

1. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PRSU (C50)

1.1 Karcinom prsu in situ

1.1.1 Duktální karcinoma in situ (DCIS)

Léčebné možnosti DCIS

chemoterapie se nepoužívá, pouze v indikovaných případech hormonoterapie tamoxifenem

1.1.2 Lobulární karcinoma in situ (LCIS)

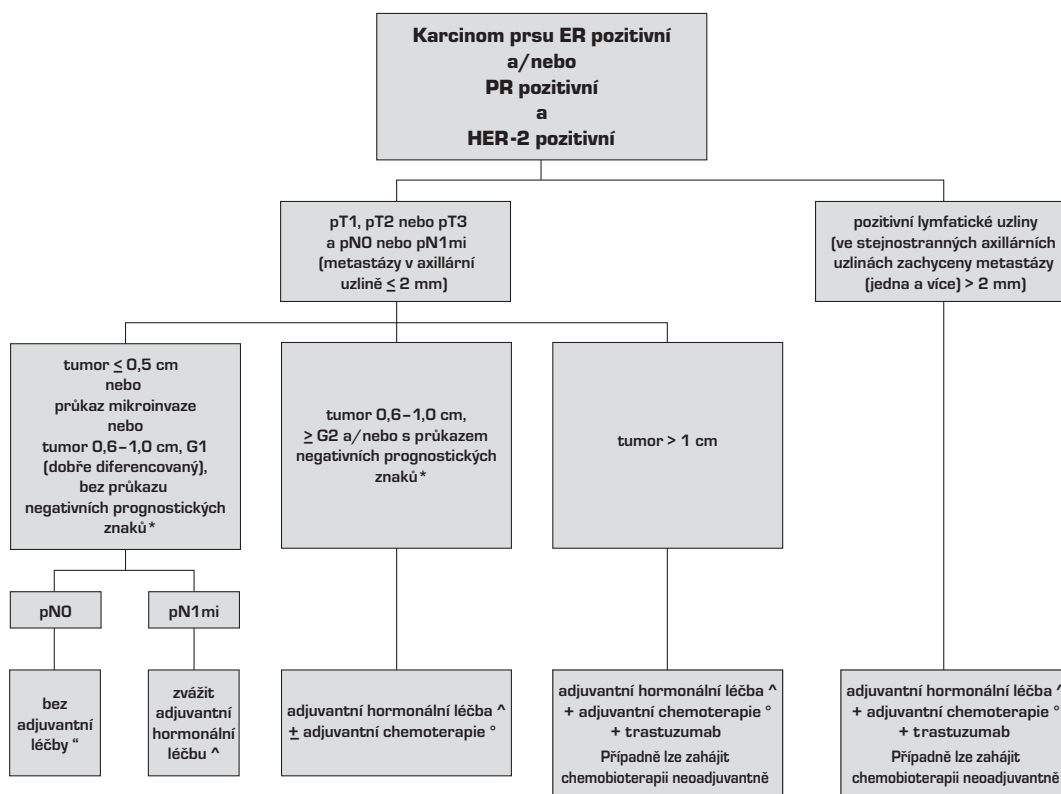
Léčebné možnosti LCIS

chemoterapie se nepoužívá, pouze v indikovaných případech hormonoterapie tamoxifenem

1.2 Invazivní karcinom

1.2.1 Stadium I (T1 N0 M0), II (T0-3 N1 M0), IIIA (T0-3 N1-2 M0), IIIB (T4, N0-2, M0; T1-4, N3, M0)

ADJUVANTNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU S PROKÁZANOU POZITIVNÍ EXPRESÍ HER-2 RECEPTORU A POZITIVNÍ EXPRESÍ ESTROGENOVÉHO A/NEBO PROGESTERONOVÉHO RECEPTORU



POZNÁMKY:

* NEGATIVNÍ PROGNOSTICKÉ ZNAKY: průkaz angioinvaze ($\geq V1$), lymfangioinvaze (L1), grade $\geq G2$, výraznější nukleární pleiomorfie

^ Kombinace ovariální ablace/suprese a hormonální terapie může mít aditivní účinek ve srovnání se samotnou ablací/supresí (s ohledem na stav hormonálního cyklu ženy). Principy adjuvantní hormonální léčby přináší samostatné schéma.

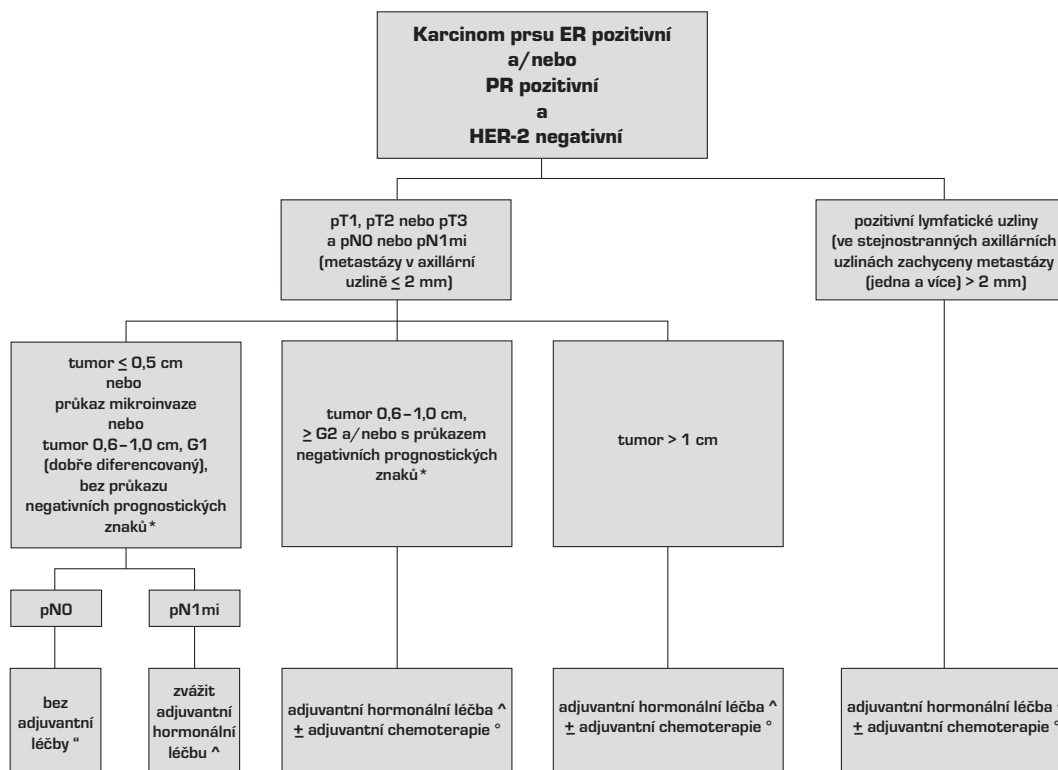
° U ER pozitivních pacientek je možné zvážít adjuvantní hormonální léčbu.

° Adjuvantní léčba je sekvenční, kdy chemoterapie je následována hormonoterapií. Zařazení adjuvantní chemoterapie do léčebné strategie by mělo být individuálně zvažováno, a to zejména u žen s příznivými prognostickými faktory a u žen věku ≤ 60 let.

Adjuvantní hormonální léčba může být podávána souběžně s radioterapií.

Kontraindikace podání trastuzumabu jsou: přecitlivělost na složky přípravku, klidová dušnost nebo léčba kyslíkem jako komplikace karcinomu prsu.

ADJUVANTNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU S PROKÁZANOU POZITIVNÍ EXPRESÍ ESTROGENOVÉHO A/NEBO PROGESTERONOVÉHO RECEPTORU A S NEGATIVNÍ EXPRESÍ HER-2 RECEPTORU



POZNÁMKY:

* NEGATIVNÍ PROGNOSTICKÉ ZNAKY: průkaz angioinvaze (≥ V1), lymfangoinvaze (L1), grade ≥ G2, výraznější nukleární pleiomorfie

^ Kombinace ovariální ablace/suprese a hormonální terapie může mít aditivní účinek ve srovnání se samotnou ablací/supresí

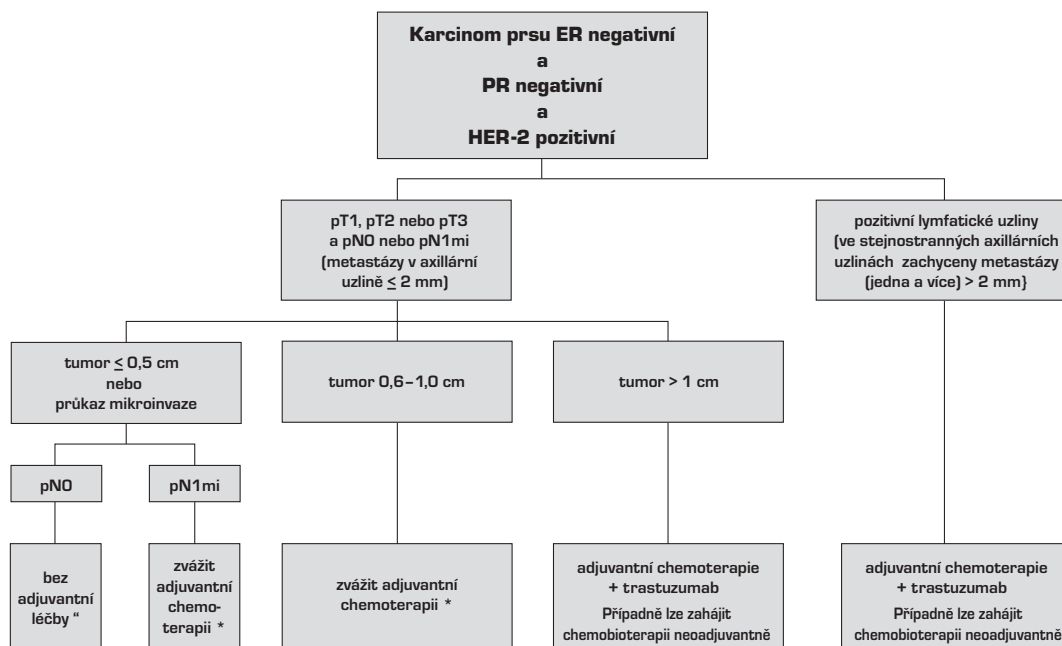
(s ohledem na stav hormonálního cyklu ženy). Principy adjuvantní hormonální léčby přináší samostatné schéma

“ U ER pozitivních pacientek je možné zvážit adjuvantní hormonální léčbu

° Adjuvantní léčba je sekvenční, kdy chemoterapie je následována hormonoterapií. Zařazení adjuvantní chemoterapie do léčebné strategie by mělo být individuálně zvažováno, a to zejména u žen s příznivými prognostickými faktory a u žen věku ≤ 60 let.

Adjuvantní hormonální léčba může být podávána souběžně s radioterapií.

ADJUVANTNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU S PROKÁZANOU POZITIVNÍ EXPRESÍ HER-2 RECEPTORU A NEGATIVNÍ EXPRESÍ ESTROGENOVÉHO A PROGESTERONOVÉHO RECEPTORU

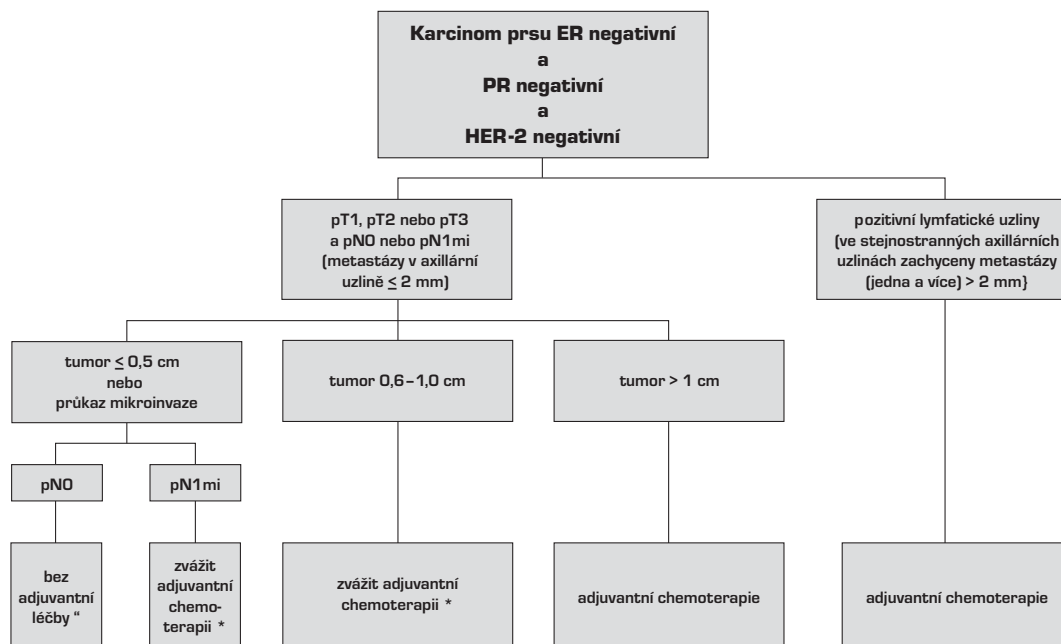


POZNÁMKY:

* Zvažte adjuvantní chemoterapii s ohledem na přidružené choroby pacientky a na potenciálně vysokou agresivitu tohoto typu karcinomu.

Kontraindikace podání trastuzumabu jsou: přecitlivělost na složky přípravku, klidová dušnost nebo léčba kyslíkem jako komplikace karcinomu prsu.

ADJUVANTNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU S PROKÁZANOU NEGATIVNÍ EXPRESÍ ESTROGENOVÉHO, PROGESTERONOVÉHO A HER-2 RECEPTORU („triple-negative“ karcinomy)



POZNÁMKY:

* Zvažte adjuvantní chemoterapii s ohledem na přidružené choroby pacientky a na potenciálně vysokou agresivitu tohoto typu karcinomu.

Tab. č. 1: Adjuvantní terapeutické režimy pro stadia IB-IIIB a neoadjuvantní léčbu stadia IIB-IIIB

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
trastuzumab	8 mg/kg			
	nasycovací dávka			
	následovaná 6 mg/kg	à 21 dní	po dobu 52 týdnů	
CMF (Bonadonna)				
cyklofosfamid	100	p. o.	1.–14.	
metotrexát	40	i. v.	1., 8.	
fluorouracil	600	i. v.	1., 8.	à 4 týdny
CMF				
cyklofosfamid	600	i. v.	1.	
metotrexát	40	i. v.	1.	
fluorouracil	600	i. v.	1.	à 3 týdny
CMF				
cyklofosfamid	600	i. v.	1., 8.	
metotrexát	40	i. v.	1., 8.	
fluorouracil	600	i. v.	1., 8.	à 4 týdny
AC (Fisher)				
doxorubicin	60	i. v.	1.	
cyklofosfamid	600	i. v.	1.	à 3 týdny
FAC (Buzdar)				
fluorouracil	500	i. v.	1. (8.)	
doxorubicin	50	i. v.	1.	
cyklofosfamid	500	i. v.	1.	à 3 (4) týdny
FEC				
fluorouracil	500	i. v.	1. (8.)	
epirubicin	50–75	i. v.	1.	
cyklofosfamid	500	i. v.	1.	à 3 (4) týdny
FEC (100)				
fluorouracil	500	i. v.	1.	
epirubicin	100	i. v.	1.	
cyklofosfamid	500	i. v.	1.	à 3 týdny
CEF (kanadský)				
cyklofosfamid	75	p. o.	1.–14.	
epirubicin	60	i. v.	1., 8.	
fluorouracil	500	i. v.	1., 8.	à 4 týdny
CAF (americký)				
cyklofosfamid	100	p. o.	1.–14.	
doxorubicin	30	i. v.	1., 8.	
fluorouracil	500	i. v.	1., 8.	à 4 týdny

