

**UNIVERZITA PALACKÉHO
V OLOMOUCI**

Lékařská fakulta



DISERTAČNÍ PRÁCE

2018

MUDr. Denisa Vitásková

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Lékařská fakulta



MUDr. Denisa Vitásková

Prediktivní a prognostické faktory neoadjuvantní léčby karcinomu prsu

Disertační práce

Doktorský studijní program: Onkologie

Školitel: Prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.

Olomouc 2018

PALACKY UNIVERZITY OF OLOMOUC

Faculty of Medicine



Denisa Vitásková, M.D.

Predictive and prognostic factors in breast cancer patients treated by neoadjuvant chemotherapy

Doctoral Thesis

Doctoral Study Programme in Clinical Oncology

Supervisor: Prof. Bohuslav Melichar, M.D., Ph.D.

Olomouc 2018

Místopřísežně prohlašuji, že jsem doktorskou disertační práci na téma: „Prediktivní a prognostické faktory neoadjuvantní léčby karcinomu prsu“ zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Současně tímto dávám souhlas k zařazení své práce do Lékařské knihovny Lékařské fakulty UP v Olomouci, kde může být užívána ke studijním účelům za předpokladu, že v případě použití pro publikační či přednáškové účely bude tento zdroj řádně citován.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze své práce v informačním systému Univerzity Palackého v Olomouci.

V Olomouci, dne 30. 04. 2018

.....
MUDr. Denisa Vitásková

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala svému školiteli Prof. MUDr. Bohuslavu Melicharovi, Ph.D., za odborné vedení disertační práce, mnoho cenných rad, které mi v průběhu zpracování poskytl, a velkou pomoc při sběru dat v praktické části této práce.

Dále mé poděkování patří všem spolupracovníkům na onkologické klinice FNOL, kteří mi v průběhu zpracování této práce poskytli svou podporu.

MUDr. Denisa Vitásková

Obsah

1. Obecný úvod	5
1.1 Epidemiologie	5
1.2 Rizikové faktory	6
1.3 Hereditární aspekty	7
1.3.1 Syndrom hereditárního karcinomu prsu a vaječníků	8
1.4 Klinické příznaky	9
1.5 Mamografický screening	10
1.6 Diagnostika	10
1.7 TNM klasifikace a staging	11
1.8 Histologické typy	14
1.9 Léčba karcinomu prsu	14
1.9.1 Operační léčba karcinomu prsu	15
1.9.1.1 Operační výkon na prsu má tři základní cíle:	15
1.9.1.2 Operační výkon na prsu	16
1.9.1.3 Rekonstrukční výkony	20
1.9.2 Radioterapie karcinomu prsu	20
1.9.2.1 Radioterapie po prs zachovném výkonu	21
1.9.2.2 Radioterapie po mastektomii	22
1.9.2.3 Komplikace radioterapie	23
1.9.3 Systémová léčba	23
1.9.3.1 Hormonální léčba	23
1.9.3.2 Chemoterapie	25
1.9.3.3 Cílená léčba	27
1.9.3.4 Imunoterapie	31
2. Problematika neoadjuvantní léčby a východiska disertační práce	32
2.1 Úvod do problematiky neoadjuvantní léčby	32
2.2 Chirurgický výkon po neoadjuvantní léčbě	36
2.3 Radioterapie po neoadjuvantní léčbě	37
2.4 Neoadjuvantní léčba triple negativního karcinomu prsu	37
2.5 Neoadjuvantní léčba HER2+ karcinomu prsu	38
2.6 Neoadjuvantní léčba HR+ karcinomu prsu	41

2.7	Východiska disertační práce	42
3.	Prognostické a prediktivní faktory karcinomu prsu.....	45
3.1	Velikost tumoru	46
3.2	Postižení lymfatických uzlin.....	47
3.3	Histologický typ (typing).....	48
3.4	Stupeň diferenciacie (grading).....	48
3.5	Věk.....	48
3.6	Lymfangioinvaze	48
3.7	Moderní prediktivní diagnostika.....	48
3.7.1	Hormonální receptory	49
3.7.2	HER2	49
3.7.3	Markery proliferační aktivity.....	50
3.7.4	Protein 53, TP53	50
3.7.5	Tumor infiltrující lymfocyty.....	51
3.7.6	Multigenové eseje	51
3.7.7	Patologická kompletní odpověď (pCR).....	52
4.	Cíle disertační práce.....	53
5.	Pilotní studie	54
6.	Soubor nemocných a použítá metodika	67
7.	Výsledky	70
8.	Diskuse.....	84
9.	Závěr	88
10.	Seznam použitých pramenů a literatury.....	89
11.	Seznam obrázků.....	118
12.	Seznam grafů	119
13.	Seznam tabulek.....	120
14.	Seznam zkratk	122
15.	Seznam publikací autora disertační práce.....	126

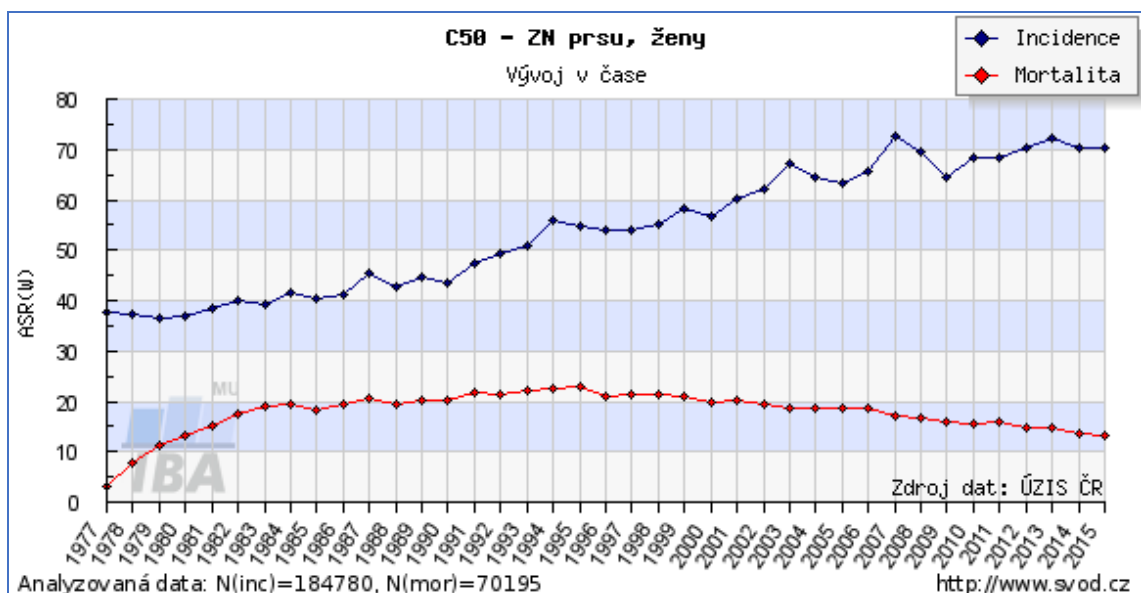
1. Obecný úvod

1.1 Epidemiologie

Karcinom prsu je celosvětově nejčastějším nádorovým onemocněním u žen s trvale rostoucí incidencí. Nejvyšší výskyt je ve vyspělých zemích Evropy a Severní Ameriky. Nejnižší je v asijských zemích a v Africe. (1) V České republice (ČR) je karcinom prsu nově diagnostikován u více než 7000 žen ročně a přibližně 1600 žen na něj každý rok umírá. (2)

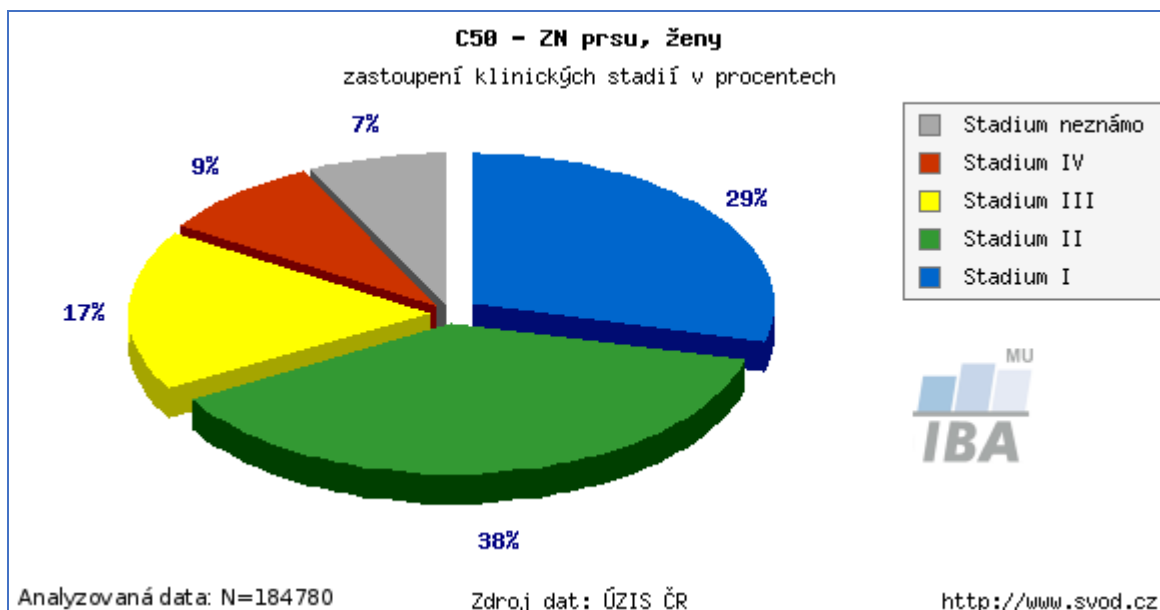
Incidence se od 90. let meziročně zvyšuje o 1,5 %, mortalita oproti tomu prokazuje stagnující až mírně klesající charakter. Incidence karcinomu prsu v ČR v roce 2015 byla 132,4/100 000 žen, mortalita byla 30/100 000 žen. (obrázek 1) Důsledkem je rostoucí prevalence, která byla v ČR 79 208 žen k 31. 12. 2015. (2)

Pozitivní trend tzv. rozevírajících se nůžek mezi incidencí a mortalitou souvisí s lepší diagnostikou, zavedením screeningového programu a moderními přístupy v léčbě. Díky zdokonalujícím se vyšetřovacím metodám je karcinom prsu častěji diagnostikován v iniciálních stádiích, kdy je možná efektivnější a účinnější léčba. Téměř 70 % onemocnění je diagnostikováno v klinickém stadiu I a II. (obrázek 2) (3)



Obrázek 1: Incidence a mortalita zhoubných nádorů prsu (C50), ženy

Zdroj dat: Národní onkologický registr. Převzato z www.svod.cz



Obrázek 2: Zastoupení klinických stadií v procentech zhoubných nádorů prsu (C50), ženy

Zdroj dat: Národní onkologický registr. Převzato z www.svod.cz

1.2 Rizikové faktory

Etiopatogeneze karcinomu prsu není dosud zcela objasněna. Většina karcinomů vzniká sporadicky, 5–10 % karcinomů je podmíněno geneticky. Vysoká incidence a celospolečenský význam karcinomu prsu vedly ke snaze identifikovat rizikové faktory tohoto onemocnění za účelem jejich odstranění. Jedná se o rozmanitou skupinu vnitřních a vnějších vlivů, které různými mechanismy zvyšují riziko karcinomu prsu. (4, 5)

Riziko karcinomu prsu stoupá s věkem. Výskyt karcinomu prsu před 20. rokem je vzácný, poté se každých deset let zdvojnásobuje do menopauzy. Nejvyšší vzestup incidence je po 50. roce věku, nejčastěji je karcinom prsu diagnostikován mezi 60. – 70. rokem. (6)

Pozitivní rodinná anamnéza je dalším rizikovým faktorem. Přibližně 15 % nemocných s karcinomem prsu má v anamnéze výskyt nádoru u příbuzného prvního nebo druhého stupně. Mluvíme o familiárním výskytu karcinomu prsu. Dědičnost není zcela objasněna, vliv mohou mít geny s nízkou penetrací, polygenní dědičnost, podobné zevní vlivy nebo se může jednat o náhodný výskyt. (4, 5)

Mezi hlavní rizikové faktory karcinomu prsu patří délka expozice estrogenům, tomu odpovídá časný nástup menarche, pozdní menopauza, nuliparita nebo krátká doba laktace. Dalšími rizikovými faktory karcinomu prsu jsou jiná onemocnění prsu jako cystické adenomy a duktální papilomy, vliv ionizačního záření, výživa a životní styl, kouření, alkohol, obezita, vysoký příjem tuků a nízká fyzická aktivita. Nadměrná tuková zásoba je spojena s vyšší plazmatickou koncentrací estrogenů, které vznikají konverzí z androgenních prekurzorů. (6)

Vzhledem k těmto faktorům zařazujeme karcinom prsu mezi tzv. civilizační choroby. Na význam zevních vlivů poukazuje i vyrovnání incidence mezi přistěhovalci a populací hostitelské země, např. migrační studie Japonců do USA. (7) Hormonální antikoncepce se za rizikový faktor v současnosti nepovažuje. (5)

1.3 Hereditární aspekty

Přibližně 5–10 % všech karcinomů prsu u žen vzniká na základě hereditární predispozice. Hereditární forma onemocnění bývá diagnostikována v mladším věku. Postižené mají vyšší riziko vzniku druhostranného karcinomu prsu a karcinomu vaječníků. (8, 9)

Nejčastější je syndrom hereditárního karcinomu prsu a vaječníků (HBOC). Jeho příčinou jsou zárodečné mutace v genu BRCA1 (breast cancer gene 1) 52 % a v genu BRCA2 (breast cancer gene 2) 32 % s vysokou penetrací. U 16 % nemocných je syndrom způsobený mutacemi jiných genů s nízkou penetrací (TP53, ATM, CHEK2, STK11, CDH11, MLH1, MSH2, MSH6). S vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu jsou spojeny další hereditární nádorové syndromy (tabulka 1). (8, 10, 11)

Gen	Syndrom	Nádorová onemocnění
BRCA1	HBOC	karcinom prsu , ovaria, kolorekta, prostaty, melanom
BRCA2	HBOC	karcinom prsu , ovaria, kolorekta, prostaty, žlučových cest, žaludku, slinivky, melanom
TP53	LFS	sarkomy, hematologické malignity, karcinom prsu , nádory nadledvin, tumory CNS (choroidálního plexu)
STK1	PJS	karcinom prsu , kolorektální karcinom, karcinom pankreatu, karcinom žaludku, pigmentace na rtech, hamartomatózní polypy GIT
PTEN	CS	karcinomy štítné žlázy (ne medulární), karcinom prsu , další karcinom (plic, GIT), hamartomy kůže, hamartomatózní polypy GIT
CDH1	HDGC	difúzní karcinom žaludku, karcinom kolorekta, lobulární karcinom prsu
CHEK2		málo penetrantní gen, 2 - 4krát vyšší riziko karcinomu prsu , vyšší riziko karcinomu štítné žlázy, plic, ovaria, prostaty, mozku, osteosarkomy
ATM	Ataxia teleangiectasia	hematologické malignity, u heterozygotů 2 - 5krát vyšší riziko karcinomu prsu

Tabulka 1: Geny odpovědné za karcinom prsu a jejich dědičné syndromy

Převzato z Foretová L. Onkologie. 2008;1: 39-43

1.3.1 Syndrom hereditárního karcinomu prsu a vaječníků

Incidence HBOC, respektive mutací v genech BRCA1 a BRCA2, je v západní populaci odhadována na 1/500 – 1/800. (12) Nosičství mutace BRCA1 a BRCA2 je spojeno s rizikem vzniku karcinomu prsu 45 – 85 %, bilaterálního karcinomu prsu 40 – 60 % a karcinomu ovaria 40 – 60 %. (13) Zvýšené je riziko karcinomu tračnicku a rekta, dělohy, děložního čípku, prostaty, kožního a uveálního melanomu. Mutace je přenášena autozomálně dominantně, riziko přenosu na další generaci je 50 %. (14, 15) Pro nosiče BRCA mutace jsou vypracována doporučení sekundární prevence, včetně preventivních chirurgických výkonů. (16)

Karcinom prsu u nemocných s mutací BRCA je diagnostikován v průměru o 10 – 15 let dříve. Často se jedná o nízcce diferencované karcinomy s vysokou mitotickou aktivitou. Většinou se jedná o hormonálně negativní (HR-) HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) pozitivní karcinomy prsu. Až 70 % karcinomů prsu asociovaných s mutací BRCA1 je triple negativních. Mutace BRCA1/2 je prokázána u asi 10 % nemocných s triple negativním karcinomem prsu. (17)

Molekulárně genetické vyšetření genů BRCA1 a BRCA2 je indikováno po konzultaci s lékařským genetikem na základě pečlivého zhodnocení osobní a rodinné anamnézy po podepsání informovaného souhlasu. Vyšetření u příbuzných se provádí po dosažení plnoletosti.

Poslední doporučení byla schválena výbory České onkologické společnosti (ČOS) a Společnosti lékařské genetiky (SLG) (tabulka 2). (18)

Aktualizaci kritérií ke genetickému vyšetření si mimo jiné vyžádal vývoj cílené léčby pro BRCA asociované tumory. Léčba PARP (poly adenosine-diphosphate [ADP]-ribose polymerase) inhibitory je v současné době indikována v případě relapsu platina senzitivního karcinomu vaječníků, vejcovodů a primárního karcinomu peritonea s prokázanou mutací BRCA. V dalších indikacích jsou PARP inhibitory předmětem klinických studií. (18)

Sporadické	Familiární výskyt
Všechny epitelové karcinomy ovarií/vejcovodů/prim. peritoneální karcinom bez ohledu na věk dg.	Tři příbuzní - alespoň 3 příbuzné s karcinomem prsu v jakémkoliv věku
Dva samostatné primární karcinomy prsu, první do 50 let, nebo oba do 60 let (bilaterální nebo ipsilaterální/ synchronní nebo metachronní)	Dva příbuzní - 2 příbuzné s karcinomem prsu, alespoň jedna pod 50 let, nebo obě do 60 let - Probandka s karcinomem prsu do 50 let s přímým příbuzným s nádorem spojeným s HBOC (především slinivka, prostata)
Unilaterální karcinom prsu do 45 let (do 50 let, pokud není vůbec známá rodinná anamnéza)	
Probandka s karcinomem prsu a pankreatu v jakémkoliv věku	
Muži s karcinomem prsu v jakémkoliv věku	
TNBC do 60 let	

Tabulka 2: Indikační kritéria modifikovaná (dle NCCN, National Comprehensive Cancer Guidelines, 2015 [33], schválená SLG ČLS JEP)

Převzato z Klin Onkol. 2016; 29 (Suppl 1): S9 - S13.

1.4 Klinické příznaky

Karcinom prsu je zpočátku asymptomatické onemocnění. Prvním projevem bývá nejčastěji hmatná nebolestivá bulka v prsu nebo podpaží. Podezření na karcinom prsu budí i změna tvaru a velikosti prsu, změna tvaru a vtažení bradavky, výtok z bradavky nebo změna charakteru kůže. Bolest jako průvodní projev karcinomu prsu je vzácná. Počáteční projevy nemusí být zjistitelné při palpačním vyšetření. (4, 6)

Celkové příznaky jsou zpravidla přítomny u pokročilejšího stadia onemocnění a jsou nespecifické. Patří mezi ně nechutenství, ztráta hmotnosti, teploty nebo únava.

Metastatické onemocnění se projeví specifickými potížemi postiženého orgánu (plíce, játra, skelet, CNS). Specifickým projevem mohou být paraneoplastické příznaky. (4, 6)

1.5 Mamografický screening

Většina zhoubných onemocnění prsu je v současnosti diagnostikována v rámci screeningového programu. Mamografický screening je pravidelné preventivní vyšetřování žen v bezpříznakovém stadiu onemocnění. Vychází z předpokladu, že onemocnění zachycené v časně fázi má vyšší šanci na úplné vyléčení. Screeningová mamografie (MG) prováděná ve stanovených intervalech je v současné době jedinou ověřenou metodou, která prokázala snížení úmrtnosti na karcinom prsu. (19)

Mamografický screening zahrnuje preventivní vyšetření mléčné žlázy pomocí MG v tzv. screeningových mamodiagnostických centrech. Vyšetření se provádí jednou za 2 roky u žen od 45 let věku. V ČR funguje bezplatně od září roku 2002. Mezi jednotlivými vyšetřeními se doporučuje samovyšetření prsu. V případě nutnosti nebo nejasného nálezu je možné doplnit ultrazvukové vyšetření. Toto vyšetření je vhodné také u mladých, těhotných a kojících žen. (4)

Účast žen na preventivní MG narůstá kontinuálně. V roce 2004, po více než roce fungování programu, dosáhla účast 18 %. V roce 2009 poprvé účast překročila 50 % žen. V lednu 2014 bylo v ČR zahájeno adresné zvaní žen a v roce 2016 dosáhla účast 61,4 %. (20, 21)

V evropském srovnání je ČR s 60% účastí ve screeningu v lepší části žebříčku. Vrchol efektivity screeningu je ale dle evropských doporučení 70 %. Severské mamografické screeningové programy deklarují účast 80 – 90 %. (21, 22)

1.6 Diagnostika

Základem diagnostiky je pečlivá anamnéza, včetně rodinné a gynekologické, a celkové fyzikální vyšetření včetně palpačního vyšetření uzlin axilárních, nadklíčkových a podklíčkových. (4)

Zobrazovací vyšetření pro primární diagnostiku karcinomu prsu jsou bilaterální MG, ultrasonografie (US) včetně spádových uzlin a magnetická rezonance (MR). MG a US

tvoří nepodkročitelný základ stagingového vyšetření. MR je indikována k vyloučení multifokality, multicentricity, u hereditárních forem karcinomu prsu nebo při nejasném mamografickém nálezu. MR je také součástí sekundární prevence žen s vysokým rizikem karcinomu prsu. (4)

Histologická verifikace se provádí samořeznou jehlou, tzv. core biopsie, v lokální anestezii pod US kontrolou. Základem je stanovení histologického typu (typing), stupeň diferenciacie (grading), lymfatické a vaskulární invaze, stanovení estrogenových receptorů (ER) a progesteronových receptorů (PR), proliferačních markerů (Ki-67, PCNA, HIB1), exprese onkogenu HER2. Vyšetření mají prediktivní i prognostický význam. (6)

Paušální provádění vyšetření vzdálených metastáz, tzv. staging, je dnes považováno za obsoletní vzhledem k častému záchytu onemocnění v lokalizovaném stadiu onemocnění. Vyšetření indikujeme u nemocných se specifickými symptomy při suspektním postižení orgánů a u nemocných s rizikovými faktory diseminace. Rizikové faktory diseminace jsou HER2 pozitivita, postižení spádových uzlin, triple negativní karcinom prsu, velikost nádoru $\geq T2$, nízká diferenciacie. (6)

Ke stagingovým účelům se používá RTG plic, CT hrudníku, CT břicha, eventuálně CT mozku a scintigrafie skeletu. PET/CT není v rámci stagingu panelem odborníků ASCO (American Society of Clinical Oncology) doporučeno. Jedná se o málo dostupné a nákladné vyšetření s nízkou senzitivitou. (6)

V případě indikace neoadjuvantní léčby je nutné místo primárního tumoru prsu označit rentgen kontrastním klipem. Nádorové markery, CEA (karcinoembryonální antigen) a CA 15-3 nejsou v diagnostice užívány, slouží zejména pro účely dispenzarizace. Před zahájením léčby stanovujeme menopauzální stav nemocné. (6) Genetické vyšetření je indikováno u nemocných, které splňují příslušná kritéria. (18)

1.7 TNM klasifikace a staging

TNM klasifikace je základní systém sloužící k popisu rozsahu a stadia onemocnění. V klasifikaci znamená T velikost (rozsah) tumoru, N postižení uzlin a M přítomnost vzdálených metastáz. V praxi se využívá u všech solidních nádorových onemocnění

s výjimkou nádorů CNS. (23) V současnosti je platné 7. vydání TNM klasifikace z roku 2009, česká verze od roku 2011 (tabulky 3, 4).

TNM klasifikace je základem naplánování léčebného postupu. Prvotní TNM klasifikaci stanovujeme na základě klinického vyšetření a zobrazovacích metod. Definitivní na základě histologického vyšetření patologem. (23)

T-Primární nádor			
TX	Primární nádor nelze hodnotit		
T0	Bez známek primárního nádoru		
Tis	Karcinom in situ		
T1	≤ 2 cm		
T1mi	≤ 0,1 cm		
T1a	> 0,1 a ≤ 0,5 cm		
T1b	> 0,5 a ≤ 1 cm		
T1c	> 1 a ≤ 2 cm		
T2	> 2 a ≤ 5 cm		
T3	> 5 cm		
T4	Stěna hrudní, ulcerace kůže, kožní uzly, inflamatorní		
T4a	Stěna hrudní		
T4b	Ulcera kůže, satelitní kožní uzly, edém kůže		
T4x	Obě 4a a 4b		
T4d	Inflamatorní karcinom		
N-Regionální lymfatické uzliny			
NX	Regionální mízní uzliny nelze hodnotit (např. dříve odstraněné)		
N0	Regionální mízní uzliny bez metastáz		
Klinické hodnocení		Patologické hodnocení	
N1	Pohyblivé stejnostranné axilární	pN1mi	Mikrometastázy > 0,2 a ≤ 2 mm
		pN1a	Metastázy v 1 - 3 axilárních mízních uzlinách
		pN1b	Vnitřní mamární uzliny s mikro/makro metastázami v biopsii v sentinelové uzlině, avšak klinicky neprokazatelné
		pN1c	1 - 3 axilární uzliny a vnitřní mamární uzliny s mikro/makro metastázami v biopsii v sentinelové uzlině, avšak klinicky neprokazatelné
N2a	Fixované axilární	pN2a	4 - 9 axilárních uzlin
N2b	Vnitřní mamární, klinicky zjevné	pN2b	Vnitřní mamární uzliny, klinicky zjevné, bez axilárních uzlin
N3a	Infraklavikulární	pN3a	≥ 10 axilárních uzlin nebo infraklavikulární
N3b	Vnitřní mamární a axilární	pN3b	Vnitřní mamární uzliny, klinicky zjevné s axilární uzlinou (uzlinami), nebo > 3 axilární uzliny a vnitřní mamární uzliny s mikroskopickými metastázami v biopsii sentinelové uzliny, avšak klinicky neprokazatelné
		pN3c	Metastázy ve stejnostranné supraklavikulární mízní uzlině/uzlinách
M- Vzdálené metastázy			
MX	Vzdálené metastázy nelze hodnotit		
M0	Nejsou vzdálené metastázy		
M1	Vzdálené metastázy		

Tabulka 3: TNM klasifikace – karcinom prsu

Převzato z TNM klasifikace, 7. vydání 2009, česká verze 2011, Sobin 2011

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1*	N0	M0
Stadium IB	T0, T1*	N1mi	M0
Stadium IIA	T0, T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1*, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	jakékoliv T	N3	M0
Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1
Poznámka	*) T1 včetně T1mi		

Tabulka 4: Rozdělení do stadií - karcinom prsu

Převzato z TNM klasifikace, 7. vydání 2009, česká verze 2011, Sobin 2011

1.8 Histologické typy

Z histologického hlediska dělíme karcinomy prsu na invazivní a neinvazivní (tzv. in situ). Dále obě tyto kategorie dělíme na duktální a lobulární. Nejčastější je invazivní duktální karcinom (75 %). (24)

Karcinom prsu patří mezi značně heterogenní onemocnění. Pro optimální volbu léčby lze na základě patologické charakteristiky rozdělit zjednodušeně karcinom prsu do 5 prognostických skupin. (25)

- **Luminal A** (ER a/nebo PR pozitivní, HER2 negativní, nízké Ki-67)
- **Luminal B HER2 negativní** (ER pozitivní, HER2 negativní, vysoké Ki-67 nebo negativní nebo nízké PR < 20 %)
- **Luminal B HER2 pozitivní** (ER pozitivní, HER2 pozitivní, vysoké Ki-67 a jakékoliv PR)
- **HER2 – neluminální** (ER i PR negativní, HER2 pozitivní)
- **Triple negativní** (ER i PR negativní, HER2 negativní) (25)

1.9 Léčba kinomu prsu

Karcinom prsu je systémové onemocnění. Již u časných stadií onemocnění dochází

k založení mikrometastáz, jindy lze detekovat cirkulující volné nádorové buňky v kostní dřeni. Toto jsou důvody selhání zdánlivě radikální lokálně-regionální léčby, které mohou způsobit orgánové relapsy onemocnění. Z toho vyplývá nutný komplexní a multimodální přístup v léčbě karcinomu prsu. (26)

Multidisciplinární přístup je pro dosažení co nejlepších výsledků léčby zcela zásadní. Každá nemocná s nově diagnostikovaným karcinomem prsu je diskutována na „mamární komisi“, která je optimálně složena z radiologa, patologa, onkochirurga se specializací v chirurgii karcinomu prsu, klinického onkologa a radioterapeuta a klinického psychologa. Cílem je přizpůsobení léčby každé nemocné individuálně s ohledem nejen na povahu onemocnění, ale také na její celkový stav a přání. (4, 26)

V léčbě karcinomu prsu využíváme všechny dostupné léčebné modalit lokálně-regionální, mezi které patří chirurgická léčba a radioterapie, a metody celkové (systémové), kam se řadí cytostatická léčba (chemoterapie), hormonální léčba, cílená léčba a v rámci klinických studií také imunoterapie. (4, 27)

V rámci této práce uvádím shrnutí všech léčebných modalit karcinomu prsu, podrobněji se věnuji léčbě systémové, zejména neoadjuvantní.

