

# Hormonální léčba u premenopauzálních pacientek se SR pozitivním, HER2 negativním karcinomem prsu

**Markéta Palácová**

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Standardní léčebnou modalitou pro premenopauzální pacientky s nádorem SR+ a HER2- je hormonoterapie. I nadále zůstává součástí adjuvantní HT tamoxifen. Byl potvrzen přínos ovariální ablace, nejenom v kombinaci s tamoxifenem, ale nově je u premenopauzálních pacientek středního a vysokého rizika možno podat i exemestan spolu s ovariální ablací. Délka adjuvantní HT se prodlužuje, u drobných nádorů je možno podávat HT pouze 5 let, u ostatních by měla být délka adjuvantní HT minimálně 5 let, u nádorů s pozitivitou axilárních uzlin byl prokázán benefit 10letého užívání. Nově se staly standardní součástí dělení na jednotlivé prognostické skupiny i multigenové testy. U metastatického onemocnění je na prvním místě zajištění menopauzy a následně se terapie neliší od léčby postmenopauzálních pacientek. K dispozici jsou antiestrogeny – tamoxifen a fulvestrant, inhibitory aromatáz v kombinaci s inhibitory cyklin-dependentních kináz, popř. s everolimem. Využívány jsou preparáty, u kterých nedošlo k progresi v adjuvantním podání.

**Klíčová slova:** SR+, HER2- karcinom prsu, hormonální léčba, premenopauzální pacientky, adjuvance, metastatický karcinom.

## Hormonal therapy in premenopausal patients with SR-positive, HER2-negative breast cancer

In premenopausal patients with SR+ and HER2- tumours, hormonal therapy is the standard treatment modality. Adjuvant HT with tamoxifen continues to be part of treatment. A benefit of ovarian ablation has been confirmed, not only in combination with tamoxifen, but medium – and high-risk premenopausal patients may newly receive exemestane along with ovarian ablation. The duration of adjuvant HT has extended; in small tumours, it is possible to administer HT for five years only, in others the duration of adjuvant HT should be five years at least, and those with positive axillary nodes have been shown to benefit from 10-year use. Recently, multigene tests have become a standard part of stratifying patients into individual prognostic groups. In metastatic disease, induction of menopause is the first and foremost step, and, subsequently, the treatment does not differ from that in postmenopausal patients. The antioestrogens tamoxifen and fulvestrant are available, as well as aromatase inhibitors in combination with cyclin-dependent kinase inhibitors and/or everolimus. Also used are drugs with which no progression occurred in the adjuvant setting.

**Key words:** SR+, HER2- breast cancer, hormonal therapy, premenopausal patients, adjuvance, metastatic carcinoma.

Karcinom prsu je nejčastější malignitou u premenopauzálních žen, kolem 20 % je diagnostikováno ve věku do 50 let (1). Hormonálně pozitivní karcinom prsu představuje většinu karcinomů prsu. Přibližně 60–75 % žen s karcinomem prsu má nádor prsu exprimující estrogenový receptor (ER) a 65 % nádorů exprimuje také progesteronový receptor (PR) (2). Hormonální

terapie (HT) je nejstarší cílenou onkologickou léčbou. Adjuvantní hormonální léčba je vysoce efektivní pro většinu žen s nádorem ER/PR pozitivním. Adjuvantní HT je indikována u pacientek s karcinomem prsu s pozitivními hormonálními receptory. Pozitivita hormonálních receptorů je definována hodnotou ER a/nebo PR  $\geq 1$  %. Expres ER/PR je pouze jednou z charakteris-

tik, na základě kterých je stanovena terapie a prognóza. Dalšími prognostickými a prediktivními faktory, na základě kterých probíhá léčebné rozhodnutí, jsou kromě histologického typu a již zmíněných ER/PR grade nádoru, hodnota proliferace, lymfovaskulární invaze a HER2 status. Karcinom prsu SR pozitivní se i nadále dělí na skupinu nádorů luminal A a luminal B na základě

