Nemocnice Nové Město na Moravě, příspěvková organizace
Žďárská 610
592 31 Nové Město na Moravě

Pokyn náměstka LPP č. 8/2017

Diagnosticko-terapeutický protokol

KARCINOM PRSU

Uvedený materiál má charakter nemocničního standardu v postupu vyšetření a léčby u onkologicky nemocných. Nepředstavuje absolutní předpis, vždy vyžaduje individuální přístup u každého nemocného. Jeho překročení je možné za podmínek písemného zdůvodnění ve zdravotnické dokumentaci pacienta. Protokol je určen pro potřeby KOC Nemocnice Jihlava a spolupracujících zařízení Kooperující onkologické skupiny Vysočina a vychází ze smlouvy o spolupráci mezi nemocnicemi KV v diagnostice a léčbě onkologicky nemocných. Pokyny v něm uvedené jsou určené pro všechny lékaře KOC a KOS.

Zpracoval: MUDr. Jan Brázdil, MUDr. Stanislava Cahová, MUDr. Jiří Neubauer a MUDr. Vladimír Šuťák

Schválil: .....

MUDr. Dušan Mach, náměstek LPP

Datum schválení: **9.5.2017**

Účinnost: **15.5.2017**

Rozdělovník: **vedoucí zaměstnanci**

Diagnosticko-terapeutický protokol

Karcinom prsu

C50

Komplexní onkologické centrum
Nemocnice Jihlava, přísp.org.,
Kooperující onkologická skupina Vysočina

Vypracovali:
MUDr. Jan Brázdil, MUDr. Stanislava Cahová,
MUDr. Jiří Neubauer a MUDr. Vladimír Šuťák

1/2017

Léčebný protokol je určen pro potřeby KOC Nemocnice Jihlava a spolupracujících zařízení Kooperující onkologické skupiny Vysočina. Pokyny v něm uvedené jsou závazné pro všechny lékaře KOC a KOS.

Komplexní onkologické centrum Nemocnice Jihlava, p.o.
Kooperující onkologická skupina Vysočina

Karcinom prsu

1. Diagnostika

Obligatorní vyšetření (staging):

- anamnéza a fyzikální vyšetření
- **zobrazovací metody**:
  - CT hrudníku, břicha a pánve – nativně a po aplikaci KL i.v. + pozitivní či negativní KL p.o., nativně od jugula po symfýzu, postkontrastní vyšetření - arteriální fáze játra-ledviny, venózní fáze od jugula po symfýzu
  - rtg plic (pokud nebylo provedeno CT hrudníku, u nepokročilých nádorů)
  - mammografie a sonografie prsů
  - scintigrafie skeletu
- **patologie:**
  závěr z tru-cut biopsie musí obsahovat alespoň:
  - histologický typ a grade nádoru

  v případě, že je plánována neoadjuvance , ještě navíc:
  - steroidní receptory- pozitivní/negativní (ER %, PR%)
  - proliferační aktivita dle Ki67 %
  - HER2 (metodika) - pozitivní/negativní/odesláno do ref. laboratoře

  definitivní histologie musí obsahovat MKN kód, MKN-O kód a TNM klasifikaci a kromě výše uvedených ještě tyto údaje:
  - velikost nádoru, multifokalita
  - in situ karcinom
  - přítomnost angioinvaze (lymfatické cévy, krevní cévy)
  - resekční okraje – intaktní, pozitivní/který okraj (vzdálenost invazívní komponenty od nejbližšího okraje v mm)
  - sentinelová uzlina či uzliny axilly - počet pozitivních/počet vyšetřených uzlin (při pozitivních uzlinách typ metastázy). Při pozitivních uzlinách - metastázy omezeny na uzliny/prorůstání přes pouzdro uzliny.
  - v případně neoadjuvance zhodnocení regrese dle Chevalliera
  - nepovinně:
    - rozdělení podle klinicko-patologického subtypu – luminální A,B, HER2 pozitivní, triple negativní
    - Nottinghamský prognostický index (NPI)
    - Vyšetření p53
- laboratorní vyšetření:
  - krevní obraz, biochemie, předoperační hladiny CEA, Ca 15-3
- ostatní doplňková vyšetření:
  - u žen gynekologické vyšetření
  - stanovení nutričního stavu

Fakultativní vyšetření:

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

2. TNM klasifikace (7. verze)

Klinická TNM klasifikace:

TX primární nádor nelze hodnotit
T0 bez známek primárního nádoru
Tis karcinom in situ
- Tis (DCIS) duktální karcinom in situ
- Tis (LCIS) lobulární karcinom in situ
- Tis (Paget) Pagetova choroba bradavky bez nádoru

T1 nádor 2 cm nebo méně v největším rozměru
- T1mi mikroinvaze 0,1 cm nebo méně v největším rozměru
- T1a větší než 0,1 cm, ne však více než 0,5 cm v největším rozměru
- T1b větší než 0,5 cm, ne však více než 1 cm v největším rozměru
- T1c větší než 1 cm, ne však více než 2 cm v největším rozměru

T2 nádor větší než 2 cm, ne však více než 5 cm největším rozměru
T3 nádor větší než 5 cm v největším rozměru
T4 nádor jakékoliv velikosti s přímým šířením do stěny hrudní nebo do kůže
- T4a šíření na stěnu hrudní (žebra, mezižeberní svaly, m.serratus ant.)
- T4b edém (včetně peau d'orange) nebo ulcerace kůže prsu nebo satelitní kožní uzly omezené na týž prs
- T4c kritéria 4a a 4b dohromady
- T4d inflamatorní karcinom

Regionální uzliny:
1. axilární, dělí se na I., II. a III. (apikální) etáž
2. infraklavikulární
3. vnitřní mamární stejnostranné (podél a. mammaria interna)
4. supraklavikulární stejnostranné
5. intramammární (zařazují se mezi axilární I.etáž)

NX regionální mízní uzliny nelze hodnotit (např. dříve odstraněné)
N0 v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1 metastázy v pohyblivé stejnostranné axilární mízní uzlině (uzlinách) etáže I, II
N2 metastázy ve fixované stejnostranné axilární mízní uzlině (uzlinách) etáže I, II, nebo klinicky zřejmá stejnostranná vnitřní mamární uzlina (uzliny), bez klinicky evidentních metastáz v axilárních mízních uzlinách
- N2a metastázy v axilárních mízních uzlinách (uzlině), fixovaných navzájem nebo k jiným strukturám
- N2b metastázy pouze v klinicky zřejmých vnitřních mamárních mízních uzlinách (uzlině), bez klinicky evidentních metastáz v axilárních mízních uzlinách

N3 metastázy ve stejnostranných infraklavikulárních mízních uzlinách (uzlině) s nebo bez postižení I a II. etáže axilárních mízních uzlin; nebo klinicky zřejmé ve stejnostranné vnitřní mamární mízní uzlině (uzlinách) s přítomností klinicky evidentních metastáz v axilárních mízních uzlinách etáže I, II; nebo metastázy ve stejnostranné supraklavikulární mízní uzlině (uzlinách), s nebo bez postižení axilárních nebo vnitřních mamárních mízních uzlin

N3a metastázy v infraklavikulární mízní uzlině (uzlinách)
N3b metastázy ve vnitřních mamárních a axilárních mízních uzlinách
N3c metastázy v supraklavikulární mízní uzlině (uzlinách)

MX vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0 nejsou vzdálené metastázy
M1 vzdálené metastázy

Patologická pTNM klasifikace:

Kategorie pT odpovídají kategoriím T.