1.9.1 Operační léčba karcinomu prsu

Primární operační výkon je indikován u časných stadií karcinomu prsu. Operace vede k odstranění všech klinicky detekovatelných ložisek onemocnění. Operace se sestává ze dvou částí, operační výkon na prsu a operační výkon v axile. (6, 26)

1.9.1.1 Operační výkon na prsu má tři základní cíle:

- **Kurativní cíl:** odstranění nádorového ložiska v rozsahu minimalizujícím riziko rekurence
- **Diagnostický cíl:** získání neporušeného materiálu k definitivnímu histopatologickému vyšetření
- **Estetický cíl:** dosažení příznivého kosmetického stavu, eventuálně příznivého výchozího stavu pro případnou pozdější chirurgickou korekci (6, 26)

Operační výkon v axile je zásadní pro stanovení stagingu a prognózy. (6) Za adekvátní se považuje odstranění minimálně 10 uzlin. (28)

Rozlišujeme dva základní druhy operačních výkonů na prsu:

- **Radikální mastektomie**
- **Prs zachovné výkony** (BCS, breast conserving surgery)

Oba přístupy prokázaly v randomizovaných prospektivních studiích ekvivalentní výsledky. Celkové přežití (OS, overall survival) u nemocných po radikální mastektomii nebylo delší než u nemocných po BCS v kombinaci s radioterapií. Současný trend v chirurgii časných stadií karcinomu prsu směřuje k BCS s disekcí axily, eventuelně s biopsií sentinelové uzliny. Komplexní a multimodální přístup v léčbě karcinomu prsu zvýšil podíl BCS až na 80 %. (28, 29)

1.9.1.2 Operační výkon na prsu

1.9.1.2.1 Radikální mastektomie

V současné době se standardně provádí radikální modifikovaná mastektomie (RMME) podle Pateyho, při které je odstraněna prsní žláza, kůže prsu a fascie pektorálního svalu. Součástí výkonu je lymfadenektomie I. a II. etáže axily. Prostá mastektomie bez operace v axile je indikována omezeně. Provádí se v případě duktálního karcinomu in situ (DCIS) a u starších rizikových nemocných. (24, 28)

Modifikací výkonu je kůži šetřící (tzv. skin sparing) mastektomie, kdy je odstraněna žláza, dvorec s bradavkou a skrze prodloužený řez je provedena exenterace axily. (28) Tato operace umožňuje lepší kosmetický efekt následujícího rekonstrukčního výkonu. Bradavku zachovávající mastektomie není v chirurgii karcinomu prsu standardem a je předmětem klinických studií. (6) Subkutánní mastektomie s ponecháním areolomamilárního komplexu včetně vložení implantátu v jedné době může být indikována u DCIS a profylakticky u nosiček mutace genu BRCA1, BRCA2. (28)

1.9.1.2.2 Prs zachovné výkony

Kombinace chirurgie s dalšími léčebnými modalitami umožnila postupný přechod od

radikálních výkonů k BCS. (4) Účelem BCS bylo zlepšit psychologické a kosmetické aspekty operačního výkonu se zachováním radikality a celkových výsledků léčby karcinomu prsu. (29)

Několik randomizovaných prospektivních studií srovnávajících BCS s následnou radioterapií oproti RMME prokázalo srovnatelné výsledky obou metod, což vedlo k výraznému rozvoji konzervativní chirurgie v léčbě karcinomu prsu. (6, 30) U nemocných s časným karcinomem prsu jsou preferovány konzervativní výkony před mastektomií. (30)

Při BCS je odstraněn tumor s lemem zdravé tkáně, nikoliv však prs celý. Výkon je označován jako tumorektomie, lumpektomie nebo segmentální resekce. V případě kvadrantektomie je provedena resekce žlázy v rozsahu kvadrantu prsu, resekce kůže nad tumorem a pektorální fascie pod tumorem. Segmentektomie je resekce kvadrantu bez kožního krytu. Názvosloví je relativní vzhledem k individuálnímu poměru velikosti prsu a nádoru nemocné. (6)

Parciální výkon je možné nemocné nabídnout vždy, pokud není kontraindikace. Některé nemocné preferují RMME vzhledem k velikosti nádoru nebo z jiného důvodu. Jsou nemocné, které zvažují druhostrannou profylaktickou mastektomii zejména z psychologického a kosmetického důvodu. Vliv tohoto preventivního výkonu na snížení rizika kontralaterálního karcinomu nebyl prokázán. Kontraindikace parciálního výkonu dělíme na absolutní a relativní. (6)

Kontraindikace parciálního výkonu:

1. Absolutní kontraindikace

- a. Inflamatorní karcinom prsu
- b. Multicentrický karcinom prsu
- c. Difuzní kalcifikace suspektní z malignity
- d. Nepříjemný kosmetický efekt

- e. Kontraindikace následné radioterapie (odmítnutí nemocné, předchozí radioterapie, sklerodermie, lupus erythematodes)

2. Relativní kontraindikace

- a. Intraduktální komponenta v tumoru
- b. Extenzivní lymfatická a vaskulární invaze
- c. Nádory > 4 cm
- d. Subaleolární uložení tumoru
- e. Operační výkon v axile
- f. Exenterace axily (6)

Stav lymfatických uzlin je nejdůležitějším faktorem pro určení prognózy karcinomu prsu a je rozhodující pro další strategii léčby. Nádorové postižení axilárních uzlin je ovlivněno velikostí nádoru, stupněm diferenciací a fenotypem, typem a přítomností invaze do lymfatických cév. Prognóza onemocnění vychází z počtu postižených axilárních uzlin. V případě, že jsou vyšetřené uzliny negativní (N0) je riziko relapsu 30 – 35 %. Pokud jsou 1 – 3 uzliny pozitivní (N1), stoupá riziko na 55 – 60 %, při nález 4 a více pozitivních uzlin (N2) je riziko 80 – 90 %. (31, 32, 33)

Přesnost stagingu závisí na počtu odstraněných uzlin, jejich identifikaci v resekátu a pečlivém histopatologickém vyšetření. V současné době platí závěr Fisherovy studie, podle které je exenterace axily I. a II. etáže s vyšetřením minimálně 10 uzlin spolehlivou metodou axilárního stagingu. Je-li exenterace axily provedena v doporučeném rozsahu, dochází ke snížení rizika chybného stagingu na 2 – 3 %. V případě odstranění zvětšených nebo suspektních uzlin (tzv. blind-sampling) se riziko chyby zvyšuje na 15 – 45 %. (33, 34)

1.9.1.2.3 Biopsie sentinelové uzliny

Biopsie sentinelové uzliny (sentinel lymph node biopsy – SLNB) vychází z hypotézy první (tzv. strážné) uzliny, která sbírá lymfu z oblasti maligního tumoru a v případě

šíření nádorových buněk lymfatickou cestou bude zasažena jako první. Je-li sentinelová uzlina pozitivní, mohou být zasaženy i další uzliny. Je-li sentinelová uzlina negativní, pak s největší pravděpodobností další uzliny postižené nejsou. (34)

Spolehlivost metody SLNB byla potvrzena řadou klinických studií. V případě negativní SLNB je riziko postižení jiných uzlin menší než 5 %. Validita vyšetření je závislá na zkušenostech chirurga a patologa. (35, 36) Stav sentinelové uzliny je na základě histopatologického vyšetření rozdělen do několika kategorií. (23)

Klasifikace postižení sentinelové uzliny:

- **pN0** – sentinelová uzlina je negativní, nález izolované nádorové buňky (ITC, submikrometastáza) – pN0i(+)
- **pN1(mi)** – mikrometastáza velikosti 0,2 – 2 mm
- **pN1** – makrometastáza velikosti > 2 mm (23)

V případě nálezu makrometastázy v sentinelové uzlině je indikována exenterace axily, riziko postižení nesentinelových uzlin je až 50 %. (37) ITC zpravidla nevykazují mitotickou aktivitu a jsou zahrnuty do kategorie N0. Na základě konsensu z roku 2004 není ITC v sentinelové uzlině indikací k exenteraci axily. Riziko metastáz v nesentinelových uzlinách je podle klinických dat asi 10 %. (37, 38) Při mikrometastáze v sentinelové uzlině jsou postiženy nesentinelové uzliny v 15 – 20 %. Klinické studie prokázaly zkrácení přežití bez známek onemocnění (DFS, disease free survival) a OS u nemocných s pN1(mi), které nepodstoupily další onkologickou léčbu. (39, 40)

Výhodou SLNB je ve srovnání s exenterací axily nižší morbidita a nižší riziko komplikací. (35) Vážným problémem je lymfedém paže. Jeho výskyt závisí na rozsahu operačního výkonu v axile. Riziko lymfedému zvyšuje mastektomie a pooperační radioterapie. Další komplikace exenterace axily jsou parestézie, hypostézie paže a poruchy hybnosti ramenního kloubu. Komplikace jsou časté a s trvalými následky (41, 42)

Koncept sentinelové uzliny přinesl do onkochirurgie radikální změnu. Význam SLNB v léčbě karcinomu prsu je nezpochybnitelný. (37) Chirurgické techniky jsou ve vztahu

k výkonům v axile stále více konzervativní. Vlivem screeningových časných forem karcinomu prsu a SLNB počet provedených exenterací axily v absolutních číslech klesá. (33, 34)

1.9.1.3 Rekonstrukční výkony

Rekonstrukční výkony po mastektomii mají důležitý vliv na psychický stav nemocných. Většinou je rekonstrukce provedena v rámci dvou a více výkonů, které na sebe navazují. Podle období, kdy je rekonstrukce prsu zahájena, rozlišujeme okamžitou a odloženou rekonstrukci prsu. Bezprostřední náhradu lze zahájit u nemocných s karcinomem in situ. U ostatních nemocných je doporučeno odložit výkon o 6 – 24 měsíců po dokončení veškeré onkologické léčby. Hlavním důvodem je vysoké riziko komplikací radioterapie po rekonstrukčním výkonu. Před výkonem je nutný pečlivý restaging. (43)

1.9.2 Radioterapie karcinomu prsu

Radioterapie je důležitou součástí lokoregionální léčby karcinomu prsu. Nejběžnější je indikace adjuvantní po parciálním výkonu zahrnující ozáření celého prsu a spádových uzlin a po mastektomii zahrnující ipsilaterální hrudní stěnu a spádové uzliny. Další indikace jsou paliativní radioterapie u lokálně pokročilého karcinomu nebo paliativní analgetická radioterapie kostních metastáz. Ostatní indikace jsou okrajové. V léčbě karcinomu prsu se používá zevní radioterapie i brachyterapie. (6)

V současné době se využívá technik 3D konformní radioterapie (3D-CRT), eventuálně radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) a objemově modulovaná radioterapie (VMAT) s pomocí plánovacího CT s přesnou konturací cílových objemů a kritických struktur. Nejčastěji s pomocí techniky dvou protilehlých tangenciálních fotonových polí, u radioterapie hrudní stěny také technika přímého elektronového pole a pohybová technika. K radioterapii lymfatických uzlin je používána technika s asymetrickými clonami. Radioterapie podél a. mammaria interna je technicky náročná, k plánování je možné využít kombinaci fotonových a elektronových polí. (6, 44)

Během plánování radioterapie je možné využít techniku aktivní kontroly dýchání (active breathing control – ABC) s cílem redukovat velikost cílového objemu a snížit dávku na kritické struktury (srdce, plíce) za současné dodržení dávky na cílové

struktury. (45)

1.9.2.1 Radioterapie po prs zachovném výkonu

Adjuvantní radioterapie po BCS signifikantně prokázala snížení rizika lokální recidivy. Z metaanalýzy EBCTCG z roku 2011 vyplývá snížení rizika recidivy v absolutních hodnotách o 15,7 %, respektive o 48 % v relativních hodnotách. OS se po 15 letech sledování prodlužuje o 3,3 %, u podskupiny nemocných s postižením uzlin o 8,5 %. (46) Dávka záření na prs je 45 – 50 Gy v 25 – 28 frakcích s dávkou na frakci 1,8 – 2,0 Gy. (44)

Otázku zahrnutí spádových uzlin do celkového objemu řešila klinická studie MA20. Ozáření spádových uzlin po BCS snižuje riziko lokální recidivy (4,3 % vs. 6,8 %; $p = 0,09$), snižuje podíl nemocných s metastázemi (10,9 % vs. 12,9 %; $p = 0,03$). Rozdíl v OS zaznamenán nebyl (82,8 % vs. 81,8 %). Studie se zúčastnilo 1832 nemocných, sledování trvalo 10 let. (47)

Většina lokálních recidiv vzniká v oblasti lůžka po tumoru nebo v jeho blízkosti. (48) Studie EORTC 10882 se zabývala významem zvýšené dávky v lůžku tumoru (tzv. boostem). Nemocné po kompletní excizi tumoru s dostatečným lemlem do zdravé tkáně byly randomizovány do skupiny s boostem 16 Gy a bez boostu. Provedení boostu signifikantně snižuje podíl lokálních recidiv o 4 % (6,2 % vs. 10,2 %; $p < 0,001$). Nejvýraznější přínos je u nemocných do 40 let věku, redukce rizika je o 23,9 %. Boost je indikován standardně u nemocných s vyšším rizikem lokální recidivy, tj. přítomnost vaskulární a lymfatické invaze, těsné okraje nebo pozitivní uzliny. (49) Cílový objem zahrnuje lůžko tumoru peroperačně označené klipem s bezpečnostním lemlem. (48)

K provedení boostu lze použít jednu ze tří technik – zevní fotonové záření, elektronový svazek nebo intersticiální brachyterapii. Standardní dávka záření je 10 – 20 Gy v 5 – 10 frakcích s dávkou 2 Gy na frakci. Dávka se řídí stavem resekčních okrajů a rizikovými faktory (lobulární karcinom, nízká diferenciace, nemocné po 50. roce, tumory o velikosti > 5 cm (T3-4), přítomnost lymfangioinvaze). V případě pozitivních resekčních okrajů je dávka až 20 Gy, v případě přítomnosti jednoho z rizikových faktorů je dávka 16 Gy. (48)

Pooperační radioterapii prsu je možné individuálně vynechat u nemocných ve vyšším věku (nad 70 let), s vážnými komorbiditami, s dobře diferencovaným hormonálně pozitivním (HR+) karcinomem prsu do velikosti 2 cm (T1) a s dostatečným resekcčním okrajem. (48)

Na základě studií (START A, START B) byly do standardní praxe zavedeny také hypofrakcionované režimy, 15 – 16 frakcí 2,5 – 2,67 Gy. (25, 48) Největší benefit přináší nemocným od 50 let věku s tumorem do velikosti < 5cm (T1-2), s negativními uzlinami (N0), bez indikace adjuvantní chemoterapie. U ostatních nemocných podklady pro používání hypofrakcionovaných režimů nejsou. (50)

1.9.2.2 Radioterapie po mastektomii

Randomizované studie prokázaly signifikantní benefit radioterapie po mastektomii v podobě snížení rizika lokoregionální recidivy, prodloužení DFS a OS. Radioterapie po mastektomii zahrnuje ozáření hrudní stěny a nadklíčkových a podklíčkových uzlin. U nemocných, které nepodstoupily exenteraci axily, je indikována také radioterapie axily. Radioterapie vnitřních mamárních uzlin je indikována individuálně. (51, 52)

Rozsáhlá metaanalýza EBCTCG z roku 2011 u 42 000 nemocných prokázala vyšší riziko rekurence u nemocných se čtyřmi a více postiženými uzlinami (\geq N2), které nepodstoupily adjuvantní radioterapii. (53) Radioterapie u těchto nemocných má nepochybnou indikaci. Při postižení 1 – 3 uzlin (N1) je indikace omezena na rizikové nálezy, jako jsou nedostatečné resekcční okraje a velikost tumoru > 5 cm (T3-4). (48)

Otázka radioterapie u nemocných bez postižení axilárních uzlin (pN0) není stále dořešena. Byla identifikována skupina nemocných, které mohou mít z radioterapie prospěch. Jsou to nemocné s rizikovými faktory – velikost nádoru > 2 cm (\geq T2), nedostatečné resekcční okraje (do 2 mm), premenopauzální ženy, lymfangioinvasze, TNBC. S počtem rizikových faktorů roste riziko lokální recidivy. U těchto nemocných je adjuvantní radioterapie hrudní stěny zvažována, přínos ozáření spádových uzlin je nejistý. (53)

Cílový objem po radikální mastektomii s exenterací axily a s postižením uzlin zahrnuje hrudní stěnu s jizvou a uzlinové oblasti supraklavikulární, infraklavikulární a axilární.

(48) Doporučená dávka je 50 – 60 Gy, 1,8 – 2 Gy/frakci na hrudní stěnu s jizvou, 46 – 50 Gy na uzlinové oblasti. (48)

1.9.2.3 Komplikace radioterapie

Při plánování radioterapie by měla být věnována zvýšená pozornost minimalizaci ozáření kritických orgánů, zejména srdce, plic a míchy. Komplikace radioterapie dělíme na akutní a chronické. (48)

Nejčastější akutní komplikací radioterapie je poradiační dermatitida projevující se erytémem kůže se suchou až vlhkou deskvamací. Dermatitis ve většině případů v průběhu 6 – 12 týdnů po dokončení radioterapie ustoupí. Obávanou komplikací je akutní radiační pneumonitida, která se vyvine asi u 1 % nemocných, bývá ale bez trvalých či pozdních následků. (48)

Mezi chronické komplikace patří projevy na kůži – suchá deskvamace, fibróza, pigmentace, teleangiektázie nebo plicní fibróza – suchý kašel, dušnost, teploty, městnání na plicích. Častou komplikací je lymfedém horní končetiny, syndrom zamrzlého ramene a osteoradionekróza. Dále ozáření druhostranné prsní žlázy, edém prsu, bolesti svalů, osteoporóza nebo fraktury žeber, bolesti v jizvě, pocit dyskomfortu, hypotyreóza při ozáření štítné žlázy. (48, 54)

U žen po radioterapii levé strany hrudníku je po 15 – 20 letech po ozáření zaznamenána zvýšená incidence ischemické choroby srdeční. Riziko kardiotoxicity narůstá při podání chemoterapie s antracykliny. (48) Vzácným, ale vážným vedlejším nežádoucím účinkem radioterapie je vznik sekundární malignity. (55)

1.9.3 Systémová léčba

1.9.3.1 Hormonální léčba

Stav hormonálních receptorů je prognostickým ukazatelem a prediktivním faktorem odpovědi na hormonální léčbu. Přibližně 60 – 70 % karcinomu prsu exprimuje ER nebo PR. Všechny nemocné s HR+ karcinomem prsu mohou mít z hormonální léčby prospěch. Mechanismus účinku je založen na snížení produkce estrogenů nebo na blokádě signálu zprostředkovaného estrogeny. Hormonální léčba (HT) je indikována

jako součást adjuvantní i paliativní léčby u nemocných s pozitivními receptory ($ER \geq 1\%$). Prakticky zvažujeme hormonální terapii při $ER \geq 10\%$. (6) Samostatnou problematikou je neoadjuvantní HT, bude podrobně rozebrána ve 2. kapitole disertační práce.

1.9.3.1.1 Adjuvantní hormonální léčba

HT je indikována v rámci adjuvantní léčby u premenopauzálních a postmenopauzálních nemocných s HR+ karcinomem prsu. Přínos hormonální léčby v adjuvantní indikaci byl prokázán v řadě klinických studií. Podávání HT prodlužuje DFS a OS. Základní hormonální léčbou je tamoxifen, účinný nezávisle na menopauzálním stavu nemocné. HT se podává dlouhodobě. (6)

U premenopauzálních žen je indikována kombinovaná HT. Klinická studie INT 0101 prokázala vyšší účinek kombinované léčby LHRH (luteinising hormone releasing hormone) analogem s tamoxifemem ve srovnání s léčbou samotným LHRH analogem. Největší prospěch mají nemocné mladší 40 let. (56)

Ve prospěch kombinace hovoří i výsledky klinické studie SOFT. U nemocných s vysokým rizikem onemocnění lze zvážit také kombinaci LHRH analogu s exemestanem. 5leté EFS (event free survival, čas do vzniku hodnocené události) v rameni premenopauzálních nemocných po chemoterapii bylo 78 % tamoxifen vs. 82,5 % LHRH analog + tamoxifen vs. 85,7 % LHRH analog + exemestan. 5leté EFS u nemocných bez adjuvantní chemoterapie bylo 95,8 % tamoxifen vs. 95,1 % LHRH analog + tamoxifen vs. 97,1 % LHRH analog + exemestan. Přínos LHRH analogu u postmenopauzálních žen prokázán nebyl. (57)

Doporučená doba podávání tamoxifenu je 10 let. U nemocných, které se během léčby stanou postmenopauzální, zvažujeme po 5 letech změnu léčby na letrozol. Doporučená doba podávání LHRH analogu je 2 – 5 let. (25) Přínos letrozolu v kombinaci s LHRH analogy u premenopauzálních nemocných prokázán nebyl. (58)

U postmenopauzálních nemocných je indikován tamoxifen na 5 let, poté zvažujeme „switch“ na léčbu letrozolem na dalších 5 let. (6) Prodloužená adjuvantní léčba letrozolem prokázala přínos v parametru DFS, u nemocných s pozitivními uzlinami i

v parametru OS. (59) Podávání tamoxifenu po dobu 10 let neprokázalo přínos ve srovnání s léčbou na 5 let. (60) Rozsáhlé metaanalýzy se zabývaly srovnáním účinnosti letrozolu s tamoxifenem. Letrozol prokázal lepší účinek z hlediska snížení rizika recidivy, kontralaterálního onemocnění a metastatické diseminace bez ohledu na načasování jejich podání, tedy jak v případě „switch“ terapie nebo „up front“ indikace. (61)

1.9.3.1.2 Paliativní hormonální léčba

U metastatického HR+ karcinomu je vzhledem k minimálním nežádoucím účinkům upřednostněna HT před chemoterapií, s výjimkou nemocných s rychle progredujícím onemocněním, vážnými symptomy a viscerální krizí. Kombinace hormonální léčby s chemoterapií se nedoporučuje. (6)

Léčba závisí na menopauzálním stavu, případně předchozí adjuvantní léčbě a kontraindikacím tamoxifenu. Léčba je sekvenční, po selhání první linie léčby se volí další preparát. U premenopauzálních žen je indikována kombinovaná léčba LHRH analogem s tamoxifenem jako v adjuvantní indikaci. Léčbou první volby u postmenopauzálních žen je letrozol. Ve druhé linii prokázal fulvestrant nejméně stejnou účinnost jako anastrozol. (6)

Samostatnou otázkou je oddálení vzniku rezistence na hormonální léčbu. Účinnost a bezpečnost prokázal inhibitor mTOR (mammalian target of rapamycin) everolimus a inhibitory cyklindependentních kináz 4 a 6 (CDK4/6) palbociclib nebo ribociclib. (62-64)

1.9.3.2 Chemoterapie

Karcinom prsu je považován za systémové onemocnění, již v časných stadiích onemocnění může dojít k založení mikrometastáz a selhání lokoregionální léčby. Karcinom prsu je chemosenzitivní onemocnění, v jeho léčbě se využívá léčba cytostatiky ve všech indikacích – adjuvantní, neoadjuvantní, paliativní. (26) Neoadjuvantní chemoterapie bude probrána samostatně.