standardního patologického vyšetření. Nádory luminal A jsou nádory nízkého gradu, s vysokou pozitivitou ER/PR, HER2 negativitou a nízkou proliferací (Ki – 67). Nádory luminal B jsou ER pozitivní, ale s variabilitou exprese ER/PR, mají vyšší grade a vyšší hodnotu Ki 67 (3). U mladších patientek ve srovnání s pacientkami staršími je větší výskyt nádorů s vyšší proliferací, HER2 pozitivních a triple negativních. Nádory luminal A se vyskytují ve 30 % ve srovnání se 60–70 % u starších žen, naopak nádory luminal B jsou častější u mladších žen (35 % versus 10–25 %) (2, 4). Nově je definována skupina „intermediate“, kam spadají pacientky s nádorem středního rizika dle genomických testů. U této skupiny nádorů přetrvává nejistota míry rizika recidivy onemocnění, stejně tak i nejistota týkající se efektivity hormonoterapie a chemoterapie. V posledních letech se léčebné rozhodnutí může opřít také o tato multigenová vyšetření, která přináší nejsilnější data pro léčebná rozhodnutí. Provedení multigenového vyšetření není indikováno u nádorů s nízkým klinickým rizikem, což jsou nádory pT1a/b, grade 1, N0 s vysokou expresí ER. I nadále zůstává silným prognostickým faktorem nodální status bez ohledu na existenci multigenových testů, nicméně tyto testy mohou upřesnit prognózu především u karcinomů prsu s negativními axilárními uzlinami (Oncotype DX, Mammprint, PAM50, Endopredict) (3).

Riziko recidivy onemocnění později i po 5 letech sledování, a to především právě u patientek se SR pozitivními nádory. Více jak polovina rekurencí se vyskytuje po 5 letech adjuvantní hormonoterapie (2–4). Minimálně 2/3 úmrtí na SR pozitivní karcinom prsu se objevují také po více jak 5 letech od diagnózy (5, 6). Nedávno byly publikovány výsledky Oxfordské metaanalýzy 5letého podávání adjuvantní HT. Ty informovaly o vlivu různých charakteristik nádoru na stav onemocnění po 20 letech. Analyzováno bylo 88 klinických studií, které zahrnovaly 62 923 žen léčených 5 lety adjuvantní HT. Vzdálená recidiva onemocnění se vyskytovala rovnoměrně v následujících 15 letech od ukončení adjuvantní HT. Stav axilárních uzlin a velikost nádoru byly nejsilnějšími faktory ovlivňujícími roční míru rizika rekurence (7). Dlouhodobé riziko rekurence onemocnění potvrzují i data z klinických studií International Breast Cancer Study Group trials I–V po 24 letech sledování, kde během 5–25 let bylo u SR+ nádorů potvrzeno vyšší riziko relapsu

onemocnění včetně vzdálených metastáz (8). V současné době se stále nedaří najít biomarker, který by stanovil riziko časného versus pozdního relapsu, a tím by nám pomohl při rozhodování o délce adjuvantní hormonoterapie. Selhalo i zařazení multigenomových testů ke stanovení rizika pozdního relapsu onemocnění.

## Adjuvantní hormonální terapie u premenopauzálních patientek

U premenopauzálních patientek s ER/PR pozitivním karcinomem prsu by měla být standardně zvažována adjuvantní hormonoterapie bez ohledu na věk, stav lymfatických uzlin či podání adjuvantní chemoterapie (CHT). Některé studie naznačovaly, že HER 2 pozitivní karcinomy prsu jsou méně citlivé na některé druhy hormonální léčby, ale u jiných studií toto nalezeno nebylo. Po dvě desetiletí bylo podávání tamoxifenu standardní a jedinou možnou adjuvantní léčbou pro premenopauzální pacientky s ER/PR pozitivním karcinomem prsu. Analýza randomizovaných klinických studií oxfordské skupiny – The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) prokázala postupnou účinnost v redukci rizika rekurence ve srovnání kratší versus delší podávání tamoxifenu. Pětileté podávání je více efektivní ve srovnání s 1 nebo 2letým užíváním. Při mediánu sledování 15 let redukuje tamoxifen riziko rekurence přibližně o 47 % a riziko úmrtí na karcinom prsu o 29 % (9). Desetileté podávání tamoxifenu zkoumaly 3 prospektivní klinické studie – NSABP – B14, aT Tom a ATLAS. Jejich cílem bylo stanovit benefit prodlouženého podávání tamoxifenu u velkého počtu patientek. Všechny měly podobný design – po 5 letech podávání tamoxifenu byly pacientky randomizovány do ramene s prodlouženým podáváním tamoxifenu. Ve skupině s prodlouženým podáváním tamoxifenu byl signifikantně prokázán benefit v parametru mortalita a v redukci rizika rekurence u SR pozitivních nádorů. Efekt byl pozorován především v prvních 10 letech (HR 0,75, CI 0,62–0,90). Benefit prodlouženého podání byl nejspíše v důsledku nejenom překrytí efektu prvních 5 let terapie, ale i samotného prodlouženého podávání tamoxifenu. Došlo k redukci rizika relapsu o 39 % ( $p < 0,0001$ ) a rizika redukce mortality na karcinom prsu o 36 % ( $p < 0,0001$ ). Po 10 letech terapie přetrvává efekt ještě dalších 5 let. V studii ATLAS bylo zařazeno pouze 20 % premenopauzálních patientek (10, 11).