Patologická N klasifikace vyžaduje resekci a histologické vyšetření 6 a více mízních uzlin alespoň z dolní etáže. Jsou-li mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0.
Pro patologickou klasifikaci je možno použít vyšetření jedné nebo více *sentinelových mízních uzlin*. Je-li klasifikace založena pouze na biopsii sentinelové uzliny bez následné disekce axilárních mízních uzlin, mělo by se použít označení pro sentinelovou mízní uzlinu (sn), např. pN1(sn).

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

pN3a metastázy v 10 a více axilárních mízních uzlinách (alespoň jedna je větší než 2 mm), nebo metastázy v infraklavikulárních mízních uzlinách

pN3b metastázy v klinicky zjevné vnitřní mamární uzlině (uzlinách) s přítomností pozitivní axilární mízní uzliny (uzlin); nebo metastázy ve více než 3 axilárních mízních uzlinách a vnitřních mammárních uzlinách s mikro- nebo makrometastázou zjištěnou při disekci sentinelové uzliny, avšak klinicky neprůkazné

pN3c metastázy v nadklíčkové mízní uzlině (uzlinách)

ypN používá se k popisu nálezu po předchozí léčbě (např. neoadjuvanci)

Kategorie pM odpovídají kategoriím M.

Rozdělení do stadií

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

R- klasifikace

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

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

3. Histologie (dle WHO klasifikace z roku 2012):

Neinvazivní karcinomy

- Duktální karcinom in situ (DCIS)
- Lobulární karcinom in situ (LCIS, = lobulární neoplasie)

Invazivní karcinomy

- Duktální invazivní karcinom (= invazivní karcinom NST)
- Invazivní lobulární karcinom
- Tubulární a kribriformní karcinom

- Karcinom s medulárními znaky (medulární karcinom)
- Metaplastický karcinom
- Karcinom s apokrinní diferenciací
- Karcinomy typu nádorů slinných žláz či kožních adnex
- Adenoidně cystický karcinom
- Mukoepidermoidní karcinom
- Polymorfní karcinom
- Mucinózní karcinom a karcinom s buňkami typu pečetního prstene
- Karcinom s neuroendokrinními znaky
- Invazivní papilární karcinom
- Ivazivní mikropapilární karcinom
- Zřídka se vyskytující typy:
- Sekretorický karcinom
- Onkocytární karcinom
- Sebaceosní karcinom
- Karcinom bohatý na lipidy
- Světlobuněčný karcinom bohatý na glykogen
- Karcinom z acinárních buněk

Další nádory

- Pagetova choroba
- Intraduktální papilární karcinom
- Opouzdřený papilární karcinom
- Solidně papilární karcinom
- Adenomyoepiteliom s karcinomem
- Phyllodes tumor

Histopatologický grading (dle WHO nádorů prsu – semikvantitativní metoda založená na vyšetření přítomnosti tubulů, jaderné pleomorfie a počtu mitóz)

GX stupeň diferenciace nelze posoudit
G1 dobře diferencovaný
G2 středně diferencovaný
G3 špatně diferencovaný

4. PS (dle WHO):

0 Normální aktivita
1 Neschopen namáhavější práce, ale ambulantní a může vykonávat lehčí práci
2 Ambulantní a je schopen se obsloužit, ale neschopen jakékoliv práce. Mimo lůžko >50% dne.
3 Pouze omezená schopnost se obsloužit. Na lůžku >50% dne.
4 Kompletně odkázán na cizí pomoc, stále na lůžku

5. Strategie léčby podle stádií

Neinvazivní karcinomy

a) DCIS

- prs šetřící výkon s ozářením celého prsu nebo
- ablace prsu + tamoxifen (u ER+)
  Disekce axily není indikována. Zvážit provedení SNB u vysokého rizika.

Modifikovaný **Van Nuys** prognostický index:

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

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

b) LCIS

- excise a následná observace ± tamoxifen (u ER+) nebo
- profylaktická bilaterální mastektomie (u pozitivní rodinné anamnézy), po dohodě s pacientkou event. s rekonstrukcí prsů implantáty
  Zasahování LCIS do resekčních okrajů není indikací k reresekci.
  Axilární disekce se neprovádí. Prospěšnost pooperační RT nebyla prokázána.

Invazivní karcinomy

a) Primárně operabilní nádory - stádium I, IIA, IIB, T3N1M0

- konzervativní (záchovný) chirurgický zákrok (parciální mastektomie, lumpektomie, kvadrantektomie), preferovaný výkon
- ablace prsu vč. kůži šetřící modifikace v indikovaných případech)
- při nedostatečně radikálním výkonu reoperace ve formě reexcize či mastektomie (tato vždy, je-li i reexcize neradikální). Bezpečný lem znamená minimálně 5 mm zdravé tkáně, nejisté okraje 2-4 mm zdravé tkáně, pozitivní okraje 1 mm a méně
- výkony na axile:
  - standardní disekce axily
  - detekce a exstirpace sentinelové uzliny (SNB) ve spolupráci s oddělením nukleární medicíny (indikace: nádory do 3 cm, klinicky a UZ negativní axila)
- adjuvantní (pooperační) systémová léčba (indikace podle příslušného subtypu a přítomnosti dalších rizikových faktorů - viz St.Gallen konsenzus 2013)
- adjuvantní radioterapie (indikace viz dále)

Rizikové faktory (RF):

- postižení axilárních lymfatických uzlin (≥4, prorůstání přes pouzdro)
- velikost tumoru > 5 cm
- grade 3
- nízká hodnota nebo negativita hormonálních receptorů
- vysoká proliferační aktivita (index Ki-67 nebo MIBI)
- pozitivita HER-2/neu
- věk pod 35 let
- angioinvaze a lymfangioinvaze, perineurální invaze