1.9.3.2.1 Adjuvantní chemoterapie

Cílem adjuvantní chemoterapie je zničit tzv. zbytkovou buněčnou populaci nádoru, tedy buňky, které unikly účinku primární léčby lokalizovaného onemocnění, zajistit definitivní uzdravení a snížit riziko recidivy. Jedná se o kurativní léčbu, je nutné dodržet dávky a intervaly léčby. Redukce dávek vede ke snížení účinku léčby. (4, 65)

Současná doporučení adjuvantní chemoterapie karcinomu prsu vychází z jednotlivých podtypů karcinomu prsu – Luminal A, Luminal B (HER2-), Luminal B (HER2+), HER2+ (neluminální), triple negativní. Indikace adjuvantní chemoterapie se opírá o další prognostické faktory – věk nemocné, postižení axilárních uzlin, velikost tumoru, vaskulární invaze, proliferace nádoru. (6, 25)

Důležitým faktorem při rozhodování o podání adjuvantní chemoterapie je citlivost nádoru na hormonální léčbu. (6) Zatímco nádory s nízkou nebo nulovou expresí hormonálních receptorů jsou senzitivní k neoadjuvantní chemoterapii (vyšší podíl kompletních odpovědí), u adjuvantní chemoterapie tento účinek prokázán nebyl. (66, 67). Benefit z adjuvantní chemoterapie není závislý na stavu hormonálních receptorů. (67)

Nejvíce kontroverzní je indikace adjuvantní chemoterapie u nádoru typu Luminal A/B. U těchto nemocných se rozhoduje na základě dalších rizikových faktorů. U ostatních fenotypů karcinomu prsu se vynechání chemoterapie nedoporučuje. (6) Využití multigenových esejí (OncotypeDX, MammaPrint apod.) není v rutinní praxi doporučeno. (4)

Základní cytostatika používaná v adjuvantní léčbě karcinomu prsu jsou antracykliny (epirubicin, doxorubicin) a taxany (docetaxel, paclitaxel). V současnosti se na základě klinických studií preferuje sekvenční podávání. (68-70)

1.9.3.2.2 Paliativní chemoterapie

Cílem paliativní chemoterapie je prodloužení OS, zmírnění potíží, udržení a zlepšení kvality života. Chemoterapii preferujeme u nemocných s HR- karcinomem prsu a u nemocných s krátkým DFS. Intenzitu léčby modifikujeme s ohledem na celkový stav nemocné, její komorbidity a přání. Účinnost chemoterapie klesá u předlěčených

nemocných. (4)

Základní cytostatika v paliativní léčbě karcinomu prsu jsou antracykliny, taxany, vinorelbin, gemcitabin, kapecitabin, eribulin, deriváty platiny. (4) Klinické studie neprokázaly zlepšení OS kombinované léčby oproti monoterapii. (71) Kombinovanou léčbu rezervujeme pro případy, kdy potřebujeme dosáhnout rychlé odpovědi, odstranit symptomy nebo viscerální krizi. (4)

Léčebná odpověď na první linii kombinované chemoterapie je 50 – 85 %, z toho 10 – 20 % nemocných dosáhne kompletní remise. Na chemoterapii druhé linie odpoví asi 30 – 50 % nemocných. Medián OS nemocných s metastatickým karcinodem prsu je 18 – 24 měsíců. (72)

1.9.3.3 Cílená léčba

Před érou cílené léčby byla zvýšená exprese HER2 u nemocných s karcinodem prsu spojena s nepříznivým průběhem onemocnění. HER2+ karcinomy se chovají agresivněji, doba přežití nemocných s tímto fenotypem je signifikantně kratší. Podávání léků zaměřených na receptor HER2 jejich prognózu významně změnilo. (73, 74)

Zavedení humanizované monoklonální protilátky proti HER2 trastuzumabu bylo významným milníkem v léčbě karcinomu prsu a cílené léčbě vůbec. Trastuzumab je rekombinantní humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka zaměřená proti receptoru HER2/neu, který se ve zvýšeném množství nachází na povrchu maligních buněk. Jedná se o transmembránový protein glykoprotein s tyrozinkinázovou aktivitou. Mechanismy protinádorové aktivity trastuzumabu nejsou zcela objasněny. Působením trastuzumabu dojde k zastavení růstu buněk v G1 fázi buněčného cyklu a potlačení exprese HER2/neu. (75)

Na příkladu použití trastuzumabu v léčbě metastatického karcinomu prsu byl prokázán nejen potenciál vysoké účinnosti cílené léčby, ale také nezbytnost identifikace prediktivních faktorů, které určují účinnost cílené léčby, v tomto případě vysoké exprese HER2. Vysoká exprese HER2 receptoru nebo amplifikace HER2 genu je přítomna pouze u 10 – 15 % nemocných s karcinodem prsu, u těchto nemocných má však podání anti-HER2 léčby zásadní význam pro průběh a prognózu onemocnění. U

ostatních nemocných, které nemají v nádoru prokázanou vysokou expresi HER2, je léčba zcela neúčinná. (76, 77)

Randomizované klinické studie postupně prokázaly účinnost trastuzumabu u nemocných s metastatickým karcinomem prsu, v adjuvantní indikaci u nemocných s časným karcinomem prsu i v neoadjuvantní léčbě. Účinnost trastuzumabu podávaného v monoterapii je omezená, vysoké účinnosti dosahuje v kombinaci s chemoterapií. Účinnost kombinované léčby s trastuzumabem byla zaznamenána pro celou řadu cytotoxických léků, včetně taxanů, derivátů platiny, vinorelbinu, epirubicinu, alkylačních látek nebo fluopyrimidinů. U nemocných s nádory exprimujícími současně HER2 i HR byla také prokázána účinnost trastuzumabu v kombinaci s hormonální léčbou (inhibitory aromatázy). (78)

Spektrum léků u HER2+ karcinomu prsu bylo postupně doplněno o další preparáty, lapatinib, nízkomolekulární inhibitor HER2, pertuzumab, monoklonální protilátku proti HER2, která brání dimerizaci receptoru a potencuje tak účinek trastuzumabu. Dalším preparátem je trastuzumab emtansin (T-DM1). (79, 80)

Pertuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka, která se váže na jiný epitop než trastuzumab, na subdoménu II extracelulární oblasti HER2. V monoterapii měl pertuzumab jen nízkou protinádorovou účinnost. V kombinaci s trastuzumabem prokázal v preklinických studiích synergistický účinek. Cílené ovlivnění HER2+ nádorů pomocí dvou anti-HER2 monoklonálních protilátek se vzájemně se doplňujícími mechanismy účinku prokazuje mnohem silnější blokádu aktivity HER2. Aktivita duální blokády byla prokázána v klinických studiích u metastatických HER2+ karcinomů prsu i u časných forem karcinomu prsu. (79)

T-DM1 je konjugát trastuzumabu a cytotoxické molekuly DM1, derivátu maytansinu, který je izolovaný z *Maytenus errata*. DM1 a maytansin jsou vysoce účinné cytotoxické léky, které inhibují polymerizaci mikrotubulů, brání formaci dělicího vřeténka, zastavují buněčné dělení a vedou ke smrti nádorové buňky. Navázání DM1 na trastuzumab vede k selektivnímu nasměrování látky k HER2 receptorům na povrchu nádorových buněk, kde je po endocytóze uvolňována až uvnitř těchto buněk. Molekuly DM1 jsou navázány na trastuzumab prostřednictvím sukcinimidyl-trans-4-[maleimidylmethyl]cyklohexan-1-

karboxylátu, který se kovalentně váže na lyzin v molekule trastuzumabu. V průměru je na jednu molekulu protilátky navázáno 3,5 (rozmezí 0 – 8) molekul DM1. T-DM1 se váže na HER2 s podobnou afinitou jako trastuzumab. Po vazbě dochází k internalizaci komplexu HER2-T-DM-1 a následně k jeho degradaci v lysozomech nádorové buňky. Buněčné enzymy uvolní DM1 přímo do nitra buňky, čímž je dosaženo vysoké koncentrace látky v buňce. Výsledkem je maximálně zacílená léčba s minimální toxicitou. (80, 81)

1.9.3.3.1 Cílená léčba metastatického karcinomu prsu

V první linii léčby HER2+ karcinomu prsu je na základě dat klinické studie III. fáze CLEOPATRA indikováno podání trojkombinace pertuzumab, trastuzumab, docetaxel. Přidání pertuzumabu k trastuzumabu a docetaxelu v první linii léčby HER2+ metastatického karcinomu vedlo ve srovnání s léčbou bez pertuzumabu k signifikantnímu prodloužení přežití bez progresu (PFS, progression free survival) o 6,1 měsíce (HR, 0,62; 95 % CI; 0,51 – 0,75; $p < 0,001$) a prodloužení OS o 15,7 měsíce (HR, 0,68; 95 % IS 0,56 – 0,84, $p = 0,0002$). Medián OS nemocných v rameni s pertuzumabem dosáhl 56,5 měsíce. Toxicita byla v obou ramenech obdobná, s výjimkou vyššího výskytu průjmu, vyrážky, mukositivity, suché kůže a neutropenie u nemocných léčených trojkombinací. Kardiální toxicita se přidáním pertuzumabu nezvýšila. (82)

Ve druhé linii je indikována léčba trastuzumab-emtansin. Účinnost T-DM1 byla ověřena v klinické studii III. fáze EMILIA, ve srovnání s kombinovanou léčbou lapatinibem s kapecitabinem. Do studie byly zařazeny nemocné, které progredovaly během léčby nebo po léčbě s taxanem a trastuzumabem případně i pertuzumabem pro pokročilé onemocnění, nebo během šesti měsíců po ukončení adjuvantní léčby časného onemocnění. Primárním cílem studie bylo PFS, OS a bezpečnost léčby. Podání T-DM vedlo ve srovnání s léčbou lapatinibem v kombinaci s kapecitabinem k signifikantnímu prodloužení PFS (medián 9,6 měsíce vs. 6,4 měsíce, HR 0,65, $p < 0,0001$) a OS (medián 25,1 vs. 20,9 měsíce, HR 0,68, $p < 0,001$). Retrospektivní analýza studie prokázala statisticky signifikantní prodloužení OS u nemocných s asymptomatickými, již dříve léčenými a stabilizovanými metastázami mozku (medián 26,8 vs. 12,9 měsíce, HR 0,38, $p = 0,008$). Výhodou T-DM1 je příznivý profil toxicity. (81) Také ve třetí linii

by měla být nemocným nabídnuta cílená anti-HER2 terapie, nejlépe v rámci klinické studie. (6)

1.9.3.3.2 Adjuvantní cílená léčba

Nemocné s HER2+ karcinomem prsu mají prospěch z adjuvantní léčby trastuzumabem. V několika velkých publikovaných studiích III. fáze bylo randomizováno více než 10 000 nemocných, výsledky jednoznačně prokázaly přínos trastuzumabu. Jeho přidání ke standardní chemoterapii vedlo ke snížení rizika rekurence o 46 – 58 %. Adjuvantní terapie trastuzumabem snížila riziko relapsu ve všech skupinách definovaných na základě postižení lymfatických uzlin (N+), pozitivitu HR a rizika relapsu. Optimální doba podávání adjuvantní terapie trastuzumabem není dosud známá. Většina studií trvala 12 měsíců. Ve studii HERA se trastuzumab v jednom rameni podával po dobu 2 let, vyšší účinnost prokázána nebyla. (83-86)

V klinické studii FinHer trvala léčba trastuzumabem 9 týdnů, první dávka 4 mg/kg byla následována dalšími osmi dávkami 2 mg/kg v intervalech 1 týden. Přestože celková dávka byla nižší a trvání léčby kratší, přínos z léčby trastuzumabem byl stejný, redukce rizika progresu byla o 58 %. (87)

Duální blokáda v adjuvantní indikaci lapatinibem a trastuzumabem zlepšení léčebných výsledků nepřinesla, klinická studie ALTTO byla hodnocena jako negativní. (88) Adjuvantní léčba pertuzumabem a trastuzumabem podle dat klinické studie APHINITY redukovala riziko rekurence (HR 0,81; 95 % CI 0,66 – 1,00; p = 0,045), největší přínos z léčby měly nemocné s ER- karcinomem a nemocné s postižením axilárních uzlin. Nebyl pozorován rozdíl v incidenci kardiální toxicity mezi rameny. (89)

Potřeba opakovaného podávání vedla k modifikaci této monoklonální protilátky pro subkutánní podávání. Výsledky prospektivní randomizované studie III. fáze prokázaly, že subkutánní trastuzumab je srovnatelný s intravenózním podáním jak ve smyslu účinnosti, tak i ve farmakokinetických parametrech. Další prospektivní randomizovaná studie ukázala, že převážná většina nemocných preferuje subkutánní podání trastuzumabu. Na základě klinických studií fáze I/II byla stanovena fixní dávka 600 mg 1krát za 3 týdny, bez nutnosti nasycovací dávky nebo úpravy dávkování podle hmotnosti nemocné. (90-94)

Klinická studie HannaH posuzovala subkutánní trastuzumab v neoadjuvantní indikaci, která umožňuje relativně rychlé zhodnocení léčby pomocí ukazatele pšCR, jenž koreluje s dlouhodobou účinností léčby. (92) Výhody subkutánního podávání se uplatní zejména u nemocných, kterým je podáván samotný trastuzumab, tedy v udržovací fázi adjuvantní léčby nebo léčby metastatického onemocnění.

1.9.3.4 Imunoterapie

V léčbě karcinomu prsu existují předpoklady pro využití imunoterapie. Již v minulosti byly snahy využít tuto léčebnou metodu (BCG vakcína), ale až nové poznatky o fungování imunitního systému vedly k rozvoji moderní protinádorové imunoterapie. V širším slova smyslu do této kategorie mohou patřit některá cytostatika, monoklonální protilátky a radioterapie. Nově jsou v současnosti k dispozici protinádorové vakcíny a inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce, tzv. immune checkpoints. (95, 96) Jejich účinnost a bezpečnost v léčbě karcinomu prsu je nyní předmětem klinických studií.

2. Problematika neoadjuvantní léčby a východiska disertační práce

2.1 Úvod do problematiky neoadjuvantní léčby

Neoadjuvantní léčba (NAT) je léčba předcházející operačnímu výkonu a je indikována v léčbě lokálně pokročilého a inflamatorního karcinomu prsu. Nemocné s lokálně pokročilým karcinomem prsu mají vysoké riziko rekurence, jejich medián OS je významně nižší než u nemocných s diagnózou lokálně nepokročilého karcinomu. Význam NAT je velký, její podání má vliv na možnosti následného chirurgického výkonu a na prognózu nemocných.

NAT je indikovaná také v některých případech u nemocných s operabilním karcinomem prsu. Data z klinických studií a metaanalýz prokázala stejné léčebné výsledky adjuvantní léčby a NAT ve smyslu OS. NAT vede ke zvýšení počtu BCS a dovoluje průběžné hodnocení léčby. (97, 98)

Cíle a výhody NAT:

- Dosažení operability, dowstaging
- Dosažení možnosti provedení BCS
- Dosažení regrese uzlinového postižení a vynechání axilární disekce
- Eliminace mikrometastatického onemocnění
- Snížení rizika rekurence
- Dosažení patologické kompletní odpovědi
- Možnost posouzení chemosenzitivity in vivo, event. změna chemoterapie
- Lepší distribuce léků do nádorové tkáně při intaktním cévním zásobení (6, 98)

Patologická kompletní odpověď (pCR) je definována jako úplné vymizení invazivních a in situ složek tumoru v prsu a axile po podání NAT. Dosažení pCR je významným

prognostickým faktorem. Metaanalýza z roku 2014 provedená na souboru téměř 12 tisíc nemocných prokázala, že dosažení pCR je spojeno s nižší četností relapsů, delším PFS i OS. Největší dopad na prognózu má dosažení pCR u nemocných s triple negativním karcinomem prsu (TNBC). Nemocné s TNBC, které dosáhnou pCR, mají prognózu jako nemocné s lumenálními typy karcinomu prsu. Nemocné s TNBC, které mají po NAT reziduální onemocnění, mají prognózu výrazně horší. Pravděpodobnost dosažení pCR je spojena s fenotypem karcinomu prsu. Nejpravděpodobnější je dosažení pCR u nemocných s TNBC a HER2+ karcinomem prsu, kdy četnost dosahuje 40 – 60 %. Méně často je dosaženo pCR u lumenálních, HR+ karcinomů prsu. (99, 100)

NAT má svá rizika, která je nutno před indikací zvažovat.

Rizika NAT:

- Progrese tumoru při léčbě (5 %) a oddálení nebo znemožnění chirurgického zákroku
- Teoretická možnost indukce rezistence
- Ztráta prognostické informace u nemocných, které nepodstoupily vyšetření SLNB (6)

Pro rozhodnutí o indikaci je zásadní znalost fenotypu nádoru, především stanovení přítomnosti HR a exprese HER2 a znalost postižení axilárních uzlin. Problematiku je nutné podrobně diskutovat s nemocnou. Před zahájením NAT se označí místo tumoru radiokontrastním klipem. V případě histologicky ověřeném postižení uzlin je vhodné zavést klip i k těmto uzlinám pro závěrečné zhodnocení rozsahu onemocnění po NAT. Chirurgická exstirpace sentinelové uzliny před zahájením NAT se nedoporučuje, je považována za nadbytečnou. (101)

Neoadjuvantní chemoterapie (NACT) je spojená s vysokým procentem klinických odpovědí a vyšší šancí dosažení operability iniciálně inoperabilního onemocnění nebo BCS. Ve srovnání s adjuvantní chemoterapií NACT nezlepšuje DFS ani OS. (99) Výsledky dokládá rozsáhlá metaanalýza z roku 2007, zahrnující data 5500 nemocných zařazených do klinických studií s NACT v letech 1991 – 2001. Ve srovnání s

adjuvantní chemoterapií NACT snižuje počet RMME (HR 0,71, 95 % CI 0,67 – 0,75), DFS a OS je srovnatelné [(HR 0,97, 95 % CI 0,89 – 1,07) a (HR 0,98, 95 % CI 0,87 – 1,09)]. Riziko lokoregionální rekurence je u NACT lehce vyšší (HR 1,21, 95 % CI 1,02 – 1,43), což je s největší pravděpodobností důsledek většího počtu BCS, vliv na OS a DFS nebyl prokázán. (102)

Doporučená délka NAT je 4 – 6 měsíců. V současnosti není univerzálně doporučený režim pro NAT karcinomu prsu. (103) Obecně jsou režimy pro adjuvantní a neoadjuvantní léčbu identické. Klinické studie pro adjuvantní léčbu byly prováděny s větším počtem nemocných, z jejich výsledků vychází doporučení pro NAT. (104, 105) Využívají se standardní režimy založené na antracyklinech a taxanech, pouze u nemocných s kontraindikací antracyklinů se výjimečně používají režimy bez antracyklinů. (105)

Populace nádorových buněk většiny tumorů jsou heterogenní. Jako optimální strategie se jeví sekvenční podání cytostatik, kdy se nejprve eradikují klony rychle se dělících buněk senzitivních na první kombinaci cytostatik AC (doxorubicin, cyklofosfamid) a následně se podá paclitaxel s nezkříženou rezistencí, který eliminuje nádorové buňky, jež se dělí pomaleji. (103-105)

Nemocné s HR+ onemocněním, především postmenopauzální ženy, s nádory s nízkou proliferační aktivitou a vysokou expresí hormonálních receptorů nebo nemocné, které nemohou podstoupit chemoterapii, mohou profitovat z neoadjuvantní hormonální léčby. U nemocných s HER2+ karcinomem prsu je součástí NAT chemoterapie a anti-HER2 léčba. Podání trastuzumabu je u těchto nemocných v současnosti standardní součástí NAT. (103-105)

TNBC patří ve srovnání s HR+ karcinomem prsu k chemosenzitivním onemocněním. U nemocných s TNBC, a především s mutací BRCA1/2, je typická citlivost k platinovým derivátům. Reparační geny BRCA1 a BRCA2 kódují proteiny zodpovědné za reparaci DNA cestou homologní rekombinace. Mutace v genech BRCA způsobuje poškození procesu homologní rekombinace, důsledkem je neschopnost buňky opravit poškozené DNA a následná apoptóza. Z toho důvodu lze u nemocných s mutací BRCA očekávat prospěch alkylačních látek, které způsobují zlomy v řetězci DNA. Přidání cisplatin

nebo karboplatiny v NAT TNBC zvýšilo pravděpodobnost dosažení pCR. (106) Naopak přidání kapecitabinu ve studii GeparQuattro procento dosažených pCR nezvýšilo. (107) Negativní byla i studie NSABP-40 s přidáním gemcitabinu nebo kapecitabinu k docetaxelu. (108)

Pro NAT lze použít tzv. dávkově intenzivní režim (dose-dense, DD), kdy je interval podávání antracyklinů zkrácen za podpory růstových faktorů bílé řady (G-CSF) ze tří týdnů na dva. Goldie-Coldmanova hypotéza, která předpokládala, že podáním vyšších dávek cytostatik se zvýší pravděpodobnost eradikace rezistentních nádorových klonů, se v praxi nepotvrdila. (65) V adjuvantní studii CALGB 9344 byly podávány v rámci AC tři různé dávky doxorubicinu – 60 mg/m², 75 mg/m² a 90 mg/m². Dávky vyšší než 60 mg/m² byly spojeny s vyšší toxicitou, k delšímu přežívání nemocných nevedly. (104)

DD režimy vychází z matematického modelu na základě Gompertzovy křivky, podle kterého zkrácení intervalu mezi jednotlivými cykly snižuje šanci nádorových buněk na obnovu a zvyšuje protinádorový efekt léčby. Tento model předpokládá, že malé tumory mají vyšší podíl dělících se buněk než velké tumory, a jsou tak citlivější k cytostatické léčbě. Zmenšení tumoru po podání chemoterapie vede ke zrychlení množení nádorových buněk, které přežily, a teoreticky k vyšší účinnosti chemoterapie. Dá se předpokládat, že podání chemoterapie ve dvoutýdenním intervalu sníží replikační potenciál tumoru, a tím i rychlost jeho dorůstání. (65)

Zavedení DD režimu, doxorubicin a cyklofosfamid se sekvenčním podáním paclitaxelu v týdenním režimu, proběhlo na základě několika klinických studií v adjuvantní i neoadjuvantní indikaci. (109, 110) V některých prospektivních studiích byl DD režim spojen s vyšší pCR, jiné vliv na pCR neprokázaly. (111-113) V roce 2011 byla publikována analýza sedmi neoadjuvantních studií s DD režimem u více než 3000 nemocných. Poměr dosažených pCR rostl s kumulativní dávkou antracyklinů a taxanů v případě kombinace s kapecitabinem nebo trastuzumabem a s celkovým počtem cyklů léčby. (114) Vyšší počet dosažených pCR byl napříč všemi studiemi pozorován u nemocných s HR- onemocněním. Největší benefit ve smyslu dosažení pCR z DD režimu byl prokázán u nemocných s TNBC. Vyšší počet pCR byl spojen s lepším OS. (115, 116)

Zařazení antiangiogenní léčby do NAT zkoumala řada klinických studií. Přidání bevacizumabu vedlo ke zvýšení procenta dosažení pCR, ale nevedlo ke snížení rizika rekurence. Současně došlo ke zvýšení rizika nežádoucích účinků 3. a 4. stupně – febrilní neutropenie, hypertenze a mukositivity. U nemocných byly zaznamenány i četnější chirurgické komplikace, horší hojení ran, krvácení a tromboembolické příhody. (117-120)

V rámci klinických studií se zkouší řada dalších léčebných možností, například použití PARP inhibitorů, imunoterapie a neobvyklých chemoterapeutických režimů. (121-123)

V průběhu NAT jsou nemocné pravidelně sledovány klinicky a sonograficky k posouzení odpovědi na léčbu. Klinické vyšetření se provádí před každým cyklem. Sonografická kontrola pevně stanovená pravidla nemá, je indikovaná vždy při klinické progresi a k potvrzení klinické odpovědi po několika léčebných cyklech, většinou před indikací k chirurgickému výkonu. Standardně není důvod provádět rebiopsii v průběhu NAT nebo po jejím dokončení. (124) Řada studií potvrdila dobrou korelaci mezi klinickým vyšetřením, US, MMG a MRI zobrazením a konečným histologickým vyšetřením definitivního preparátu. (125)

U nemocných, které špatně odpovídají na NAT (méně než 5 %) a jejichž nádor je operabilní, je nutné okamžitě ukončit NAT a provést chirurgický výkon. Nemocné, které progredují a mají inoperabilní nádor, jsou vhodné k zahájení druhé linie léčby. (103)

2.2 Chirurgický výkon po neoadjuvantní léčbě

Po ukončení NAT podstupuje nemocná co nejdříve po odeznění možných nežádoucích účinků chemoterapie chirurgický výkon, nejpozději do šesti týdnů. (126) Chirurgický výkon po dokončení NAT je stejný jako v případě primární indikace chirurgické léčby. Tumor je resekován s ohledem na jeho stávající velikost po NAT, nikoliv podle původní velikosti před léčbou. (127)

Chirurgické řešení axilárních uzlin vychází ze vstupního hodnocení uzlin. Nemocné, které měly vstupně axilární uzliny negativní, jsou indikovány k SLNB. Tento přístup je opřen o výsledky metaanalýzy 72 prospektivních randomizovaných studií s 7400

zařazenými nemocnými s lokálně pokročilým karcinomem prsu, které podstoupily SLNB po NAT. Z nich 89,6 % mělo pozitivní SLNB a jen 14,2 % mělo SLNB falešně negativní. (128)

Exenterace axilárních uzlin je indikována u nemocných se vstupně pozitivními uzlinami (N+), u nemocných s pozitivní SLNB a rovněž u nemocných, u kterých se sentinelová uzlina nezobrazila. Pokud jsou uzliny po NACT negativní (ypN0), není třeba exenteraci provádět. Je vhodné ale mít minimálně dvě sentinelové uzliny a eventuálně indikovat radioterapii axily na základě původního postižení. Možnost exenterace a radioterapie je nutné individuálně prodiskutovat s nemocnou. (129, 130)

Jedním z primárních cílů NAT je možnost absolvování BCS v případě, že to dovolí rozsah tumoru, u ostatních je indikována radikální mastektomie. V rámci histologického vyšetření není vyšetření HR a HER2 nutné opakovat, pokud bylo provedeno v rámci diagnostické biopsie. Vzácně jsou popisovány změny v expresi HR i HER2, není ale zřejmé, zda je to způsobeno změnou nádorové populace nebo pod vlivem NAT. Je doporučeno vycházet z biopsie před zahájením NAT. (131)

2.3 Radioterapie po neoadjuvantní léčbě

Pooperační radioterapie po NAT nemá žádná specifika. U nemocných s více než jednou pozitivní uzlinou je vhodné zvážit radioterapii axily. Na základě studie Amaros je možné u nemocných s minimálním axilárním postižením (N1mic a N1a) nahradit exenteraci axily radioterapií, která je spojena s menší morbiditou. (132)

2.4 Neoadjuvantní léčba triple negativního karcinomu prsu

TNBC tvoří 11 – 18 % všech invazivních karcinomů prsu. Jedná se o agresivní typ onemocnění, častější u mladších žen, se špatnou prognózou. Retrospektivní studie prokázaly u TNBC vyšší výskyt lokálních recidiv, mozkových a viscerálních metastáz. Často se projevuje jako tzv. intervalový karcinom prsu, tedy karcinom, který se objeví v období mezi screeningovými MG. (133) TNBC je charakterizován značnou genetickou heterogenitou. U nemocných je také častěji zjištěna mutace genu BRCA. Až 70 % nemocných se zárodečnou mutací genu BRCA má v případě karcinomu prsu triple negativní fenotyp. Mutace BRCA1/2 je prokázána u asi 10 % nemocných s TNBC. (17)