V současné době se stává součástí adjuvantní HT premenopauzálních patientek i inhibitor aromatáz spolu s ovariální ablací/supresí (OFS) – především pod vlivem výsledků 2 klinických studií – studie SOFT a TEXT. Tyto studie měly odpovědět na otázku přínosu ovariální ablace. Studie SOFT byla navržena tak, aby stanovila hodnotu přidání ovariální ablace k tamoxifenu a určila efektivitu kombinace inhibitoru aromatáz s ovariální ablací u premenopauzálních patientek. Ve studii TEXT byl zkoumán benefit ovariální ablace přidáním k tamoxifenu – srovnávána byla ramena samotného tamoxifenu s kombinací tamoxifen a OFS. Do studie SOFT bylo zařazeno 3 066 premenopauzálních patientek s karcinomem prsu a randomizovány byly do 3 ramen. V jednom rameni byly 5 let léčeny samotným tamoxifem (TX), v dalších kombinací tamoxifenu s ovariální supresí (OFS) nebo kombinací exemestanu (EXE) s ovariální supresí. U většiny žen bylo ovariální suprese dosaženo měsíčním podáváním triptorelinu, pouze malá část si zvolila permanentní možnost suprese – chirurgickou nebo radiační. Zařazeny mohly být pacientky, které zůstávaly premenopauzální i po dokončení neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapie a ty, pro které je pouze tamoxifen dostatečnou léčebnou modalitou. Primárním cílem byla délka bezpříznakového období (DFS). Ve studii TEXT bylo léčeno 2 660 patientek, randomizovány byly do 2 ramen – kombinace tamoxifenu s ovariální ablací versus kombinace exemestanu s ovariální ablací. Délka adjuvantní HT byla 5 let. U 60,4 % patientek byla součástí léčby i adjuvantní chemoterapie. Primárním cílem byl také DFS. První výsledky kombinované analýzy byly publikovány po 5,7 letech sledování. Kombinace exemestanu s ovariální ablací prokázala signifikantní rozdíl v parametru DFS ve srovnání s kombinací tamoxifen + ovariální ablace (12, 13). V letošním roce byly publikovány výsledky společné analýzy těchto dvou studií při mediánu sledování 8 let. 8letý benefit v parametru DFS byl 83,2 % u patientek léčených kombinací tamoxifen + OFS a 78,9 % u patientek léčených pouze tamoxifemem – s rozdílem 4,2%. Ve skupině léčené kombinací exemestan + OFS byl benefit v parametru DFS 85,9 % ve srovnání se 78,9 % u samotného tamoxifenu – s rozdílem 7%. Rekurence se více vyskytovaly u patientek léčených chemoterapií. Dále byla také provedena analýza subpopulace HER2 po-