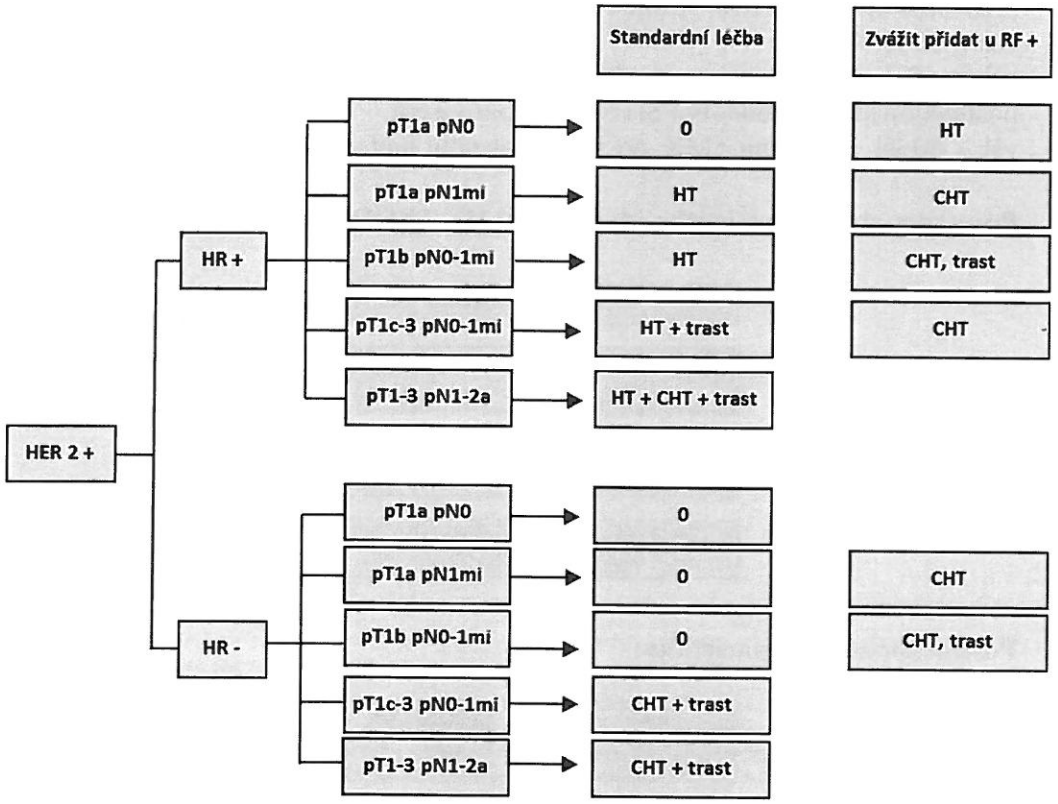
Možnosti adjuvantní léčby podle klinicko-patologických subtypů (St.Gallen 2013):
Stanovení subtypu je možné vyšetřením genotypu nebo aproximativně imunohistochemicky stanovením 3 faktorů (ER/PR, HER2/neu, Ki-67). Zařazením do příslušného subtypu je dána také pravděpodobnost odpovědi nádoru na určitou systémovou a lokální léčbu.

Subtyp	Klinicko-patologická definice	Terapie
Luminal A	ER+, PR+, HER2-, Ki-67 nízký	HT, *CHT zvážit u N>4,T3,G3*
Luminal B (Her2-)	ER+, HER2-, Ki-67 vysoký a/nebo PR negat. nebo nízké	HT +- CHT, *zvážit podle pozitivity receptorů a rizika relapsu*
Luminal B (Her2+)	ER+, HER2+, Ki-67 jakékoliv, PR jakékoliv	CHT + T + HT, *vynechání CHT se nedoporučuje*
Non-luminal (Her2+)	ER- a PR-, HER2+	CHT + T, *pac. pT1aN0 mohou být pouze sledované*
Triple-negativní (duktální)	ER- a PR-, HER2-	CHT, *adenoidně cystický ca může být pouze sledován*

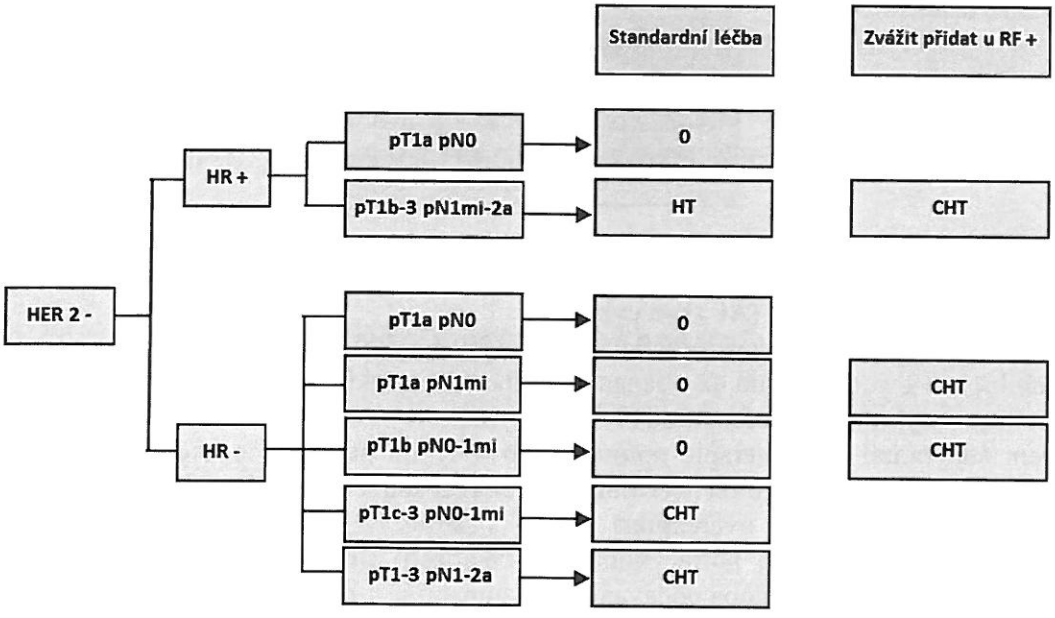
HR pozitivní: >20%, Ki-67 vysoký: >20% (záleží ale na lokální laboratoři)

Pro získání dalších prognostických a prediktivních informací pro rozhodoování o léčbě u pac. s časným HR+ ca prsu, kde není jasný benefit CHT, lze využit test OncotypeDX, který je pojišťovnou VZP hrazen v těchto indikacích (musí splňovat všechna následující kritéria):
– tumor grade 2
– bez postiženi axilárních uzlin
– pozitivita ER a negativita HER2
– přítomnost dalšího rizikového faktoru (vysoká hodnota Ki-67 nebo PR nízce pozitivní nebo negativní nebo mikrometastázy v axilárních uzlinách)

