	Spojení v.brachiocephalica a v.axillaris/ kaudální okraj hlavice klavikuly	M.sternocleido mastoideus (SCM)	Přední okraj m.scalenus	<u>Kraniálně:</u> laterální okraj m.SCM, <u>kaudálně:</u> spojení 1.žebra a klavikuly	Nezahrnuje štítnici a tracheu
Axila level I	Křížení axilárních cév a laterálního okraje m.pectoralis minor	Úpon m.pectoralis major k žebřům	Rovina definovaná předním povrchem m.pectoralis major a m.latissimus dorsi	Přední povrch m.subscapularis	Mediální okraj m.latissimus dorsi	Laterální okraj m.pectoralis minor
Axila level II	Křížení axilárních cév a mediálního okraje m.pectoralis minor	Křížení axilárních cév a laterálního okraje m.pectoralis minor	Přední povrch m.pectoralis minor	Žebra a mezižeberní svaly	Laterální okraj m.pectoralis minor	Mediální okraj m.pectoralis minor
Axila level III	Úpon m.pectoralis minor na prstencovou chrupavku	Křížení axilárních cév a laterálního okraje m.pectoralis minor	Zadní okraj m.pectoralis major	Žebra a mezižeberní svaly	Mediální okraj m.pectoralis minor	Vstup do hrudníku
Vnitřní mamární	Horní okraj mediální části 1.žebra	Horní okraj 4.žebra	-	-	-	-



Objemy pro ozařování prsu (pooperační)

Zkratka:	Název struktury:	Barevné označení:
CTV-T	CTV prsní žláza, hrudní stěna	TRANSLUCED - Orange
CTV-Nk	CTV nadklíčkových LU	TRANSLUCED - Pink
CTV-Ax	CTV axilárních LU 1., 2. ev. 3. etáž	TRANSLUCED - Brown
CTV-L	lůžko tumoru (označ.klipy) +1 cm	Black
PTV1	PTV na oblast prsu nebo hrudní stěny +/- axilární a nadklíčkové LU	TRANSLUCED - Red
PTV2	PTV na oblast prsu nebo hrudní stěny +/- axilární LU	TRANSLUCED - Cyan
PTV3	PTV na oblast lůžka tumoru	TRANSLUCED - Magenta
Srdce	Kritický orgán - srdce	Yellow
Plíce obě	Kritický orgán - obě plíce	Air Rendering - Blue
Mícha	Kritický orgán - mícha	SEGMENT - Magenta

Postup vytvoření PTV při ozařování spádových LU:

Krok 1: k CTV-T přidat lem +1 cm ventrálně a laterálně a uložit do PTV 2.

Krok 2: pomocí Boolean Operators provést $PTV2=PTV2 \text{ OR } CTV-Ax$.

Krok 3: k PTV 2 přidat lem 1 cm všemi směry a uložit zpět do PTV 2.

Krok 4: k CTV-Nk přidat lem +0,5 cm mediálně a ostatními směry +1 cm, výsledek uložit do PTV 1

Krok 5: pomocí Boolean Operators provést $PTV1=PTV1 \text{ OR } PTV2$

Krok 6: přidat lem 1 cm k CTV-L a uložit do PTV3