zitivní pacientek, kde byl prokázán větší benefit kombinace tamoxifenu s OFS versus samotný tamoxifen ve srovnání s HER2 negativní populací. Podobné výsledky byly prokázány i u kombinace exemestanu + OFS versus tamoxifen samotný. Závěry těchto dvou klinických studií po 8letém mediánu sledování prokazují signifikantně vyšší benefit kombinace tamoxifenu (TX) a OFS ve srovnání se samotným tamoxifem v parametrech DFS a OS. Kombinace TX+ OFS prokazuje 24% redukci rizika recurence, výskytu sekundárního invazivního nádoru a úmrtí ve srovnání s TX samotným ( $p = 0,009$ ), což jsou 4% absolutního rozdílu v DFS. Kombinací exemestanu + OFS bylo dosaženo 7% absolutního rozdílu v DFS ve srovnání s TX. Největší rozdíl byl nalezen u pacientek, které zůstávají premenopauzální po podání adjuvantní CHT; tyto pacientky měly vyšší klinicko-patologické riziko a medián věku do 40 let. U HER2 negativních pacientek byl nalezen větší benefit u kombinace exemestanu + OFS versus TX + OFA. Po 8 letech sledování nebyl nalezen rozdíl v parametru celkového přežití mezi TX + OFS a EXE + OFS. Zvažovat OFS v kombinaci je vhodné nejenom u pacientek, které zůstávají premenopauzální po podání chemoterapie, ale i u pacientek s vícečetným axilárním uzlinovým postižením a u žen mladších 35 let (14). Potenciální benefit ovariální suprese s inhibitory aromatáz je nutno brát do úvahy s nežádoucími účinky terapie nejenom akutními, ale i pozdními jako jsou hyperlipidemie, kardiovaskulární onemocnění, osteoporóza, diabetes. V úvodu je vždy potřeba léčebné možnosti probrat s pacientkou. Je nutné vysvětlit nejenom benefit terapie, ale i její nežádoucí účinky. Délka podání adjuvantní HT byla v obou studiích 5 let.

## Adjuvantní hormonoterapie a pozdní relaps onemocnění

Dlouhodobě je u karcinomu prsu problémem pozdní relaps onemocnění. Několik let je snahou identifikovat skupinu pacientek, u které je vysoké riziko pozdního relapsu onemocnění a více tím stratifikovat délku adjuvantní hormonoterapie. V posledních 20 letech dochází k prodlužování délky adjuvantní HT, nicméně nelze opominout ani nežádoucí účinky HT, a proto je snaha identifikovat skupinu žen, u kterých bude mít prodloužená adjuvance největší benefit. Proto byly genomické testy zkoumány i u této problematiky. Byly publikovány pouze data týka-

jící se postmenopauzálních pacientek. Nicméně na základě závěrů ze St. Gallen 2017 není zatím doporučeno jejich využití při zvažování podání prodloužené adjuvance především kvůli nedostatku prospektivních dat (3, 15, 16).

## Prodloužená adjuvance

Prodloužená adjuvance na 10 let by měla být zvažována především u pacientek s vysokým rizikem recidivy onemocnění – tzn. u pacientek s pozitivními axilárními uzlinami nebo s jinými negativními prognostickými faktory. Je možno podávat celých 10 let tamoxifen (studie ATLAS, aTTOm), event. lze provést po 5 letech změnu na inhibitor aromatáz u pacientek, které se stanou postmenopauzálními (studie MA 17) (10, 11).

## Doporučení, jak podávat adjuvantní HT v každodenní klinické praxi

Dle doporučení ze St. Gallen z roku 2017, lze u pacientek s vysokou expresí ER/PR, malým nádorem (pT1a a pT1b), nízkou proliferací, nízkým gradem nebo nízkým genomickým rizikem nabídnout pouze tamoxifen na dobu 5 let. U této skupiny s nízkým rizikem recidivy onemocnění nelze očekávat benefit u prodloužené adjuvance. U skupiny nejasného klinického rizika (N0) nebo středního genomického rizika je vhodné pacientkám nabídnout kombinaci tamoxifenu s OFS nebo exemestanu s OFS. U některých pacientek je také vhodná prodloužená adjuvance tamoxifemem.

U pacientek středního nebo vysokého klinického rizika (N+) nebo středního/vysokého genomického rizika se doporučuje volit kombinaci exemestanu s OFS. Tady by měla být součástí adjuvantní HT prodloužená adjuvance tamoxifemem. Definovat jednotlivé rizikové skupiny je spíše obtížné jak jednoduché. Z hlediska rozsahu tumoru je střední riziko definováno dle St. Gallen 2017 překvapivě již od velikosti pT1c, pT2, pN0 nebo pN1a(1–3 uzliny). Dále je definováno střední nebo vysokou expresí ER a PR, střední nebo vysokou proliferací či gradem a středním genomickým rizikem.

Skupina pacientek s vysokým rizikem recidivy onemocnění by měla být léčena kombinací inhibitoru aromatáz a OFS. Měla by být podávána i prodloužená adjuvance také s inhibitory aromatáz dle rizika a tolerance. Vysoké riziko recidivy onemocnění je definováno nízkou nebo střední expresí ER a PR, velkým rozsahem lokore-

gionálně (od T3 a/nebo N2-N3), vyšší hodnotou proliferace a středním nebo vysokým genomickým rizikem.