Chemoterapie je v léčbě TNBC jedinou možnou volbou. Pro NACT TNBC lze zvolit režim obsahující antracykliny a taxany nebo kombinaci s platinovými deriváty. Klinická studie E1199 s mediánem sledování 12 let hodnotila týdenní a třítýdenní podání taxanů (docetaxel nebo paklitaxel) v adjuvantní léčbě karcinomu prsu po čtyřech cyklech AC. Týdenní podání paklitaxelu u nemocných s TNBC mělo nejlepší léčebné výsledky v parametru DFS (HR 0,69; p = 0,01) a OS (HR 0,60; p = 0,019). (134, 135)

Jak již bylo uvedeno výše, výsledky klinických studií prokázaly benefit přidání platinových derivátů u TNBC. Klinická studie II. fáze GeparSixto hodnotila přidání karboplatiny ke standardním režimům obsahujícím antracykliny a taxany. Její nasazení zvýšilo četnost dosažených pCR u nemocných s TNBC (53,2 % vs. 36,9 %; p = 0,005). Vyšší procento dosažených pCR korelovalo s prodloužením EFS o 10 %. Prediktivním faktorem vyšší účinnosti karboplatiny byly mutace BRCA 1/2 a pozitivní rodinná anamnéza. (106)

V klinické studii CALGB40603 bylo nemocným podáno 12 cyklů paclitaxelu v týdenním režimu v monoterapii nebo v kombinaci s karboplatinou, pak následovaly 4 cykly AC DD. Přidání karboplatiny zvýšilo četnost pCR (60 % vs. 44 %; p = 0,0018), EFS prodloužen nebyl. (119) V obou studiích nedošlo ke zvýšení počtu BCS, došlo k navýšení toxicity. (106, 119)

2.5 Neoadjuvantní léčba HER2+ karcinomu prsu

Monoklonální protilátky proti receptoru HER2 jsou standardní součástí NAT nemocných s HER+ karcinomem prsu. Krátce po jejich zavedení do adjuvantní léčby se staly předmětem také řady neoadjuvantních studií. Cílená anti-HER2 léčba HER2+ karcinomu prsu je spojena s vysokou pravděpodobností dosažení pCR a má zásadní vliv na prognózu těchto nemocných. (99)

Prognostický význam pCR u HER2+ nemocných potvrdila metaanalýza z roku 2012. Nemocné s HER2+ karcinomem prsu, které po NACT s trastuzumabem dosáhly pCR, vykazovaly ve srovnání s těmi, u kterých nebylo pCR dosaženo, delší EFS (HR 0,58). Nemocné léčené chemoterapií s trastuzumabem měly vyšší EFS (HR- HR 0,08, HR+ HR 0,56) než nemocné, kterým trastuzumab podáván nebyl (HR- HR 0,29, HR+ HR 0,57). (99)

Význam dosažení pCR dokládá i studie TECHNO. Nemocné, které dosáhly pCR (39 %), vykazovaly výrazně vyšší DFS (HR 2,5; 95 % CI: 1,2 – 51) i OS (HR 4,9; 95 % CI: 1,4 – 17,4). (136)

Další pozitivní výsledky přinesla analýza dvou randomizovaných klinických studií publikovaná v roce 2011. Přidání trastuzumabu k chemoterapii zvýšilo procento dosažených pCR (43 % vs. 20 %; pCR [RR] 2,07; 95 % CI: 1,41 – 3,03), snížilo riziko relapsů (26 % vs. 39 %; RR 0,67; 95 % CI: 0,48 – 0,94). Byl pozorován i trend ke snížení úmrtnosti (13 % vs. 20 %; RR 0,67; 95 % CI: 0,39 – 1,15). Tato data byla podkladem k jednoznačné indikaci trastuzumabu v NAT nemocných s HER+ karcinomem prsu. (137)

V roce 2008 byly publikovány výsledky klinické studie III. fáze NOAH. Studie se účastnilo 235 nemocných s HER+ karcinomem prsu, které byly randomizovány do ramene se samotnou chemoterapií nebo do ramene s chemoterapií v kombinaci s trastuzumabem. Chemoterapeutický režim byl pro všechny nemocné stejný, 3 cykly doxorubicin + paklitaxel, 4 cykly paklitaxel a 3 cykly cyklofosfamid + methotrexát + 5-fluorouracil. Po chirurgickém výkonu následovala adjuvantní radioterapie. Nemocné léčené v rameni s trastuzumabem pokračovaly s adjuvantním podáváním do celkové doby 52 týdnů. (138)

U nemocných v rameni s trastuzumabem bylo procento dosažených pCR téměř dvojnásobné (43 % vs. 22 %, $p = 0,0007$), ještě vyššího rozdílu bylo dosaženo ve skupině nemocných s inflamatorním karcinomem prsu (55 % vs. 19 %). Třiletá hodnota PFS byla v rameni s trastuzumabem 71 % vs. 56 % v rameni bez trastuzumabu (HR 0,59; $p = 0,013$). Po 54 měsících sledování byl patrný statisticky nesignifikantní trend k prodloužení OS (74 % vs. 63 %; HR, 0,66; 95 % CI, 0,43 – 1,01; $p = 0,055$). Incidence symptomatického srdečního selhání byla nízká (1,7 %; $n = 2$). (138)

Příznivé výsledky přinesla další klinická studie GeparQuattro, která hodnotila podávání kapecitabinu v neoadjuvantní indikaci (4 cykly epirubicin + cyklofosfamid, 4 cykly docetaxel +/- kapecitabin). Nemocným s HER2+ karcinomem prsu byl k chemoterapii přidán trastuzumab, celkově 41,4 % z nich dosáhlo pCR. Nemocné s HER2- karcinomem prsu léčené samotnou chemoterapií dosáhly pCR v 17,8 % případů.

Zajímavé bylo, že HER2+ nemocné, které nereagovaly na úvodní dva cykly léčby, dosáhly při další léčbě trastuzumabem překvapivě vysokého procenta pCR ve srovnání s HER2- nemocnými (16,6 % vs. 3,3 %). Procento dosažených BCS bylo v obou ramenech stejné (63,1 % vs. 64,7 %). (107)

Také nízkomolekulární inhibitor EGFR (epidermal growth factor receptor) lapatinib prošel klinickým hodnocením v neoadjuvantní léčbě HER+ karcinomu prsu. Klinická studie NeoALLTO prokázala signifikantně vyšší procento dosažených pCR v rameni, kde byly nemocné léčeny chemoterapií s oběma preparáty cílené léčby ve srovnání s ramenem, kde byly nemocné léčeny pouze trastuzumabem (51,3 % vs. 29,5 %, $p = 0,0001$). Významný rozdíl v monoterapii trastuzumabem nebo lapatinibem zaznamenán nebyl (29,5 % vs. 24,7 %, $p = 0,34$). Publikovány byly výsledky OS bez komplikací po třech letech sledování (trastuzumab, 76 %; lapatinib, 78 %; kombinace, 84 %; $p = 0,33$) a OS (90 %, 93 %, 95 %). Dosažení většího počtu pCR nevedlo ke zvýšení počtu provedených BCS. (139)

Studie NSABP B-4 zvýšené procento pCR kombinace lapatinibu a trastuzumabu s chemoterapií neprokázala. Nemocné, které dosáhly pCR, měly lepší tříleté EFS (HR, 0,38; $p = 0,0003$) a OS (HR, 0,35; $p = 0,005$), s výjimkou těch, které měly HR+ onemocnění. (140)

Další posun v neoadjuvantní léčbě HER2+ karcinomu prsu přinesla kombinace pertuzumabu s trastuzumabem. V klinické studii II. fáze TRYPHAENA bylo 223 nemocných randomizováno do dvou léčebných ramen. V prvním rameni byla podávána kombinace trastuzumab a pertuzumab s chemoterapií FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid) a následně s docetaxelem (FEC-HP a D-HP). V druhém rameni byly nemocné léčeny samotnou chemoterapií FEC, následovala léčba trastuzumabem a pertuzumabem s docetaxelem nebo docetaxelem a carboplatinou (D-HP, TC-HP). Po operaci následovala standardní roční léčba trastuzumabem. Procento dosažených pCR bylo ve všech ramenech přibližně stejné (62 %, 57 % a 66 %), vyšší procento bylo u nemocných s HR- onemocněním (65 – 84 %). U nemocných s HR+ onemocněním bylo procento pCR také relativně vysoké (46 – 50 %). Primárním cílem studie bylo zhodnotit kardiotoxicitu kombinované anti-HER2 léčby, která byla velmi nízká ($\leq 5\%$). (141)

Také v primární analýze studie NeoSphere bylo přidání pertuzumabu k trastuzumabu s docetaxelem doprovázeno zvýšeným počtem pCR (45,8 % vs. 29 %, $p = 0,014$). Konsistentně s výsledky ostatních studií bylo pCR vždy vyšší u nemocných s HR-karcinomem prsu. Podle analýzy pětiletého přežití korelovalo pCR s PFS. (142) Na základě signifikantního zvýšení míry dosažení pCR v obou studiích udělila Evropská komise doporučení duální anti-HER2 léčby v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvantní indikaci.

Klinickým hodnocením v neoadjuvantní indikaci prochází také T-DM1. V rámci rozsáhlé klinické studie ADAPT byly nemocné s HER2+ HR+ karcinomem prsu randomizovány do tří ramen – T-DM1, T-DM1 s hormonální léčbou, trastuzumab s hormonální léčbou. (143)

Další klinická studie KRISTINE hodnotila kombinaci T-DM1 s pertuzumabem oproti kombinaci trastuzumabu s pertuzumabem. Více pCR dosáhly nemocné ve srovnávacím rameni (44,4 % vs. 55,7 %, $p = 0,016$). (144)

Procento pCR významně zvýšil v klinických studiích neratinib (56 % vs. 33 %). I-SPY 2 je osmiramenná klinická studie II. fáze, která hodnotí několik anti-HER2 přípravků v kombinaci s chemoterapií, primárním cílem je pCR. (145)

V rámci NAT HER2+ karcinomu prsu je doporučen duální anti-HER2 terapie v kombinaci s chemoterapií. Pertuzumab má podobné spektrum nežádoucích účinků jako trastuzumab, nejzávažnější je kardiální toxicita. Přidání pertuzumabu k trastuzumabu riziko kardiotoxicity nezvyšuje. Pertuzumab je možné nepodat nemocným s HER2+ ve stadiu I, polymorbidním nemocným a kdykoliv je obava z vyšší toxicity. Pro nemocné s HR+ karcinomem prsu, které nejsou vhodné k chemoterapii, je možné kombinovat cílenou léčbu s hormonální léčbou. Po operaci by měla standardně následovat roční adjuvantní léčba s trastuzumabem. Přidání chemoterapie v adjuvantní léčbě nemá oporu v klinických studiích. (6)

2.6 Neoadjuvantní léčba HR+ karcinomu prsu

V rámci NAT HR+ nemocných s karcinomem prsu je preferována chemoterapie a cílená léčba. HT je indikována méně často, je vhodná například u polymorbidních žen

v případě kontraindikace chemoterapie nebo u nemocných HER2- s vysokou expresí HR. (4, 6)

Hlavním cílem neoadjuvantní HT je dosažení operability nebo možnosti provedení BSC, dosažení pCR je spíše výjimečné. Doporučená délka NAT je 6 – 8 měsíců. Nová data prokazují lepší efektivitu při prodloužení hormonální neoadjuvance na 6 – 12 měsíců ve smyslu pCR (0 % vs. 5 %) a patologické parciální regrese (pPR, 57 % vs. 90 %). (146, 147)

Lék první volby je letrozol, jeho používání v neoadjuvantní indikaci je opřeno o nejsilnější klinická data. Letrozol je účinnější než tamoxifen (response rate, RR 55 % vs. 36 %, $p < 0,001$; četnost BCS 45 % vs. 35 %, $p < 0,022$). (148) Přímé srovnání NACT a HT prokázalo ekvivalentní výsledky. (149) HT pokračuje i po operaci. (150)

2.7 Východiska disertační práce

Z výše uvedeného textu je patrné, že NAT nemocných s karcinomem prsu je značně komplikovaná a široká problematika. V rámci volby optimálního řešení a sekvence léčebných modalit je nutné zvážit velké množství faktorů. Základem správně zvoleného postupu je komplexní precizní diagnostika, spolupráce týmu odborníků v rámci multioborového týmu a dobře edukovaná a spolupracující nemocná. Pouze za tohoto předpokladu lze očekávat nejlepší léčebné výsledky.

Snahou moderní onkologické léčby je snížení radikality léčby při současném zachování léčebných výsledků a bezpečnosti nemocných. Přesně toto je cílem NAT, která může nemocným nabídnout snížení rozsahu chirurgického, někdy až mutilujícího výkonu na prsu i na lymfatických uzlinách a snížení morbiditativní léčby. Díky lepší diagnostice a novým léčebným přístupům je NAT indikována v posledních letech častěji. Příchod anti-HER2 preparátů výrazně zlepšil prognózu nemocných s HER2+ karcinomem prsu. NACT zase dokázala zlepšit průběh triple-negativního onemocnění.

NAT je systémová onkologická léčba, která je podávána před operačním výkonem. Hlavním cílem NAT je dosažení operability, provedení BCS a zmenšení rozsahu výkonu na lymfatických uzlinách. Podávání NAT jednoznačně vede k navýšení počtu BCS a ke snížení počtu provedení exenterace axily.

Dalším cílem je dosažení pCR, které je zvláště u HER+ onemocnění a TNBC velmi důležité. pCR je definováno jako kompletní vymizení nádorových buněk v prsu a axile po podání NAT. Dosažení pCR je důležitým prognostickým faktorem. Nemocné, které dosáhnou pCR, mají signifikantně nižší četnost relapsů a delší PFS a OS. Největší dopad na prognózu má dosažení pCR právě u nemocných s HER+ karcinomem a TNBC. Nemocné, které dosáhnou pCR, mají podobnou prognózu jako nemocné s lumenálním typem karcinomu prsu. Naopak nemocné, které mají po neoadjuvantní léčbě nádorové reziduum, mají prognózu horší. Vztah mezi dosažením pCR a prognózou se opírá o data klinických studií. Nejpravděpodobnější dosažení pCR je právě u nemocných s HER+ karcinomy prsu a TNBC, četnost dosahuje 40 – 60 %.

Jsou další důvody, proč indikujeme NAT. V případě lokálně pokročilého onemocnění agresivního fenotypu (HER+, TNBC, vysoká proliferace) se dá očekávat časná diseminace onemocnění. Přítomnost třeba i minimálního mikrometastatického onemocnění nejsme schopni v současné době detekovat žádnou zobrazovací ani laboratorní metodou. NAT může toto mikrometastatické postižení eliminovat. Časná podání systémové léčby umožňuje také lepší distribuci farmaka intaktním cévním zásobením. Velkou výhodou je možnost posouzení chemosenzitivity in vivo. Klinické vyšetření změny velikosti nádoru umožňuje včas detekovat rezistenci nádoru ke zvolené léčbě a vést eventuálně ke změně režimu nebo se alespoň vyvarovat pokračování podávání neúčinné léčby. Špatná odpověď na léčbu první linie je známkou chemorezistence.

Na druhou stranu má podávání NAT také svá rizika. Asi 5 % nemocných s lokálně pokročilým onemocněním může během NAT progredovat, což může vést k oddálení nebo znemožnění chirurgického výkonu. NAT může teoreticky indukovat časnou rezistenci k léčbě a může vést ke ztrátě prognostické informace u nemocných, které nepodstoupily vyšetření SLNB.

V praxi výhody NAT převažují nad jejími nevýhodami. Indikace NAT je standardní u nemocných s lokálně pokročilými nádory (T3, T4, N2). Stále více se uplatňuje také u operabilních nádorů s nepříznivými biologickými charakteristikami (HER2+ nádory, nádory s nízkými nebo negativními ER a PR, vysoký grade, vysoká proliferační aktivita).

Jak již bylo uvedeno, NAT má své výhody a svá úskalí. Stala se standardním postupem široce používaným v léčbě karcinomu prsu. Nicméně prognostické a prediktivní faktory odpovědi na NAT chybí. Cílem této práce bylo identifikovat další klinické, patologické a laboratorní znaky spojené s pCR a možné využití jednotlivých ukazatelů v klinické praxi.

3. Prognostické a prediktivní faktory karcinomu prsu

Problematika stanovení prognózy karcinomu prsu je široká. V literatuře se uvádí více než 800 faktorů, které mohou mít prognostický vliv. College of American Pathologists (CAP) v roce 1999 rozdělila prognostické faktory karcinomu prsu do tří kategorií podle klinického významu: (151)

1. kategorie (prognostický význam prokázán, využíváno v klinické praxi)
 - a. TNM stadium (staging)
 - b. stupeň diferenciacce (grading)
 - c. histologický typ
 - d. počet mitóz
 - e. exprese HR
2. kategorie (prognostický význam prokázán, nutné ověření na velkých souborech)
 - a. exprese onkogenu HER2
 - b. p53
 - c. lymfangioinvaze
 - d. proliferační markery
3. kategorie (prognostický význam nepotvrzen)
 - a. bcl-2, cathepsin D, TNF α , EGFR (151)

V současné době je dělení stejné, jen některé faktory řadíme do jiné kategorie. Z pohledu klinické praxe je přijato rozdělení prognostických faktorů podle konsenzu St. Gallen z roku 2015 a doporučení NCCN (National Comprehensive Cancer Network): (152)

Faktory sdružené s nemocnou

1. věk
2. výkonnostní stav
3. komorbidity
4. faktory sdružené s onemocněním
5. TNM stadium (staging)
6. velikost primárního tumoru (T)
7. počet postižení lymfatických uzlin (N)
8. stupeň diferenciac (grading)
9. exprese onkogenu HER2
10. přítomnost lymfatické a vaskulární invaze
11. přítomnost TIL (tumor infiltrating lymphocytes)
12. histologický typ nádoru
13. molekulárně genetický profil (multigenové eseje – Oncotype DX, MammaPrint, PAM50, EndoPredict)

Prediktivní faktory v onkologii slouží k odhadu úspěšnosti léčby, volbě optimálního léčebného postupu a minimalizaci rizika vzniku nežádoucích účinků. Prediktivní faktory jsou klinické, patologické nebo laboratorní. Mohou se překrývat s prognostickými faktory.

3.1 Velikost tumoru

Velikost tumoru a postižení uzlin jsou dva nejvýznamnější prognostické faktory karcinomu prsu a úzce spolu souvisí. S velikostí tumoru roste riziko metastázování do regionálních uzlin a dalších orgánů. Pro nemocné bez postižení lymfatických uzlin je

velikost nádoru nejdůležitějším faktorem. (153) Největší vliv na prognózu mají tumory do 1 cm, desetileté přežití dosahuje 91 % oproti 83 % u tumoru o velikosti 1 – 2 cm. (154)

3.2 Postižení lymfatických uzlin

Postižení lymfatických uzlin je silný prognostický faktor karcinomu prsu. Nemocné bez jejich postižení (N0) mají lepší desetileté přežití než nemocné s pozitivními uzlinami (N1) (75 % vs. 25 – 30 %). S narůstajícím počtem se zhoršuje prognóza a zvyšuje riziko lokální recidivy. Nemocné s jednou postiženou uzlinou mají přežití podobné jako ty bez postižení. Pětileté přežití nemocných s postižením čtyř a více uzlin (> N2a) je kolem 62 %. (154)

Velikost nádoru	Pětileté přežití	Desetileté přežití	Postižení lymfatických uzlin
T1 pod 1 cm	98,30 %	94,90 %	24,70 %
T1 nad 1 cm	92,30 %	73,90 %	34,10 %
T2:	-	43,70%	-
2,0 – 2,9 cm	90,60 %	-	42,10 %
3,0 – 3,9 cm	86,20 %	-	50,10 %
4,0 – 4,9 cm	84,60 %	-	56,50 %
T3:	82,20 %	20 %	64,50 %

Tabulka 5: Pravděpodobnost přežití podle velikosti nádoru (T) a postižení lymfatických uzlin (N)

Převzato z *Prognostic and Predictive Factors in Breast Cancer*. London: Taylor & Francis, 2008, s. 92 - 95

Počet postižených uzlin	Lokální recidiva (%)
0	11
1 - 2	21
3 - 4	36
5 - 6	49
7 - 8	47
9 - 10	47
11 - 12	40
13 - 15	52
16 - 20	39
Více než 21	59

Tabulka 6: Riziko lokální recidivy (%) po RAME podle počtu postižených uzlin

Převzato z *Prognostic and Predictive Factors in Breast Cancer*. London: Taylor & Francis, 2008, s. 92 - 95, ISBN 0415422256

3.3 Histologický typ (typing)

Tubulární invazivní karcinom, kribriformní invazivní karcinom, adenoidně cystický karcinom a mucinózní karcinom patří mezi histologické typy karcinomu prsu s dobrou prognózou. Prognóza medulárního karcinomu prsu je sporná. (24)

3.4 Stupeň diferenciacie (grading)

Stupeň diferenciacie buněk nádoru je nezávislým prognostickým faktorem. Desetileté přežití je vyšší u nemocných s G1 karcinomem prsu než u nemocných s G3 (85 – 90 % vs. 45 – 53 %). (154, 155)

3.5 Věk

Na základě konsenzu St. Gallen byl věk do 35 let zařazen mezi nezávislé rizikové a prognostické faktory karcinomu prsu. V tomto věku se jedná o biologicky agresivní nádory s vysokou mitotickou aktivitou a lymfangioinvazí. Často se jedná o nádory HR- s horší prognózou vyžadující agresivnější léčbu. (156)

3.6 Lymfangioinvaze

Invaze nádorových buněk do lymfatických a/nebo krevních cév je popisována u 22,8 % případů karcinomu prsu. (157) Přítomnost cévní invaze signifikantně zvyšuje riziko vzniku lokoregionální rekurence, je spojená s nižším PFS a OS. Koreluje s velikostí tumoru, postižením uzlin, histologickým typem a stupněm diferenciacie. (158)

3.7 Moderní prediktivní diagnostika

Prediktivní diagnostika v onkologii je jednou z nejrychleji se rozvíjejících oblastí diagnostiky vůbec. Prediktivní faktory jsou znaky v nádorových buňkách, které mohou mít různou povahu – abnormálně exprimovaný protein, chybějící protein, přestavba genu apod. Základní histopatologická diagnostika je v současné době nedostačující, je nutné využití další parametrů – morfologických, imunohistochemických, molekulárně genetických. (159)

Nedílnou součástí histopatologické diagnostiky je dnes vyšetření exprese některých prognostických a prediktivních faktorů, které rozhodují o biologickém chování tumoru a očekávané odpovědi na léčbu. Nalezení vhodných prediktorů a jejich následná implementace do klinické praxe je podstatou tzv. individualizované medicíny neboli

tzv. léčby šité na míru. (159)

3.7.1 Hormonální receptory

Prvním prediktivním faktorem u karcinomu prsu a v onkologii solidních nádorů vůbec bylo stanovení hormonálních receptorů (HR), které jsou prediktorem účinku HT. HR lze vyšetřit imunohistochemicky, pomocí ELISA nebo ligand saturační metodou. Zlatým standardem je jejich vyšetření imunohistochemicky z parafinového bločku. Výhodou tohoto vyšetření jsou nízké náklady, široká dostupnost, relativně snadné provedení a možnost mikroskopické korelace výsledků. Nevýhodou vyšetření je vysoká citlivost na zacházení s tkání před vlastním patologickým vyšetřením od odběru tkáně přes transport, fixaci ve formalínu až po zalití do parafínu. (159)

HR musí být vyšetřeny u každého primárního karcinomu prsu, někdy i z metastatických lézí v případě, že to může mít vliv na volbu léčby. Stav HR je také důležitým prognostickým faktorem. HR- nádory jsou klinicky agresivnější, nízce diferencované, s vysokou mitotickou aktivitou a mají horší prognózu než hormonálně pozitivní nádory. (160)

3.7.2 HER2

Receptor HER2 má zásadní úlohu pro signální přenos v nádorových buňkách. Stanovení exprese HER2 receptoru je dnes běžnou součástí vyšetření u karcinomu prsu. Gen pro HER2 receptor je lokalizován na chromozomu 17q21 a patří do rodiny tyrosinkinázových receptorů pro epidermální růstové faktory (HER, Erb, Human Epidermal Growth Factor). Rodina HER receptorů zahrnuje čtyři homologní receptory, HER-1 (EGFR, ERBB-1), HER-2/neu (ERBB-2), HER-3 (ERBB-3), HER-4 (ERBB-4) pro tyrosinkinázu. Po vazbě ligandu na extracelulární část receptoru dochází k ovlivnění transkripčních pochodů v buňce. Vazba ligandu na receptor způsobí jejich dimerizaci a tvorbu heterodimerů nebo homodimerů, fosforylaci obou jednotek a spuštění signální kaskády. Výsledkem je iniciace proliferčních a antiapoptopických dějů cestou PI3-K, Akt a STAT nebo cestou Ras/Raf MAPK. Spouštěcím podnětem může být také receptorová dimerizace bez navázání ligandu. (161)

Stanovení exprese HER2 je prováděno u všech nemocných s nově diagnostikovaným onemocněním. Provádí se v referenčních laboratořích pomocí imunohistochemie,

v případě nejistého závěru se doplňuje fluorescenční in situ hybridizace (FISH). (159)

Stanovení HER2 má prediktivní hodnotu. Pozitivita HER2 je spojená s rezistencí k hormonální terapii, spojení HER2 dráhy a ER snižuje expresi HER2 v buňkách karcinomu prsu. Zvýšená exprese HER2 zase indukuje na estrogenu nezávislý růst buněk a rezistenci na tamoxifen na in vitro a zvířecích modelech. Tyto výsledky odpovídají inverzní expresi PR a ER při zvýšené expresi HER2. Zvýšená exprese predikuje léčebnou odpověď na trastuzumab a další anti-HER2 preparáty. Pozitivita HER2 je spojována s horší prognózou. Zavedení nových preparátů schopných ovlivnit expresi HER2 prognózu nemocných výrazně změnilo. (160)

3.7.3 Markery proliferační aktivity

Použití markerů proliferační aktivity ke stanovení prognózy nemocných s karcinomem prsu není v klinické praxi doporučeno, nicméně vysoká proliferační aktivita nádoru je spojena s kratším přežitím a časem do progresu. Metaanalýza u více než 12 tisíc nemocných prokázala téměř dvojnásobně vyšší riziko relapsu u onemocnění s vysokou mitotickou aktivitou. (161)

Mezi markery proliferační aktivity patří mitotický index, Ki67, stanovení thymidinkinázy, topoisomerázy II α , cyklinu D, E, p21, p27. Mitotický index určuje poměr buněk v mitóze v procentech. Ki67 je jaderný protein, který je detekovatelný ve všech fázích buněčného cyklu, není přítomný v klidové fázi buňky (G0). Index Ki67 bývá rovněž vyjadřován v procentech. (161)