Možnosti adjuvantní systémové léčby u HER2+ ca prsu (podle Modrá kniha, 2016):



Možnosti adjuvantní systémové léčby u HER2- ca prsu (podle Modrá kniha, 2016):



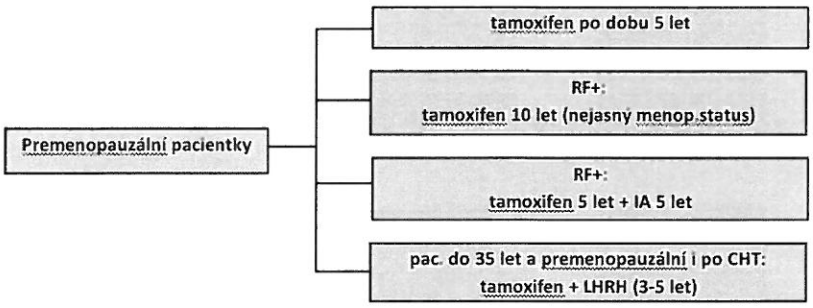
HR – hormonální receptory, HT – hormonální terapie, CHT – chemoterapie, trast – trastuzumab, RF – rizikové faktory

Možnosti adjuvantní hormonoterapie:

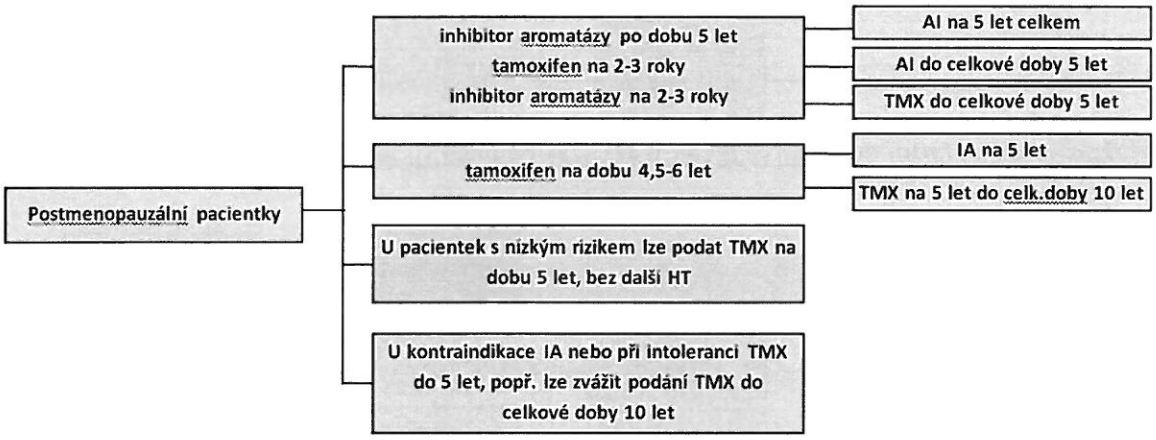
Definice menopauzy:

- předchozí bilaterální ovarektomie
- věk ≥ 60 let
- věk < 60 let a amenorrhea po dobu 12 měsíců bez podávání CHT, TMX nebo OA, postmenopauzální hodnoty FSH a estradiolu v séru
- věk < 60 let, při terapii TMX, postmenopauzální hodnoty FSH a estradiolu v séru.

- **Premenopauzální pacientky (dopor. ESMO, ASCO a St.Gallen 2015):**



- **Postmenopauzální pacientky:**



Možnosti adjuvantní chemoterapie:

- doxorubicin + fluorouracil (AC) 4-6 cyklů
- fluorouracil + epirubicin + cyklofosfamid (FEC100) 6 cyklů (věk < 35 let)
- doxorubicin + cyklofosfamid 4x + taxan 4x (nebo 12x weekly) (AC+T)
- taxan + antracyklin + cyklofosfamid (TAC) 6 cyklů

Zahájení adjuvantní chemoterapie optimálně do 4 týdnů od operace. Adjuvantní léčba je sekvenční, po CHT následuje HT. HT může se podávat souběžně s RT.

U pacientek s prokázanou overexpresí HER2 s nádory > 1 cm lze přidat trastuzumab k chemoterapii založené na antracyklinech a taxanech. Upřednostňuje se konkomitantní podání s taxanem. Celková doba podávání trastuzumabu je 1 rok.

U triple-negativních nádorů CHT založená na antracyklinech a taxanech.

Možnosti adjuvantní radioterapie:

- po parciální mastektomii + negativní SNB:
  - pooperační RT na oblast mammy + boost na lůžko tumoru (u starších žen s ER+ s T1 R0 tumory možno RT vynechat, je-li plánována HT)
- po parciální ME + pozitivní SNB, bez disekce axily (doporučení *ESTRO 2013*):
  - pooperační RT na oblast mammy + boost na lůžko
  - ozáření LU se řídí stupněm rizika postižení dalších uzlin:

Riziko	nízké	střední	Vysoké
Nález	izol.nádor.buňky nebo mikroMTS bez RF	mikroMTS+RF 1-2 MTS bez RF MTS+1 mikroMTS	3 MTS * 1-2 MTS+RF * 2 MTS+1 mikroMTS 1 MTS+2 mikroMTS
Ozařovaný objem LU	-	I. a II. etáž axily	I.-III. etáž axily + nad- a podklíček
Rizikové faktory	grade3, tumor > 3cm, lymfangioinvaze		

Rizikové faktory: dále do úvahy vzít multifokalitu, lobulární typ, extranodální extenzi, celkový počet uzlin SNB, nepoměr pozitivních a vyšetřených uzlin SNB.
** Indikace k axilární disekci ve 2. době: více než 2 postižené LU, makroskopická ECE. (Arch Pathol Lab Med. 2016;140:791–798; doi: 10.5858/arpa.2015-0140-RA)*

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

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

**) při přítomnosti rizikových faktorů: věk < 50 let, G3, R1 okraj, extrakapsulární šíření, lymfangioinvaze, velikost tumoru nad 5 cm*
***) za neadekvátní se považuje neprovedení disekce I a II. etáže axily, počet 10 odebraných uzlin není striktní (stačí i 6)*

- po radikální ME + disekci axily:
  - indikace k ozáření hrudní stěny:
    - pT3, pT4 (zvážit u pT2 při nepoměru mezi velikostí tu. a mammy)
    - pozitivní nebo velmi úzké okraje (<2 mm)
  - indikace k ozáření uzlin (viz tabulka výše)

- po neoadjuvantní chemoterapii:
  adjuvantní RT se řídí **předléčebnou** TNM klasifikací