U pacientek léčených chemoterapií většinou dochází k arteficiální menopauze buď přechodné nebo trvalé. Proto je nutné pravidelně monitorovat hladiny estradiolu, FSH nebo LH, neboť k návratu ovariální funkce může dojít i bez objevení se menstruace. Dosažení ovariální ablace je minimálně nezbytné při podávání inhibitorů aromatáz u premenopauzálních pacientek a dále tam, kde je prokázán benefit snížení rizika recidivy onemocnění (3).

## Terapie SR+,HER2 – metastatického karcinomu prsu u premenopauzálních pacientek

Terapie metastatického karcinomu prsu je komplexní. Dnes je již nezbytné zapojit do terapie nejenom onkology, ale i jiné specialisty (chirurg, radioterapeut, patolog, radiolog, psycholog...), vytvořit multidisciplinární týmy, které by měly být k dispozici na každém pracovišti. V posledních několika letech je preferovanou terapií u metastatického SR+/HER2 – karcinomu prsu hormonální léčba. Výjimkou je pouze tzn. viscerální krize. Viscerální krize je definována jako závažné postižení životně důležitých orgánů s klinickými symptomy, laboratorní patologii a rapidní progresí onemocnění, kdy je nutno volit terapii s okamžitým efektem, a tou je chemoterapie (17).

Léčebná doporučení pro premenopauzální pacientky jsou extrapolována ze studií pro pacientky postmenopauzální. Neboť prvním krokem u metastatického lumenálního karcinomu prsu by mělo být provedení ovariální ablace. Je možno použít všechny 3 metody – tzn. chirurgickou, radiační nebo chemickou pomocí LH-RH analog. Tímto se stane pacientka ženou postmenopauzální, a proto je využíváno dat z klinických studií pro postmenopauzální pacientky, ač donedávna nebyly k dispozici žádné klinické studie speciálně designované pro premenopauzální pacientky. Preferovaná 1. linie pro postmenopauzální pacientky závisí na předchozí adjuvantní HT, její délce a případně době od ukončení adjuvantní HT. Možno je zvolit inhibitor aromatáz, tamoxifen nebo fulvestrant. Kombinace nesteroidního inhibitoru aromatáz a fulvestrantu ve srovnání s AI samotným v 1. linii pro MBC v parametrech DFS a OS (S0226) (18). V jiné studii s podobným

designem tento benefit prokázán nebyl (studie FACT) (19). Při subanalýze byl tento benefit prokázán pouze u pacientek, které nebyly léčeny v adjuvanci hormonální léčbou, proto by tato kombinace i v klinické praxi měla být nabízena pacientkám doposud nepředléčených hormonoterapií. V dalších léčebných liniích je možno využít steroidní inhibitor aromatáz (SAI), fulvestrant, popř. kombinaci hormonálního preparátu s biologickým lékem. Optimální sekvence po 1. linii HT pro MBC závisí na tom, které preparáty byly podány v adjuvanci a v 1. linii pro MBC. Jsou to následující možnosti: AI, tamoxifen, fulvestrant + palbociklib, SAI + everolimus, fulvestrant. Optimální pořadí není známo. Stejně tak doposud není známý žádný prediktivní biomarker, který by identifikoval pacientku profitující z konkrétní terapie.

Přidání everolimu k exemestanu (SAI) je další léčebnou možností pro postmenopauzální pacientky předléčené nesteroidním inhibitorem aromatáz, kterou lze dosáhnout zlepšení doby do progresu onemocnění (PFS), ale bez ovlivnění celkového přežití. Finální data byla publikována po 18 měsících sledování a prokázala 6,9 měsíců rozdíl v parametru PFS (11,0 měsíců pro kombinaci versus 4,1 měsíce ve skupině s monoterapií exemestanu) (HR 0,38; 95 % CI, 0,31–0,48,  $p < 0,0001$ ) (20, 21). Další možnou léčebnou kombinací je kombinace NAI nebo fulvestrantu s inhibitorem CDK 4/6 – palbociklibem, popř. s ribociklibem. Přidání palbociklibu k NAI vedlo v 1. linii k téměř dvojnásobnému prodloužení PFS ve srovnání s monoterapií letrozolem – 27,8 měsíce versus 14,5 měsíce. Nemohly být zařazeny pacientky, u kterých došlo k progresi onemocnění do 12 měsíců od ukončení adjuvantní HT s AI. Kombinace měla přijatelný profil toxicity a na data týkající se celkového přežití se doposud čeká (22). Přidání palbociklibu k fulvestrantu po 1. linii pro MBC vedlo taktéž k prodloužení PFS o 5 měsíců; prokázán byl i benefit v parametru celkového přežití o 6,9 měsíce (23, 24). Z dalších inhibitorů CDK4/6 jsou již k dispozici ribociklib a abemaciklib. Ribociklib byl v 1. linii pro metastatické onemocnění kombinován s letrozolem ve studii MONALEESA2 (medián PFS 25,3 měsíce versus 16,0 měsíce ve prospěch kombinace) a s fulvestrantem ve studii MONALEESA 3 (25). Ve

