Komplexní léčba časného karcinomu prsu

Vlastimila Čmejlová
Onkologické oddělení FN Motol, Praha

Cílem komplexní léčby časného karcinomu prsu je trvalé vyléčení pacientky a eliminace mikrometastáz. Léčba časného karcinomu prsu zahrnuje chirurgický zákrok, systémovou adjuvantní a/nebo neoadjuvantní léčbu a radioterapii. Pacientkám je podávána cytostatická léčba, cílená terapie a/nebo léčba hormonální. Následně je indikována radioterapie podle rozsahu operačního výkonu a definitivního histologického vyšetření. Před zahájením léčby musí být provedena histologická verifikace s určením rozsahu onemocnění a stanovením všech základních prediktivních a prognostických faktorů. Posouzení stavu onemocnění multidisciplinárním týmem je zásadní pro volbu optimálního léčebného postupu, získání maximálního přínosu pro pacientku a minimalizaci rizik.

Klíčová slova: časný karcinom prsu, adjuvantní a neoadjuvantní léčba, cílená léčba, operační výkon, radioterapie.

Comprehensive treatment of early breast cancer

The aim of comprehensive treatment of breast cancer is the permanent cure of the patient and the elimination of micrometastases. Treatment includes surgery, systemic adjuvant / neoadjuvant treatment, and radiotherapy. Patients receive cytostatic treatment, targeted therapy, and/or hormonal therapy. Subsequently, radiotherapy is indicated according to the extent of surgery and definitive histological examination. Prior to initiation of therapy, histological verification and assessment of the extent of the disease must be performed with all basic predictive and prognostic factors determined. Assessment of the disease state by a multidisciplinary team is essential to select the optimal treatment, obtain maximum benefit and minimize risks.

Key words: early breast cancer, adjuvant and neoadjuvant treatment, target therapy, surgery, radiotherapy.

Úvod

Karcinom prsu je nejčastější nádorové onemocnění u žen. Jeho incidence trvale narůstá, v roce 2017 bylo diagnostikováno 7 209 nových případů, tj. cca 135 na 100 000 osob. Ve stejném roce zemřelo na karcinom prsu 1 620 žen, což představuje 30 úmrtí na 100 000 osob. Příznivým trendem je zvyšování podílu iniciálních stadií a snížení mortality. Na to má nepochybný vliv screeningový program, kvalitní diagnostické metody a v neposlední řadě pokrok v léčebných možnostech v rámci jednotlivých léčebných linií. V rámci léčby karcinomu prsu využíváme všech dostupných modalit používaných v onkologii – chirurgickou léčbu, radioterapii a léčbu systémovou (chemoterapie, cílená léčba, hormonální léčba). Každá pacientka s nově diagnostikovaným onemocněním by měla projít multidisciplinárním týmem (klinický onkolog, chirurg, radiodiagnostik, patolog), kde je stanoven další optimální postup. Multidisciplinární přístup je zcela zásadní a pouze tímto způsobem lze dosahovat nejlepších léčebných výsledků. Před zahájením léčby musí být provedena histologická verifikace onemocnění s určením histologického typu se stanovením všech základních prediktivních a prognostických faktorů.

Stanovení rozsahu nádorového postižení – histologická verifikace, diagnostika a staging

Před zahájením léčby provádíme histologickou verifikaci a určujeme histologický typ karcinomu včetně základních prediktivních a prognostických faktorů. Bioptickým vyšetřením nádoru zjišťujeme kromě typu karcinomu též jaderný grade, proliferační index ki67 (MIBI), úroveň exprese hormonálních receptorů (ER, PR) a vyšetření HER2 overexprese (imunohistochemicky, IHC) a/nebo HER2 amplifikaci (vyšetření pomocí in situ hybridizace, ISH). Zobrazovacími metodami (mamografie, ultrazvuk, popřípadě magnetická rezonance) stanovíme velikost nádoru a stav regionálních lymfatických uzlin. Vyšetření prsů magnetickou rezonancí není standardním vyšetřením v rámci stagingu onemocnění. Indikujeme jej v případě nejednoznačného rozsahu postižení, při podezření na multicentrické nebo multifokální postižení, při podezření na bilaterální nádorové postižení, při diskrepanci mezi klinickým nálezem a výsledkem zobrazovacích metod a v indikovaných případech u některých histologických podtypů karcinomu prsu (lobulární karcinom). Kromě bi-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Vlastimila Čmejlová, Vlastimila.Cmejlova@fnmotol.cz
Onkologická klinika FN Motol, V Úvalu 84, 150 00 Praha

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(4): 148–156
Článek přijat redakcí: 20. 4. 2020
Článek přijat k publikaci: 21. 5. 2020

INZERCE

opsie vlastního nádoru v prsu lze též biopticky ověřit případné suspektní postižení regionálních lymfatických uzlin, což například usnadňuje rozhodování o podání či nepodání neoadjuvantní léčby či operačním zákroku v axile v závislosti na efektu předoperační léčby. Nezbytnou součástí vstupního stagingu je vyloučení vzdálené diseminace onemocnění (RTG hrudníku, ultrazvuk břicha a scintigrafické vyšetření skeletu). V případě plánování adjuvantní nebo neoadjuvantní chemoterapie založené na antracyklinech je nutné provést vstupně též echokardiografické vyšetření srdce z důvodu potenciální kardiotoxicity léčby. V případě lokálně pokročilého onemocnění (klinické stadium III) je vhodné provedení celotělové CT nebo PET/CT trupu. Stanovení rozsahu onemocnění je zásadní pro určení dalšího postupu (rozsah operačního výkonu, typ systémové léčby, indikace adjuvantní radioterapie). Pro vyjádření definitivního rozsahu onemocnění používáme TNM systém (aktuálně k 1. 1. 2019 platí verze 8). Časným karcinomem prsu rozumíme nádory ve stadiu I a II, stadia III a IV hodnotíme již jako pokročilé onemocnění.

Karcinom prsu představuje heterogenní spektrum nádorů lišících se v morfologii, imunoprofilu, biologických vlastnostech, prognóze a odpovědi na terapii. Zhoubné epitelové nádory prsu zahrnují neinvazivní karcinomy – duktální karcinom in situ (DCIS) a lobulární karcinom in situ (LCIS). Invazivní karcinomy nespeciálního typu NST (dříve invazivní duktální karcinom), speciálního typu (lobulární, medulární, tubulární, mucinózní), metaplastické, papilární a karcinomy s neuroendokrinní diferenciací.

Na základě molekulárně genetických analýz byl invazivní karcinom prsu rozdělen na následující podtypy, tzv. imunofenotypy: luminal A (hormonálně dependentní, s expresí steroidních receptorů, HER2 negativní, s nízkým proliferačním indexem Ki67 do 15 %), luminal B (hormonálně dependentní, s různým stupněm exprese steroidních receptorů, s proliferačním indexem nad 15 %, HER2 negativní nebo HER2 pozitivní s nízkým proliferačním indexem), HER2 pozitivní neluminální (hormonálně independentní, s overexpresí HER2 receptoru) a tzv. triple negativní (bez exprese steroidních receptorů a bez overexprese HER2 receptoru). Jednotlivé imunofenotypy se liší jak odpovědí na systémovou léčbu, tak i svojí prognózou, přičemž jednoznačně nejhorší prognózu mají pacientky s triple negativním onemocněním. Další postup stanovujeme přísně individuálně na základě rozsahu a imunofenotypu onemocnění. Všechny pacientky by měly být před zahájením léčby posouzeny multidisciplinárním týmem (klinický onkolog, radiodiagnostik, chirurg, radioterapeut, popř. další odbornost), aby se tak maximalizoval léčebný přínos pro pacientku a rizika zvoleného léčebného postupu byla co nejnižší (1).