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

b) Hraničně operabilní a inoperabilní nádory - stádia (IIB), IIIA, IIIB, IIIC

Neoadjuvantní CHT je indikována u pacientek, u kterých lze očekávat odpověď na CHT: nízké nebo negativní ER, G3, non-lobulární invazivní karcinom, vysoký proliferační index Ki-67. Používají se režimy se sekvenčním podávání antracyklinu a taxanu:
- doxorubicin + taxan (AT) 6 cyklů
- taxan + antracyklin + cyklofosfamid (TAC) 6 cyklů
- doxorubicin + cyklofosfamid 4x + taxan 4x (AC+T)

Podává se nejméně 6 cyklů (4-6 měsíců), první zhodnocení efektu za 6-9 týdnů. Veškerá CHT se podává před operací.
U pacientek s prokázanou overexpresí HER2 lze přidat trastuzumab k chemoterapii založené na antracyklinech a taxanech (podávání konkomitantně s taxanem). Po operaci pokračuje trastuzumab v monoterapii po celkovou dobu 1 roku.
U pac. s triple-negativním tumorem zvážit režim na bázi platinového derivátu.

Neoadjuvantní HT je indikována u postmenopauzálních pacientek, u kterých není indikována CHT a které splňují podmínky pro dobrou odpověď na HT: pozitivní ER, G1-2, nízký index Ki-67, lobulární karcinom. Preferovány jsou IA. Podávají se nejméně 6 měsíců, zhodnocení efektu za 2-3 měsíce.
Rozsah operačního výkonu: parciální nebo radikální mastektomie, na uzlinách disekce axily, připouští se i SNB pokud došlo k regresi uzlin.
Indikace adjuvantní RT se řídí předléčebnou klasifikací.

c) Lokálně pokročilé inoperabilní nádory – stádia (IIIA), IIIB, IIIC

- erysipeloidní ca
- nádory neodpovídající na neoadjuvantní léčbu
- nádory nižších stádií při odmítnutí nebo kontraindikaci operace

Základem je systémová léčba, hormonoterapie a/nebo chemoterapie (režimy s antracykliny a taxany), brát do úvahy rizikové faktory (viz výše), celkový stav a preference pacientky. Podají se 4 cykly, poté lokální léčba:
- operace (vždy ablace s exenterací axily) při odpovědi na léčbu, nebo
- radioterapie (prs + axila a nadklíček) při nedostatečné odpovědi či u generalizace
  Poté následuje další systémová léčba (4 cykly CHT +- HT).

d) Metastatické onemocnění – stádium IV

Základem léčby je systémová léčba (HT a/nebo CHT v indikovaných případech v kombinaci s biologickou léčbou) dle zásad uvedených výše. K rizikovým faktorům jako je histologický typ, grade, stav receptorů a HER2, věk, PS a preference pacientky přistupuje zde lokalizace metastáz (skelet a měkké tkáně - nižší riziko, HT při ER+ vhodná, viscerální meta - vysoké riziko, preferovat CHT), odpověď na předchozí léčbu, celkový stav pacientky a její komorbidity.

Možnosti systémové léčby u metastatického ca prsu:

Dle konsensu *ABC2 (Lisabon, 2014)* je u HR+ pac. **hormonoterapie** preferovanou léčbou ve 2 - 3 liniích léčby a to i při přítomnosti asymptomatických viscerálních metastáz.
U premenopauzálních pac. je indikována ovariální kastrace (LHRH, chirurgická ablace, RT), v dalších liniích viz doporučení pro postmenopauzální pacientky.
U postmenopauzálních pac. je preferovanou iniciální léčbou nesteroidní IA nebo TMX. V dalších liniích je možno použít steroidní IA, fulvestrant, kombinaci everolimus+exemestan, megestrol acetát. Sled hormonální léčby u metastatického onemocnění:

- 1. linie:
  - premenopauzální a perimenopauzální pacientky: ovariální ablace (chirurgická, radiační, LHRH), souběžně nebo sekvenčně lze podat tamoxifen.
  - postmenopauzální pacientky: tamoxifen, při KI tamoxifenu nesteroidní inhibitory aromatázy (anastrozol, letrozol).
- 2. linie:
  - IA nesteroidní (po TMX)
  - TMX (po IA)
  - IA steroidní (po nesteroidních IA), ev. v kombinaci s everolimem
  - fulvestrant (po TMX, IA)
- 3. linie:
  - gestageny (medroxyprogestron acetát, megestrol acetát)

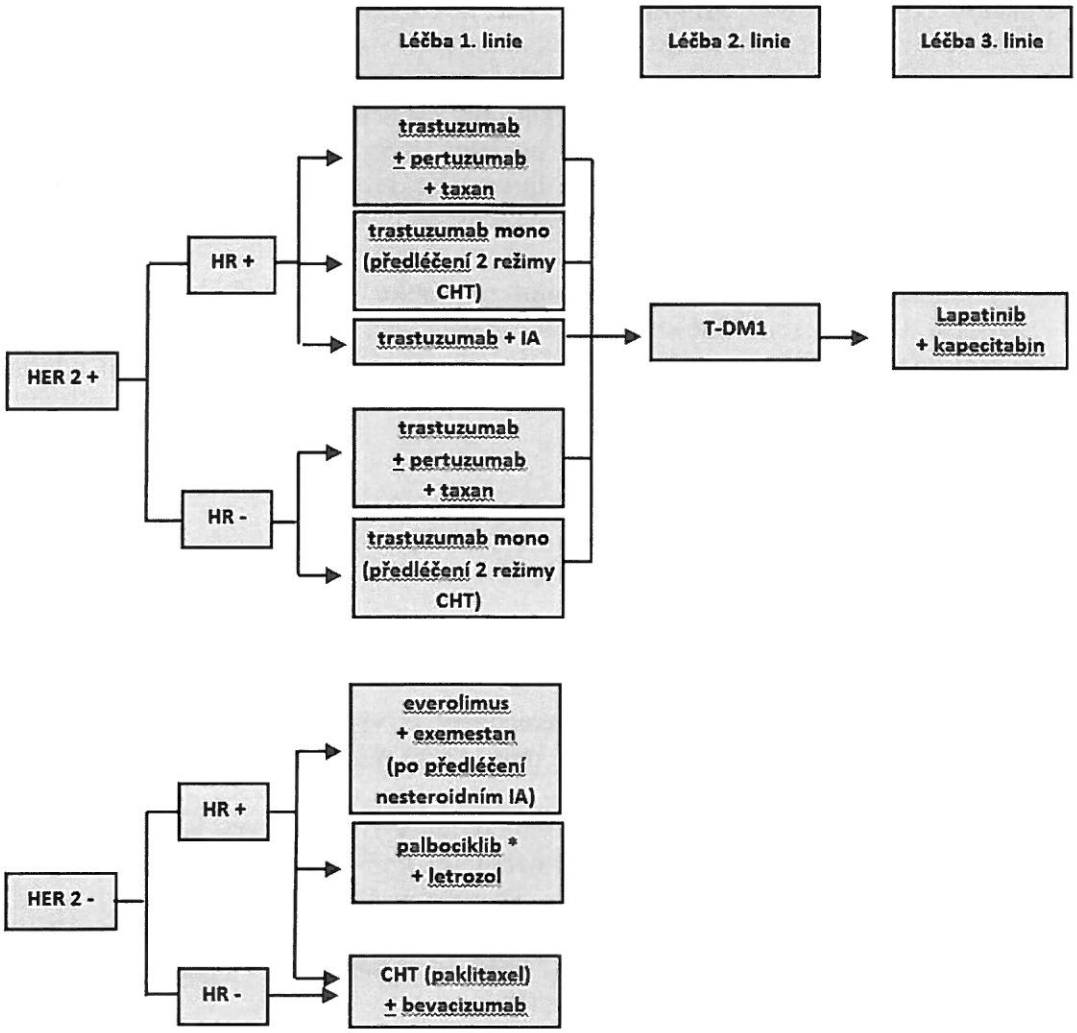
Při generalizaci původně lokalizovaného onemocnění je vhodné odebrání nové histologie s vyšetřením ER+PR, protože stav receptorů u metastáz se může lišit od primárního tumoru.