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
TC - TXT/CFA				
docetaxel	75	i. v.	1.	
CFA	600	i. v.	1.	à 3 týdny
AC/Taxol (Henderson)				
doxorubicin	60	i. v.	1.	
cyklofosfamid	600	i. v.	1.	à 3 týdny, podat 4 série následně
paklitaxel	175	i. v. 3 hodinová infuze	1.	à 3 týdny, podat celkem 4 série
TAC (Nabholtz 2002)				
docetaxel	75	i. v.	1.	
doxorubicin	50	i. v.	1.	
cyklofosfamid	500	i. v.	1.	à 3 týdny, celkem 6x
AC/Taxotere (Minckwitz)				
doxorubicin	60	i. v.	1.	
cyklofosfamid	600	i. v.	1.	à 3 týdny, celkem 4x následně
docetaxel	100	i. v.	1.	à 3 týdny, celkem 4x
FEC/Taxotere (PACS 001)				
fluorouracil	500	i. v.	1.	
epirubicin	100	i. v.	1.	
cyklofosfamid	500	i. v.	1.	à 3 týdny × 3 následně
docetaxel	100	i. v.	1.	à 3 týdny × 3
goserelin inj.	3,6 mg	s. c.	à 28 dní	po dobu 2–5 let
<i>Indikace podání goserelinu: premenopauzální pacientka odmítající trvalou kastraci pro plánovanou graviditu u st. I a II, s pozitivními steroidními receptory, po dobu max. 2–5 let</i>				

1.2.1.4. Neoadjuvantní léčba, stádium IIA, IIB, IIIA, IIIB (T4, každé N, M0, každé T, N3, M0)

Nádor prsu klinického stadia IIA, IIB, IIIA, IIIB

Neoadjuvantní chemoterapie u pacientek, u kterých lze očekávat odpověď na chemoterapii (nádory s nízkými nebo negativními estrogenovými (ER) a progesteronovými (PR) receptory, s vysokým gradem, non-lobulární invazivní karcinomy, karcinomy s vysokým Ki67, typ luminal B).

Neoadjuvantní hormonální léčbu lze zvažovat u postmenopauzálních 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 nízkými Ki67, lobulární invazivní karcinom).

Chemoterapie by měla být založena na bázi antracyklinů a taxanů. Doporučuje se podat nejméně 4–6 cyklů chemoterapie v rozmezí 4 až 6 měsíců. Chemoterapie by měla být ukončena před operací. Optimální doba

vyhodnocení léčebné odpovědi je za 6–9 týdnů po zahájení léčby. Cytostatické režimy s trastuzumabem a antracykliny, současně nebo separovaně, je třeba pečlivě zvážit z hlediska rizika kardiotoxicity. Neoadjuvantní režimy jsou součástí tab. 1 a dále v tab. č. 2.

Tab. č. 2: Neoadjuvantní terapeutické režimy

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/docetaxel (NSABP B - 27)				
doxorubicin	60	i. v.	1.	
cyklofosfamid	600	i. v.	1.	à 3 týdny, podat 4 série
docetaxel	100	inf. 1 hod.	1.	à 3 týdny, podat celkem 4x
AT				
doxorubicin	50	i. v.	1.	à 3 týdny
paklitaxel	175	inf. 3 hod.	1.	
TAC				
podává se 6x, dávka standardní jako v adjuvanci				
režimy s trastuzumabem:				
paklitaxel/FEC75/trastuzumab				
paklitaxel	225	inf. 3 hod.	1.	à 3 týdny, podat celkem 4x
5-Fluoro-uracil	500	i. v.	1.	
epirubicin	75	i. v.	1.	
cyklofosfamid	500	i. v.	1.	à 3 týdny, podat celkem 4x
<i>Současně po celou dobu CHT trastuzumab weekly – nasycovací dávka 4 mg/kg v 90 minutové infuzi, dále udržovací dávka 2 mg/kg v 60 minutové infuzi, při dobré toleranci dále 30 minutová infuze</i>				
NOAH studie - AT/CMF				
doxorubicin	60	i. v.	1.	
paklitaxel	150	i. v. inf. 3 hod.	1.	à 3 týdny, podat 3 série
paklitaxel	225	inf. 3 hod.	1.	à 3 týdny, podat 4x
CMF				
cyklofosfamid	600	i. v.	1.,8.	
metotrexat	40	i. v.	1.,8.	
5-Fluoro-uracil	600	i. v.	1.,8.	à 4 týdny, podat 3x
<i>Současně s chemoterapií trastuzumab ve 3-týdenním podání - nasycovací dávka 8mg/kg v 90 minutové infuzi, dále udržovací dávka 6 mg/kg v 60 minutové infuzi, při dobré toleranci dále 30 minutová infuze</i>				

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/TH				
doxorubicin	60	i. v.	1.	
cyklofosfamid	600	i. v.	1.	à 3 týdny, podat 4 série
paklitaxel	80	i. v. inf. 1 hod.	1.	týdně, 12 týdnů

Trastuzumab týdně – nasycovací dávka 4mg/kg v 90 minutové infuzi, dále udržovací dávka 2 mg/kg v 60 minutové infuzi, při dobré toleranci 30 minutová infuze 12 týdnů.

1.2.2 Stadium IV – metastatické onemocnění

Možnosti systémové paliativní léčby:

1.2.2.1 Bisfosfonáty (klodronát, ibandronát, zoledronát, pamidronát)

Indikovány při zjištění osteolytických, osteoblastických nebo smíšených metastáz do kostí.

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. Indikace, způsob podání, dávka, viz kapitola 27 – Bisfosfonáty.

1.2.2.2 Hormonoterapie

1. Tamoxifen pro nové pacientky v případě pozitivních ER/PR nebo více než 1 rok po ukončení antiestrogenní léčby.
2. Inhibitory aromatázy v případě jasné kontraindikace tamoxifenu, dle SPC, nebo do 1 roku po skončení jeho léčby.
3. Fulvestrant – u postmenopauzálních pacientek s hormonálně dependentním karcinomem prsu po vyčerpání léčby tamoxifenem nebo inhibitorem aromatázy.
4. Ovariální ablace – radiokastrace, chirurgická kastrace, chemická v indikovaných případech.