Hormonálně pozitivní (HR pozitivní) karcinom prsu tvoří velkou část z celé skupiny onemocnění, cca 75 %. Pozitivita hormonálních receptorů je definována hodnotou ER a/nebo PR ≥ 1 %. HR pozitivní karcinom prsu se dělí na skupinu nádorů luminal A a luminal B na základě standardního histologického vyšetření. Nádory luminal A jsou nádory nízkého grade, s vysokou pozitivitou estrogenových a progesteronových receptorů (ER/PR), HER2 negativitou a nízkým proliferačním indexem (Ki 67). Nádory luminal B jsou hormonálně pozitivní, ale s variabilitou exprese ER/PR, mají vyšší grade a vyšší hodnotu Ki 67. Starší pacientky mají zpravidla nádory hormonálně dependentní s HER2 negativitou, naopak u mladších pacientek pozorujeme větší výskyt nádorů s vyšší proliferací, HR negativních, HER2 pozitivních a triple negativních.

HER2 pozitivní karcinom prsu tvoří 20 % všech karcinomů prsu a patří mezi prognosticky nepříznivé (Slamon et al., 1987). Vyskytuje se spíše u mladších žen a často bývá spojen s uzlinovým postižením. Biologická povaha HR pozitivních a HR negativních nádorů při současné HER2 pozitivitě se výrazně liší. HR pozitivní/HER2 pozitivní nádory („tzv. triple pozitivní") jsou méně citlivé na chemoterapii a cílenou léčbu, dosahují menší procento patologických kompletních remisí po neoadjuvantní terapii. Taktéž recidivy bývají spíše pozdní. Jejich biologické vlastnosti určují komplexní interakce HER2 a ER signalizace. Naopak HR negativní/HER2 pozitivní nádory odpovídají na neoadjuvantní léčbu lépe, ale relabují nejčastěji v prvních 3 letech po operačním výkonu.

Triple negativní karcinomy (TNBC) jsou histologicky, molekulárně biologicky a imunologicky značně heterogenní skupinou karcinomů prsu. Tvoří přibližně 15 % všech karcinomů prsu. Častější jsou u mladších žen, často souvisí s výskytem dědičných forem karcinomu prsu způsobených mutací v genu BRCA1, vzácněji BRCA2. Klinicky se vyznačují vyšší agresivitou, častým vznikem lokálních recidiv a vzdálených metastáz. Pětileté přežití dosahuje pouze 77 % pacientek. Léčba TNBC je oblast, kde se stále hledají optimální léčebné modality a též prediktivní biomarkery.

Hereditární aspekty karcinomu prsu – na základě hereditární predispozice vzniká 5–10 % karcinomů prsu. Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovaria, jehož příčinou jsou zárodečné mutace v genech BRCA 1 a BRCA 2, je nejčastější. Molekulárně genetické vyšetření genů BRCA 1 a 2 je indikováno na základě podrobného zhodnocení osobní a rodinné anamnézy. Cca 68 % karcinomů prsu asociovaných s BRCA 1 mutací je triple negativní. Karcinomy BRCA 2 pozitivních pacientek jsou spíše HR pozitivní. Celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu u obou BRCA genů je 40–85 %. Riziko kontralaterálního karcinomu činí 40–60 % a mužští nositelé BRCA genu mají riziko vzniku karcinomu prsu cca 1,2 %. S vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu jsou spojeny i další nádorové predispozice: syndrom Li-Fraumeni, Cowdenův syndrom, hereditární difuzní karcinom žaludku, neurofibromatóza I.typu, Peutzův-Jeghersův syndrom. Další geny asociované s významně zvýšeným rizikem karcinomu prsu jsou geny CHEK2, ATM, PALB2 (2).

Neinvazivní karcinom prsu

Pokrok ve screeningu karcinomu prsu a v diagnostických metodách vede k nárůstu zjištěných in situ karcinomů – LCIS a zejména DCIS. LCIS je zpravidla náhodný nález při biopsii prsu a není prekurzorem invazivního onemocnění, DCIS je skutečný karcinom, i když ve fázi preinvaze. Cílem terapie karcinoma in situ je prevence rozvoje invazivního karcinomu a vyloučení již existující invazivní složky tumoru.

Lobulární karcinom in situ

Asi 20 % pacientek s bioptickým nálezem LCIS má při široké excizi nález DCIS nebo již invazivního karcinomu, proto panel NCCN (National Cancer Comprehensive Network) doporučuje při bioptickém nálezu LCIS provést širokou excizi k vyloučení invazivního karcinomu nebo DCIS. Lobulární karcinom in situ může být klasický, pleomorfní a tzv. nezařaditelný. Klasický LCIS nevyžaduje chirurgickou léčbu, ale představuje ukazatel rizika rozvoje karcinomu kdekoli jinde v obou prsech. Proto je pacientce doporučena primární a sekundární prevence ve smyslu sa-

movyšetřování prsů, pravidelné klinické vyšetření, zobrazovací metody (mamograf, ultrazvuk, popř. MRI) a změna životního stylu. Ke snížení rizika invazivního karcinomu je při pozitivních hormonálních receptorech užitečná chemoprevence tamoxifenem. Pleomorfní LCIS má podobné vlastnosti jako DCIS, proto je indikována kompletní široká excize s negativními okraji, radikální operační výkon ani radioterapie nejsou vyžadovány. Chemoprevence tamoxifenem je též plně indikována.

Duktální karcinom in situ

Léčba DCIS by měla minimalizovat riziko vzniku lokální recidivy a invazivního karcinomu prsu. Asi čtvrtina pacientek s DCIS má souběžně i nález invazivního karcinomu. Každá pacientka by měla mít provedenu kalkulaci rizika recidivy dle nomogramu pro DCIS (dle Memorial Sloane Kettering Cancer Center) (5). Pacientky s ohraničeným nálezem by měly být indikovány k prs šetřícímu chirurgickému výkonu, u pacientek s rozsáhlejším nálezem nebo rizikovými faktory (vyšší grade) je indikována mastektomie s případným vyšetřením sentinelové uzliny. Definice bezpečných okrajů není přesně stanovena. Těsným okrajem se většinou rozumí bezpečností lem pod 1 mm, některá pracoviště za těsný okraj považují hodnoty 2 mm. V praxi se kloníme k názoru, že okraj nad 1 mm považujeme za negativní. Radioterapie po parciálním operačním výkonu je plně indikována, i když tuto léčebnou modalitu lze vynechat u pacientek s nízkým rizikem recidivy. Naopak u pacientek s vysokým rizikem recidivy je možné zvážit boost na lůžko tumoru. Radioterapie po mastektomii pro DCIS není doporučována. Chemoprevence tamoxifenem je v případě pozitivních hormonálních receptorů doporučena vždy za předpokladu nepřítomnosti kontraindikace.