studii MONALEESA 3 bylo v kombinačním rameni dosaženo mediánu v PFS 20,5 měsíce versus 12,8 měsíce v monoterapii s fulvestrantem. Konzistentní data byla u pacientek nepředléčených HT stejně jako u pacientek předléčených jednou linií HT (26). Podobně tak i abemaciklib byl kombinován v 1. linii pro MBC s anastrozolem ve studii MONARCH-3 (medián PFS v kombinačním rameni nebyl doposud dosažen versus 14,3 měsíce v monoterapii) a s fulvestrantem ve studii MONARCH-2. V této studii byl kombinací fulvestrantu s abemaciklibem dosažen medián PFS 16,4 měsíce versus 9,3 měsíce v rameni s fulvestrantem (27, 28). Toxicita všech 3 inhibitorů CDK 4/6 je srovnatelná. Nejčastějším vedlejším účinkem je neutropenie, pouze u abemaciklibu je vyšší výskyt průjmů.

Speciálně designovanou multicentrickou klinickou studii fáze III pro premenopauzální pacientky byla studie MONALEESA 7. Do studie bylo zařazeno 672 premenopauzálních pacientek se SR+/HER2 – pokročilým karcinodem prsu, které byly randomizovány do kombinačního ramene s ribociklibem versus ramene s placebem. Z hormonální terapie mohly být léčeny tamoxifenem nebo inhibitorem aromatáz vždy s goserelinem. Potvrzen byl efekt z předchozích studií postmenopauzálních pacientek. Došlo k prodloužení PFS o 10,8 měsíce v kombinačním rameni ve srovnání s placebem. V rameni s ribociklibem byl dosažen medián PFS 23,8 měsíce versus 13,0 měsíce v rameni s placebem (HR 0,55, 95 % CI 0,44–0,69;  $p < 0,0001$ ). Toxicita stupně 3 a 4 se vyskytovala u 10 % pacientek. Nejčastěji se vyskytovala neutropenie u 61 % pacientek v rameni s ribociklibem ve srovnání se 4 % ve skupině s placebem (29). Další studie, která byla publikována v loňském roce a speciálně designována pro premenopauzální pacientky byla studie FLAG asijských autorů. Jednalo se o klinickou studii fáze II, kde byly pacientky randomizovány do 3 ramen – kombinace ovariální ablace (G) a fulvestrantu (F) nebo anastrozolu (A), ve třetím rameni byl pacientkám podáván pouze goserelin (G). Podmínkou bylo předléčení tamoxifenem a rekurentní nebo metastatické onemocnění. Zařazeno bylo 138 korejských pacientek; primárním cílem byla doba do progresu

onemocnění (TTP). Medián sledování byl 32,2 měsíce. Medián TTP byl 16,3 měsíce v rameni F+ G, 14,5 měsíce v rameni G+ A a 13,5 měsíce u samotného goserelinu (30).