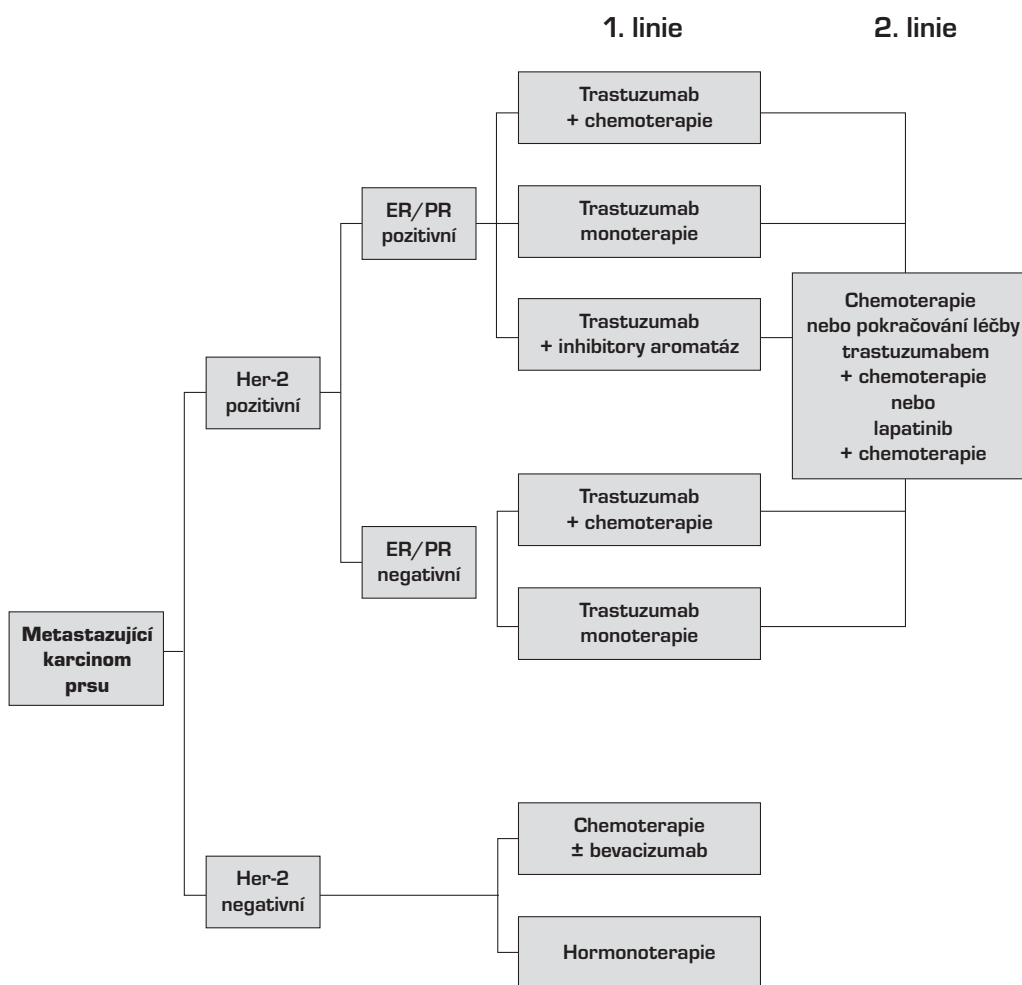
1.2.2.3 Biologická léčba

Trastuzumab je možné použít pouze u pacientek s prokázanou overexpresí HER-2. Výsledek IHC 3+ z referenční laboratoře se hodnotí jako pozitivní, IHC 2+ jako nejistý a je nutné došetření FISH v referenční laboratoři. Vhodná je kombinace s taxany, vinorelbinem, kapecitabinem, inhibitory aromatázy nebo monoterapie. Pokud dojde během léčby trastuzumabem k progresi nádoru, je možné změnit chemoterapii a v léčbě s trastuzumabem pokračovat nebo léčit pacientku kombinací lapatinib plus kapecitabin, nebo u senzitivních nádorů pokračovat v chemoterapii. Výčet kombinačních režimů udává tabulka č. 3. Trastuzumab by měl být užíván v určených centrech, která mají zkušenost s touto léčbou. Kontraindikace podání trastuzumabu jsou: přecitlivělost na složky přípravku, klidová dušnost nebo léčba kyslíkem jako komplikace karcinomu prsu.

V první linii léčby je indikována léčba i bevacizumabem v kombinaci s paklitaxelem. Vhodná je u pacientek s HER-2 negativitou nebo HER-2 pozitivitou, které již byly léčeny trastuzumabem. Není k dispozici laboratorní marker pro výběr těchto pacientek. Kontraindikací podání jsou alergie na složky přípravku a gravidita.

O úhradě přípravku AVASTIN v indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto.

MOŽNOSTI CÍLENÉ LÉČBY POKROČILÉHO A METASTATICKÉHO KARCINOMU PRSU



POZNÁMKY:
 K cílené terapii patří i možnost medikamentózní ovariální suprese pomocí LHRH analogů.
 Kombinace ovariální ablace/suprese a hormonální terapie může mít aditivní účinek u premenopauzálních žen.

1.2.2.4 Chemo(bio)terapie

Indikovaná paliativní chemoterapie:

Léčba 1. linie: monoterapie nebo kombinovaná léčba, záleží na komorbiditách.

Lze rovnocenně použít následující látky v intravenózní i perorální formě, v různých kombinacích, které jsou uvedeny v tab. č. 3 – doxorubicin, epirubicin, cyklofosamid, 5-fluorouracil, paklitaxel, docetaxel, vinorelbine, kapecitabin, gemcitabin, trastuzumab, bevacizumab. Přednostně se používají kombinace s taxany. Pokud je vyčerpaná kumulativní dávka antracyklinů, lze zvážit liposomální doxorubicin, který ale nemá stanovenou úhradu pro tuto diagnózu.

Léčba 2. a dalších linií: monoterapie nebo kombinovaná léčba, záleží na komorbiditách

Lze rovnocenně použít následující látky v intravenózní i perorální formě, v různých kombinacích, které jsou uvedeny v tab. č. 3 – doxorubicin, epirubicin, cyklofosamid, 5-fluorouracil, paklitaxel, docetaxel, vinorelbine, kapecitabin, gemcitabin, trastuzumab, lapatinib. Přednostně se používají kombinace s taxany. Pokud je vyčerpaná kumulativní dávka antracyklinů, lze zvážit liposomální doxorubicin (viz 1. linie). V dalších liniích léčby se používají vždy kombinace odlišné od předchozích linií. Účinek léčby se hodnotí po 3 cyklech chemoterapie. Jiný test chemosenzitivity dosud není všeobecně uznáván. Chemorezistentní testy jsou dosud předmětem výzkumu. Nutno vždy zvážit, zda onemocnění bylo doposud chemosenzitivní (tzn. prokazatelná efektivita po 3 cyklech) či ne.

Tab. č. 3: Chemoterapeutické režimy pro metastatické onemocnění (paliativní režimy)

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
trastuzumab/NVLB				
vinorelbine	25	i. v. krátká infuze	1., 8	
trastuzumab	první dávka 4 mg/kg			
	další dávky 2 mg/kg	infuze 90 minut	1.	à 1 týden
nebo				
trastuzumab	8 mg/kg	infuze 90 minut	1.	
	další dávky 6 mg/kg			à 3 týdny
<i>Pokud nedošlo k nežádoucím účinkům během podání trastuzumabu, lze v dalším podání zkrátit aplikaci na 30 minut</i>				
trastuzumab/paklitaxel				
paklitaxel	90	i. v. infuze 60 minut	1.	
trastuzumab	první dávka 4 mg/kg			
	další dávky 2 mg/kg	i. v. infuze 90 minut	1.	à 1 týden
<i>Pokud nedošlo k nežádoucím účinkům během podání trastuzumabu, lze v dalším podání zkrátit aplikaci na 30 minut</i>				
trastuzumab/docetaxel				
docetaxel	100	i. v. infuze	1.	
trastuzumab	8 mg/kg	i. v. infuze 90 minut		
	další dávky 6 mg/kg		1.	à 3 týdny
<i>Pokud nedošlo k nežádoucím účinkům během podání trastuzumabu, lze v dalším podání zkrátit aplikaci na 30 minut</i>				

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
trastuzumab/inhibitor aromatázy				
trastuzumab	první dávka 4 mg/kg			
	další dávky 2 mg/kg	i. v. infuze 90 minut	1.	à týden
nebo				
trastuzumab	8 mg/kg			
	další dávky 6 mg/kg	i. v. infuze 90 minut	1.	à 3 týdny
inhibitor aromatázy podle příslušné SPC				
<i>Pokud nedošlo k nežádoucím účinkům během podání trastuzumabu, lze v dalším podání zkrátit aplikaci na 30 minut</i>				
trastuzumab/capecitabin				
trastuzumab	první dávka 8 mg/kg	i. v. infuze 90 minut	1.	
	další dávky 6 mg/kg			
capecitabin	2500	p. o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	à 3 týdny
bevacizumab/paklitaxel				
bevacizumab	10 mg/kg	i. v. infuze	1., 15	
paklitaxel	90	i. v. infuze	1., 8., 15	à 4 týdny
<i>První infuze bevacizumabu se podává 90 minut, při dobré snášenlivosti druhá infuze 60 minut a další 30 minut</i>				
lapatinib/capecitabin				
lapatinib	1250 mg/den	per. os. 5 tablet		denně
capecitabin	2000	na den, ve 2 dávkách	D1-14	à 3 týdny
paklitaxel à 3 týdny				
paklitaxel	175	i. v. 3 hod. infuze	1.	à 3 týdny
<i>Premedikace: dexametazon 20 mg i. v., ranitidin 50 mg i. v., prothazin 50 mg i. m. 30 minut před podáním paklitaxelu</i>				
paklitaxel à 1 týden				
paklitaxel	80–90	i. v. hodinová infuze	1. den	à 1 týden, celkem 6–8x, následuje 2 týdny pauza
<i>Premedikace: 8 mg dexametazonu i. v. první 2 podání, potom redukce na 4 mg i. v. v případě, že se neobjeví hypersenzitivní reakce</i>				
docetaxel à 3 týdny				
docetaxel	100	i. v. 1 hod. infuze	1.	à 3 týdny
<i>Premedikace: dexametazon 8 mg p. o. à 12 hodin, celkem 6 dávek, začít večer před podáním docetaxelu</i>				