Invazivní karcinom prsu

Chirurgický výkon

V případě operabilního onemocnění (nejčastěji stadium IA a B či menší IIA) je indikován primárně operační výkon. Cílem operace na prsu je odstranit nádor a minimalizovat riziko lokální recidivy, cílem operace v axile je určit stadium onemocnění a prognózu. Operační výkony v oblasti karcinomu prsu jsou v poslední době provázeny trendem snížení radikality výkonů k maximálnímu snížení výskytu pooperačních komplikací. Zmíněný posun se netýká jen rozsahu výkonu na prsu samotném, ale i výkonů v axile. Vždy je však nutné zachovat adekvátní onkologickou bezpečnost. Preferovaným výkonem je provedení prs záchovné operace (parciální mastektomie) s vyšetřením sentinelové uzliny (sentinel-node biopsy – SLN). Totální mastektomie je indikována v případě, kdy by provedení parciálního výkonu nesplňovalo radikální odstranění nádorového postižení (multifokální postižení v prsu, inflamatorní karcinom, rozsáhlé mikrokalcifikace) či na přání pacientky. V současnosti stále více pacientek zvažuje kontralaterální profylaktickou mastektomii. Jejím přínosem je hlavně psychologický a částečně kosmetický efekt, ovšem se sporným medicínským benefitem. Výskyt pooperačních komplikací po provedení chirurgického stagingu v minulosti prováděné axilární disekce (lymfedém, omezení hybnosti končetiny či parestezie) výrazně poklesl se zavedením biopsie sentinelové uzliny. Nejrizikovější skupinou pro vznik těchto komplikací je skupina pacientek, které podstupují spolu s axilární disekcí i radioterapii na oblast axily. Bylo prokázáno, že pacientky s klinicky negativními uzlinami a pooperačně negativní sentinelovou uzlinou mají stejné celkové přežití, jako pacientky, které podstoupily axilární disekci. Pokud tedy nejsou před operací uzliny klinicky postiženy (cN0), je standardně prováděna biopsie sentinelové uzliny místo axilární disekce. Nepochybně ale existuje ještě další skupina nemocných nad 70 let s komorbiditami, nádorem velikosti T1, luminal A, kde je možné zvážit dokonce i vynechání biopsie sentinelové uzliny. Rizikem tohoto postupu je vznik lokální recidivy a snížení celkového přežití při ponechaných infiltrovaných uzlinách in situ. Vynechání disekce axily při postižení sentinelové uzliny, problematika nehmatných lézí a jejich operace, zjišťování přítomnosti nádoru v resekátu, provádění reresekcí v jedné době (okamžitá reresekce, odložená) včetně onkoplastických chirurgických technik (onkoplastická parciální mastektomie, okamžitá mammární rekonstrukce, synchronní krytí defektů po mastektomiích) nejsou součástí toho sdělení.

Adjuvantní terapie karcinomu prsu

Adjuvantní terapie časného karcinomu prsu si klade za cíl úplné vyléčení pacientky a eliminaci reziduálního nádorového onemocnění, které může perzistovat v organismu po provedení operačního výkonu. Toto reziduální onemocnění není možné zjistit běžnými diagnostickými metodami, jeho přítomnost můžeme tedy pouze předpokládat. Pacientky by měly být léčeny nejúčinnější dostupnou léčbou podle medicíny založené na důkazech. Zásadní směr v léčbě karcinomu prsu celosvětově udávají doporučení panelu odborníků ze St. Gallen, ESMO guidelines a NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (3, 4). Východiskem pro doporučené léčebné postupy jsou závěry z randomizovaných klinických studií a metaanalýz. V rámci systémové adjuvantní terapie karcinomu prsu je podávána cytostatická léčba, biologická terapie a/nebo léčba hormonální. Následně je indikována radioterapie podle rozsahu operačního výkonu a definitivního histologického vyšetření. O konkrétní podobě a typu adjuvantní terapie rozhoduje rozsah a typ onemocnění, předchozí neoadjuvantní terapie, rozsah a radikalita vlastního operačního výkonu a definitivní histologické vyšetření. Léčba by měla začít co nejdříve po operačním výkonu, nejdéle do 6 týdnů, protože včasné zahájení terapie má vliv na celkový efekt onkologické léčby. Délka adjuvantní terapie závisí na jejím typu, v případě chemoterapie je to nejčastěji 3–6 měsíců, cílená anti-HER2 terapie se zpravidla podává po dobu 1 roku, hormonální léčba je dlouhodobá, délka jejího užívání se pohybuje mezi 5 a 10 lety, dle rizika recidivy onemocnění.

Adjuvantní chemoterapie

Adjuvantní chemoterapii volíme podle iniciálního rozsahu onemocnění a jeho imunofenotypu. Důležitým faktorem při zvažování chemoterapie je i předpokládaná odpověď na léčbu. Nepochybně by měla být podána pacientkám s triple negativním nádorem, u pacientek HER2 pozitivních a u nádorů luminálního typu za předpokladu přítomnosti dalších rizikových faktorů relapsu onemocnění (velký iniciální rozsah onemocnění v prsu, postižení lymfatických uzlin, grade 3, vysoký proliferační index). Základem adjuvantní i neoadjuvantní chemoterapie jsou režimy založené na antracyklinech s cyklofosfamidem a taxanech. U pacientek s nádory luminal A je podání chemoterapie jednoznačně indikováno pouze v případě vícečetného postižení spádových lymfatických uzlin v axile (4 uzliny a více). V indikovaných případech jsou dosta-

čující pouze režimy antracyklinové bez taxanů. U pacientek s nádory luminal B a HER2 pozitivními bývá většinou součástí adjuvantní léčby kombinovaná chemoterapie. V případě triple negativního onemocnění je vždy doporučena adjuvantní terapie s antracykliny, cyklofosfamidem a taxany. Délka podání chemoterapie je následující: u N0 onemocnění jsou standardem 4 cykly léčby, vyšší počet cyklů nepřináší lepší výsledky, pouze zvyšuje toxicitu, u N+ onemocnění je podáváme 6–8 cyklů, dose denzní režimy jsou účinnější (antracyklin + cyklofosfamid následovaný taxanem – AC-T), stejně tak 12× paklitaxel je účinnější než 3týdenní podání.

Specifická situace nastává u pacientek, u kterých nelze na základě rozsahu onemocnění a vyšetření standardních prediktivních a prognostických faktorů jednoznačně stanovit, zda benefit z podané chemoterapie převýší rizika s chemoterapií spojená. Nejčastěji se jedná o pacientky s luminálními B nádory, bez uzlinového postižení, G2 se střední proliferací. K rozhodnutí, zda podat, nebo nepodat adjuvantní chemoterapii, může přispět provedení speciálních multigenových vyšetření (Oncotype DX, EndoPredict, MammaPrint, PAM50 a další). Výsledkem těchto prognostických vyšetření je stanovení rizika relapsu onemocnění a zhodnocení přínosu adjuvantní chemoterapie. V současnosti je v ČR dostupný pouze Oncotype DX, kde stanovení tzv. recurrence score (RS) určuje stupeň rizika recidivy a nutnost podání či nepodání adjuvantní chemoterapie (6). Před zahájením chemoterapie vždy zvažujeme poměr jejího přínosu a rizik pramenících z jejích nežádoucích účinků. V rámci iniciální rozvahy nutno zvažovat věk pacientky, její komorbidity včetně celkového biologického stavu a v neposlední řadě i její přání a preference. Nesporným faktem ovšem je, že adjuvantní léčba riziko relapsu onemocnění pouze snižuje a ne zcela eliminuje. Ani vysoce agresivní léčba nedokáže zajistit trvalou remisi onemocnění, na druhé straně vynechání adjuvantní systémové terapie z různých důvodů nemusí vždy znamenat relaps onemocnění.