## Závěr

Management mladých pacientek s karcinodem prsu je komplexní a pozornost by měla být věnována nejenom terapii, ale i podpůrné péči. V současné době je možno premenopauzálním pacientkám nabídnout kromě tamoxifenu i inhibitor aromatáz včetně exemestanu. I nadále je základním lékem tamoxifen, který se jeví dostačující u pacientek s nízkým rizikem. Nově se součástí adjuvantní HT premenopauzálních žen stává kombinace OFS a exemestanu ve skupině pacientek se středním a vysokým rizikem. Prodloužená adjuvance by měla být indikována především u pacientek II a III klinického stadia onemocnění. Především u pacientek s pozitivními axilárními uzlinami byl prokázán benefit v parametru celkového přežití ve studiích ATLAS a MA 17. Inhibitor aromatáz lze nabídnout pacientkám, které se v průběhu adjuvantní hormonoterapie staly postmenopauzálními. U klinického stadia I se odborníci ze St. Gallen 2017 kloní k pouze 5letému podávání adjuvantní HT. Při podání adjuvantní hormonoterapie nelze opomíjet nejenom preferenci pacientky, ale ani toleranci. Adjuvantní hormonoterapie je spojena také s výskytem nežádoucích účinků, které je vždy nutno zvažovat při výběru, ale i při délce adjuvantní hormonoterapie. U metastatického SR+/HER2 – karcinomu prsu je preferovanou volbou hormonální léčba. Monoterapie jednotlivými preparáty byla doplněna o kombinace s biologickými léky – kromě inhibitoru mTOR je nově součástí jednotlivých linií pro MBC i skupina inhibitorů CDK 4/6 „biologické preparáty“ v kombinaci s hormonální terapií právě s cílem ovlivnit hormonální rezistenci. Cílem je překonání hormonální rezistence, která snižuje efekt hormonální léčby. Problémem také zůstává volba jednotlivých linií a jejich kombinace s biologickými léky. Doposud stále čekáme na prediktivní biomarker, který by identifikoval pacientku profitující z konkrétní terapie.

## LITERATURA

1. de Santis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2015: convergence of incidence rates between black and white women. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(1): 31–42.
2. Keegan TH, DeRouen MC, Press DJ, et al. Occurrence of breast

cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res.* 2012; 14: R55.

3. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the

St. Gallen international expert consensus conference on the primary therapy of early breast cancer 2017.

4. Collins LC, Marotti JD, Gelber S, et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort



of young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 131: 1061–1066.

5. Pagani O, Price KN, Gelber RD, et al. Patterns of recurrence of early breast cancer according to estrogen receptor status: a therapeutic target for a quarter of a century. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117: 319–324.

6. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2738–2746.

7. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-year risk of breast cancer recurrence after stopping endocrine therapy after 5 years. *N Engl J Med* 2017; 377: 1836–1846.

8. Colleoni M, Sun Z, Price KN, et al. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer during 24 years of follow-up: results from the international breast cancer study group trials I to V. *J Clin Oncol* 2016; 34: 927–935.

9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant Tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 771–784.

10. Davies C, Godwin J, Gray R, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 771–784.

11. Schiavon G, Smith IE. Status of adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res* 2014; 16: 206.

12. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane and ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 107–118.

13. Francis P, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 436–446.

14. Francis P, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 122–137.

15. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, et al. Prediction of late distant recurrence in patients with estrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score and IHC4 in the TransAtac study population. *Lancet Oncol* 2013; 14(11): 1067–1076.

16. Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, et al. Prediction of late distant recurrence after five years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using PAM50 risk of recurrence score. *J Clin Oncol* 2015; 33(8): 916–922.

17. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3<sup>rd</sup> ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC3). *Annals of Oncol* 2017; 28: 16–33.

18. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 435–444.

19. Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink EK, et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1919–1925.

20. Cardoso F, Villanueva C, Cruz FM, et al. Everolimus plus endocrine therapy in patients with estrogen receptor-positive, HER2 negative advanced breast cancer: first and second line data from phase 2 BOLERO-2 study. *Proc ASCO* 2017; Abstr. 1010.

21. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR+ breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther* 2013; 30: 870–884.

22. Turner NC, Ro J, Andre F, et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 209–219.

23. Cristofanilli M, Turner CN, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor positive, HER2-negative metastatic breast cancer, that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 425–439.

24. Turner NC, Slamon DJ, Jungkil Ro, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 1926–1936.

25. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018; 29: 1541–1547.

26. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2465–2472.

27. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3638–3646.

28. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-negative advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017; 25: 2875–2884.

29. Tripathy D, Seock-Ah Im, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 18: 30367–30377.

30. Ji-Yeon Kim, Seock-Ah Im, Kyung Hae Jung, et al. Fulvestrant plus goserelin versus anastrozole plus goserelin versus goserelin alone for hormone receptor-positive, HER2-negative tamoxifen-pretreated premenopausal women with recurrent or metastatic breast cancer (KCSG BR 10-04): a multicentre, open-label, free-arm, randomised phase II trial (FLAG study). *European J of cancer* 2018; 103: 127–136.