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
docetaxel à 1 týden				
docetaxel	35–40	i. v. 30 min. infuze	1.	à 1 týden, celkem 6–8 podání, potom 2 týdny pauza

Premedikace: dexametazon 8 mg p. o. večer a ráno před aplikací CHT a večer po aplikaci CHT

gemcitabin				
gemcitabin	800–1200	i. v.	1., 8., 15.	à 4 týdny

AT (docetaxel)

doxorubicin	50	i. v.	1.	
docetaxel	75	i. v. hodinová infuze	1.	à 3 týdny

Jako první podat doxorubicin, premedikace: setrony, kortikoidy jako u docetaxelu

AT (paklitaxel)

doxorubicin	50	i. v.	1.	
paklitaxel	175	i. v. 3 hodinová infuze	1.	à 3 týdny

Premedikace: dexametazon 20 mg i. v., ranitidin 50 mg i. v., prothazin 50 mg i. m., 30 minut před podáním paklitaxelu, setrony

docetaxel/NVLB

vinorelbine	20	i. v. krátká infuze	1., 15.	
docetaxel	60	i. v. hodinová infuze	1.	à 3 týdny

Premedikace: jako u docetaxelu, event. den 15 vinorelbine 60 mg/m² p. o.

NVLB/epirubicin

vinorelbine	25	i. v. krátká infuze	1., 8.	
5-fluorouracil	90	i. v.	1.	à 3 týdny

Event. vinorelbine 60 mg/m² p. o.

NVLB týdenní podání

vinorelbine	25	i. v. krátká infuze	1.	à 1 týden
-------------	----	---------------------	----	-----------

nebo

vinorelbine	30	i. v. krátká infuze	1., 8.	à 3 týdny
-------------	----	---------------------	--------	-----------

nebo

vinorelbine	60	p. o.		à týdně
-------------	----	-------	--	---------

3 podání, pak v případě normálního krevního obrazu 80 mg/m² týdně

ADM/NVLB

vinorelbine	25	i. v. krátká infuze	1., 8.	
doxorubicin	50	i. v.	1.	à 3 týdny

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
gemcitabin/paklitaxel				
gemcitabin	1250	i. v. infuze	1., 8.	
paklitaxel	175	i. v. infuze 3 hod.	1.	à 3 týdny
kapecitabin monoterapie				
kapecitabin	2000–2500	p. o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	à 3 týdny
kapecitabin/vinorelbine				
kapecitabin	2000	p. o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	
vinorelbine	60	p. o. ve 2 denních dávkách	1., 8.	à 3 týdny
kapecitabin/vinorelbine				
kapecitabin	2000	p. o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	
vinorelbine	60	p. o. ve 2 denních dávkách	týdně	à 3 týdny
kapecitabin/docetaxel				
kapecitabin	2000–2500	p. o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	
docetaxel	60–75	i. v. infuze	1.	à 3 týdny
gemcitabin/docetaxel				
gemcitabin	800	i. v. infuze	1., 8., 15.	
docetaxel	35	i. v. infuze	týdně	à 4 týdny
gemcitabin/docetaxel				
gemcitabin	1000	i. v. infuze	1., 8.	
docetaxel	75	i. v. infuze	1.	à 3 týdny
EC - Epi/CFA				
epirubicin	75	i. v.	1.	
cyclofosfamid	600	i. v.	1.	à 3 týdny
gemcitabin/vinorelbine				
gemcitabin	1000	i. v. infuze	1., 8.	
vinorelbine	25	i. v. infuze	1., 8.	à 3 týdny
*liposomální antracyklin				
pegylovaný liposomální doxorubicin	50	i. v. inf.	1.	à 4 týdny
nepegylovaný liposomální doxorubicin	60–75	i. v. inf.	1.	à 3 týdny
liposomální doxorubicin	60–75	i. v. inf.	1.	à 3 týdny
cyklofosfamid	600	i. v. inf.	1.	

*** O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto.**

1.3 Vybrané informace k biologické léčbě

1.3.1 Trastuzumab v léčbě karcinomu prsu

Stanovení HER-2 pozitivity

Vyšetření exprese HER-2 metodou IHC musí být nedílnou součástí panelu vyšetření u každé nemocné s nově diagnostikovaným karcinomem prsu. Výsledek IHC 0 a IHC 1+ se hodnotí jako negativní, výsledek IHC 3+ jako pozitivní a je dostačující k zahájení léčby, pokud byl stanoven v referenční laboratoři. Výsledek IHC 2+ je nejistý výsledek, k potvrzení nebo vyloučení positivity je vždy nutno doplnit vyšetření amplifikace metodou FISH (fluorescenční in situ hybridizace).

Pouze v případě, že vyšetření FISH technicky nelze provést (málo materiálu), lze léčit pacientky na základě výsledků IHC. V případě indikace k léčbě trastuzumabem se výsledek IHC 3+, IHC 2+ potvrzuje v referenční laboratoři.

Časný karcinom prsu

Trastuzumab je indikován u nemocných s HER-2 pozitivním nádorem. Léčba se zahajuje po ukončení standardní adjuvantní léčby (popř. při nebo po neoadjuvantní léčbě), výjimečně až po ukončení radioterapie (pokud byla indikována). Trastuzumab se podává po dobu jednoho roku. Dřívější ukončení jen v případě projevů nesnášenlivosti.

Ve studii HERA byly léčeny nemocné s pozitivitou uzlin nebo nemocné s negativními uzlinami, pokud byl nádor větší než 1 cm (dle stanovení patologa) – střední a vyšší riziko (dle St. Gallen).

International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005

Nízké riziko

Negativní uzliny	A VŠECHNA NÁSLEDUJÍCÍ KRITERIA	
	pT ≤ 2 cm	A
	G1	A
	absence peritumorální vaskulární invaze	A
	HER-2 není ani overexprimován, ani amplifikován	A
	věk ≥ 35 let	

Střední riziko

Negativní uzliny	A NEJMÉNĚ JEDNO NÁSLEDUJÍCÍ KRITERIUM	
	pT > 2 cm	NEBO
	G2–3	NEBO
	přítomna peritumorální vaskulární invaze	NEBO
	overexprese nebo amplifikace HER-2	NEBO
	věk < 35 let	
1–3 pozitivní uzliny	A	HER-2 není ani overexprimován, ani amplifikován

Vysoké riziko

1–3 pozitivní uzliny	A	overexprese nebo amplifikace HER-2
≥ 4 pozitivní uzliny		

Metastatický karcinom prsu

Trastuzumab je indikován u nemocných s HER-2 pozitivním nádorem v kombinaci s taxany, vinorelbinem a kapecitabinem. Po vyčerpání léčby antracykliny a taxany je indikována monoterapie trastuzumabem. U nemocných se současnou pozitivitou ER a/nebo PR je trastuzumab indikován v kombinaci s inhibitorem

aromatázy. Trastuzumab by měl být do léčby zařazen vždy co nejdříve (1. linie léčby). Trastuzumab nepodléhá klasickým mechanismům lékové resistance a funguje i nadále u žen, které vyžadující následnou léčbu po progresi onemocnění, ačkoli již dříve dostávaly léčbu s trastuzumabem. Adekvátně léčené (ozáření mozku ± chemoterapie) a stabilizované metastázy v CNS nejsou kontraindikací léčby trastuzumabem. Retrospektivní analýzy prokazují, že nemocné s mozkovými metastázami léčené trastuzumabem přežívají déle než nemocné bez trastuzumabu.