U premenopauzálních pacientek léčených chemoterapií většinou dochází k arteficiální menopauze, přechodné nebo trvalé. Proto je nutné pravidelně monitorovat hladiny estradiolu, FSH nebo LH, protože k návratu ovariální funkce může dojít i bez menstruace. Ochrana ovariální funkce využitím analog LHRH (goserelin) podaná v dostatečném předstihu před léčbou je účinná a bezpečná.

Adjuvantní cílená léčba

Standardním léčebným postupem je u HER2 pozitivních pacientek podání antracyklinových režimů plus taxany v kombinaci s cílenou léčbou. V léčbě časného karcinomu prsu se od roku 2006 používá protilátka, která se váže na receptor pro lidský epidermální růstový faktor (HER2) trastuzumab. Po dokončení adjuvantního režimu s taxanem se pokračuje v aplikaci trastuzumabu v monoterapii nebo v kombinaci s hormonální léčbou u hormonálně dependentního onemocnění. Terapie trastuzumabem vede k prodloužení celkového přežití a snížení četnosti relapsů onemocnění a toto bylo jasně dokladováno výsledky velkých klinických studií HERA, BCIRG-006, NSABP-B31 a N9831 na více než 12 000 pacientkách (7, 8). Za standard je považována délka 1 rok, delší podávání nepřineslo pacientkám žádný benefit, naopak kratší podávání se jeví jako nedostatečné, zvláště u hormonálně negativních a N+ nemocných. Na druhou stranu je v současnosti intenzivně diskutována problematika „deeskalace léčby". Existují totiž jednak skupiny pacientek, u kterých lze vynechat použití antracyklinů a podat pouze taxany s trastuzumabem (malé nádory s příznivými charakteristikami bez postižení lymfatických uzlin). Pacientky s nádorem velikosti T1a ve většině případů nejsou trastuzumabem léčeny vůbec. A též skupiny pacientek vyššího věku s kardiálním postižením, které by mohly být léčeny trastuzumabem pouze 6 měsíců (studie PHARE, SHORT-HER, PERSEPHONE) (9). Cílená léčba trastuzumabem kombinovaná pouze s hormonální terapií u HER2 pozitivních/HR+ pacientek je dobře tolerována, je výhodná právě u starších nemocných se závažnými komorbiditami, ale nelze ji považovat za standardní postup. Adjuvantní duální antiHER2 terapie (trastuzumab + pertuzumab) je schválena od roku 2018, a má benefit zejména u pacientek s hormonálně negativním nádorem a/nebo pozitivními lymfatickými uzlinami, jak doložily výsledky studie APHINITY (10). Tato kombinace má úhradu ze zdravotního pojištění od ledna letošního roku a je určena pacientkám s HER2 pozitivním karcinomem prsu s vysokým rizikem rekurence a postiženými uzlinami, které nesmí být předléčeny neoadjuvantní chemoterapií.

Adjuvantní hormonální léčba

Adjuvantní hormonální terapie by měla být součástí léčby všech pacientek s hormonálně dependentním onemocněním bez ohledu na věk pacientky, iniciální rozsah onemocnění a bez ohledu na to, zda pacientka byla, či nebyla léčena adjuvantní chemoterapií. Kombinace adjuvantní chemoterapie a hormonální léčby je jednoznačně sekvenční, kdy po skončení chemoterapie zahajujeme dlouhodobou hormonální léčbu. U postmenopauzálních pacientek používáme hormonální terapii tamoxifen či inhibitory aromatáz (IA) v monoterapii, u premenopauzálních pacientek se používá hormonální terapie tamoxifen či inhibitory aromatáz v kombinaci s ovariální supresí/ablací (OFS). Použití inhibitorů aromatáz u premenopauzálních pacientek je možné pouze v kombinaci s ovariální supresí pomocí LHRH analog nebo po provedení chirurgické kastrace. Z dostupných preparátů ze skupiny IA jsou nejčastěji používány letrozol a anastrozol (nesteroidní IA) a exemestan (steroidní IA). V současné době se nedaří najít biomarker, který by stanovil riziko časného versus pozdního relapsu, a tím by nám pomohl při rozhodování o délce adjuvantní hormonoterapie.

Při podávání Tamoxifenu je nutné pravidelné gynekologické vyšetření všech pacientek alespoň 2× ročně včetně vaginálního ultrazvuku pro riziko proliferačních endometriálních změn (endometriální neoplazie, hyperplazie a polypy) až karcinomu endometria. Podávání inhibitorů aromatáz je zatíženo nejčastěji atralgiemi a ztuhlostí kloubů, bolestmi hlavy, návaly a osteoporózou.

Premenopauzální pacientky

Premenopauzální pacientky s HR pozitivním karcinomem prsu by měly být standardně léčeny adjuvantní hormonoterapií bez ohledu na věk, stav lymfatických uzlin či podání adjuvantní chemoterapie. Dle doporučení ze St. Gallen 2017 lze u pacientek s vysokou expresí HR, malým nádorem (pT1a a pT1b), nízkou proliferací a nízkým grade podat pouze tamoxifen na dobu 5 let.

U skupiny nejasného klinického rizika (N0) je vhodné pacientkám nabídnout kombinaci tamoxifenu s ovariální ablací/supresí nebo exemestanu s OFS. U některých pacientek je taktéž vhodná prodloužená adjuvance tamoxifenem.

U pacientek středního nebo vysokého klinického rizika (tumor velikosti pT1c, pT2, pN0 nebo pN1a (1–3 uzliny), střední nebo vysokou expresí

HR, střední nebo vysokou proliferací či grade) se doporučuje zvážit kombinaci exemestanu s OFS. Zde by měla být součástí adjuvantní hormonální terapie i prodloužená adjuvance tamoxifenem na 10 let (studie ATLAS, aTTom, NSAPB B-14) (11).

Skupina pacientek s vysokým rizikem recidivy onemocnění (tumory s velkým rozsahem lokoregionálně (od T3 a/nebo N2.N3) nízkou nebo střední expresí HR a vyšším proliferačním indexem) by měla být léčena kombinací inhibitoru aromatáz a OFS (studie TEXT, SOFT) (12). Měla by být podána i prodloužená adjuvance inhibitorem aromatázy. Optimální délka podávání goserelinu byla dlouze diskutována, nyní je optimální podávání LHRH analog po dobu 5 let.

Postmenopauzální pacientky

Postmenopauzální pacientky mohou být léčeny tamoxifenem (studie ATLAS), inhibitory aromatázy (studie ATAC, BIG 1–98) nebo kombinací tamoxifenu a IA při sekvenční adjuvantní hormonální léčbě (13). Volba léčebného schématu a délka adjuvantní hormonální terapie závisí na stanovení rizika relapsu onemocnění. Optimální léčebné schéma a délka podávání adjuvantní hormonální terapie jsou stále předmětem klinických studií a četných diskusí. Pacientky s nízkým rizikem relapsu onemocnění mohou být léčeny tamoxifenem samotným po celkovou dobu 5 let. Pacientky s vyšším rizikem relapsu onemocnění (G3 tumor, postižení spádových lymfatických uzlin, vysoký proliferační index) by měly být léčeny IA. Dle dostupných dat jsou možná následující schémata: up-front léčba IA, prodloužená po dobu 10 let, sekvence tamoxifen → IA, sekvence IA → tamoxifen a léčba tamoxifenem po dobu 10 let u pacientek s vyšším rizikem relapsu onemocnění, které mají kontraindikaci IA. Pacientky s postižením lymfatických uzlin nejlépe profitují z terapie IA ve smyslu prodloužení OS. Dosud nebylo jednoznačně stanoveno, zda je v rámci adjuvantní terapie nejvýhodnější strategií up-front léčba, sekvence, nebo prodloužená léčba IA. Taktéž není známa optimální délka trvání adjuvantní hormonální léčby. Výsledky klinických studií ukazují na benefit spíše delšího podávání hormonální terapie (studie MA 17).