Pacientky s **HER2+** metastatickým ca prsu by měly být v 1. linii léčeny kombinací založené na antiHER2 léčbě. V první linii by měla být nabídnuta kombinace trastuzumab, pertuzumab a taxan, kromě pacientek s KI k léčbě taxany. Po selhání první linie by měla být nabídnuta léčba trastuzumab emtansinem (t-DM1) ve 2. linii. Po selhání 2 linií antiHER2 léčby by měla být pacientka dál léčena antiHER2 léčbou: kombinace lapatinib+kapecitabin, lapatinib+trastuzumab* nebo trastuzumab+CHT*.
U pacientek s HR+ a HER2+ jsou dalšími možnostmi kombinace: trastuzumab+CHT, HT+trastuzumab*, samotná HT (pac. s komorbiditami a kontraindikací antiHER2 léčby).
U pac. s HR+ po skončení léčby antiHER2+chemoterapie je vhodné pokračovat HT. U pac. s HR- po vyčerpání antiHER2 terapie dále CHT samotná. Možnosti cílené léčby viz schéma "Možnosti cílené léčby pokročilého a metastatického karcinomu prsu".
*) podléhá schválení RL.

V **chemoterapii** metastatického ca prsu v současnosti je upřednostňována **monoterapie**, protože použití kombinace zvyšuje počet nežádoucích účinků a nemá vliv na celkové přežití. Kombinace má význam při rychle progredujícím onemocnění.

- **léčba 1. linie** (v monoterapii lze použít následující látky: doxorubicin, epirubicin, docetaxel, paklitaxel, vinorelbin, kapecitabin, gemcitabin, liposomální doxorubicin, platinový derivát, abraxan, kombinační režimy viz kapitola "Chemoterapie")
- **léčba 2. linie** (lze použít rovnocenně léky jako u 1. linie. Ve čtvrté linii lze použít eribulin. Ve vyšších liniích se používají léky a kombinace, které nebyly použity v nižších liniích. Efekt se hodnotí po 3-4 cyklech)

Možnosti biologické léčby pokročilého a metastatického karcinom prsu:



*HR – hormonální receptory, CHT – chemoterapie, IA – inhibitor aromatázy, T-DM1 – trastuzumab emtansin, *) dosud nemá úhradu ZP*

e) Axilární lymfadenopatie při negativním nálezu na prsu

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

f) Bilaterální karcinom prsu

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

g) Léčba recidiv

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

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

**) pokud nebyla v rámci primární léčby*
Chemoterapie nebo hormonální léčba mohou být předsazeny před lokální léčbu (neoadjuvance).

h) Karcinom prsu v těhotenství

Karcinom prsu v těhotenství je obtížněji diagnostikován v důsledku změn struktury a konzistence prsní tkáně, které souvisí s hormonálními změnami v těhotenství. Diagnostické postupy jsou stejné, preferujeme sonografické vyšetření a v případě nutnosti stanovení diagnózy je možné užití mamografického vyšetření (s odstíněním dutiny břišní). Biopsie a histologické vyšetření je užíváno standardně.
Léčba je individuální s ohledem na přání ženy a stupeň těhotenství. Operační řešení není kontraindikované v kterékoli fázi těhotenství. Chemoterapii nepoužíváme v prvním trimestru gravidity, v druhém a třetím trimestru je chemoterapie vhodná, nejsou důkazy o zvýšeném riziku pro plod při aplikaci chemoterapie. Hormonální manipulace není v graviditě smysluplná. Radioterapie se užívá až po ukončení gravidity. Nejsou důkazy, že by předčasné ukončení gravidity zlepšovalo prognózu onemocnění.

i) Pagetova choroba

Představuje 1-4% všech případů ca prsu. Je charakterizována přítomností Pagetových nádorových buněk v epidermis bradavky a dvorce. V 90% případů je spojena s nádorem v prsu, který je v 50% případů palpovatelný. Hmatné nádory jsou invazivní, nehmatné většinou DCIS. Při negativním palpačním nálezu v prsu je vhodné došetření MRI.
Terapeutické postupy při samotném postižení dvorce:
- mastektomie + SNB nebo
- exstirpace dvorce + ozáření celého prsu

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

Postižení dvorce + invazivní ca v prsu:
- mastektomie + SNB nebo

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

j) Karcinom prsu u muže

Většinu tvoří infiltrující duktální karcinom, ER pozitivní. Riziko lokální recidivy je 20%. Je léčen principielně stejnými terapeutickými postupy jako karcinom u ženy. Prognóza onemocnění je horší než u žen. Indikováno genetické šetření.

6. Modality léčby

Operace

Výkony na prsu:

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

Výkony na axile:

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

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

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

Paliativní výkony:

- paliativní mastektomie u exulcerovaných nebo krvácejících tumorů

Jiné výkony:

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

Všechny výkony (výjimky v textu) jsou dostupné ve všech nemocnicích zřizovaných Krajem ve všech nemocnicích zřizovaných Krajem Vysočina.