Sledování srdečních funkcí

Před zahájením léčby je nutné vyšetření ejekční frakce levé srdeční komory (LVEF), trastuzumab je možno podat v případě hodnoty LVEF $\geq 50\%$, při hodnotě 40–50 % je nutno zvážit poměr přínosů a rizik. Doporučuje se opakovat vyšetření LVEF každé 3 měsíce, a to ještě i půl roku po ukončení léčby.

Kontraindikace

Přecitlivělost na trastuzumab, myší proteiny. Klidová dušnost nebo léčba kyslíkem jako komplikace karcinomu prsu.

Dávkování

Týdenní podání: úvodní dávka 4 mg/kg tělesné hmotnosti, dále 2 mg/kg týdně.

Třítýdenní podávání: úvodní dávka 8 mg/kg tělesné hmotnosti, dále 6 mg/kg každé 3 týdny.

1.3.2 Lapatinib v léčbě karcinomu prsu

Indikace

Lapatinib je v kombinaci s kapecitabinem indikován k léčbě pacientů s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují ErbB2 (HER2), a u kterých došlo k progresi onemocnění po předchozí léčbě, která musí zahrnovat antracykliny a taxany a dále léčbu trastuzumabem pro metastazující onemocnění.

Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Upozornění

Při léčbě lapatinibem byly hlášeny případy snížené ejekční frakce levé srdeční komory, případy plicní toxicity zahrnující intersticiální plicní nemoc, objevila se hepatotoxicita, která může být ve vzácných případech fatální. Při léčbě lapatinibem byl hlášen průjem, včetně průjmu těžkého. Přípravek se nemá podávat současně s induktory CYP3A4, nemá se podávat současně se silnými inhibitory CYP3A4. Během léčby lapatinibem se nemá konzumovat grapefruitová šťáva.

Vedlejší účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky v průběhu léčby lapatinibem a kapecitabinem byly účinky gastrointestinální (průjem, nauzea a zvracení) a kožní (palmární-plantární erytrodysestézie [PPE] a vyrážka).

Dávkování

Doporučená dávka lapatinibu je 1250 mg (tj. pět tablet) užívaných jedenkrát denně kontinuálně. Denní dávka se nemá dělit. Lapatinib se užívá buď nejméně jednu hodinu před nebo nejméně jednu hodinu po jídle.

O úhradě přípravku v indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto.

1.3.3 Bevacizumab v léčbě karcinomu prsu

Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem je indikován jako léčba první linie u nemocných s metastazujícím karcinomem prsu. Bevacizumab se podává vždy do progresu, a to i v případě dřívějšího ukončení souběžně podávané chemoterapie. Dřívější ukončení jen v případě projevů nesnášenlivosti.

Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečků (CHO) nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky, těhotenství.

Upozornění

V současné době není k dispozici žádný klinický ani biochemický marker, podle kterého by bylo možno vybírat nemocné k léčbě.

Hypertenze: korigovaná hypertenze není kontraindikací léčby bevacizumabem. U všech nemocných je nutné v průběhu léčby monitorovat krevní tlak, při výskytu nové (nebo zhoršení stávající) hypertenze se doporučuje přerušit léčbu bevacizumabem do úpravy hodnot.

Arteriální tromboembolie: Výskyt arteriální tromboembolie (mozkové cévní příhody, přechodné ischemické ataky, infarkt myokardu) v anamnéze nebo věk nad 65 let souvisí se zvýšeným rizikem vzniku arteriálních tromboembolických příhod během léčby bevacizumabem. Proto je nutné věnovat těmto pacientům během léčby přípravkem bevacizumab zvýšenou pozornost, věk nebo pozitivní anamnéza však samy o sobě nejsou kontraindikací.

Dávkování

10 mg/kg tělesné hmotnosti každé 2 týdny nebo 15 mg/kg každé 3 týdny.

První dávka bevacizumabu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. První dávka bevacizumabu má být podána po chemoterapii, všechny následující dávky mohou být podávány před nebo po chemoterapii.

O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto.

Literatura:

1. Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005, 365, 60-62.
2. International Breast Cancer Study Group (IBCSG), on behalf of the Breast International Group (BIG). Letrozol vs. Tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with rwcwptor-positive breast cancer. BIG 1-98: A prospective randomised double-blind phase III study. The Primary Therapy of Early Breast cancer 9th International Conference in St.Gallen, Switzerland, 26 January 2005. Also available as: Thurliman BJ, Keshaviah A, Mouridsen H et al BIG 1-98: Randomised double-blind phase III study to evaluate letrozol (L) vs. Tamoxifen(T) as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer (Abstract) *J Clin Oncol (Annual Meeting Proceedings)* 2005, 23, 511.
3. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D et al. Anastrozol appears to be superior to tamoxifen in women already receiving adjuvant tamoxifen treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2003, 82, 6-7.
4. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al A randomised trial of exemestan after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004, 350, 1081-1092.
5. Jakesz R, Kaufmann M, Ginant M et al. Benefits of switching postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer to anastrozol after 2 yeras adjuvant tamoxifen: combined resultes from 3123 women enrolled in the ABCSG Trial 8 and the ARNO 95 Trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004, 88, 7.
6. Goldhirsch A, Glick J.H, Gelber R.D, Coastes A.S. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. *Annals of Oncology* 2005, 16, 10, 1569-1583.
7. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomised trial of letrozol in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003, 349, 1793-1802.
8. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C et al Randomised trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/ Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003, 21, 1431-1439.
9. Roche H, Fumoleau P, Spielman M et al Five years analysis of PACS 01 trial: 6 cycles od FEC100 vs 3 cycles of FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node postiive breast cancer. *Breast cancer res Treat* 2004, 88, 27.

10. Miller K. *J Clin Oncol*. 23: 792-799, 2005: Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab + capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer.
11. O'Shaughnessy J et al. *Ann Oncol* 2001;12:1247-54: Randomized, Open Label, Phase III Trial of Oral Capecitabine (Xeloda) vs. a Reference Arm of Intravenous CMF (Cyclophosphamide, Methotrexate and 5-Fluorouracil) As First Line.
12. O'Shaughnessy J et al. *J Clin Oncol* 2002;20:2812-23: Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Antracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results.
13. O'Shaughnessy J, *Oncology*, 2002 Oct^o16(10 Suppl 12):17-22: Capecitabine and Docetaxel in Advanced Breast Cancer: Analyses of a Phase III Comparative Trial.
14. Slamon D.J. et al. *N Eng J Med* 2001; Vol 344, No 11 (March 15), 783 - 792. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antipody against HER2 for Metastatic Brest Cancer that Overexpresses HER2.
15. Burstein H. J. et al. *J Clin Oncol* 2: Vol 21, No 15 (August 1), 2003: pp 2889 - 2895. Trastuzumab and Vinorelbine as First-Line Therapy for HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer: Multicenter Phase II Trial With Clinical Outcomes, Analysis of Serum Tumor Markers as Predictive Factors, and Cardiac Surveillance Algorithm.
16. Vogel C L, Cobleigh M A, Tripathy D, et al. *J Clin Oncol*: Vol 20: 719 - 26. Efficacy and Safety of Trastuzumab as a single agent in First - Line Treatment of HER2 overexpressing Metastatic Breast Cancer.
17. Piccard - Gebhart M J et al. *N Eng J Med* 2005; 353: 1659-71. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2 - Positive Breast Cancer
18. Romond E H et al. *N Eng J Med* 2005+ 353: 1673 - 84. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2 - Positive Breast Cancer.
19. E2100: Miller KD, et al. *BCRT* 2005;94:Abstract 3.
20. A. Goldhirsch et al: Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005; *Annals of oncology* 2005.
21. Von Minckwitz G et al. Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05). *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 1025 - ASCO 2008).
22. Gianni L et al. Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): Antitumour and safety analysis. *J Clin Oncol*, 25: 2007 (June 20 suppl. - ASCO 2007).
23. Baselga J et al. Efficacy of neoadjuvant trastuzumab in patients with inflammatory breast cancer: data from the NOAH (NeOAdjuvant Herceptin) Phase III trial. *Eur J Cancer Supplements*, Vol 5 No 4, Page 193 (ECCO 2007, Abstract: 2030).
24. Jones et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(suppl 1):S5. Abstract 12.
25. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD et al. Recommendation from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol*. 2007;18(12):1927-1934.
26. De-Maio E et al.: Vinorelbine plus 3-weekly trastuzumab in metastatic breast cancer: a single-centre phase 2 trial. *BMC Cancer*, 20 Mar 2007 vol 7, no. 1, p. 50.
27. Jones SE, Savin MA, Holmes FA et al. Phase III Study Comparing Doxorubicin plus Cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as Adjuvant Therapy for operable breast Cancer *J Clin Oncol* 24; 2006, 5381-5387.
28. Langley RE, CarmichelJ, Jones AI, et al.:Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy of metastatic breast cancer: United Kingdom Cancer research Institute. *J Clin Oncol*. 23: 8322-8330, 2005.
29. Von Minckwitz G. Zielinski C, et al. Capecitabine vs. capecitabine plus trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBD 26/BIG 3-05). *J Clin Oncol*. 26 (May 20 suppl): Abstract 1025, 2008.
30. Seidman AD: Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. *Oncology* 15 (Suppl 3): 11-14, 2001.
31. Bear HD, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide:Preliminary results from National Surgical Adjutant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 21: 4165-4174,2003.
32. Dieras V et al. Randomized paralel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. *J.Clin Oncol* 22: 4958-4965,2004.
33. Von Minckwitz G et al. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer:The GEPARTRIO pilot study. *Ann Oncol* 16: 56-63,2005.
34. Buzdar et al. *J Clin Oncol* 2005;23: 3676-3685.
35. Kelly G. Response and cardiac toxicity of trastuzumab given in conjunction with weekly paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide. *Clin Breast Cancer* 2006 Aug 7 (3): 237-243.