Adjuvantní léčba preparáty modifikující kostní metabolismus

Metaanalýza průběhu choroby a léčby bisfosfonáty u téměř 23 000 žen prokázala, že u premenopauzálních pacientek nemá podávání bisfosfonátů vliv na průběh onemocnění. Postmenopauzální pacientky naopak mohou z této léčby profitovat snížením rizika recidiv ve skeletu a snížením rizika úmrtí na karcinom prsu. Prospěch lze očekávat u pacientek s vyšším rizikem recidivy (TNBC, HER2 +, N+). Nejvyšší úroveň důkazů o adjuvantním podání léků modifikujících kostní metabolismus má 3–5leté podávání klodronátu a zoledronátu.

Neoadjuvantní terapie

Neoadjuvantní terapie časného a lokálně pokročilého karcinomu prsu si klade za cíl jednak umožnit operabilitu pokročilého onemocnění, snížit počet radikálních operačních řešení a ověřit účinnost takto podávané systémové léčby. V neposlední řadě je cílem též eliminace možného mikrometastatického postižení u agresivních typů nádorů, kde nelze toto postižení detekovat žádnou laboratorní nebo zobrazovací metodou.

Podle randomizovaných studií má neoadjuvantní systémová léčba stejný přínos z hlediska délky přežití bez choroby (EFS) a celkového přežití (OS) srovnatelný s adjuvantní léčbou (NSABP B-18, B-27). Nejlepším výsledkem neoadjuvantní léčby je dosažení patologické kompletní remise (pCR), tedy nepřítomnosti invazivního nádoru v histologickém vyšetření operovaného prsu včetně lymfatických uzlin. Reziduální choroba po ukončení neoadjuvantní léčby je zvláště u triple negativního a HER2 pozitivního nádoru významným prognostickým faktorem rizika rekurence onemocnění. Podání neoadjuvantní léčby je výhodné u pacientek s infiltrací uzlin, kdy je následně při operačním výkonu vyšetřena sentinelová lymfatická uzlina (SLN) a nevyžaduje vždy provedení disekce axily, která je spojená s vyšším rizikem výskytu lymfedému. Neoadjuvantní léčba je též zvažována u pacientek s karcinomem prsu vzniklým v těhotenství, kdy nemocné nemohou být v první době operovány. Standardním postupem po kompletním chirurgickém odstranění nádorového rezidua po neoadjuvantní léčbě je pooperační radioterapie a adjuvantní hormonální nebo cílená léčba podle rozsahu onemocnění a biologického profilu nádoru.

Indikace neoadjuvantní systémové léčby

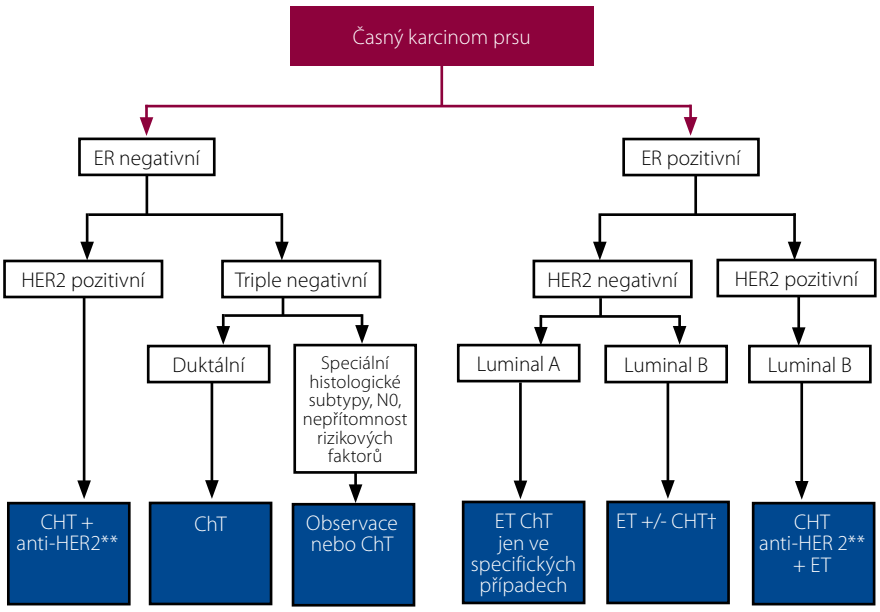
Na základě aktuálních NCCN a ESMO guidelines 2019–2020 pro karcinom prsu bychom měli k neoadjuvantní léčbě přistoupit u nemocných po bioptické verifikaci karcinomu, kde není nález lokálně operabilní – v klinickém stadiu IIIA-IIIC nebo tam, kde lze dosáhnout prs šetřícího výkonu ve stadiích IIA-IIB. Dále je nutné zvážit neoadjuvantní léčbu také u HER2 pozitivních karcinomů a triple negativních nádorů velikosti nad 2 cm, kde je vysoká pravděpodobnost odpovědi na léčbu s dosažením patologické kompletní remise.

Patologická kompletní remise (pCR) znamená nepřítomnost buněk invazivního karcinomu jak v prsu, tak v lymfatických uzlinách. Klinická kompletní regrese (cCR) nemusí vždy korelovat s pCR a téměř jedna třetina nemocných s cCR má zjištěna patologická rezidua při chirurgickém výkonu. Patologická kompletní remise (ypT0/is ypN0) po neoadjuvantní léčbě má zásadní prognostický význam. Nejvíce z této léčby profitují nemocné s rychle rostoucími nádory, s vysokou proliferační aktivitou, triple negativní tumory a HER2 pozitivní karcinomy s negativními hormonálními receptory, které podle některých studií dosahují pCR ve 45 až 60 %. Pacientky s nádorem luminal A a luminal B HER2 negativní s pozitivními hormonálními receptory dosahují nižší procento patologických kompletních remisí, pouze kolem 10 %, pacientky s nádorem luminal B HER2 pozitivní 10–25 %. Stupeň objektivní léčebné odpovědi stanovujeme v průběhu nebo bezprostředně po ukončení neoadjuvantní léčby pomocí klinického vyšetření a zobrazovacími metodami, a tak in vivo posuzujeme senzitivitu podané léčby. Během léčby by měly být pacientky pečlivě sledovány pro případné včasné zachycení progrese onemocnění bez odpovědi na léčbu. Změna léčebného režimu respektive léčebné strategie je poté nezbytná. Progrese onemocnění v průběhu neoadjuvantní léčby dosahuje v průměru asi 3–5 procent případů. Potom je nutné provést předčasně operační výkon – radikální mastektomii s axilární disekcí, v krajních případech je nutné operační výkon úplně vynechat a změnit léčebný režim na jiný, či dokonce paliativní při zjištění nádorového rozsevu. Nelze nezmínit ani ztrátu prognostické informace u pacientek, které před zahájením neoadjuvantní léčby nepodstoupily vyšetření sentinelové uzliny.