3.7.4 Protein 53, TP53

Protein 53 (P53) je kódován genem TP53, který je lokalizovaný na krátkém raménku 17. chromozomu (17p13.1). Jedná se tumorsupresorový gen, jehož úkolem je regulace buněčného cyklu a apoptózy. K jeho aktivaci dochází působením stresových faktorů. Mutace genu TP53 mají důležitou roli v kancerogenezi. V současnosti je známo více než 30 tisíc různých mutací tohoto genu, které jsou spojovány se vznikem nádorového onemocnění. Struktura genu TP53 se skládá ze čtyř hlavních funkčních domén, nejvíce mutací (80 – 90 %) vzniká na DNA vazebné doméně. Mutace vede k blokádě vazby p53 na DNA, k poruše regulace transkripce cílových genů a nádorové proliferaci buňky. (162)

Mutace TP53 byly popsány téměř u všech nádorových onemocnění, u karcinomu prsu je přítomna ve 20 – 35 % případů. Mutace TP53 je spojena s vyšší proliferací, chemorezistencí, radiorezistencí, a tedy s horší prognózou. Zárodečná mutace se projevuje jako Li-Fraumeniho syndrom. BRCA nádory jsou spojovány s častějším výskytem mutací TP53. Vysoké hladiny P53 jsou častější u HR- a HER2- karcinomů. Expres p53 v nádorové tkáni je spojena s vyšším rizikem lokální recidivy a s horší prognózou. (163)

3.7.5 Tumor infiltrující lymfocyty

Přítomnost tumor infiltrujících lymfocytů (TIL) je důležitý marker hodnocení protinádorové imunitní odpovědi u různých solidních nádorů. Má prognostický a prediktivní význam. Přítomnost TIL je spojena například s lepší prognózou u nemocných s ovariálním karcinomem, karcinomem endometria a karcinomem prsu. Celá řada studií prokázala, že vysoká přítomnost TIL před zahájením NAT je spojena s dosažením pCR a lepší prognózou karcinomu prsu vůbec. (164)

Například analýza tumorových vzorků v klinické studii GeparQuattro prokázala vysokou odpověď na NAT s trastuzumabem a chemoterapií u tumorů s vysokou infiltrací TIL. (165) Zvýšená přítomnost TIL u TNBC se ukázala jako prediktivní faktor dosažení pCR ve dvou studiích III. fáze ECOG2197 a ECOG 1199. (166) V současnosti je snahou vyvinout dostupnou metodiku, která by umožnila prediktivní využití tohoto markeru v běžné klinické praxi. (167)

Jiná analýza studie GeparQuattro se zabývala prognostickým významem cirkulujících nádorových buněk (CTC) v periferní krvi před zahájením a po dokončení NAT. Detekce CTC před NAT je nezávislým negativním prognostickým faktorem. V kombinaci s hodnocením pCR jeví potenciál ve využití v klinické praxi a volbě léčebné strategie. (168)

3.7.6 Multigenové eseje

Správně indikovaná adjuvantní chemoterapie snižuje riziko recidivy, naopak podání neindikované chemoterapie představuje pro nemocnou zbytečnou zátěž. Multigenové eseje (MGA) jako OncotypeDX, MammaPrint, Endopredict jsou specializované testy založené na vyšetření několika stanovených genů, které mají prognostický a prediktivní

význam. Jejich cílem je určit rizikové nemocné, které mají jednoznačný benefit z adjuvantní chemoterapie a napomáhají tak k výběru optimálního léčebného přístupu. (6)

OncotypeDX je analýza, která stanovuje expresi 21 genů. Z toho je 16 genů asociovaných s nádorem, 5 genů je referenčních. Výsledkem analýzy je tzv. recurrence score (RS, riziko recidivy). Nízké RS (0 – 17) je spojeno s dobrou prognózou, vysoké RS (> 30) značí riziko návratu choroby. OncotypeDX je vhodný pro výběr nemocných s HR+ karcinomem, které budou profitovat z adjuvantní chemoterapie. (169) Přínos adjuvantní chemoterapie u nemocných s vysokým RS byl jednoznačně potvrzen v klinických studiích NSABP B-20 a SWOG 8814. (170, 171)

MammaPrint stanovuje expresi 70 genů, které se podílejí na regulaci nádorového růstu. Tato analýza byla navržena pomocí validačních studií. Cílem je odlišit nemocné s rizikem vzniku metastáz během pěti let od diagnózy. (172) V současnosti probíhají velké multicentrické prospektivní klinické studie k ověření validity MGA (TailorX, MINDACT). (173, 174) Jsou zkoumány také možnosti predikce odpovědi na NAT (MINT, NBRST).

3.7.7 Patologická kompletní odpověď (pCR)

Dosažení pCR je jedním z nejsilnějších prognostických faktorů. Toto tvrzení je podloženo silnými daty. pCR je spojena s nižší četností relapsů, delším PFS i OS. Nejvíce je prognóza ovlivněna dosažením pCR u nemocných s TNBC, tyto nemocné pak mají prognózu jako nemocné s lumenálními typy karcinomu prsu. Nemocné s TNBC, které mají po NAT reziduální onemocnění, mají prognózu výrazně horší. Nejpravděpodobnější je dosažení pCR právě u nemocných s TNBC a HER2+ karcinomem prsu, četnost dosahuje 40 – 60 %. Méně často je dosaženo pCR u lumenálních, HR+ karcinomů prsu. (99, 100)

4. Cíle disertační práce

Cílem této práce bylo zhodnotit soubor nemocných s karcinomem prsu, u kterých byla indikována NAT. Nemocné byly léčeny na Onkologické klinice Lékařské fakulty univerzity Palackého a FNOL od roku 2006 do roku 2016.

Hlavním cílem disertační práce bylo zhodnotit potenciální prognostické a prediktivní faktory odpovědi na NAT, které by eventuálně bylo možné použít pro selekci nemocných, které budou jednoznačně z NAT profitovat, a identifikovat klinicko-patologické a laboratorní znaky spojené s pCR jako s nejsilnějším prognostickým faktorem (věk nemocné, stádium onemocnění, typ onemocnění, stupeň diferenciacie, exprese hormonálních receptorů, HER2 status, zvolený režim léčby a jeho řádné dokončení, hemoglobin, leukocyty, trombocyty, neutrofilů, lymfocyty, monocyty, poměr krevních buněk v periferní krvi).

Dalším cílem bylo zhodnotit dosažení pCR a jejího vlivu na PFS a OS a vyhodnotit současnou klinickou praxi na našem pracovišti.

5. Pilotní studie

Prezentujeme případ 44leté nemocné se synchronní duplicitou, u které byly prakticky ve stejné době diagnostikovány karcinom prsu a karcinom rekta. Jedná se o nemocnou, která již v pětatřiceti letech podstoupila parciální mastektomii vpravo pro HR+ HER2-karcinom prsu, následovala adjuvantní chemoterapie (celkem 6 cyklů chemoterapie v kombinaci doxorubicin, cyklofosfamid, 5-fluorouracil), radioterapie a HT. V rodině se pro nádorové onemocnění nikdo neléčil. Genetické vyšetření neprokázalo mutaci v genech BRCA1/2.

V lednu 2014 si nemocná nahmatala rezistenci v levém prsu. Biopsie potvrdila HR-HER2+ karcinom. V rámci vstupního vyšetření byly zjištěny anémie a výrazně zvýšená hodnota CEA 92,7 µg/L (referenční hodnoty 0 – 4,7 µg/L), která nutí myslet na triplicitní nádorové onemocnění v oblasti gastrointestinálního traktu. Kolonoskopie v únoru 2014 prokázala stenozující tumor rekta vzdálený 8 cm od svěrače, histologicky byl potvrzen adenokarcinom. PET/CT neprokázalo vzdálené metastázy.

Vzhledem k fenotypu a klinickému stadiu karcinomu prsu (T2N0M0) a stadiu karcinomu rekta (T3N0M0) byla indikována NAT u obou karcinomů, NACT pro karcinom prsu a neoadjuvantní chemoradioterapie pro karcinom rekta. Plánovanou léčbu bylo nutné upravit tak, aby byla účinná pro obě onemocnění a s ohledem na prakticky vyčerpanou dávku antracyklinů. Od 3. března 2014 nemocná zahájila léčbu čtyřmi týdenními cykly v kombinaci trastuzumab (4 mg/kg nasycovací dávka, poté 2 mg/kg), paclitaxel (90 mg/m²) a karboplatina (AUC 2). Od 1. dubna 2014 začala s neoadjuvantní radioterapií, 45 Gy ve 25 frakcích na oblast pánve s boostem na oblast tumoru do celkové dávky 50,4 Gy, současně jí byl i nadále podáván trastuzumab (2 mg/kg) v kombinaci s cisplatinou v týdenním režimu (20 mg/m²) a kontinuálním 5-fluorouracilem (200mg/m²/den). Po týdnu kombinované radiochemoterapie byla léčba komplikována průjmem gr. 2. Kontinuální podávání 5-fluorouracilu bylo přerušeno, nemocné byl dvakrát po sobě (8. dubna a 16. dubna) podán trastuzumab v monoterapii. Pro průjmy jí byl podáván loperamid. Poté pokračovala v chemoterapii až do 21. května, radioterapii dokončila o týden dříve. V týdenním podávání trastuzumabu pokračovala až do operace.

29. července 2014 nemocná podstoupila kvadrantektomii a SLNB. Histologicky byla potvrzena pCR. 6. srpna 2014 jí byla provedena nízká přední resekce rekta. Histologické vyšetření prokázalo výraznou regresi, rozsáhlou plošnou ulceraci hojící se do spodiny jizvící se granulační tkáň. Ve spodině ulcerace byly v malém rozsahu disperzně přítomny okrsky středně diferencovaného adenokarcinomu bez jednoznačné lymfangioinvaze. Histologicky bylo vyšetřeno deset uzlin, všechny byly negativní. Pooperační období proběhlo bez komplikací. Dále podstoupila adjuvantní radioterapii prsu (50 Gy/25 frakcí) a brachyterapii boostem na lůžko tumoru (12 Gy/1 frakce). V terapii s trastuzumabem pokračovala v subkutánní formě v dávce 600 mg každé 3 týdny do celkové doby podání 1 rok. Na poslední kontrole byla nemocná v září 2017, tři a půl roku od diagnózy, bez potíží a bez známek onemocnění.

Průběh léčby se odrazil v koncentraci biomarkerů, které byly u nemocné odebrány v rámci výzkumného projektu schváleného etickou komisí a se kterým nemocná podepsala informovaný souhlas. Citrulin se rapidně snížil z hladiny před léčbou 38 – 15 $\mu\text{mol/l}$ na nadir 12 $\mu\text{mol/l}$. (graf 1) Po dokončení chemoterapie během podávání týdenního trastuzumabu se koncentrace citrulinu zvýšila na hladinu před léčbou. Koncentrace neopterinu v moči projevovала kolísavý charakter. (graf 2) Koncentrace neopterinu v séru i CRP byly během podávání trastuzumabu s paclitaxelem a karboplatinou víceméně stabilní. Během chemoradioterapie se hladiny neopterinu v séru a CRP prudce zvýšily, vrchol koncentrace byl dosažen v květnu 2014 s poslední frakcí radioterapie. Během podávání trastuzumabu v týdenním režimu se koncentrace vrátily na hodnoty před zahájením léčby. (graf 3, 4) Sérová hladina kynureninu vzrostla, naopak hladina tryptofanu klesla. Poměr kynurenin/tryptofan se během léčby zvyšoval. V době, kdy hladina neopterinu, CRP a poměr kynurenin/tryptofan dosáhly vrcholu, citrulin a tryptofan nadiru, si nemocná stěžovala na křeče v břiše.

Sérová hladina reninolu během léčby kolísala, během chemoradioterapie a následné rekonvalescence poklesla. (graf 5) Koncentrace α -tokoferolu vykazovala pouze mírné kolísání, sérová hladina 25-hydroxy vitamínu D3 klesla během chemoradioterapie, po které se vrátila na normální hodnotu. (graf 6, 7) Hladiny hemoglobinu byly během léčby nízké s nutností podání transfúze před operací v červenci 2014. (graf 8) Hladiny feritinu a železa byly rovněž nízké během léčby konsistentně s anémií z nedostatku železa při

chronické ztrátě krve. Koncentrace transferinu se pohybovala v normálních mezích a koncentrace solubilního transferinového receptoru byla během léčby mírně zvýšená. Hladina CEA se po léčbě normalizovala ($< 4,7 \mu\text{g/L}$).

Lymfocyty během prvních týdnů léčby prudce klesly a zůstaly nízké kolem 400 buněk/ μL . (graf 9) Pokles absolutního počtu lymfocytů se projevil vzestupem poměru neutrofilů/lymfocyty (NLR) a poklesem poměru lymfocyty/monocyty (LMR). (graf 10, 11) Poměr trombocyty/lymfocyty (PLR) byl stabilní během léčby paclitaxelem a karboplatinou, poté prudce vzrostl. (graf 12) Systémový zánětlivý index (SII) měl podobnou tendenci jako poměr PLR. (graf 13)

Prezentovaný případ demonstruje úspěšné využití NAT cílené na dvě synchronní onemocnění, HER2+ karcinom prsu a karcinom rektu. Ačkoliv je výskyt dvou primárních malignit běžný, současný výskyt právě těchto dvou malignit je raritní, i když se jedná o dvě nejčastější nádorová onemocnění vůbec. Kazuistiky, jako je tato, zůstávají jediným zdrojem informací managementu léčby těchto nemocných. Příprava prospektivních studií pro tyto případy je prakticky nemožná.

Odlíšná biologická povaha karcinomu rektu a HER2+ karcinomu prsu vyžaduje využití odlišných léčebných režimů. Standardní neoadjuvantní režimy jsou pro obě malignity zcela rozdílné. Předchozí terapie s antracykliny zamezila jejich využití v léčbě karcinomu prsu vzhledem k riziku kardiotoxicity, které by se ještě zvýšilo vzhledem k nutné radioterapii. Případ ukazuje, jak dva zdánlivě odlišné režimy NAT mohou být úspěšně kombinovány. Po krátké úvodní léčbě kombinací trastuzumab, paclitaxel, karboplatina byla chemoterapie změněna na 5-fluorouracil s cisplatinou. Podávání trastuzumabu pokračovalo v týdenním režimu. Paclitaxel a karboplatina nejsou u karcinomu rektu účinné, ale 5-fluorouracil a cisplatinu u karcinomu prsu ano. Standardní chemoterapie při radiochemoterapii karcinomu rektu je 5-fluorouracil. Cisplatinu byla přidána zejména ke zvýšení účinnosti 5-fluorouracilu a trastuzumabu v léčbě karcinomu prsu. V léčbě karcinomu prsu bylo dosaženo pCR. U HER2+ karcinomu prsu je míra dosažení pCR 50 %. Dosažení pCR je spojeno s lepší prognózou nemocných.

Laboratorní medicína hraje v léčbě nádorových onemocnění stále důležitější roli.

Prezentovaný případ je příkladem využití biomarkerů v monitoraci aktivace imunitního systému a toxicity léčby. Systémová protinádorová léčba je téměř vždy doprovázena vedlejšími účinky, jelikož cytotoxické léky ničí nejen nádorové buňky, ale prakticky všechny buňky s vysokou mitotickou aktivitou. Efekt na tkáň s nejvyšší mitotickou aktivitou, jako jsou kostní dřeň nebo sliznice zažívacího traktu, je spojen s nejčastějšími nežádoucími účinky. Zatímco nežádoucí účinek na kostní dřeň je možné hodnotit z periferní krve, hodnocení gastrointestinální toxicity zůstává na subjektivním hodnocení nemocného, může být individuálně vnímáno, a nejde proto přesně verifikovat. K hodnocení gastrointestinální toxicity protinádorové léčby byly zkoušeny různé biomarkery včetně intestinální permeability nebo sledování koncentrace citrulinu, jako v prezentovaném případě. Navzdory slibným výsledkům hodnocení intestinální permeability se nejedná o metodu vhodnou pro běžnou klinickou praxi. Stanovování citrulinu jako biomarkeru gastrointestinální toxicity chemoterapie a/nebo radioterapie je pro rutinní praxi praktičtější.

V námi předloženém případě bylo podávání kombinovaného režimu doprovázeno postupným snižováním koncentrace citrulinu v plazmě, zvyšováním koncentrace neopterinu v moči a plazmě a zvýšeným CRP. Nejvyšší koncentrace zánětlivých biomarkerů byly pozorovány na konci radiochemoterapie.

Je velmi dobře známo, že chemoterapie aktivuje zánětlivou a imunitní reakci organismu. Zánětlivé a imunitní reakce lze hodnotit stanovováním koncentrace cirkulujících cytokinů. Nicméně významné změny v jejich koncentracích lze někdy zaznamenat jen v krátkém časovém období, což je spojeno s nutností opakovaných odběrů krve a častými návštěvami ambulance. Neopterin je možné stanovit nejen ze séra, ale také z jiných tělesných tekutin včetně moči. Stanovování neopterinu v moči k hodnocení systémové zánětlivé a imunitní reakce je vhodné pro opakované použití i v delším časovém období.

Neopterin je produkován makrofágy z guanosintrifosfátu (GTP). Interferon gama (INF- γ) indukuje GTP cyklohydrolázu I, která katalyzuje produkci neopterinu. Koncentrace INF- γ odráží systémovou imunitní odpověď. Produkce INF- γ je podpořena prozánětlivými cytokiny, například interleukin-1 nebo interleukin-6, které v důsledku také zvyšují produkci neopterinu. Koncentrace neopterinu tak reflektuje jak systémovou

imunitní odpověď, tak i zánětlivou. Stanovení koncentrace neopterinu v séru a moči může být využito jako biomarker hodnocení systémové imunitní a zánětlivé odpovědi u různých onemocnění včetně nádorových, u virových infekcí, v případě odhojení transplantátu, v pokročilém věku, v případě aterosklerózy a jejich komplikacích. Neopterin je při uchování v lednici stabilní až po dobu 2 týdnů, nemocný jej může odebírat a skladovat doma mezi jednotlivými návštěvami v ambulanci a vyhne se opakovaným odběrům krve.

Bylo prokázáno, že koncentrace neopterinu v moči jsou stabilní v případě nekomplikovaného průběhu léčby. Nárůst koncentrace neopterinu v případě denního sledování u nemocných po orgánové transplantaci představuje časný biomarker akutních komplikací. Podobně v případě denního monitorování koncentrace neopterinu v moči u onkologicky nemocných je vzestup koncentrace prediktor komplikací, pokles značí dobrou kontrolu onemocnění. U nemocných s pokročilým nádorovým onemocněním je zvýšená koncentrace neopterinu spojena s poruchou imunitního systému.

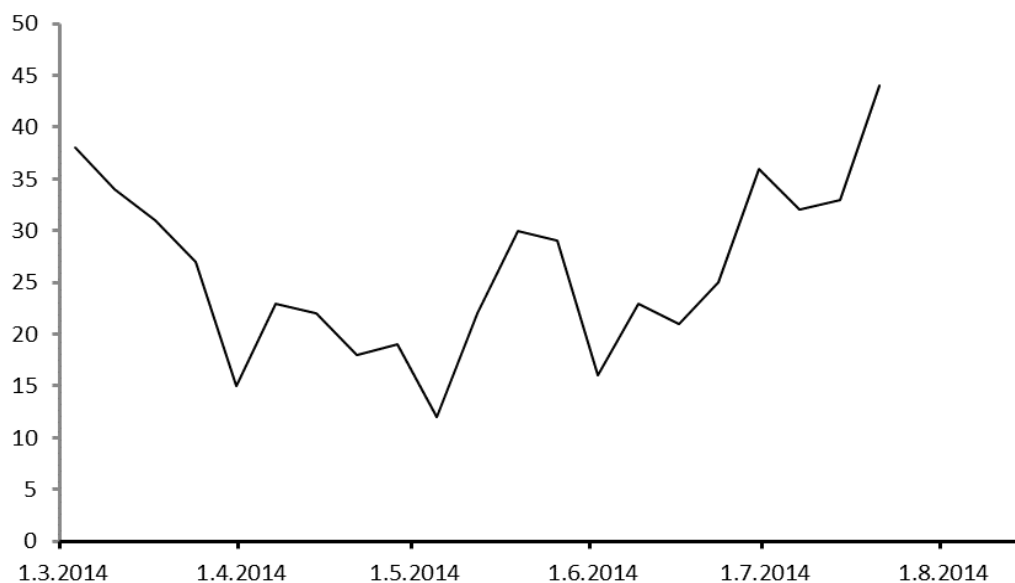
Překvapivě je hodnocení neopterinu jako biomarkeru zánětlivé a imunitní odpovědi u nemocných s karcinomem prsu v literatuře jen relativně málo popisováno. Zvýšené koncentrace neopterinu v moči byly zaznamenány u < 20 % nemocných s karcinomem prsu. Koncentrace neopterinu korelují se stupněm diferenciacie a pokročilostí onemocnění. Vysoká koncentrace neopterinu je indikátorem špatné prognózy v univariační i multivariační analýze. V jiné práci byla mírně zvýšená koncentrace neopterinu spojená s chronickou únavou u přežívajících nemocných s karcinomem prsu. Vzestup koncentrace neopterinu byl zaznamenán u nemocných, které byly léčeny kombinací doxorubicin a paclitaxel.

Dalším biomarkerem aktivace imunitního systému je hladina kynureninu a poměr kynurenin/tryptofan. Vzestup poměru kynurenin/tryptofan v prezentovaném případě byl sledován s růstem koncentrace neopterinu. Ačkoliv deplece tryptofanu inhibuje nádorový růst a kynurenin ve vysoké koncentraci vykazuje určitou přímou protinádorovou aktivitu, je v současnosti akceptován fakt, že zvýšená koncentrace kynureninu a deplece tryptofanu působí u nemocných s nádorovým onemocněním imunosupresivně.

Nádorová patogeneze a podávání protinádorové léčby je spojeno s oxidačním stresem. Mimoto je rovnováha antioxidantů pravděpodobně narušena i účinkem protinádorové léčby. α -Tokoferol je hlavní antioxidant v séru. Nerovnováha mezi oxidanty a antioxidanty včetně α -tokoferolu má souvislost s toxicitou radioterapie a chemoterapie. V některých předchozích publikacích byl popsán pokles koncentrace α -tokoferolu v séru během podávání systémové léčby. Pokles koncentrace retinolu byl zaznamenán u nemocných s pokročilým onemocněním. Snížení koncentrace α -tokoferolu a retinolu korelovalo s markery systémové zánětlivé odpovědi, např. CRP. V našem případě byly pozorovány změny koncentrace retinolu v séru v korelaci se změnami neopterinu v séru a moči a CRP. Naopak nebyl pozorován žádný trend v koncentraci α -tokoferolu a 25-hydroxy vitamínu D3.

Nárůst markerů systémové zánětlivé odpovědi byl spojen s lymfopenií, což se odrazilo ve vysokém NLR, PLR a SII, LMR se snížil. Vzestup PLR byl opožděn vzhledem k toxicitě karboplatiny podávané v úvodní části léčby.

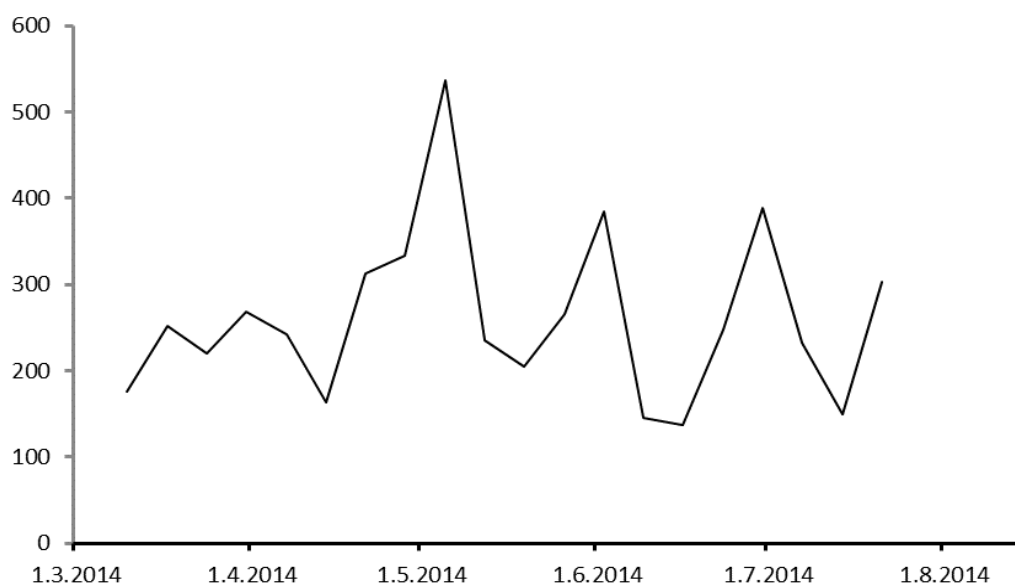
Předložený případ prezentuje úspěšnou kombinaci dvou neoadjuvantních režimů u nemocné se synchronními primárními tumory. Data z případu jsou příkladem využití biomarkerů k monitorování intenzivních léčebných režimů v klinické a radiační onkologii. (97)



Graf 1: Koncentrace citrulinu v plazmě během léčby

Koncentrace citrulinu ($\mu\text{mol/l}$) byla měřena během léčby v týdenní intervalech.

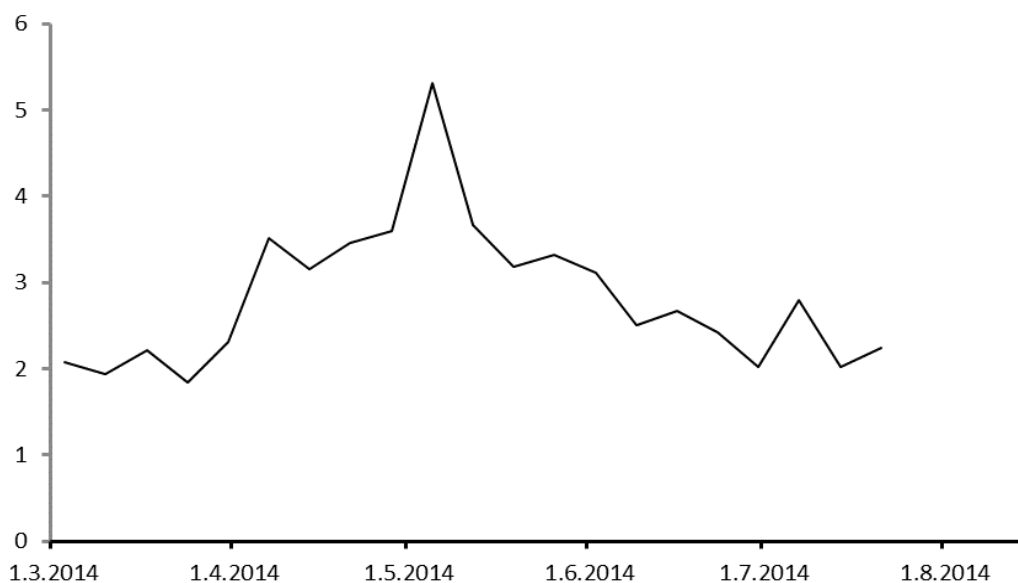
Převzato z Neoadjuvant combination therapy with trastuzumab in a breast cancer patient with synchronous rectal carcinoma: a case report and biomarker study. Pteridines. 2017



Graf 2: Koncentrace neopterinu v moči během léčby

Koncentrace citrulinu ($\mu\text{mol/l}$) byla měřena během léčby v týdenní intervalech.