Vybrané klinické studie u metastatického karcinomu prsu

REŽIM	Název studie	interval fáze (týdny)	n	ORR (%)	p	PFS, *TTP (měsíce)	p	OS (měsíce)	p	poznámka	citace
	Doxorubicin 50 + docetaxel 75	3	107	39,6	0,774	8,7	0,977	21,4	0,081	QoL bez rozdílu, febrilní neutropenie 48,6 % vs 21,4 %	1
	Doxorubicin 50 + paklitaxel 175	3	103	41,8		8,0		27,3			
	Doxorubicin 50 + docetaxel 75	3	109	58	0,003	8,0	0,004	22,6	0,019	febrilní neutropenie 33 vs 9 %, neutropenie G3/4 89 % vs 84 %	2
	FAC 500/50/500	3	107	37		6,6		16,2			
	Docetaxel 100	3	225	32	0,1	5,7	<0,0001	15,4	0,03	QoL bez rozdílu, u docetaxelu vyšší hematologická toxicita	3
	Paklitaxel 175	3	224	25		3,6		12,7			
	Doxorubicin 50 + docetaxel 75	3	214	65	0,04	37,3 týdne	0,014	22,5	0,26	febrilní neutropenie 33 vs 10 %	4
	AC 60/600	3	215	50		31,9 týdne		21,7			
	Docetaxel 75 + gemcitabin 1000 D1, 8	3	153	32		8,05		19,29		65 % v první linii, 35 % druhá linie, cílem studie bylo prokázat superioritu režimu docetaxel + gemcitabin	5
	Docetaxel 75 + 2500 D1-14	3	152	32	NS	7,98	0,121	21,45	NS		
	Docetaxel 75	3	59	35,6		5,7	0,46	18,3	0,34	Toxicita G3/4 88,1 vs 55,9 %, p=0,0001	6
	Docetaxel 35 D1, 8, 15	4	59	20,3		5,5		18,6			
	Gemcitabin 1250 D1, 8 + paklitaxel 175	3	266	41,4	0,000	6,14*	0,000	18,6	0,049	Neutropenie G3/4 47,9 % vs 11,5 %, febrilní neutropenie 5,0 % vs 1,2 %	7
	Paklitaxel 175	3	263	26,2		3,98*		15,8			
	Paklitaxel 175	3	753	29	0,000	5*	<0,0001	12	0,009	G3 neuropatie 12 % ve 24 % p=0,0003	8
	Paklitaxel 80	1	42			9*		24			
	Paklitaxel 90 D1, 8, 15 + bevacizumab 10 mg/kg D1, 15	4	368	36,9	<0,001		<0,001	26,7		hypertenze 14,8 % vs 0, proteinurie 1,9 % vs 0, bolest hlavy 2,2 % vs 0	9
	Paklitaxel 90 D1, 8, 15	4	354	21,2		11,8		25,2	0,16		
	Epirubicin 75 + paklitaxel 200	3	353	65	0,015	7,0	0,41	13	0,8	G3/4 mukozitida 6 % vs 2 %, G3/4 neurotoxicita 5 % vs 1 %	10
	Epirubicin 75 + cyklofosfamid 600	3	352	55		7,1		14			
	Gemcitabin 1000 D1, 4 + epirubicin 90 + paklitaxel 175	3	124	62,3		9,1*		29,5		V rameni s gemcitabinem a paklitaxelem častěji G3/4 hematologická toxicita, stomatitida, neurotoxicita	11
	5-FU 500 + epirubicin 90 + cyklofosfamid 500	3	135	51,2	0,093	9,0*	0,557	24,9		předběžná data	
	Docetaxel 75 + vinorelbin 25	3	43	37,2		7,7*		28,7		50 % první linie, 33 % 2. linie	12

Docetaxel 60 + vinorelbin 20 i. v. D1 + 60 p.o D15	3	II	49	49	5,5	33,2														13
Docetaxel 75 + vinorelbin 25	3	II	41	51	6,2*	14														14
Vinorelbin 60 p.o D1, 8 + kapecitabin 2000 D1-14	3	II	115	56,5	10,5	17,5														15
Vinorelbin 25 týdně + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně	3	II	52	58	7*	26														16
Vinorelbin 25 D1, 8 + kapecitabin 2000 D1-14	3	II	31	49	7,6*	27,2														17
Vinorelbin 30 D1, 8 + trastuzumab (8) 6 mg/kg	3	II	50	50	9,6	22,7														18
Vinorelbin 30 D1, 8	3	III	126	26	4,0	16,4														19
Vinorelbin 30 D1, 8 + gemcitabin 1200 D1, 8	3	III	125	36	0,093	0,003														19
Vinorelbin 30 týdně + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně	3	II	69	69,2	9,9	23,7														20
Epirubicin 90 D1 + vinorelbin 25 i. v. D1 + 60 p.o. D8	3	II	49	51	8	20														21
Epirubicin 100 + vinorelbin 25 D1, 5	3	II	97	70,6	10*	26														22
5-FU 500 + doxorubicin 50 + cyklofosfamid 500	3	85	74	9*	17,3															23
Vinorelbin 25 D1, 8 + doxorubicin 50	3	III	85	75	7,5	17,8														23
Kapecitabin 2510 D1-14	3	62	30	4,1	19,6															24
Cyklofosfamid 600 + metotrexat 40 + 5-FU 600	3	33	16	3	17,2															24
Kapecitabin 2500 D1-14 + docetaxel 75	3	255	42	6,1*	14,5															25
Docetaxel 100	3	256	30	4,2*	11,5															25
Kapecitabin 2000 D1-14 nebo 1300 D1-21	3	325	21	HR 0,86	22															26
Cyklofosfamid 100 p.o. D1-14 + 5-FU 600 D1, 8 + metotrexat 40 D1, 8	4	III	78	18	0,8	18														26
Kapecitabin 2500 D1-14 + trastuzumab 6 mg/kg	3	78	48,1	8,2*	25,5															27
Kapecitabin 2500 D1-14	3	78	27	5,6*	20,4															27
Kapecitabin 2000 D1-14 + lapatinib 1250 mg/den	3	198	13,9	6,2*	15,6															28
Kapecitabin 2500 D1-14	3	201	23,7	4,3*	15,3															28