Neoadjuvantní chemoterapie

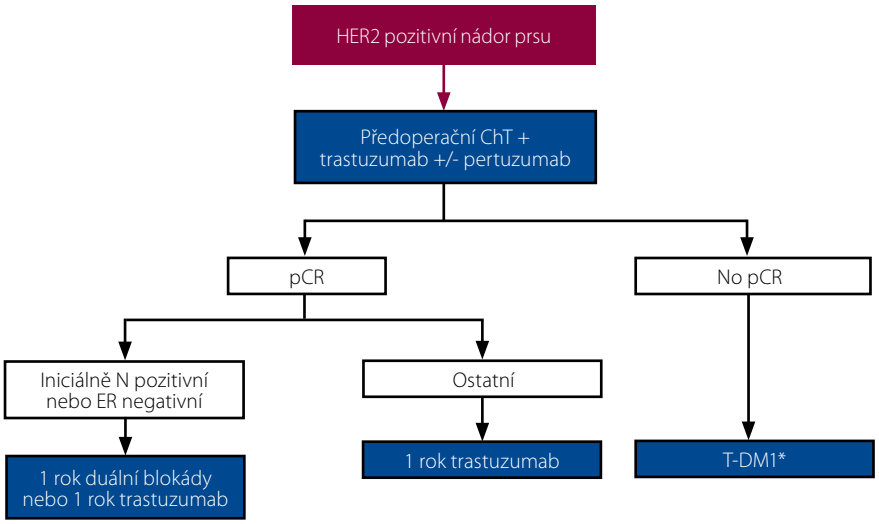
Vlastní léčbu zahajujeme ihned po dokončení vstupního stagingu, ideálně během 2–4

Obr. 1. *(Neo)adjuvantní léčba podle imunofenotypu nádoru*



** – kromě nádorů s velmi nízkým rizikem T1abN0; ** – anti-HER2 léčba: trastuzumab +/- pertuzumab; † – adenoidně cystický nebo sekreční karcinom, low grade metaplastický karcinom; § – kromě velmi nízce rizikových pacientek T1abN0, kde je plánována hormonální/anti-HER2 léčba*

Obr. 2. *(Neo)adjuvantní léčba HER2 pozitivních pacientek*



** – není schváleno EMA*

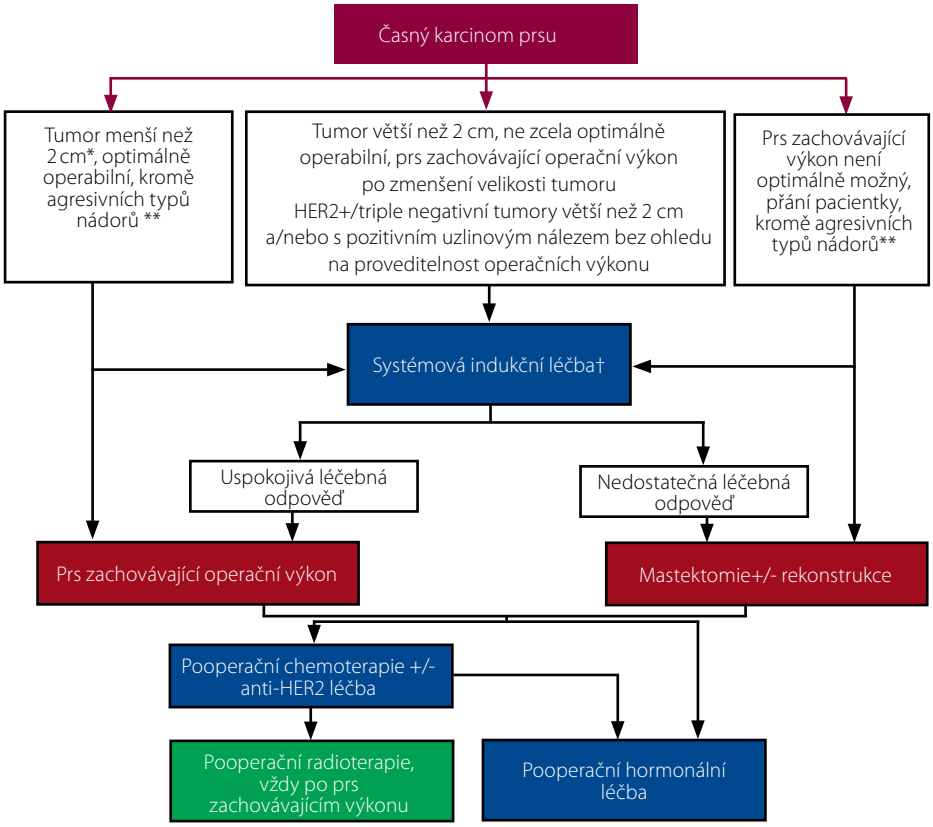
týdnů. V době zahájení léčby je vhodné též označit nádor pomocí klipu, což umožní zacílit lokoregionální léčbu na oblast původního nádoru. Doporučovaná délka neoadjuvantní chemoterapie je 4–6 měsíců. Volba chemoterapeutického režimu závisí na typu daného karcinomu prsu a v současnosti používané chemoterapeutické režimy jsou založeny na antracyklinech a taxanech – kombinace AC, EC, FAC, FEC, TAC, AC-T nebo AC – docetaxel. Nejčastěji je užíván režim 4× AC/4× docetaxel či 4× AC/12× weekly paklitaxel, který je nyní zároveň považován dle mezinárodních guidelines za standardní. Randomizované studie fáze III v současnosti neprokázaly výhodu fluorouracilu přidávaného k antracyklinovým režimům, zvyšuje toxicitu léčby, a proto není podle aktuálních guidelines v kombinaci s antracykliny doporučován. U nemocných s kontraindikací antracyklinů je možné použít režim neantracyklinový. Na základě výsledků klinických studií se jeví kombinace antracyklin + cyklofosfamid následovaný taxanem jako nejúčinnější (NSABP B27), pro jiná cytostatika či alternativní kombinace cytostatik nejsou dostatečná data podložená studiovými výsledky. V případě pozitivní odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii by měla být podána chemoterapie kompletně k dosažení maximálního klinického efektu a poté je indikován operační výkon. U triple negativních karcinomů s vysokou proliferační aktivitou bylo v klinických studiích testováno přidání platinových derivátů k neadjuvantní chemoterapii a bylo pozorováno vysoké procento pCR, ale jejich podávání dosud není standardním postupem (CALGB 40603, GeparQuinto-GBG 44, GeparSixto) (14, 15, 16). Konkrétně ve studii GeparQuinto byl zkoušeným preparátem mimo jiné i bevacizumab s 39 % pCR proti 28 % u pacientek v rameni s chemoterapií, ale jeho použití je zatím určeno pouze do klinických studií. U pacientek s triple negativním karcinomem prsu a zároveň se známou BRCA 1/2 pozitivitou je naopak třeba zařazení karbo – nebo cisplatiny do léčebného schématu pro vysokou chemosenzitivitu zvážit a účelnost podání individuálně posoudit. Dosažení vyšší četnosti pCR u HER2 pozitivních a luminálních typů karcinomů po přidání platinového derivátu není jednoznačné.