Radioterapie

Indikace, objemy, dávky, frakcionace

Možnosti RT:

- adjuvantní (pooperační) radioterapie
  - po parciální operaci
  - po ablaci
  - RT spádových lymfatických uzlin
- kurativní RT
- RT recidiv
- paliativní RT
- RT u neepitelových tumorů

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

Indikace:	vždy (možno vynechat u starších žen s ER+ T1 N0), po excizi DCIS středního rizika.
Technika:	tangenciální pole
CTV1:	celé žlaznaté těleso mammy, kůže není součástí, není nutno zahrnout celou jizvu. Nejsou zahrnuty prsní svaly, svaly hrudní stěny a žebra.
Dávka:	46,0-50,0 Gy, denní frakcionace 2,0 Gy alternativně akcelerované režimy: 20-22x 2,2 Gy nebo 19-20x 2,3 Gy, 16-17x 2,5 Gy
CTV2:	lůžko tumoru (označ. svorkami) + případný serom
Dávka:	10-20 Gy standardní frakcionací, výše dávky závisí na velikosti volných okrajů a přítomnosti rizikových faktorů. alternativně akcelerovaná frakcionace 4-6x 2,5 Gy, 3-5x 3,0 Gy

- **Adjuvantní (pooperační) radioterapie po mastektomii**

Indikace:	pT3,pT4, při nepoměru mezi velikostí tumoru a mammy i u pT2
Technika:	tangenciální pole
CTV:	celá stěna hrudní v rozsahu původní mammy, objem zahrnuje i kůži a jizvu, prsní svaly, svaly hrudní stěny a žebra
Dávka:	50,0 Gy, denní frakcionace 2,0 Gy

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

Indikace:	postižení > 4 uzlin, po neoadjuvanci, individuální zvážení při pozitivním nálezu v 1-3 uzlinách (RF+)
Technika:	2 protilehlá pole
CTV1:	oblast III. etáže axilárních uzlin + nadklíčkové uzliny
Dávka:	46,0 Gy, frakcionace 2,0 Gy
CTV2:	oblast III. etáže axilárních uzlin
Dávka:	50,0 Gy, frakcionace 2,0 Gy

Ozáření celé axily vč. I. etáže jen v případě neúplné disekce, ponechání rezidua, lokální recidivě v této oblasti.

- **Profylaktická radioterapie vnitřních mammárních uzlin**

Indikace:	při umístění sentinelové uzliny v řetězci vnitřních mamárních uzlin, ke zvážení při umístění tumoru ve vnitřních kvadrantech
Technika:	v tangenciálních polích nebo 1 přímé pole
CTV:	parasternální uzliny v rozsahu 3 mezižebří
Dávka:	46,0-50,0 Gy, frakcionace 2,0 Gy

- **Kurativní radioterapie**

Indikace:	inoperabilní nádor, erysipeloidní karcinom, nižší stadia při kontraindikaci operace
Technika:	tangenciální pole + protilehlá pole
CTV1:	oblast celého žlaznatého tělesa mammy a svodná lymfatická oblast (nadklíčkové uzliny a celá axila), u erysipeloidního ca a prorůstání do kůže vč. kůže mammy. Vyloučeny jsou prsní svaly, svaly hrudní stěny a žebra (kromě T4a).
Dávka:	50,0-60,0 Gy, denní frakcionace 2,0 Gy, oblast nadklíčkových uzlin 46,0 Gy (není-li postižení uzlin) alternativně akcelerované režimy: 20-22x 2,2 Gy nebo 19-20x 2,3 Gy, 16-17x 2,5 Gy, 13-14x 3,0 Gy U inflamatorního karcinomu možná hyperfrakcionace 1,2 Gy 2x denně, s intervalem 6 hodin mezi frakcemi, celková dávka 48 Gy/4 týdny
CTV2:	tumor, event.metastaticky postižená uzlina
Dávka:	20,0-24,0 Gy, frakcionace 2,0 Gy, u postižených uzlin 10-20 Gy. alternativně akcelerované režimy: 7-9x 2,5 Gy nebo 5-7x 3,0 Gy

- **Radioterapie recidiv**

Indikace:	lokální, regionální recidivy po mastektomii
Technika:	tangenciální pole + protilehlá pole
CTV1:	stěna hrudní – viz výše
Dávka:	50,0 Gy, frakcionace 2,0 Gy, na oblast hrudní stěny
CTV2:	reziduum recidivy
Dávka:	léze < 3 cm 10-15 Gy, větší recidivy 15-25 Gy

- **Radioterapie u neepitelových tumorů (cystosarcoma phylodes)**

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

- **Paliativní radioterapie**

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

- **Radioterapie při axilární lymfadenopatii bez nálezu v prsu**

Indikace:	cT0 pN1
Technika:	tangenciální pole + protilehlá pole
CTV:	jako u prsu
Dávka:	50 Gy (mamma), 50 Gy (axila + nadklíček) boost na axilu 10-16 Gy, frakcionace po 2,0 Gy

Zevní radioterapie - technika

Poloha pacienta: na zádech, s elevací a fixací obou horních končetin nad hlavou na prsním můstku s možností nastavení různého sklonu hrudníku. Hlavu má pacientka otočenou od svazku záření. U objemných, pendulujících prsů možnost fixace termoplastickým materiálem (orfit). Plánovací CT řezy v intervalu 0,5 cm.

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

Kritické orgány: plíce, mícha, srdce (perikard), plexus brachialis, mícha, štítná žláza, druhostranná prsní žláza, ramenní kloub

Histogram dávka-objem se zhotovuje pro výše uvedené orgány

Během ozařování kontroly polohy pacienta (portálové snímky)

Kurativní i paliativní léčbu zářením zajišťuje KOC Nemocnice Jihlava a Oddělení radiační onkologie Nemocnice Havlíčkův Brod.

Načasování radiační léčby:

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

Chemoterapie a biologická léčba

Úplný přehled doporučených režimů uvádí Modrá kniha v aktuálním vydání.