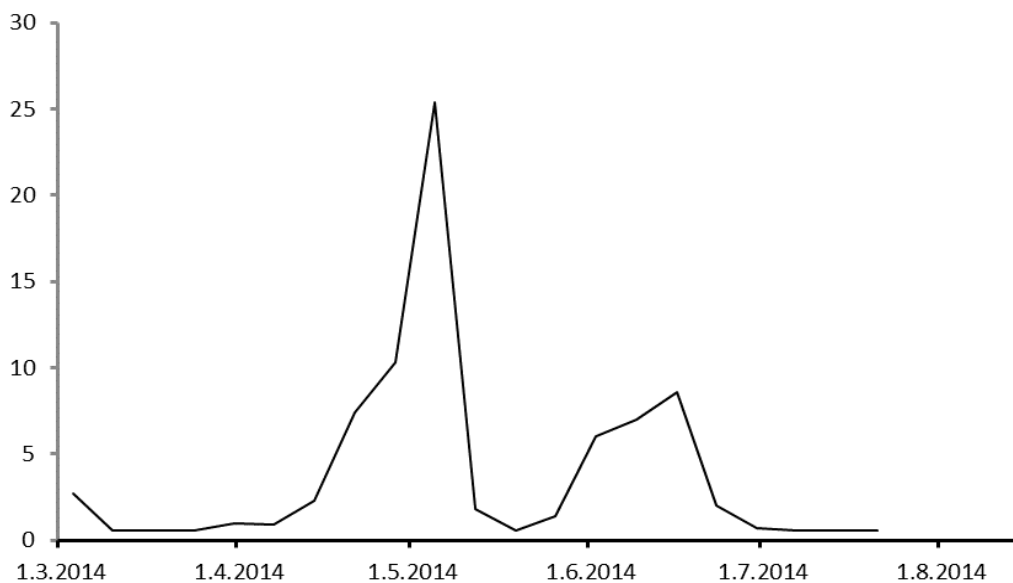
Převzato z Neoadjuvant combination therapy with trastuzumab in a breast cancer patient with synchronous rectal carcinoma: a case report and biomarker study. Pteridines. 2017



Graf 3: Koncentrace neopterinu v séru během léčby

Koncentrace neopterinu (µg/l) byla měřena během léčby v týdenních intervalech.

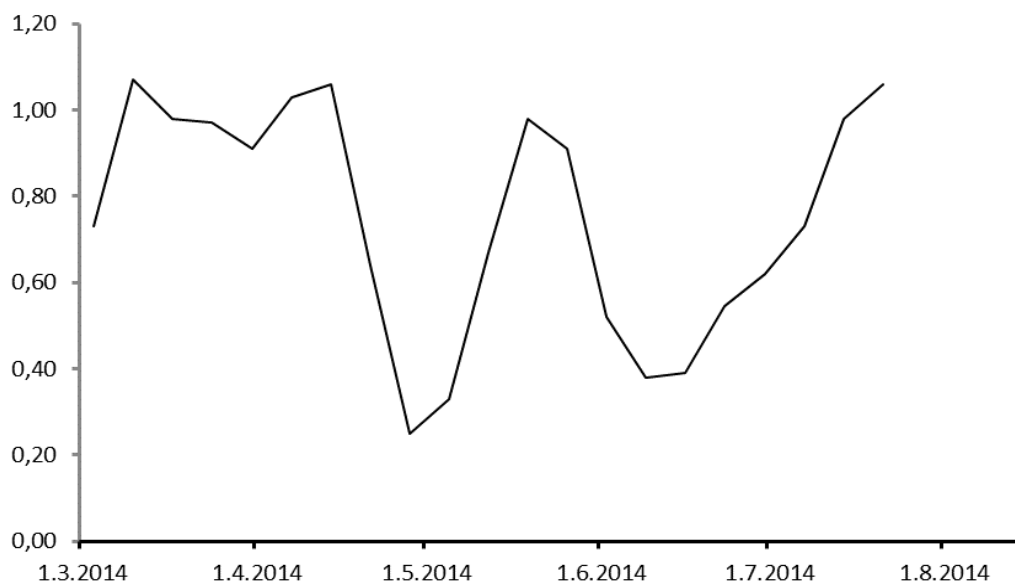
Převzato z Neoadjuvant combination therapy with trastuzumab in a breast cancer patient with synchronous rectal carcinoma: a case report and biomarker study. Pteridines. 2017



Graf 4: Koncentrace CRP v séru během léčby

Koncentrace neopterinu (µg/l) byla měřena během léčby v týdenních intervalech.

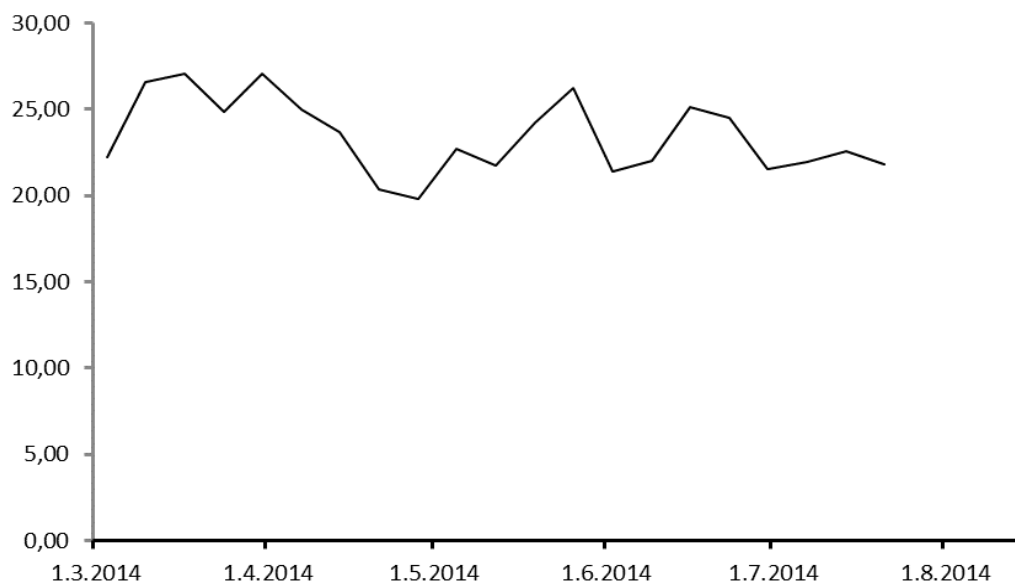
Převzato z Neoadjuvant combination therapy with trastuzumab in a breast cancer patient with synchronous rectal carcinoma: a case report and biomarker study. Pteridines. 2017



Graf 5: Koncentrace retinolu v séru během léčby

Koncentrace retinolu ($\mu\text{mol/l}$) byla měřena během léčby v týdenních intervalech

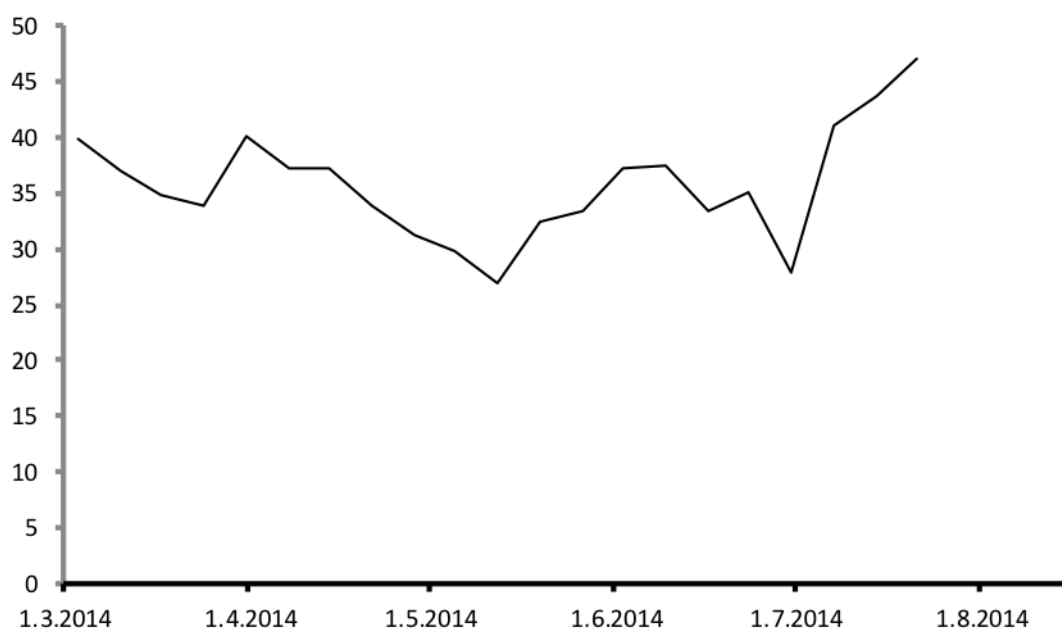
Převzato z Neoadjuvant combination therapy with trastuzumab in a breast cancer patient with synchronous rectal carcinoma: a case report and biomarker study. Pteridines. 2017



Graf 6: Koncentrace α -tokoferolu v séru během léčby

Koncentrace α -tokoferolu ($\mu\text{mol/l}$) byla měřena během léčby v týdenních intervalech.

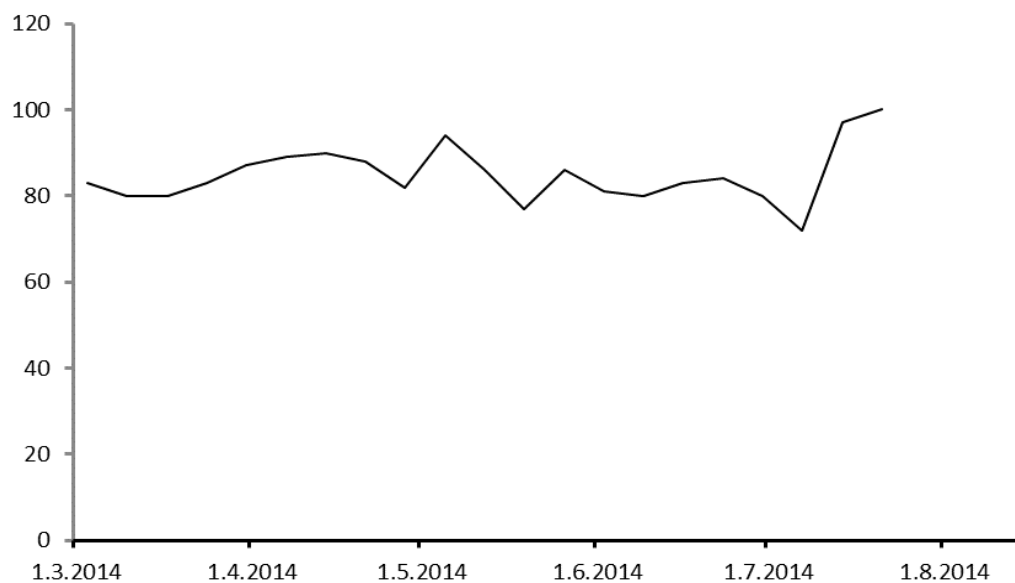
Převzato z Neoadjuvant combination therapy with trastuzumab in a breast cancer patient with synchronous rectal carcinoma: a case report and biomarker study. Pteridines. 2017



Graf 7: Koncentrace 25-hydroxy vitamínu D3 v séru během léčby

Koncentrace 25-hydroxy vitamínu D3 (µmol/l) byla měřena během léčby v týdenních intervalech.

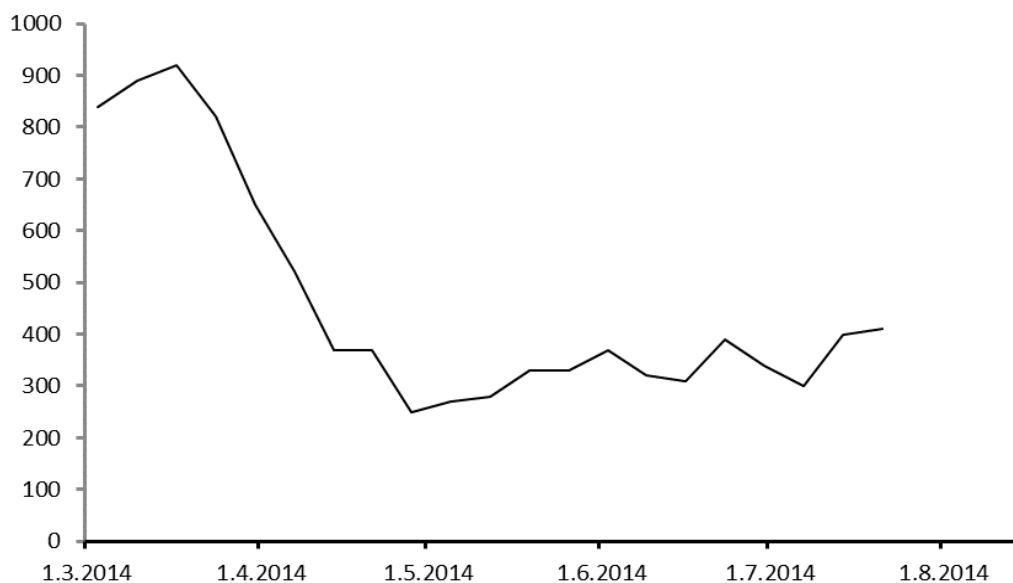
Převzato z Neoadjuvant combination therapy with trastuzumab in a breast cancer patient with synchronous rectal carcinoma: a case report and biomarker study. Pteridines. 2017



Graf 8: Koncentrace hemoglobinu během léčby

Koncentrace hemoglobinu (g/l) byla měřena během léčby v týdenních intervalech.

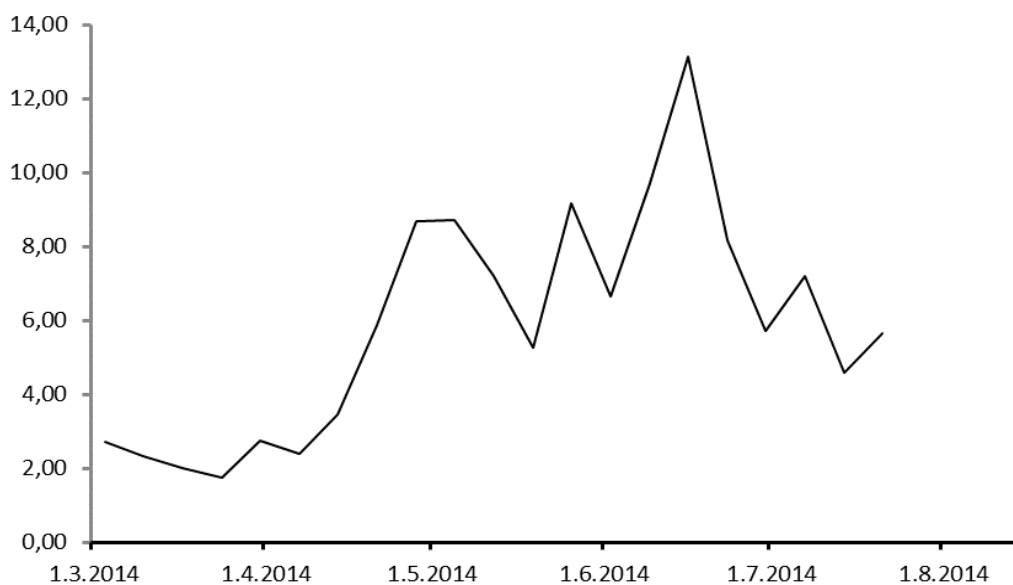
Převzato z Neoadjuvant combination therapy with trastuzumab in a breast cancer patient with synchronous rectal carcinoma: a case report and biomarker study. Pteridines. 2017



Graf 9: Počet lymfocytů v periferní krvi během léčby

Počet lymfocytů (buňky/μl) byl měřen během léčby v týdenních intervalech.

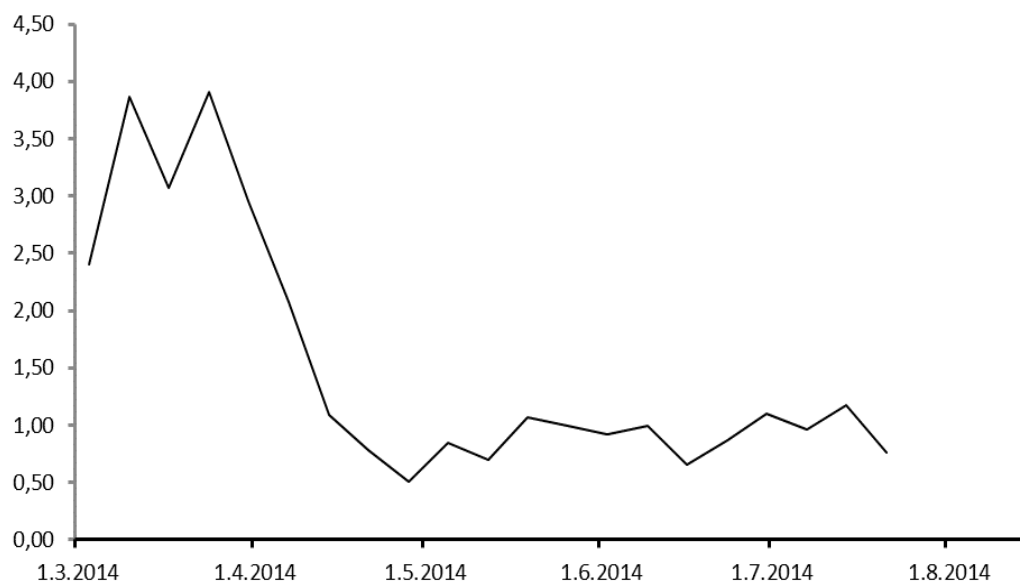
Převzato z Neoadjuvant combination therapy with trastuzumab in a breast cancer patient with synchronous rectal carcinoma: a case report and biomarker study. Pteridines. 2017



Graf 10: NLR během léčby

NLR bylo stanovováno během léčby v týdenních intervalech.

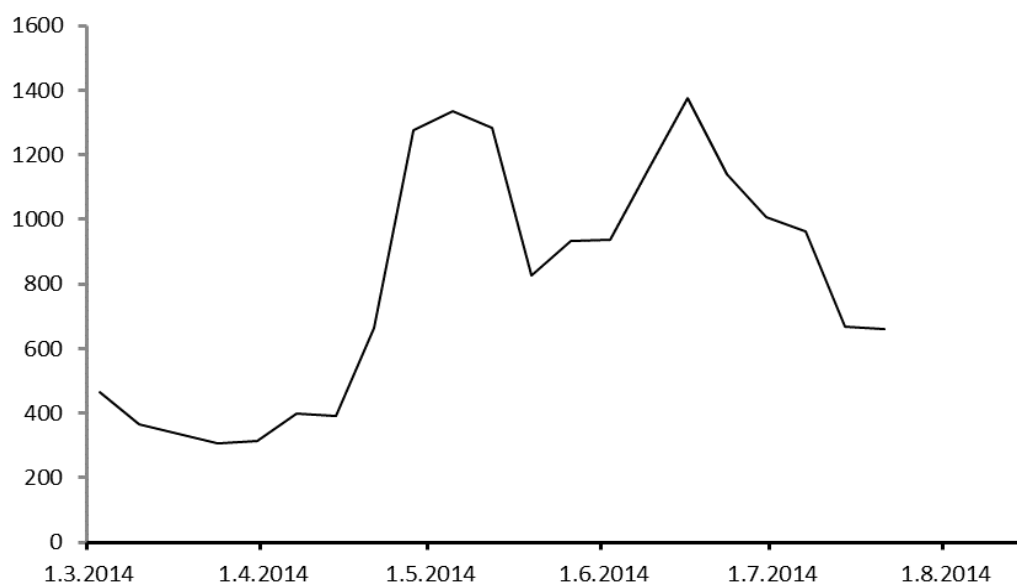
Převzato z Neoadjuvant combination therapy with trastuzumab in a breast cancer patient with synchronous rectal carcinoma: a case report and biomarker study. Pteridines. 2017



Graf 11: LMR během léčby

LMR bylo stanovováno během léčby v týdenních intervalech.

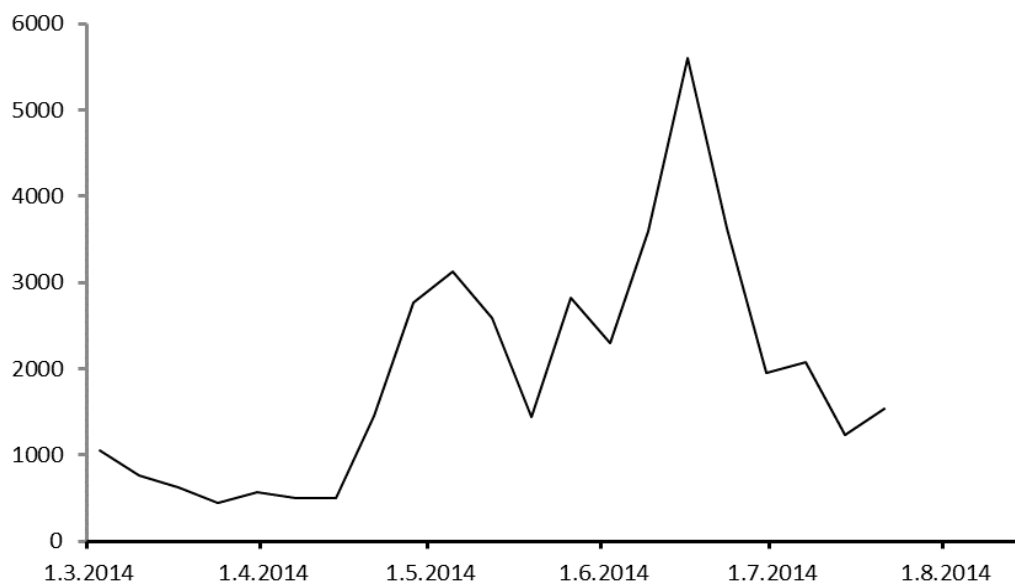
Převzato z Neoadjuvant combination therapy with trastuzumab in a breast cancer patient with synchronous rectal carcinoma: a case report and biomarker study. Pteridines. 2017



Graf 12: PLR během léčby

PLR bylo stanovováno během léčby v týdenních intervalech.

Převzato z Neoadjuvant combination therapy with trastuzumab in a breast cancer patient with synchronous rectal carcinoma: a case report and biomarker study. Pteridines. 2017



Graf 13: SII během léčby

SII bylo stanovováno během léčby v týdenních intervalech.

Převzato z Neoadjuvant combination therapy with trastuzumab in a breast cancer patient with synchronous rectal carcinoma: a case report and biomarker study. Pteridines. 2017

6. Soubor nemocných a použítá metodika

Odběr periferní krve je vyšetření, které se během léčby pravidelně provádí všem nemocným. Koncentrace hemoglobinu, počet leukocytů a trombocytů mají prognostický význam. Ke stanovování prognózy je možné využít i jednoduchý výpočet poměru lymfocytů k jiným parametrům periferní krve. Prognostická významnost byla napříč spektrem různých nádorových onemocnění, včetně karcinomu prsu, prokázána u poměru neutrofilů k lymfocytům (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR), poměru lymfocytů k monocytům (lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR), poměru trombocytů k lymfocytům (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR) nebo systémového imunitního zánětlivého indexu (systemic immune inflammatory index, SII).

Pro tuto studii byla v našem centru provedena retrospektivní analýza výsledků různých režimů NAT u nemocných s karcinomem prsu. Byla zkoumána korelace mezi dosažením pCR a poměrem krevních buněk v periferní krvi. Analýza byla provedena na souboru 267 nemocných s histologicky verifikovaným karcinomem prsu, které byly léčeny na Onkologické klinice Lékařské fakulty univerzity Palackého a FNOL v období od ledna 2006 do ledna 2016. Všechny nemocné absolvovaly kompletní NAT v našem centru a následně zde podstoupily chirurgický výkon. Analýza byla součástí projektu schváleného příslušnou etickou komisí.

Všechny nemocné během dvou měsíců před zahájením léčby absolvovaly bilaterální MG, v rámci stagingu také RTG hrudníku, US břicha a scintigrafii skeletu. V případě podezřelého nálezu jim bylo provedeno CT, které vyloučilo nemocné s metastatickým onemocněním. Pro statistickou analýzu byly nemocné se stadiem onemocnění IIB a méně hodnoceny jako stadium 2, nemocné se stadiem onemocnění IIIA a více jako stadium 3. Nemocné byly léčeny různými režimy NACT nebo HT. Chemoterapie byla založena na kombinaci antracyklinů a/nebo taxanů. Trastuzumab byl podáván HER2+ nemocným.

Celkem 81 nemocných bylo léčeno 4 cykly chemoterapie doxorubicin (60 mg/m²) a cyklofosamid (600 mg/m²; AC) následované 12 cykly paclitaxelu v týdenním režimu (90 mg/m²); 57 nemocných bylo léčeno 4 cykly AC v DD režimu se sekvenčním podáním 12 cyklů paclitaxelu v týdenním režimu (90 mg/m²) a karboplatiny (AUC 2);

32 nemocných absolvovalo 4 cykly AC následované 12 cykly paclitaxelu týdně (90 mg/m²) a trastuzumabu (4 mg/kg nasycovací dávka a 2 mg/kg udržovací dávka v týdenním režimu); 21 nemocných podstoupilo 4 cykly AC většinou v DD režimu, po kterých následovalo 12 cyklů paclitaxelu týdně (90 mg/m²), karboplatiny (AUC 2) a trastuzumabu (4 mg/kg nasycovací dávka a 2 mg/kg udržovací dávka v týdenním režimu); 15 nemocných bylo léčeno kombinací FAC (doxorubicin 50 mg/m² – D1, cyklofosfamid 500 mg/m² – D1, 5-fluorouracil 500 mg/m² – D1, D8); 12 nemocných absolvovalo sekvenčně 4 cykly docetaxelu (75 mg/m²), 4 cykly epirubicinu (100 mg/m²) a cyklofosfamidu (500 mg/m²) v kombinaci s trastuzumabem (4 mg/kg nasycovací dávka a 2 mg/kg udržovací dávka v týdenním režimu); 5 nemocných podstoupilo léčbu kombinací docetaxel (75 mg/m²), doxorubicin (50 mg/m²) a cyklofosfamid (500 mg/m²; TAC); 4 nemocné 4-6 cyklů AC; 4 nemocné sekvenční léčbu paclitaxelem (90 mg/m²) s karboplatinou (AUC 2) následovanou 4 cykly AC; 2 nemocné léčbu paclitaxelem (90 mg/m²) s karboplatinou (AUC 2); 2 nemocné sekvenční léčbu doxorubicinem (50 mg/m²) v týdenním režimu a následně paclitaxelem (90 mg/m²) s karboplatinou (AUC 2) v týdenním režimu; 1 nemocná léčbu docetaxelem (75 mg/m²) s doxorubicinem (50 mg/m²) a 1 nemocná trastuzumabem (4 mg/kg nasycovací dávka a 2 mg/kg udržovací dávka v týdenním režimu) v kombinaci s lapatinibem (1000 mg/den). Některé nemocné zahájily před operací HT. Z těch, které měly pouze hormonální léčbu, dostávalo 26 nemocných letrozol (2,5 mg/den), 2 nemocné tamoxifen (20 mg/den) a 2 nemocné letrozol (2,5 mg/den) v kombinaci se studijní medikací.