Neoadjuvantní léčba u nemocných s HER2 pozitivitou

Cílená léčba podaná pacientkám s HER2 pozitivním karcinomem je spojena s vysokou pravděpodobností dosažení pCR, což může u těchto nemocných významně ovlivnit prognózu. Standardním neoadjuvantním režimem v současnosti je u HER2 pozitivních karcinomů prsu režim 4× AC (antracyklin + cyklofosfamid) následovaný režimem 4× D (docetaxel) nebo 12× P (paklitaxel) + trastuzumab, který je podáván po operaci dále adjuvantně s/bez hormonální léčby maximálně celkem po dobu 1 roku.

Přínos přidání trastuzumabu k neoadjuvantním chemoterapeutickým režimům byl potvrzen v řadě klinických studií (NOAH, HannaH), kdy došlo k signifikantnímu zvýšení počtu patologických kompletních remisí a zlepšení EFS i OS. Na základě studie NOAH se stal trastuzumab standardní součástí neoadjuvantní léčby pacientek s HER2 pozitivním karcinomem prsu (17). Studie HannaH porovnávala efekt subkutánního a intravenózního trastuzumabu u pacientů HER2 pozitivních v neoadjuvantním režimu (docetaxel, FEC, trastuzumab) a v obou ramenech byl zaznamenán stejný počet pCR (18). Duální cílená léčba trastuzumab + pertuzumab v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvanci dosáhla dalšího

Obr. 3. *Léčba časného karcinomu prsu*



** – nádory (triple negativní, HER2 pozitivní, luminal B-like), kde je nutno posoudit možnou léčebnou odpověď a prognózu je indikována předoperační chemoterapie; ** – agresivní fenotypy: TNBC nebo HER2 pozitivní tumory; † – pokud je plánována chemoterapie, měla by být podána kompletně jako neoadjuvantní; †† – konkomitantní pooperační radioterapie, pooperační hormonální léčba*

zvýšení počtu patologických kompletních remisí spolu se zlepšením EFS a OS. Tato kombinace by měla být zvážena u vysoce rizikových nemocných s N+ chorobou a negativními hormonálními receptory, ale aktuálně nemá úhradu ze zdravotního pojištění. Ve studii Neosphere bylo dosaženo nejvyššího procenta pCR – 45,8 % v rameni pacientech léčených trojkombinací trastuzumab + pertuzumab + docetaxel (19). Celkově byla frekvence pCR vyšší u pacientek s HR negativních než u pacientek s HR pozitivitou bez ohledu na použitý neoadjuvantní režim a u pacientek HR negativních i samotná anti-HER2 léčba pertuzumabem a trastuzumabem bez chemoterapie navodila poměrně vysoké procento pCR. Proto lze konstatovat, že určitou podskupinu nemocných můžeme poměrně úspěšně léčit i bez chemoterapie podáním kombinace pertuzumab + trastuzumab (TRYPHAENA) (20). Dalším testovaným preparátem v neoadjuvanci byl lapatinib (studie NeoALLTO, GeparQuinto), který se v monoterapii s chemoterapií ukázal jako méně účinný, i když v kombinaci s trastuzumabem se jeho výsledky zlepšily (21). V neoadjuvanci byl testován také trastuzumab emtansin (T-DM1) ve studii ADAPT – T-DM1 s hormonoterapií a trastuzumabem s hormonoterapií. Procento pCR bylo po pěti letech nejvyšší v rameni T-DM1, cca 41 %.

Neoadjuvantní hormonální terapie

Neoadjuvantní hormonální terapii podáváme nejčastěji postmenopauzálním pacientkám, kde lze očekávat odpověď na hormonální léčbu (nádory s vysoce pozitivními hormonálními receptory, nízkou proliferační aktivitou) s kontraindikací chemoterapie, těm co chemoterapii odmítnou nebo nemocným ve špatném biologickém stavu. Cílem je minimalizace toxicity u nemocných, u kterých nepředpokládáme dostatečnou léčebnou odpověď na chemoterapii. Pro příznivý profil nežádoucích účinků je tato léčba vhodná pro starší nemocné a nemocné s intolerancí chemoterapie. Nedosažení pCR v případě neoadjuvantní hormonální terapie ale nelze interpretovat jako rezistenci k hormonální léčbě. Premenopauzální pacientky s pozitivními hormonálními receptory by neměly být předoperačně léčeny rutině hormonální terapií a ty, které odmítnou chemoterapii, jsou indikovány spíše k operačnímu řešení, pokud je to technicky možné. Data z klinických studií prokázala větší efektivitu inhibitorů aromatáz než tamoxifenu a lze použít kterýkoli inhibitor (anastrozol, letrozol či exemestan) – studie Z1031 – se stejnou účinností (22). Nástup účinku léčby je pomalejší než u chemoterapie a délka podávání neoadjuvantní hormonální léčby jsou minimálně 3 měsíce, ideálně pak 4 až 8 měsíců podle stupně klinické odpovědi. V hormonální terapii se pak pokračuje po operačním výkonu v adjuvantním režimu.

Chirurgický výkon po neoadjuvantní chemoterapii

Během neoadjuvantní léčby by měly být pacientky sledovány jak klinicky, tak zobrazovacími metodami k posouzení odpovědi na léčbu. Klinické vyšetření by mělo být prováděno pravidelně v průběhu chemoterapie, sonografické vyšetření cca v polovině plánované léčby a nejpozději při ukončení léčby před chirurgickým zákrokem. Pokud pacientky vstupně absolvovaly i MRI prsů, je užitečné toto vyšetření provést před operačním výkonem k posouzení reziduální choroby. Klinické vyšetření a zobrazovací metody nepochybně korelují s následným histopatologickým vyšetřením chirurgického preparátu. Rebiopsie tumoru proto po skončení neoadjuvantní terapie není standardně doporučována. Operační výkon by měl být proveden nejdéle do 6 týdnů od ukončení neoadjuvantní léčby, co nejdříve po odeznění vedlejších účinků terapie. Po ukončení neoadjuvantní terapie by měl být definitivně stanoven rozsah operačního výkonu na základě zhodnocení léčebné odpovědi, rozhodnutí multidisciplinárního týmu a v neposlední řadě i přání pacientky. Na základě konsensu St. Gallen 2017 je možné chirurgické odstranění reziduálního tumoru v jeho velikosti po ukončení neoadjuvantní léčby, nikoli tedy v jeho původní velikosti před jejím zahájením. Jedinou výjimkou je reziduální multicentrické postižení, kde je nutno rozšířit resekci až k hranicím původního nádoru. Mastektomie je po neoadjuvantní chemoterapii indikována u nemocných s malou odpovědí na léčbu, BRCA pozitivních pacientek spolu s druhostranným profylaktickým výkonem nebo vlastním rozhodnutím pacientky (Z1031, Z0011, SENTINA, AMAROS) (22, 23, 24, 25). Další aspekty chirurgické léčby, rozsahu operační-

ho výkonu či okamžité rekonstrukce přesahují rámec toho sdělení. V rámci patologického vyšetření není imunohistochemické vyšetření ER, PR a HER2 nezbytně nutné opakovat, pokud bylo provedeno v diagnostické biopsii. Po neoadjuvantní chemoterapii se setkáváme v cca 10–30 % se změnou v expresi HER2 receptoru a po neoadjuvantní antiHER2 léčbě dochází ke ztrátě amplifikace až v 43 % případů. Klinický význam této skutečnosti je nejasný, stejně tak není jasné, zda jsou změny způsobeny skutečnou změnou nádorové populace či přímým efektem léčby. Doporučuje se tedy při volbě následné léčby přihlédnout k výsledku biopsie před léčbou.