Vybrané klinické studie u metastatického karcinomu prsu - pokračování

REŽIM	Název studie	interval fáze n (týdny)	ORR (%)	PFS, *TTP (měsíce)	p	OS (měsíce)	p	poznámka	citace
Trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně		1	17	3,5		22,9		**ORR 35% při IHC 3+ a 0% při IHC 2+	29
Trastuzumab (8) 4 mg kg týdně		1	26**	3,8		25,8			
Paklitaxel 175 + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně		3	17	6,9*	<0,001	22,1	0,17**	**V této studii byly paklitaxelem (± trastuzumabem) léčeny nemocné předléčené antracykliny v adjuvanci, dalších 281 nemocných bylo léčeno režimem AC ± trastuzumab. V celé populaci 469 nemocných ve studii dosaženo signifikantního rozdílu přežití 25,1 vs 20,3 měsíce, p=0,046	30
Paklitaxel 175		3	41	3,0*		18,4			
Docetaxel 100 + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně	M77001	3	61	11,7*		31,2		53/94 nemocných v rameni se samotným docetaxelem bylo léčeno trastuzumabem v další linii (OS 30,3 měs.) a 41/94 trastuzumab v další linii nedostalo (OS 16,6 měs.)	31
Docetaxel 100		3	34	6,1	0,000	22,7	0,033		
Anastrozol 1 mg/den + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně	TAnDEM	III	20,3	4,8	0,002	28,5	0,325		
Anastrozol 1 mg/den		III	6,8	2,4		23,9			
Trastuzumab (8) 6 mg/kg		3	23	3,4*		nedosažen		Součástí studie byla farmakokinetická analýza se závěrem: 3-týdenní režim neovlivnil účinnost a bezpečnost, průměrná expozice byla stejná jako při týdenním režimu	33

Literatura

- Cassier PA et al. A phase-III trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer: results of the ERASME 3 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 May;109(2):343-50.
- Bontenal M et al. Phase II to III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: results of a Dutch Community Setting Trial for the Clinical Trial Group of the Comprehensive Cancer Centre. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 1;23(28):7081-8.
- Jones SE et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 20;23(24):5542-51.
- Nabholtz JM et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol.* 2003 Mar 15;21(6):968-75.
- Chan S et al. Phase III study of gemcitabine plus docetaxel compared with capecitabine plus docetaxel for anthracycline-pretreated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 10;27(11):1753-60.
- Rivera E et al. Phase 3 study comparing the use of docetaxel on an every-3-week versus weekly schedule in the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer.* 2008 Apr 1;112(7):1455-61.
- Albain KS et al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol.* 2008 Aug 20;26(24):3950-7.
- Seidman AD et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 1;26(10):1642-9.
- Miller K et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007 Dec 27;357(26):2666-76.

10. Langley RE et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom National Cancer Research Institute trial AB01. *J Clin Oncol.* 2005 Nov 20;23(33):8322-30.
11. Zielinski C et al. Gemcitabine, epirubicin, and paclitaxel versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: a Central European Cooperative Oncology Group International, multicenter, prospective, randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2005 Mar 1.
12. Vici P et al. A phase II trial of docetaxel and vinorelbine in patients with advanced breast cancer previously treated with anthracyclines. *Oncology.* 2008;75(3-4):175-81.
13. Campone M et al. Phase II study of vinorelbine (alternating intravenous and oral) in combination with docetaxel as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009 Apr;63(5):937-43.
14. Savio G et al. Treatment of metastatic breast cancer with vinorelbine and docetaxel. *Am J Clin Oncol.* 2006 Jun;29(3):276-80.
15. Finek J et al. A phase II trial of oral vinorelbine and capecitabine in anthracycline pretreated patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Res.* 2009 Feb;29(2):667-70.
16. Bayo-Calero JL et al. A phase II study of weekly vinorelbine and trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2008 Jun;8(3):264-8.
17. Estévez LG et al. A phase II study of capecitabine and vinorelbine in patients with metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes. *Clin Breast Cancer.* 2008 Apr;8(2):149-54.
18. De Maio E et al. Vinorelbine plus 3-weekly trastuzumab in metastatic breast cancer: a single-centre phase 2 trial. *BMC Cancer.* 2007 Mar 20;7:50.
19. Martin M et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol.* 2007 Mar;8(3):219-25.
20. Chan A et al. Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER 2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. *Br J Cancer.* 2006 Oct 9;95(7):788-93.
21. Serin D et al. Vinorelbine alternating oral and intravenous plus epirubicin in first-line therapy of metastatic breast cancer: results of a multicentre phase II study. *Br J Cancer.* 2005 Jun 6;92(11):1989-96.
22. Vici P et al. First-line treatment with epirubicin and vinorelbine in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002 Jun 1;20(11):2689-94.
23. Blajman C et al. A prospective, randomized Phase III trial comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and 5-fluorouracil with vinorelbine plus doxorubicin in the treatment of advanced breast carcinoma. *Cancer.* 1999 Mar 1;85(5):1091-7.
24. O'Shaughnessy JA et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2001 Sep;12(9):1247-54.
25. O'Shaughnessy J et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol.* 2002 Jun 15;20(12):2812-23.
26. Stockler MR et al. A randomized trial of capecitabine given intermittently rather than continuously compared to classical CMF as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 25 (Suppl) (2007) [abstract 1031].
27. von Minckwitz G et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 20;27(12):1999-2006.
28. Cameron D et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Dec;112(3):533-43.
29. Vogel CL et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002 Feb 1;20(3):719-26.
30. Slamon DJ et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001 Mar 15;344(11):783-92.
31. Marty M et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol.* 2005 Jul 1;23(19):4265-74.
32. Kaufman, B: On behalf of the TANDEM investigators. Trastuzumab + anastrozole in postmenopausal women with HER2-positive, HR-positive MBC: results of the TANDEM study. *Ann Oncol* 17: LBA2, 2006.
33. Baselga J et al. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 1;23(10):2162-71.

Vybrané studie hormonoterapie karcinomu prsu

Studie Autor	N	Design	Schéma	DFS	OS	Systémové DFS (přežití bez výskytu vzdálených metastáz)	Klinický přínos (CB)	Sek. cíl: Celkové přežití (OS)
Up front adjuvance (BIG 1-98) Primary core analysis 25,8 měsíců Thurlimann B, NEJM 2005	8010	Studie f. III, multicentr. random., dvojité slepá	Letrozol 2,5 mg denně vs tamoxifen 20 mg denně po dobu 5 let	5letý DFS: 84% (letro) vs 81,4% (tam) Letro ↓ riziko vzniku recidivy o 19% HR = 0,81 p = 0,003	Letro má trend ↓ riziko úmrtí o 14% HR = 0,86; p = 0,16	Letro ↓ riziko vzniku vzdál. metastáz o 27% HR = 0,73; p = 0,001	50% vs 38% p = 0,0004	34 měsíců vs 30 měsíců, p = NS
Prodloužená adjuvance MA.17 5,3 roku Goss PE, JCO 2008	5187	Studie f. III, random, multicentr, dvojité slepá, placebem kontrolovaná	5let tamoxifen → letrozol vs placebo ↓ analýza plac. - letro (n = 1579) vs placebo-placebo (n = 804)	5letý DFS 97,4% (letro) oproti 93,4% (tam) Letro ↓ riziko vzniku recidivy o 63% HR 0,37; p<0,0001	5leté OS 98,3% (letro) vs 93,8% (tam) Letro ↓ riziko úmrtí o 70% HR 0,3; p <0,0001	5letý sDFS 98,2% (letro) vs 96,2% (tam) Letro ↓ riziko vzniku vzdál. metastáz o 61% HR 0,39; p <0,004		
První linie lokálně pokročilého nebo metastatického HR+ karcinomu prsu (32 měsíců) Mouridsen H, JCO 2003	939	Multicentrická, randomizovaná, dvojité slepá studie fáze III v první linii léčby lokálně pokročilého nebo metastatického karcinomu prsu	Letrozol 2,5mg denně vs tamoxifen 20mg denně	9,4 měsíce vs 6 měsíců; p < 0,0001	9 měsíců vs 5,7 měsíců p < 0,0001	32% vs 21% p = 0,0002		