V rámci studie jsme hodnotili výsledky biopsie získané v době diagnózy a resekovaný vzorek tkáně získaný během operace po NAT. Odebraná tkáň byla standardně fixována v 10% formalinu a zpracována do parafinových bloků. Řezy o tloušťce 4 µm byly barveny hematoxylinem-eozinem a metodou podle May-Grünwald-Giemsy. Z diagnostické biopsie bylo provedeno imunohistochemické vyšetření, stanoveny HR a HER2. Pro prezentovanou analýzu jsme jakkoli zvýšenou expresi HR hodnotili jako pozitivní. Tumory s imunohistochemicky prokázanou overexpresí proteinu HER2 (skóre 3+) nebo amplifikací genů detekované pomocí metody FISH byly hodnoceny jako HER2+. Na základě stanovení exprese HR a HER2 jsme nemocné rozdělili do podskupin podle fenotypu tumoru na HR+ HER2-; HR- HER2+; HR+ HER2+ (triple

pozitivní tumory) a triple negativní. pCR jsme hodnotili podle kritérií Chevalliera. pCR byla hodnocena jako přítomna v případě, že nebyly histologicky prokázány reziduální buňky v prsu ani v axilárních lymfatických uzlinách. Před zahájením léčby byl všem nemocným odebrán vzorek periferní krve a spočítány hodnoty NLR, LMR, PLR, SII.

Rozdíly v četnosti pCR a dalších parametrech byly vyhodnoceny pomocí Fisherova exaktního testu. Pro multivariační analýzu parametrů spojených s pCR byl použit logistický regresní model, výsledky byly vyjádřeny jako poměr pravděpodobnosti s 95% intervaly spolehlivosti (CI). Přežití bez recidivy (relapse-free survival, RFS) bylo definováno jako čas od začátku léčby do doby vzniku lokoregionální nebo vzdálené recidivy, nebo úmrtí nemocné z jakékoliv příčiny. OS bylo definováno jako interval od začátku léčby do doby úmrtí z jakékoliv příčiny. Vznik kontralaterálního karcinomu prsu nebyl v této práci považován za recidivu onemocnění. Nemocné bez události byly cenzorovány při poslední návštěvě v centru. RFS a OS byla hodnocena Kaplan-Meierovou metodou, rozdíly mezi podskupinami nemocných byly stanoveny pomocí long-rank testu. Pro multivariační analýzu byl použit multivariační Coxův model, výsledky byly vyjádřeny jako poměr rizik s 95% CI. Rozhodnutí o statistické významnosti vycházelo z $p = 0,05$. Analýzy byly prováděny za použití softwaru NCSS (Number Cruncher Statistical Systems, Kaysville, UT, USA) a softwaru SAS EG 5.1 (Cary, NC, USA). (175)

7. Výsledky

Celkově jsme zhodnotili 267 nemocných, které podstoupily NAT. Z nich 237 bylo léčeno NACT a 30 neoadjuvantní HT. Výchozí charakteristiky nemocných jsou uvedeny v tabulce 7. pCR byla zaznamenána u 73 z 267 (27 %) nemocných. Pouze jeden případ pCR byl zjištěn mezi 30 nemocnými, které byly léčeny neoadjuvantní HT (3 %), 72 případů pCR bylo pozorováno mezi 237 nemocnými léčenými NACT (30 %). Rozdíl mezi pCR nemocných léčených neoadjuvantní HT a NACT byl statisticky významný. Všechny nemocné léčené neoadjuvantní HT měly HR+ HER- karcinom prsu. Mezi nemocnými s HR+ HER- karcinomem prsu, které byly léčeny chemoterapií (9 %) nebo HT (3 %), nebyl rozdíl v dosažení pCR statisticky signifikantní.

Jak je uvedeno v tabulce 8, nemocné s HR+ karcinomem prsu byly starší, měly vyšší počet leukocytů, trombocytů a vyšší SII. Naopak nebyly pozorovány rozdíly v expresi HER2 (tabulka 9) a v léčbě trastuzumabem (tabulka 10). Rozdíly ve věku a parametrech periferní krve podle nádorového fenotypu jsou uvedeny v tabulce 11. Podobné rozdíly byly pozorovány v analýze zaměřené na nemocné léčené NACT (data nejsou uvedena).

Rozdíly v četnosti pCR podle stadia onemocnění, fenotypu nádoru a výsledků odběrů před zahájením léčby byly podrobněji hodnoceny u nemocných léčených NACT. Dosažení pCR bylo podobné u 2. stadia onemocnění (54 ze 173; 31 %) ve srovnání s 3. stadiem (18 ze 64; 28 %) a u nemocných s klinicky negativními uzlinami (22 z 75; 29 %) ve srovnání s nemocnými s klinicky pozitivními uzlinami (50 z 162, 31 %). Mezi nemocnými s klinicky pozitivními lymfatickými uzlinami byla pozorována podobná léčebná odpověď, N1 (41 ze 138; 30 %) a N2 (9 z 23; 39 %).

Četnost pCR podle nádorového fenotypu je uvedena v tabulce 12. Nemocné s HR+ HER2- karcinomem prsu měly signifikantně nižší pCR ve srovnání s dalšími podskupinami. Nemocné s HR+ HER2- karcinomem prsu měly signifikantně nižší četnost pCR ve srovnání s nemocnými s HR- HER2+ karcinomem prsu a s nemocnými s TNBC. Významný rozdíl v pCR mezi nemocnými s HR-, HER2+ a TNBC pozorován nebyl.

Nemocné s pCR byly signifikantně mladší, měly nižší relativní počet neutrofilů, NLR a SII a vyšší relativní počet lymfocytů (tabulka 13). Signifikantně nižší relativní počet

neutrofilů, NLR a SII a vyšší relativní počet lymfocytů byly zaznamenány u nemocných s HER2- tumory (tabulka 14) nebo u nemocných neléčených trastuzumabem (tabulka 15), ale nebyl zaznamenán u nemocných s HER2+ tumory (tabulka 16), HR- tumory (tabulka 17), HR+ tumory (tabulka 18) nebo u nemocných léčených trastuzumabem (tabulka 19). Podávání karboplatiny nemělo vliv na dosažení pCR u celé kohorty nebo u nemocných s HR- nádory (data nejsou uvedena), ale jen málo nemocných karboplatinu nedostalo.

V logistické regresní analýze byly věk a nádorový fenotyp významnými nezávislými prediktory pCR u nemocných léčených NACT (tabulka 20). Významné prediktory pCR v rámci jednotlivých podskupin podle nádorového fenotypu identifikovány nebyly.

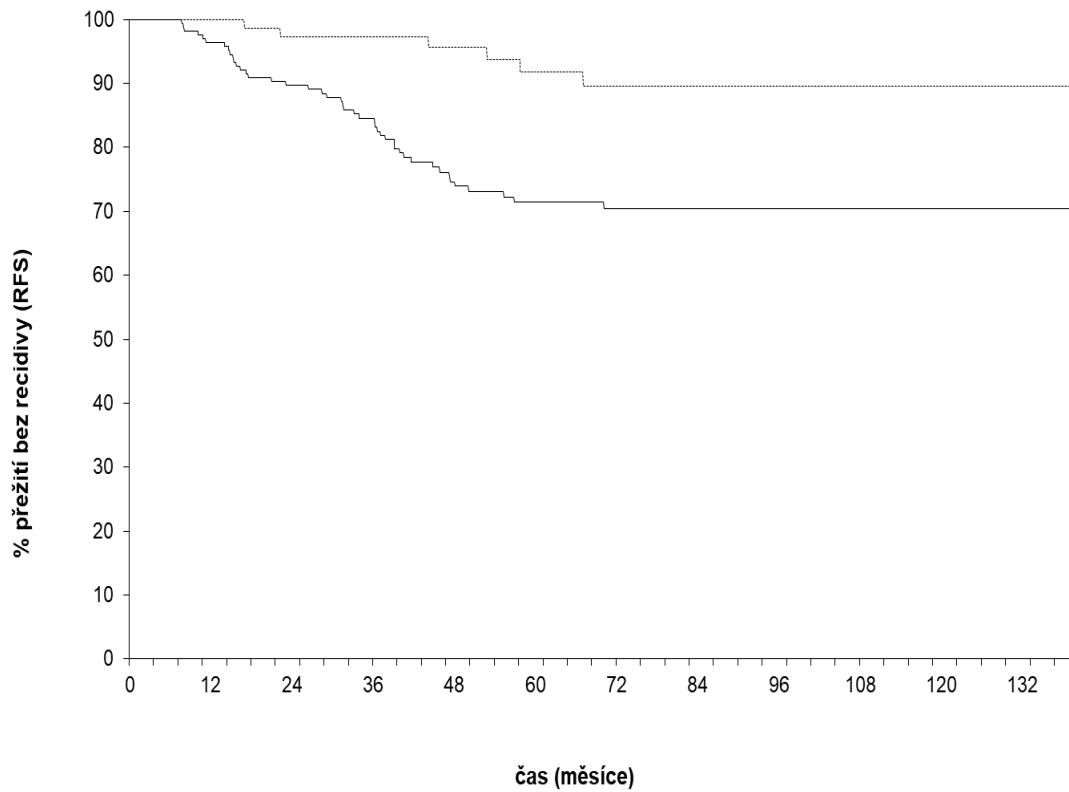
Z 237 nemocných léčených NACT byla u 50 zaznamenána událost RFS a 37 nemocných zemřelo v době analýzy (medián sledování přežívajících nemocných byl 75,2 měsíců). Medián RFS ani OS nebyl dosažen v celé kohortě ani v žádné z podskupin. U nemocných s HR+ HER- karcinomem prsu byla RFS (5letá míra přežití 67 %) a OS (5letá míra přežití 79 %) signifikantně nižší ($p < 0,05$) ve srovnání s nemocnými s HR- HER2+ karcinomem prsu (5letá míra přežití 86 %, respektive 97 %) a TNBC (5letá míra přežití 86 %, respektive 91 %). RFS a OS nebyly významně odlišné u nemocných s HR+ HER2- nádory a HR- HER2+ nádory. Rozdíly byly pozorovány u nemocných s odlišným nádorovým fenotypem v rámci stadia onemocnění (tabulka 21), u nemocných s klinickým postižením uzlin N1 nebo N2 (tabulka 22).

Dosažení pCR bylo spojeno s významným prodloužením RFS ($p < 0,001$; graf 14) a OS ($p = 0,005$; graf 15). U nemocných s pCR byla 3letá a 5letá míra RFS 97 % a 92 %, zatímco u nemocných bez pCR byla 3letá a 5letá míra RFS 85 % a 71 %. 3letá a 5letá míra OS u nemocných s pCR byla 97 % a 96 %, respektive 92 % a 82 % u nemocných, které pCR nedosáhly.

Univariační analýza pCR podle nádorového fenotypu neprokázala žádné významné rozdíly u nemocných s HR+ HER2+ a HR- HER2+ karcinomem prsu. U nemocných s HR+ HER2- byla pCR spojena s trendem prodloužení RFS ($p = 0,144$) a významným prodloužením OS ($p = 0,046$). pCR byla u nemocných s TNBC prediktivním faktorem prodloužení RFS ($p = 0,014$) a OS ($p = 0,015$).

Multivariační Coxova regresní analýza všech nemocných v souboru, které byly léčeny chemoterapií, prokázala, že pCR, věk, stadium onemocnění, klinicky pozitivní lymfatické uzliny a koncentrace hemoglobinu byly nezávislými prediktory RFS. (tabulka 23) pCR, stadium onemocnění, přítomnost klinicky pozitivních lymfatických uzlin a koncentrace hemoglobinu byly také nezávislé prediktory OS. (tabulka 24) U nemocných s HER2- karcinomem prsu byly věk, stadium, klinicky pozitivní lymfatické uzliny, koncentrace hemoglobinu a pCR prediktivními faktory RFS, zatímco pouze stadium onemocnění bylo prediktivním faktorem OS. (tabulka 25) Totožné parametry se ukázaly jako prediktivní faktory RFS také u nemocných, které nebyly léčeny trastuzumabem. (data nejsou uvedena) V této podskupině nebyl zjištěn žádný nezávislý prediktivní faktor OS. U nemocných s HER2+ karcinomem prsu byl podle multivariační analýzy pouze věk signifikantním prediktorem OS (HR 1,064; 95% CI 1,005 – 1,132; $p < 0,05$), významný prediktor RFS identifikován nebyl. Podobně byl pouze věk signifikantním prediktivním faktorem OS u nemocných léčených trastuzumabem (HR 1,097; 95% CI 1,027 – 1,180; $p < 0,01$). U nemocných s HR+ nádory byly signifikantními prediktory RFS věk (HR 0,954; 95% CI 0,924 – 0,984; $p < 0,005$) a stádium onemocnění (HR 0,324; 95% CI 0,163 – 0,647; $p = 0,001$), signifikantními prediktory OS byly exprese HER2 a koncentrace hemoglobinu. (tabulka 26) U nemocných HR- karcinomem prsu nebyl identifikován žádný nezávislý prediktivní faktor RFS nebo OS.

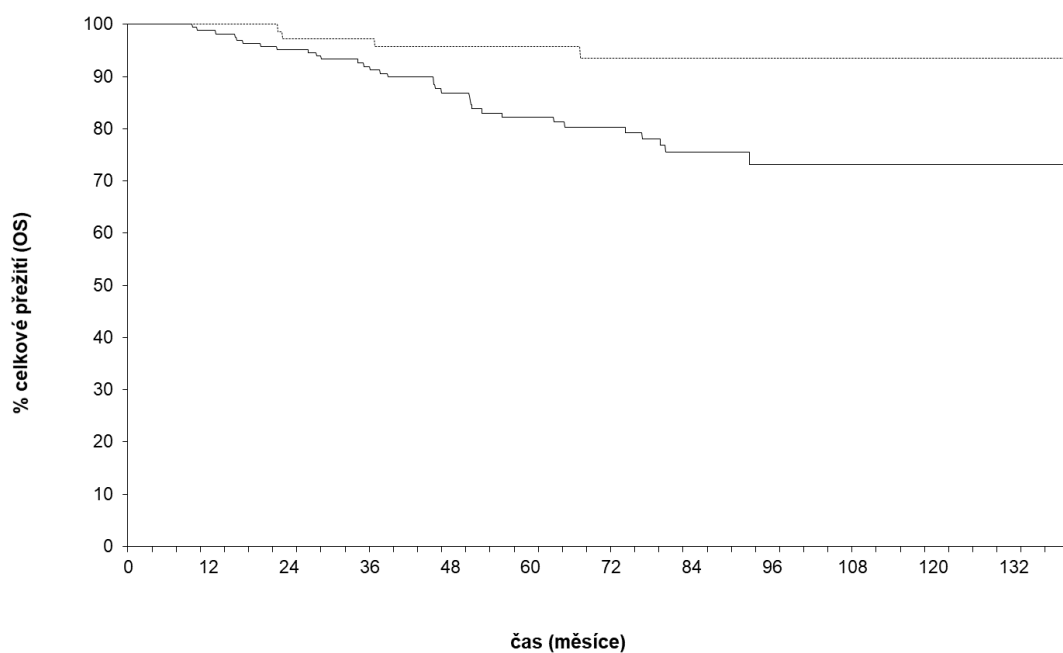
U nemocných s TNBC bylo nepodání karboplatiny negativním prediktorem RFS (HR 72,042; 95% CI 6,693 – 1582,034; $p < 0,001$), prediktorem OS bylo nepodání karboplatiny (HR 189,748; 95% CI 13,358 – 7252,786; $p < 0,001$) a NLR (HR 2,358; 95% CI 1,132 – 5,748; $p < 0,05$). U nemocných s HR+ HER2- karcinomem prsu byly věk, stadium onemocnění a koncentrace hemoglobinu prediktivním faktorem RFS. (tabulka 27) Prediktorem OS u těchto nemocných bylo stádium onemocnění (HR 0,428; 95% CI 0,185 – 0,974; $p < 0,05$) a koncentrace hemoglobinu (HR 0,941; 95% CI 0,902 – 0,981; $p = 0,005$). Nemocné s HR- HER2+ karcinomem prsu měly jako významný prediktor RFS prokázán PLR (HR 1,024; 95% CI 1,003 – 1,049; $p < 0,05$), prediktory OS u této podskupiny identifikovány nebyly. Nebyly zjištěny žádné signifikantní prediktivní faktory RFS a OS u nemocných s HR+ HER2+ nádory. (175)



Graf 14: Přežití bez recidivy (RFS) podle dosažení pCR u 237 nemocných léčených neoadjuvantní chemoterapií

Kaplan-Meierova křivka nemocných, které měly pCR (přerušovaná čára) a které neměly pCR (plná čára; long-rank test; $p < 0,001$)

Převzato z Pretreatment peripheral blood cell count and efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer patients: a retrospective single-center analysis.



Graf 15: Celkové přežití (OS) podle dosažení pCR u 237 nemocných léčených neoadjuvantní chemoterapií

Kaplan-Meierova křivka nemocných, které měly pCR (přerušovaná čára) a které neměly pCR (plná čára; long-rank test; $p=0,005$)

Převzato z Pretreatment peripheral blood cell count and efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer patients: a retrospective single-center analysis.

Parametr	průměr±SO (rozmezí)*
Věk (roky)	54±12 (23 - 83)
Hemoglobin (g/l)	139±11 (96 - 171)
Leukocyty (10 ⁹ /l)	7,3±1,8 (3,1 - 13,1)
Trombocyty (10 ⁹ /l)	262±64 (112 - 459)
Neutrofily (%)	64±9 (36 - 82)
Lymfocyty (%)	26±8 (10 - 54)
Monocyty (%)	8±2 (4 - 17)
Absolutní počet neutrofilů (10 ⁹ /l)	4,71±1,51 (1,10 - 9,62)
Absolutní počet lymfocytů (10 ⁹ /l)	1,88±0,59 (0,74 - 4,00)
Absolutní počet monocytů (10 ⁹ /l)	0,54±0,17 (0,20 - 1,54)
NLR	2,74±1,25 (0,65 - 8,30)
LMR	3,65±1,24 (1,15 - 8,50)
PLR	153±67 (44 - 556)
SII	731±424 (119 - 2948)

Tabulka 7: Popisná statistika zkoumaných parametrů (celý soubor)

*SO – standardní odchylka

Převzato z Pretreatment peripheral blood cell count and efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer patients: a retrospective single-center analysis.

Parametr	HR+ (n = 172)	HR- (n = 95)	p
Věk (roky)	55±12	52±13	0,029
Hemoglobin (g/l)	138±11	139±12	0,600
Leukocyty (10⁹/l)	7,5±1,8	7,0±1,7	0,028
Trombocyty (10⁹/l)	270±66	248±58	0,003
Neutrofily (%)	64±9	63±10	0,356
Lymfocyty (%)	26±7	27±8	0,438
Monocyty (%)	8±2	8±2	0,445
Absolutní počet neutrofilů (10 ⁹ /l)	4,86±1,51	4,45±1,48	0,065
Absolutní počet lymfocytů (10 ⁹ /l)	1,91±0,59	1,84±0,58	0,231
Absolutní počet monocytů (10 ⁹ /l)	0,56±0,18	0,52±0,15	0,179
NLR	2,79±1,28	2,63±1,18	0,408
LMR	3,60±1,18	3,74±1,34	0,610
PLR	157±72	146±55	0,366
SII	770±453	660±358	0,042

Tabulka 8: Porovnání zkoumaných parametrů podle exprese HR (celý soubor)

Zobrazeno jako průměr ± standardní odchylka. Významné rozdíly jsou vyznačeny tučným písmem.

Převzato z Pretreatment peripheral blood cell count and efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer patients: a retrospective single-center analysis.

Parametr	HER2- (n = 192)	HER2+ (n = 75)	p
Věk (roky)	54±12	52±13	0,224
Hemoglobin (g/l)	139±11	138±12	0,749
Leukocyty (10 ⁹ /l)	7,4±1,8	7,1±1,6	0,309
Trombocyty (10 ⁹ /l)	265±65	257±64	0,383
Neutrofily (%)	64±9	63±9	0,294
Lymfocyty (%)	26±8	27±8	0,532
Monocyty (%)	8±2	8±2	0,576
Absolutní počet neutrofilů (10 ⁹ /l)	4,80±1,54	4,51±1,42	0,225
Absolutní počet lymfocytů (10 ⁹ /l)	1,89±0,59	1,86±0,57	0,563
Absolutní počet monocytů (10 ⁹ /l)	0,55±0,16	0,54±0,20	0,521
NLR	2,78±1,27	2,63±1,19	0,453
LMR	3,62±1,20	3,71±1,34	0,699
PLR	154±70	150±59	0,858
SII	744±431	695±406	0,448

Tabulka 9: Porovnání zkoumaných parametrů HER2 podle exprese HR (celý soubor)

Zobrazeno jako průměr ± standardní odchylka

Převzato z Pretreatment peripheral blood cell count and efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer patients: a retrospective single-center analysis.

Parametr	Bez trastuzumabu (n = 201)	Trastuzumab (n = 66)	p
Věk (roky)	54±12	52±13	0,129
Hemoglobin (g/l)	139±11	138±11	0,812
Leukocyty (10 ⁹ /l)	7,4±1,8	7,1±1,7	0,433
Trombocyty (10 ⁹ /l)	263±64	259±65	0,673
Neutrofily (%)	64±9	63±9	0,397
Lymfocyty (%)	26±8	27±8	0,556
Monocyty (%)	8±2	8±2	0,898
Absolutní počet neutrofilů (10 ⁹ /l)	4,78±1,54	4,51±1,41	0,345
Absolutní počet lymfocytů (10 ⁹ /l)	1,88±0,59	1,88±0,58	0,710
Absolutní počet monocytů (10 ⁹ /l)	0,55±0,16	0,53±0,20	0,198
NLR	2,79±1,31	2,58±1,02	0,472
LMR	3,60±1,21	3,79±1,33	0,366
PLR	154±70	149±55	0,695
SII	747±450	681±330	0,604

Tabulka 10: Porovnání zkoumaných parametrů podle podání trastuzumabu (celý soubor)

Zobrazeno jako průměr ± standardní odchylka

Převzato z Pretreatment peripheral blood cell count and efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer patients: a retrospective single-center analysis.

Parametr	HR-HER+ (n = 36)	HR+HER2- (n = 133)	HR+HER2+ (n = 39)	HR-HER2- (n = 59)
Věk (roky)	52±14	56±12	52±12	51±12*
Hemoglobin (g/l)	137±12	138±11	139±11	140±12
Leukocyty (10 ⁹ /l)	6,7±1,6	7,5±1,8**	7,4±1,6	7,1±1,8
Trombocyty (10 ⁹ /l)	235±48	268±66***	277±70***	256±63
Neutrofily (%)	62±10	64±9	63±8	63±9
Lymfocyty (%)	28±9	26±7	26±7	27±8
Monocyty (%)	8±2	7±2	8±2	8±2
Absolutní počet neutrofilů (10 ⁹ /l)	4,28±1,47	4,90±1,56	4,72±1,36	4,56±1,49
Absolutní počet lymfocytů (10 ⁹ /l)	1,81±0,50	1,91±0,58	1,90±0,63	1,86±0,63
Absolutní počet monocytů (10 ⁹ /l)	0,49±0,15	0,55±0,16	0,59±0,22	0,54±0,16
NLR	2,51±1,01	2,81±1,27	2,73±1,34	2,70±1,27
LMR	3,95±1,49	3,63±1,19	3,49±1,15	3,61±1,24
PLR	138±45	156±74	161±68	151±60
SII	601±298	766±449**	782±472	695±388

Tabulka 11: Porovnání zkoumaných parametrů u podskupin definovaných podle nádorového fenotypu (celý soubor)

Zobrazeno jako průměr ± standardní odchylka

* $p < 0,05$ srovnáno s podskupinou HR+HER2-; ** $p < 0,05$ srovnáno s HR-HER2+; *** $p < 0,01$ srovnáno s HR-HER2+. Významné rozdíly jsou vyznačeny tučným písmem.

Převzato z Pretreatment peripheral blood cell count and efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer patients: a retrospective single-center analysis.

	HR- HER2+ (n = 36)	HR+ HER2- (n = 103)	HR+ HER+ (n = 39)	HR- HER2- (n = 59)
Bez pCR (%)	16 (44)	94 (91)	27 (69)	28 (47)
pCR (%)	20 (56)	9 (9)*	12 (31)**	31 (53)

Tabulka 12: Patologická kompletní odpověď u podskupin nemonocných léčených neoadjuvantní chemoterapií definovaných podle nádorového fenotypu

* $p < 0,000\ 001$ srovnáno s HR- HER2- a HR- HER2+, $p < 0,005$ srovnáno s HR+ HER2+; ** $p < 0,05$ srovnáno s HR- HER2- a HR- HER2+. Hodnoty v závorkách jsou uváděny v procentech.

Převzato z Pretreatment peripheral blood cell count and efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer patients: a retrospective single-center analysis.

Parametr	Bez pCR (n = 165)	pCR (n = 72)	P
Věk (roky)	53±12	50±13	0,032
Hemoglobin (g/l)	139±12	140±11	0,765
Leukocyty (10 ⁹ /l)	7,4±1,8	7,1±1,6	0,378
Trombocyty (10 ⁹ /l)	265±62	258±67	0,300
Neutrofilý (%)	65±9	62±9	0,042
Lymfocyty (%)	25±7	28±8	0,034
Monocyty (%)	8±2	8±2	0,786
Absolutní počet neutrofilů (10 ⁹ /l)	4,84±1,49	4,50±1,41	0,161
Absolutní počet lymfocytů (10 ⁹ /l)	1,85±0,59	1,91±0,58	0,468
Absolutní počet monocytů (10 ⁹ /l)	0,55±0,18	0,53±0,14	0,764
NLR	2,86±1,24	2,57±1,21	0,031
LMR	3,56±1,26	3,77±1,19	0,109
PLR	160±74	145±54	0,283
SII	777±450	670±393	0,026

Tabulka 13: Porovnání zkoumaných parametrů podle patologické kompletní odpovědi u nemocných léčených neoadjuvantní chemoterapií

Zobrazeno jako průměr ± standardní odchylka. Významné rozdíly jsou vyznačeny tučným písmem.

Převzato z Pretreatment peripheral blood cell count and efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer patients: a retrospective single-center analysis.