Adjuvance po neoadjuvantní léčbě

Po provedení operačního výkonu se další postup řídí fenotypem nádoru a rozsahem onemocnění. Systémová adjuvantní léčba zahrnuje u HER2 pozitivních nemocných trastuzumab po dobu jednoho roku. Pokračování duální antiHER2 terapie (trastuzumab + pertuzumab) má benefit zejména u pacientek s hormonálně negativním nádorem a/nebo pozitivními lymfatickými uzlinami (AFINITY), které dosáhly pCR. U nemocných s hormonálně pozitivním nádorem, pozitivními lymfatickými uzlinami a nádorovým reziduem, které nejsou předléčeny duální blokádou (trastuzumab + pertuzumab) je možné zvážit podání neratinibu (ExteNET) (26). HER2 pozitivním pacientkám, které nedosáhly pCR po absolvování neoadjuvantní chemoterapie a trastuzumabem bez pertuzumabu, lze trastuzumab nahradit adjuvantním podáním TDM-1 (trastuzumab emtansine) na základě schválení FDA z května 2019. Podkladem pro toto rozhodnutí byla studie KATHERINE, která hodnotila možnost snížení rizika relapsu pacientek, které nedosáhly pCR (27). V následné adjuvantní léčbě byl pozorován přínos podání konjugátu protilátky a cytostatikem ve všech sledovaných podskupinách a prokázal statisticky významné zlepšení přežití bez invazivního onemocnění. Všechny tři poslední zmiňované indikace aktuálně nemají úhradu ze zdravotního pojištění. Adjuvantní chemoterapie kapecitabinem by měla být zvážena u triple negativních nemocných, které nedosáhly pCR (CREATE-X) (28). Hormonální léčba je indikována adjuvantně všem pacientkám s pozitivními hormonálními receptory, premenopauzálním pacientkám k hormonální terapii přidáváme LHRH analoga. Radioterapie po skončení neoadjuvantní léčby je doporučována jednak podle rozsahu operačního výkonu, definitivní velikosti tumoru a stupni postižení axilárních lymfatických uzlin.

Radioterapie

Radioterapie snižuje nejenom riziko lokoregionální recidivy, ale též celkové přežití. Radioterapie musí být zahájena do 6 měsíců po chirurgickém výkonu a kombinace chemoterapie a radioterapie je vždy sekvenční.

Adjuvantní radioterapie po prs zachovávajícím výkonu zahrnuje cílový objem na celou tkáň prsu, případně spádová lymfatika (axila, nadklíčkové a podklíčkové LU). Je obvykle aplikována normofrakcionovaně, tj. 5 dnů v týdnu dávkou 1,8–2,0 Gy. Zpravidla se aplikuje 50 Gy ve 25 frakcích, 5× týdně, tzn. normofrakcionovaně. U pacientek s vyšším rizikem rekurence nádorového postižení se následně aplikuje ***„boost"*** na oblast lůžka primárního nádoru, nejčastěji se užívá 10–16 Gy v 5–8 frakcích. Vyšší riziko rekurence znamená nižší věk nemocné, vyšší grade tumoru, angioinvaze či lymfangioinvaze, negativita HR, nedostatečné bezpečné resekční okraje. Alternativou boostu zevní radioterapií je ***brachyterapie***, která je vhodná u pacientek s objemnějšími prsy a uložením lůžka tumoru v hloubce. Brachyterapie naopak není vhodná tam, kde by byl cílový objem v blízkosti kůže či žeber a vzdálenost od těchto orgánů by měla být minimálně 1–2 cm. Frakcionační režim brachyterapie je 4 × 3 Gy nebo 1 × 10 Gy. U pacientek po parciální operaci, kde je plánována radioterapie bez lymfatik lze indikovat hypofrakcionační režim léčby. Tato indikace nezávisí na gradu, stavu HR, HER2, věku nemocné ani podané systémové chemoterapii. Dávky jsou 40 Gy v 15 frakcích à 2,66 Gy nebo 42,5 Gy v 16 frakcích. Tyto režimy zkracují celkovou dobu léčby při zachování klinické účinnosti a kosmetického efektu. Tato léčebná metoda se zatím nestala standardním postupem. V říjnu 2018 byly publikovány výsledky 10letého sledování v rámci studie IBCSG 23–01, zpřesňující indikaci radioterapie prsu s nebo bez lymfatik při postižení axilárních uzlin mikrometastázami (29). Ozařování lymfatik tedy není indikováno u pacientek s mikrometastázami v 1–2 setinelových uzlinách včetně nemocných bez provedené disekce axily. Indikace radioterapie regionálních lymfatik po parciálním operačním výkonu s postižením 4 a více uzlin makrometastázami je nepochybná, ale situace u postižení 1–3 lymfatických uzlin není zcela jednoduchá. U high-risk nemocných je jasný přínos adjuvantní radioterapie lymfatik. U nízce rizikových nemocných lze ozáření axily zcela vynechat. ***Adjuvantní radioterapie po mastektomii*** je indikována u tumorů T3 a T4, při pozitivních okrajích a při pozitivním nálezu v axile. Protonová radioterapie snižuje toxicitu a redukuje dávky záření na kritické orgány (srdce a plíce) a lze ji zvažovat u mladších nemocných s rizikovými karcinomy, levostranným postižením a nutností ozáření vnitřních mamárních uzlin.

Závěr

Základem veškeré léčby karcinomu prsu je kvalitně provedená diagnostika onemocnění. Optimální terapeutický postup by měl být stanoven v rámci multidisciplinárního týmu za přítomnosti všech odborníků, kteří se podílejí na komplexní léčbě tohoto onemocnění. Cílem neoadjuvantní a adjuvantní terapie je trvalé vyléčení pacientek. V posledních letech došlo k pokroku v léčebných možnostech, hlavně u pacientek s HER2 pozitivním onemocněním, čímž se významně zlepšila prognóza těchto pacientek. Bohužel u pacientek s triple negativním karcinomem se špatnou prognózu onemocnění zůstává stále jedinou léčebnou možností konvenční cytostatická léčba. Neoadjuvantní chemoterapií lze dosáhnout zlepšení prognózy těch pacientek, které dosáhnou patologické kompletní remise. V rámci adjuvantní chemoterapie je v současnosti snaha o optimální výběr pacientek, které z této léčby profitují a nejsou zbytečně zatěžovány nežádoucími účinky chemoterapie. Adjuvantní hormonální terapie je standardem u všech pacientek s hormonálně dependentním onemocněním, otázkou však zůstává v jaké sekvenci a jak dlouho. Trendem v mamární chirurgii je snížení radikality operačních výkonů za účelem snížení komplikací léčby při zachování onkologické bezpečnosti. Rozsah výkonů v oblasti axily zůstává otevřeným tématem vyžadujícím upřesnění informací z klinických studií. Stejně tak indikace radioterapie u vybraných stadií choroby včetně hypofrakcionace či zařazení protonové léčby zůstávají do budoucna otevřené.

Literatura u autorky
a na www.onkologiecs.cz