Používané režimy v adjuvantní léčbě:
- doxorubicin + fluorouracil (AC)
- fluorouracil + epirubicin + cyklofosfamid (FEC100)
- doxorubicin + cyklofosfamid 4x + taxan 4x (nebo 12x weekly) (AC+T)
- taxan + antracyklin + cyklofosfamid (TAC)

Používané režimy v neoadjuvantní léčbě:
- doxorubicin + taxan (AT)
- taxan + antracyklin + cyklofosfamid (TAC)
- doxorubicin + cyklofosfamid 4x + taxan 4x (AC+T)

Režimy pro HER2 + metastatické onemocnění:
- trastuzumab + pertuzumab + taxan
- trastuzumab-emtansin (T-DM1)
- trastuzumab + paklitaxel
- trastuzumab + kapecitabin
- trastuzumab + vinorelbin
- traastuzumab + IA
- lapatinib + kapecitabin

Režimy pro HER2- metastatické onemocnění:
- doxorubicin + taxan (docetaxel nebo paclitaxel - AT)
- vinorelbin + gemcitabin
- kapecitabin + vinorelbin (XENA)
- paklitaxel weekly nebo 3-weekly
- monoterapie docetaxel, vinorelbin, gemcitabin, kapecitabin
- nepegylovaný lipozomální doxorubicin (Myocet)
- platinový derivát + gemcitabin
- nab-paklitaxel
- eribulin
- bevacizumab + paklitaxel
- everolimus + exemestan

Hormonoterapie

Použitelné preparáty v adjuvanci:

- Premenopauzální a perimenopauzální ženy

- tamoxifen 5 nebo 10 let
- tamoxifen + switch na IA (celková doba 5-10 let)
- ovariální ablace + tamoxifen

- Postmenopauzální ženy:

- tamoxifen 5 nebo 10 let
- tamoxifen + switch na IA (celková doba 5-10 let)

- inhibitor aromatázy 5 let

Použitelné preparáty u metastatického onemocnění:

- 1. linie:

premenopauzální a perimenopauzální pacientky:
- ovariální ablace (chirurgická, radiační, LHRH)
- tamoxifen

postmenopauzální pacientky:
- tamoxifen
- nesteroidní inhibitory aromatázy (anastrozol, letrozol).

- 2. linie:

- IA nesteroidní
- tamoxifen
- IA steroidní
- everolimus v kombinaci s nesteroidními IA
- fulvestrant

- 3. linie:

- gestageny

Léky ovlivňující metabolismus kosti (BMA):

Bisfosfonáty (klodronát, zoledronát, pamidronát, ibandronát):
u osteolytických, osteoblastických nebo smíšených metastáz do kostí, i.v. nebo p.o. Všechny pacientky by měly mít vyšetřenu dutinu ústní a případné dentální zákroky by měly být provedeny před zahájením terapie bisfosfonáty. Podávání by nemělo trvat déle jak 2 roky (zvyšující se incidence osteonekrózy čelisti při dlouhodobém podávání)
Denosumab - je indikován v léčbě kostních metastáz

7. Dispenzarizace

Pravidelná a celoživotní. Dispenzarizaci provádí onkolog.
Součástí sledování je pravidelné fyzikální vyšetření a anamnéza, onko-markery (Ca-15-3, CEA), dále vyšetření mamografie (sonografie prsu), rtg plic, sono jater. Gynekologické vyšetření lx ročně (vaginální sonografie u pacientek užívajících tamoxifen) .
Fyzikální vyšetření a anamnéza, onko-markery:

Termíny kontrol:	1. a 2. rok	každé 3-4 měsíce
	3. – 5. rok	každých 6 měsíce
	6. rok a dále	každých 6 – 12 měsíců

Mamografie: do 1 roku po ukončení pooperační RT, dále 1x ročně oboustranná MG po dobu 5 let, poté doživotně 1x za 2 roky střídavě se sono prsů a axil, zejm. pokud žláza je mamograficky příliš denzní nebo nepřehledná.
U DCIS MG kontrola po operačním výkonu k vyloučení reziduálních maligních mikrokalcifikací a dále 1x ročně 3 roky. Dtto u LCIS, jednalo-li se o multicentricitu nebo multifokalitu.

Zobrazovací metody (rtg plic a sono jater, event. CT)

1. – 3. rok	1x ročně
4. – 5. rok	jedenkrát za 1-2 roky
6. rok a dále	jedenkrát za 2 roky

Scintigrafie skeletu při klinickém podezření.
Při indikaci vyšetření přihlédnout k aktuálnímu stavu, věku a komorbiditám pacientky.

8. Indikace ke genetickému šetření:

a) nemocné s pozitivní rodinnou anamnézou:
- alespoň 3 přímí příbuzní (vč. probandky) s karcinomem prsu v jakémkoliv věku
- 2 přímé příbuzné (včetně probandky) s karcinomem prsu, alespoň jedna diagnostikována ve věku pod 50 let nebo obě do 60 let
- probandka s karcinomem prsu do 50 let s přímým příbuzným s nádorem spojeným s HBOC (především karcinom slinivky, prostaty)

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

Příloha I: Nottinghamský prognostický index:

NPI = 0,2 x velikost nádoru v cm + LU stage (1-3) + histol. Grade (1-3)

Uzlinový stage:

1 - bez uzlinového postižení karcinomem.

2 - postižení 1 až 3 uzlin dolních etáží (I, II) nebo interní mamární uzliny (pro mediálně lokalizované nádory)

3 - postižení 4 nebo více uzlin dolních etáží a/nebo apikální uzliny nebo současné postižení kterékoliv axilární a interní mamární uzliny

Prognostické skupiny:

Good prognosis group (GPG) :	NPI < 3,4
Moderate prognosis group (MPG) :	NPI > 5,41
Poor prognosis group (PPG) :	NPI = 3,41-5,4

(V rámci skupiny s dobrou prognózou lze vyčlenit podskupinu s excelentní prognózou – hodnota NPI do 3 – kdy přežití se neliší od věkově párované kontrolní populace).

Terapeutické implikace NPI pro systémovou adjuvantní terapii:

GPG:	adjuvantní terapie není nutná
MPG a PPG (ER+):	endokrinní terapie (TMX u postmenopauzálních pacientek, ovariální suprese u premenopauzálních.)
MPG (ER-):	chemoterapie individuálně, v závislosti na věku (u mladších žen) a celkovém stavu pacientky
PPG (ER-):	chemoterapie

Příloha II: Vyšetření OncotypeDX:

Oncotype DX (vyšetření 21 genů, výsledkem je stanovení recurrence score, kód 99959) je vázáno na KOC. U pacientek s časným ER+ karcinomem prsu, kde není jasný benefit chemoterapie, lze využit OncotypeDX, který je pojišťovnou VZP hrazen v těchto indikacích (musí splňovat všechna následující kritéria):
– tumor grade 2
– bez postiženi axilárních uzlin
– s pozitivitou ER a negativitou HER2
– s přítomností dalšího rizikového faktoru (vysoká hodnota Ki-67 nebo PR nízce pozitivní nebo negativní nebo mikrometastázy v axilárních uzlinách)
– u kterých není indikace CHT jednoznačná
Před vyšetřením je nutno podepsat informovaný souhlas s tímto vyšetřením.
Podmínkou úhrady je nepodání CHT při nízké hodnotě RS(RS<18) a naopak podání CHT při hodnotě RS ≥31.

Doporučená terapie dle výsledků recurrence score (RS):
– RS < 18 – podat pouze adjuvantní hormonoterapii
– RS 18–30 – adjuvantní HT +– CHT
– RS ≥ 31 – adjuvantní HT + CHT