Parametr	Bez pCR (n = 122)	pCR (n = 40)	p
věk (roky)	53±12	49±12	0,099
Hemoglobin (g/l)	139±11	141±11	0,436
Leukocyty (10 ⁹ /l)	7,5±1,8	7,2±1,6	0,648
Trombocyty (10 ⁹ /l)	268±62	257±67	0,245
Neutrofilý (%)	65±8	62±9	0,013
Lymfocyty (%)	25±7	28±7	0,013
Monocyty (%)	7±2	8±3	0,279
Absolutní počet neutrofilů (10 ⁹ /l)	4,95±1,51	4,53±1,39	0,233
Absolutní počet lymfocytů (10 ⁹ /l)	1,84±0,60	1,97±0,57	0,171
Absolutní počet monocytů (10 ⁹ /l)	0,54±0,16	0,55±0,15	0,458
NLR	2,95±1,25	2,50±1,23	0,011
LMR	3,53±1,21	3,74±1,18	0,144
PLR	164±78	139±53	0,073
SII	807±454	648±410	0,007

Tabulka 14: Porovnání zkoumaných parametrů podle patologické kompletní odpovědi u nemocných s HER2- nádory léčených neoadjuvantní chemoterapií

Zobrazeno jako průměr ± standardní odchylka. Významné rozdíly jsou vyznačeny tučným písmem.

Převzato z Pretreatment peripheral blood cell count and efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer patients: a retrospective single-center analysis.

Parametr	Bez pCR (n = 131)	pCR (n = 40)	p
Věk (roky)	53±12	49±12	0,085
Hemoglobin (g/l)	139±11	141±11	0,466
Leukocyty (10 ⁹ /l)	7,5±1,8	7,2±1,6	0,725
Trombocyty (10 ⁹ /l)	266±62	257±67	0,314
Neutrofily (%)	65±8	62±9	0,019
Lymfocyty (%)	25±7	28±7	0,016
Monocyty (%)	7±2	8±3	0,388
Absolutní počet neutrofilů (10 ⁹ /l)	4,91±1,51	4,53±1,39	0,282
Absolutní počet lymfocytů (10 ⁹ /l)	1,83±0,59	1,97±0,57	0,155
Absolutní počet monocytů (10 ⁹ /l)	0,55±0,16	0,55±0,15	0,597
NLR	2,95±1,31	2,50±1,23	0,014
LMR	3,50±1,21	3,74±1,18	0,115
PLR	163±78	139±53	0,093
SII	806±480	648±410	0,011

Tabulka 15: Porovnání zkoumaných parametrů podle patologické kompletní odpovědi u všech nemocných léčených neoadjuvantní chemoterapií a neléčených trastuzumabem

Zobrazeno jako průměr ± standardní odchylka. Významné rozdíly jsou vyznačeny tučným písmem.

Převzato z Pretreatment peripheral blood cell count and efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer patients: a retrospective single-center analysis.

Parametr	Bez pCR (n = 43)	pCR (n = 32)	P
Věk (roky)	54±12	50±14	0,138
Hemoglobin (g/l)	138±13	139±10	0,703
Leukocyty (10 ⁹ /l)	7,2±1,7	6,9±1,6	0,545
Trombocyty (10 ⁹ /l)	255±61	259±68	0,966
Neutrofily (%)	63±8	63±10	0,797
Lymfocyty (%)	27±8	27±8	0,923
Monocyty (%)	8±2	7±2	0,252
Absolutní počet neutrofilů (10 ⁹ /l)	4,55±1,41	4,45±1,47	0,676
Absolutní počet lymfocytů (10 ⁹ /l)	1,88±0,57	1,84±0,59	0,552
Absolutní počet monocytů (10 ⁹ /l)	0,57±0,23	0,50±0,13	0,262
NLR	2,61±1,20	2,65±1,20	0,970
LMR	3,63±1,42	3,81±1,23	0,531
PLR	149±62	152±55	0,574
SII	693±432	699±374	0,860

Tabulka 16: Porovnání zkoumaných parametrů podle patologické kompletní odpovědi u nemocných s HER2+ nádory

Zobrazeno jako průměr ± standardní odchylka

Převzato z Pretreatment peripheral blood cell count and efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer patients: a retrospective single-center analysis.

Parametr	Bez pCR (n = 44)	pCR (n = 51)	P
Věk (roky)	53±12	50±13	0,223
Hemoglobin (g/l)	139±12	139±12	0,955
Leukocyty (10 ⁹ /l)	7,0±1,9	6,9±1,5	0,994
Trombocyty (10 ⁹ /l)	254±59	243±58	0,299
Neutrofily (%)	64±10	62±9	0,264
Lymfocyty (%)	26±8	28±8	0,249
Monocyty (%)	8±2	8±2	0,935
Absolutní počet neutrofilů (10 ⁹ /l)	4,56±1,62	4,36±1,37	0,594
Absolutní počet lymfocytů (10 ⁹ /l)	1,78±0,58	1,89±0,59	0,293
Absolutní počet monocytů (10 ⁹ /l)	0,52±0,15	0,52±0,15	0,908
NLR	2,75±1,13	2,53±1,22	0,199
LMR	3,63±1,39	3,83±1,31	0,224
PLR	155±59	138±51	0,188
SII	702±328	623±382	0,103

Tabulka 17: Porovnání zkoumaných parametrů podle patologické kompletní odpovědi u všech nemocných s HR- nádory

Zobrazeno jako průměr ± standardní odchylka

Převzato z Pretreatment peripheral blood cell count and efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer patients: a retrospective single-center analysis.

Parametr	Bez pCR (n = 121)	pCR (n = 21)	P
Věk (roky)	53±12	48±13	0,088
Hemoglobin (g/l)	139±11	141±6	0,627
Leukocyty (10 ⁹ /l)	7,5±1,7	7,5±1,7	0,807
Trombocyty (10 ⁹ /l)	269±63	293±75	0,120
Neutrofily (%)	65±8	63±9	0,274
Lymfocyty (%)	25±7	27±7	0,189
Monocyty (%)	7±2	8±3	0,789
Absolutní počet neutrofilů (10 ⁹ /l)	4,94±1,43	4,83±1,51	0,993
Absolutní počet lymfocytů (10 ⁹ /l)	1,87±0,59	1,96±0,57	0,550
Absolutní počet monocytů (10 ⁹ /l)	0,56±0,19	0,54±0,11	0,734
NLR	2,90±1,28	2,64±1,20	0,217
LMR	3,53±1,22	3,63±0,86	0,464
PLR	162±79	161±59	0,633
SII	804±485	786±404	0,918

Tabulka 18: Porovnání zkoumaných parametrů podle patologické kompletní odpovědi u nemocných s HR+ nádory léčených neoadjuvantní chemoterapií

Zobrazeno jako průměr ± standardní odchylka

Převzato z Pretreatment peripheral blood cell count and efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer patients: a retrospective single-center analysis.

Parametr	Bez pCR (n = 34)	pCR (n = 32)	P
Věk (roky)	54±12	50±14	0,215
Hemoglobin (g/l)	138±13	139±10	0,719
Leukocyty (10 ⁹ /l)	7,2±1,8	6,9±1,6	0,441
Trombocyty (10 ⁹ /l)	259±64	259±68	0,827
Neutrofilly (%)	62±8	63±10	0,822
Lymfocyty (%)	27±8	27±8	0,913
Monocyty (%)	8±2	7±2	0,551
Absolutní počet neutrofilů (10 ⁹ /l)	4,56±1,38	4,45±1,47	0,568
Absolutní počet lymfocytů (10 ⁹ /l)	1,91±0,58	1,84±0,59	0,404
Absolutní počet monocytů (10 ⁹ /l)	0,57±0,25	0,50±0,13	0,607
NLR	2,50±0,83	2,65±1,20	0,944
LMR	3,78±1,43	3,81±1,23	0,807
PLR	146±56	152±55	0,621
SII	664±288	699±374	0,944

Tabulka 19: Porovnání zkoumaných parametrů podle patologické kompletní odpovědi u nemocných léčených trastuzumabem

Zobrazeno jako průměr ± standardní odchylka

Převzato z Pretreatment peripheral blood cell count and efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer patients: a retrospective single-center analysis.

Parametr	OR	95% CI	p
Věk (kontinuální proměnná)	0,971	0,947-0,995	0,021
TNBC vs. HER+HER2-	12,827	5,594-29,410	<0,0001
HR+HER+ vs. HER+HER2-	5,146	1,997-13,261	0,0007
HR-HER2+ vs. HER+HER2-	14,923	5,872-37,928	<0,0001

Tabulka 20: Logistická regresní analýza pCR podle věku a nádorového fenotypu

Převzato z Pretreatment peripheral blood cell count and efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer patients: a retrospective single-center analysis.

	HR- HER2+ (n = 36)	HR+ HER2- (n = 103)	HR+ HER+ (n = 39)	HR- HER2- (n = 59)
Stadium 2	23 (64)	72 (70)	31 (79)	47 (80)
Stadium 3	13 (36)	31 (30)	8 (21)	12 (20)

Tabulka 21: Rozdělení stadia onemocnění u podskupin nemocných léčených neoadjuvantní chemoterapií definovaných nádorovým fenotypem

Převzato z Pretreatment peripheral blood cell count and efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer patients: a retrospective single-center analysis.

	HR-HER2+ (n= 36)	HR+HER2- (n=103)	HR+HER+ (n=39)	HR-HER2- (n=59)
N0	7 (19)	33 (32)	10 (26)	26 (44)
N1 or 2	29 (81)*	70 (68)	29 (74)	33 (56)
N1	22 (61)	63 (61)	27 (69)	26 (44)
N2	7 (19)	7 (7)	2 (5)	7 (12)

Tabulka 22: Rozdělení podle klinického postižení lymfatických uzlin u podskupin nemocných léčených neoadjuvantní chemoterapií definovaných nádorovým fenotypem

Převzato z Pretreatment peripheral blood cell count and efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer patients: a retrospective single-center analysis.

* $p < 0,02$ srovnáno s HR-HER2-

Parametr	HR	95% CI	p
Věk (kontinuální proměnná)	0,969	0,943-0,994	0,017
Stádium (2 vs. 3)	0,466	0,255-0,849	0,012
Klinické postižení lymf. uzlin (ne vs. ano)	0,405	0,175-0,857	0,024
Hemoglobin (kontinuální proměnná)	0,968	0,946-0,991	0,005
pCR (ne vs. ano)	4,498	2,036-11,928	0,0007

Tabulka 23: Multivariační analýza RFS nemocných léčených neoadjuvantní chemoterapií

Převzato z Pretreatment peripheral blood cell count and efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer patients: a retrospective single-center analysis.

Parametr	HR	95% CI	p
Stádium (2 vs. 3)	0,471	0,235-0,926	0,030
Klinické postižení lymf. uzlin (ne vs. ano)	0,305	0,087-0,828	0,034
Hemoglobin (kontinuální proměnná)	0,967	0,940-0,996	0,022
pCR (ne vs. ano)	3,929	1,556-13,216	0,010

Tabulka 24: Multivariační analýza OS nemocných léčených neoadjuvantní chemoterapií

Převzato z Pretreatment peripheral blood cell count and efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer patients: a retrospective single-center analysis.

Parametr	HR	95% CI	p
Věk (kontinuální proměnná)	0,955	0,925-0,985	0,004
Stádium (2 vs. 3)	0,464	0,243-0,910	0,025
Klinické postižení lymf. uzlin (ne vs. ano)	0,406	0,163-0,917	0,038
Hemoglobin (kontinuální proměnná)	0,967	0,940-0,995	0,022
pCR (ne vs. ano)	9,742	2,888-60,839	0,002

Tabulka 25: Multivariační analýza RFS nemocných s HER2- nádory

Převzato z Pretreatment peripheral blood cell count and efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer patients: a retrospective single-center analysis.

Parametr	HR	95% CI	p
Stádium (2 vs. 3)	0,396	0,177-0,871	0,021
HER2 (pozitivní vs. negativní)	0,159	0,025-0,567	0,016
Hemoglobin (kontinuální proměnná)	0,952	0,918-0,988	0,009

Tabulka 26: Multivariační analýza OS nemocných s HR+ nádory

Převzato z Pretreatment peripheral blood cell count and efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer patients: a retrospective single-center analysis.

Parametr	HR	95% CI	p
Věk (kontinuální proměnná)	0,957	0,923-0,989	0,011
Stádium (2 vs. 3)	0,399	0,192-0,830	0,013
Hemoglobin (kontinuální proměnná)	0,958	0,925-0,991	0,015

Tabulka 27: Multivariační analýza RFS nemocných s HR+ HER2- nádory

Převzato z Pretreatment peripheral blood cell count and efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer patients: a retrospective single-center analysis.

8. Diskuse

Prezentovaná data potvrzují nízký počet dosažených pCR při léčbě hormonálními preparáty. V kohortě nemocných s HR+ HER2- karcinomem prsu nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v dosažení pCR mezi nemocnými léčenými HT nebo chemoterapií. Vzhledem k tomu, že pCR byla pozorována pouze u jedné nemocné s HT, bylo následné hodnocení omezeno na nemocné léčené NAT. Současná data potvrzují, že hlavním určujícím faktorem účinnosti NAT a dosažením pCR u karcinomu prsu je fenotyp nádoru. Souvislost mezi dosažením pCR a stádiem onemocnění nebo postižením lymfatických uzlin prokázána nebyla. Kromě prodloužení OS a rozšíření chirurgických možností je dalším přínosem NAT možnost individuálního hodnocení odpovědi nádoru na léčbu, která v případě suboptimální odpovědi umožňuje změnu adjuvantního chemoterapeutického režimu. Dnes v klinické praxi běžné využívání NAT pomáhá identifikovat nemocné, které ze systémové léčby profitují. Již opakovaně bylo prokázáno, že dosažení pCR představuje nejspolehlivější nástroj hodnocení dlouhodobých výsledků NAT karcinomu prsu.

V klinické onkologii jsou biomarkery nezbytnou součástí managementu léčby. U nemocných s karcinomem prsu jsou základní markery vztaženy k nádorovému fenotypu, který je určen expresí HR a HER2. Vysoká četnost pCR u nemocných s TNBC a HER+ karcinomem prsu, stejně jako nízká četnost pCR u nemocných s HR+ HER- karcinomem prsu v prezentované studii je ve shodě s dříve publikovanými pracemi. Význam exprese HR v predikci pCR je znám již několik desetiletí. Až později se došlo k faktu, že karcinomu prsu představuje spíše než jediný nádor celou řadu různých onemocnění. Byly zaznamenány výrazné rozdíly zejména v hodnocení pCR po NAT u různých subtypů karcinomu prsu na základě imunohistochemického vyšetření a genové exprese. Bylo prokázáno, že imunohistochemicky definované fenotypy nádorů, např. luminální, basal-like a HER2+, jsou rovněž charakteristické odlišnými znaky v genové expresi provedené pomocí mikročipové techniky. Mikročipy mohou být použity pro predikci pCR. Režimy NAT se zavedením anti-HER2 léčby a používáním agresivnějších chemoterapeutických režimů včetně karboplatiny staly více cílené na biologickou povahu nádorů u nemocných se specifickým nádorovým fenotypem. Míra pCR je významně vyšší u basal-like a HER2+ nádorů ve srovnání s luminálními typy.

Korelace mezi subtypy definovanými profilací genové exprese a imunohistochemií není absolutní. Definice nádorových subtypů ve většině retrospektivních studií i v klinické praxi je založena na imunohistochemickém vyšetření. V současnosti je prediktivní využití imunohistochemického vyšetření k volbě cíleného léčebného režimu zlatým standardem. Využití mikročipové techniky v klinické praxi je limitováno náklady na její provedení. Je zajímavé, že zatímco procenta dosažení pCR se lišila v různých publikacích u nemocných s TNBC a HER2+ nádory v důsledku různé účinnosti jednotlivých režimů, pCR mezi 5 až 8 % byla konsistentně pozorována u nemocných s HR+ HER2- nádory v mnoha souborech.

Nemocné s TNBC v prezentované retrospektivní studii představovaly významnou kohortu a data z analýzy také ilustrují tzv. triple negativní paradox. Podobně jako v jiných pracích byla i v této studii četnost pCR u nemocných s TNBC výrazně vyšší a současně se projevila v lepším přežití ve srovnání s nemocnými s HR+ HER2- tumory, u kterých bychom jinak očekávali prognózu lepší. Tzv. triple negativní paradox je vysvětlován špatnou prognózou nemocných, u kterých nebyla dosažena pCR. Podíl nemocných s TNBC v našem souboru, které nedosáhly pCR, byl relativně malý. Data také naznačují dlouhodobou kontrolu onemocnění v případě dosažení pCR u většiny nemocných bez ohledu na fenotyp. Některé retrospektivní analýzy dokonce ukazují, že prognóza nemocných s TNBC, které měly pCR, by mohla být lepší než u nemocných z ostatních podskupin, např. u HER2+ nemocných. I přes omezenou velikost kohorty měly nemocné s TNBC v našem souboru signifikantně delší RFS i OS. Více recidiv onemocnění při pCR bylo pozorováno u HER2+ nemocných, nicméně omezený počet událostí neumožňuje další analýzu.

Hlavní omezení této studie vyplývají z její retrospektivní povahy a selekčního bias jelikož ve studii byly nadměrně zastoupeny HER2+ nemocné a nemocné s TNBC. Navíc návrh retrospektivní analýzy vylučoval nemocné, které většinou kvůli progresi onemocnění nepodstoupily následný chirurgický zákrok. Nemocné, které měly první cykly léčby podány mimo naše centrum, nebyly zahrnuty. Navzdory poměrně velkému počtu nemocných v souboru jsou zřejmé také limitace vzhledem k omezenému počtu událostí během relativně krátké doby sledování. Nicméně dřívější analýza 15letého sledování nemocných léčených NAT prokázala, že většina událostí se vyskytne během

prvních 5 let. Stejně jako u podobných souborů z jiných pracovišť nebyly podávány léčebné režimy jednotné a byly ovlivněny změnami ve standardech péče, např. zavedením trastuzumabu do (neo)adjuvantní léčby a zavedením platinových derivátů do léčby HR- karcinomů.

V současnosti stále není přijatý jeden univerzální režim pro NAT karcinomu prsu. Naopak, nové léčebné režimy odrážejí rozličnost podtypů karcinomů prsu. Pro neoadjuvantní a adjuvantní léčbu se obecně používají identické režimy. Klinické studie pro adjuvantní chemoterapii měly podstatně vyšší počet nemocných ve srovnání se studii pro NAT. Doporučení pro NAT vycházejí převážně z výsledků adjuvantních studií. Na základě dřívějších randomizovaných klinických studií, které prokázaly benefit v adjuvantní léčbě, se standardní režim NAT na naší klinice vyvinul z konkomitantní léčby založené na doxorubicinu k sekvenčnímu podání 4 cyklů doxorubicinu a cyklofosfamidu a následně paclitaxelu v týdenním intervalu, eventuálně v kombinaci s karboplatinou a/nebo trastuzumabem. Dnes je NAT stále více využívána k hodnocení nových léčiv a pCR je brána jako významný ukazatel odpovědi na léčbu. V rámci vývoje léčebných režimů se deriváty platiny včetně karboplatiny staly standardní součástí NAT. Aktuální data potvrzují, že podávání karboplatiny je spojeno s lepšími léčebnými výsledky u TNBC.

Biomarkery získané výpočtem poměru lymfocytů k dalším složkám krve mohou mít u řady nádorových onemocnění včetně karcinomu prsu prognostický význam. Poměry lymfocytů k dalším složkám krve byly studovány také u nemocných léčených NAT, výsledky ale nebyly jednotné. Asano a kol. popsali na souboru 177 nemocných léčených kombinací FEC se sekvenčním podáním paclitaxelu v týdenním intervalu souvislost mezi nízkou hodnotou NLR a pCR u nemocných s TNBC. Nízká hodnota NLR byla současně spojena s lepší prognózou. Vztah mezi nízkou hodnotou NLR, vyšší četností pCR a lepší prognózou byla rovněž popsána Chenem a kol. na souboru 215 nemocných léčených NACT. Korelace mezi hodnotami NLR a PLR před léčbou a odpovědí na NAT byla zaznamenána i ve studii Xua a kol. Ve studii Eryilmaze a kol. na menším souboru 78 nemocných souvislost NLR s pCR pozorována nebyla. Jiné práce zkoumaly prognostický význam poměrů odvozených z počtu periferních krevních buněk u nemocných s karcinodem prsu léčených NAT. Ni a kol. zaznamenali korelaci

mezi vysokými hodnotami LMR a příznivou prognózou. Vysoké hodnoty LMR a nízké hodnoty NLR jako prediktory příznivé odpovědi byly zazenomenány také ve studii Hernández a kol. Vysoká hodnota NLR byla spojena s nepříznivou prognózou v publikaci Koha a kol. Ulas a kol. žádné signifikantní rozdíly ve výsledcích léčby v korelaci s hodnotami NLR a PLR před léčbou nenalezli.

Na základě těchto studií jsme formulovali hypotézu s cílem zjistit, zda poměry počtu buněk periferní krve mají souvislost s pCR u nemocných s karcinomem prsu léčených NAT. V našem souboru měly nemocné s HER2- karcinomem prsu, které dosáhly pCR, významně vyšší podíl lymfocytů a nižší podíl neutrofilů, NLR a SII. Ačkoliv tyto výsledky mohou částečně souviset s rozdíly v počtu buněk periferní krve u nemocných s HR+ a HR- nádory, současně naznačují, že relativní počet lymfocytů vyjádřený jako NLR je spojen s pCR, podobně jako TIL v nádorovém mikroprostředí. Je zajímavé, že u nemocných s HER2+ nádory, tj. u léčených trastuzumabem, nebyl pozorován ani takový trend. Lze předpokládat, že biologická povaha HER2+ a HER2- nádorů ve vztahu k cirkulujícím lymfocytům může být odlišná. Podávání trastuzumabu, které výrazně zvyšuje pCR, může překrýt jakýkoli prediktivní vliv v poměrech buněk periferní krve. NLR předpovědělo dlouhodobou odpověď pouze u nemocných s TNBC. Naše prezentovaná data proto nepodporují využití poměrů buněk periferní krve při plánování léčby, ačkoli nižší hodnoty NLR by mohly identifikovat nemocné s TNBC, které by pravděpodobně měly z léčby profitovat. Tato zjištění by však měla být potvrzena také v prospektivní studii. (175)

9. Závěr

Neoadjuvantní léčba se používá u lokálně pokročilého karcinomu prsu a také u nemocných s operabilním karcinomem prsu, u kterých by byla indikována adjuvantní chemoterapie. Výsledky randomizovaných studií a metaanalýz ukazují, že u nemocných s operabilními nádory mají neoadjuvantní a adjuvantní přístupy podobný výsledek z hlediska OS.

Výhodou neoadjuvantního podávání systémové terapie je, že umožňuje přesné hodnocení odpovědi na léčbu. Přestože je pCR po NAT pozorována pouze u menšiny nemocných, představuje nejdůležitější prognostický faktor.

Výše prezentované výsledky analýz potvrzují výrazné rozdíly v míře pCR mezi jednotlivými podskupinami karcinomu prsu s jiným fenotypem. Dosažení pCR bylo spojeno s lepším RFS a OS u nemocných s TNBC. Poměry odvozené z počtu periferních krevních buněk jsou spojeny s pCR u nemocných, které nebyly léčeny trastuzumabem. (175)

10. *Seznam použitých pramenů a literatury*

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dickshit J, Sultan E, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. *Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. International Journal of Cancer. 2015; 136 (5): E359 – E386.
2. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, Koptíková J, Žaloudík J, Vyzula R. www.svod.cz. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. 10. 12. 2016.
3. www.uzis.cz/registry-uzis/nor. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR: *Národní onkologický registr (NOR)*. [Online] 10. 12. 2015.
4. Petráková K. *Karcinom prsu*. [autor knihy] Tomášek Jiří a kol. *Onkologie minimum pro praxi*. Praha: Axonite CZ, 2015, s. 311 – 323. ISBN 978-80-88046-01-1.
5. Prausová J. *Karcinom prsu – problém i v 21. století*. Interní med. 2010; 12 (1): 26 – 32.
6. Novotný J, Vítek P, Pavlišta D, Petráková K, Tesařová P, Zimovjanová M, Krutílková V. *Karcinom prsu*. [autor knihy] Novotný Jan, Vítek Pavel, Kleibl Zdeněk a kol. *Onkologie v klinické praxi*. 2.vyd. Praha: Mladá fronta a.s., 2016; Aeskulap, s. 339 – 378. ISBN 978-80-204-3944-4.
7. Nelson NJ. *Migrant studies aid the search for factors linked to breast cancer risk*. J Natl Cancer Inst. 2006; 98 (7): 436 – 8.
8. Foretová L. *Onkologie*. 2008; 1: 39 – 43.
9. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Olah E, Anton-Culver H, Warner E, Easton DF. *Average Risk of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations*

Detected in Case Series Unselected for Family History: A combined Analysis of 22 Studies. Am J Hum Genet. 2003; 73 (3): 709

10. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, Bishop DT, Weber B, Lenoir G, Chang-Claude J, Sobol H, Teare MD, Stuewing J, Arason A, Scherneck S, Peto J, Rebbeck TR, Tonin P, Neuhausen S, Barkardottir R, Eyfjord J, Lynch H, Ponder BA, Gayther SA, Zelada-Hedman M. *Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families.* The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet. 1998; 62 (3): 676 – 89.
11. Walsh T, Casadei S, Coats KH, Swisher E, Stray SM, Higgins J, Roach KC, Mandell J, Lee MK, Ciernikova S, Foretova L, Soucek P, King MC. *Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer.* JAMA. 2006; 295 (12): 1379 – 88.
12. Apostolou P, Fostira F. *Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes.* Biomed Res Int. 2013; 2013: 747318
13. Modungo F. *Ovarian cancer and high risk women implications for prevention, screening and early detection.* Gynecol Oncol. 2014; 92 (2): 731.
14. Kote-Jarai Z, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Castro E, Mahmud N, Guy M, Edwards S, O'Brien L, Sawyer E, Hall A, Wilkinson R, Dadaev T, Goh C, Easton D, *UKGPCS Collaborators, Goldgar D, Eeles R.* *BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients.* Br J Cancer. 2011; 105 (8): 1230 – 1234.
15. Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, Hamoudi R, Hope Q, Osin P, Jackson R, Southgate C, Singh R, Falconer A, Dearnaley DP, Ardern-Jones A, Murkin A, Dowe A, Kelly J, Williams S, Oram R, Stevens M, Teare DM, Ponder BA, Gayther SA, Easton DF, Eeles RA, *Cancer Research UK/British Prostate Group UK Familial Prostate Cancer Study Collaborators, British Association of Urological Surgeons Section of Oncology.* *Two percent of men with early-onset*

- prostate cancer harbor germ-line mutations in the BRCA2 gene. Am J Hum Genet. 2003; 72 (1): 1 – 12.*
16. Petráková K, Palácová M, Schneiderová M, Standara M. *Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií. Klin Onkol. 2016; 29 (Suppl 1): S14 – S21.*
 17. Tun NM, Villani G, Ong K, Yoe L, Bo ZM. *Risk of having BRCA1 mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis. Clin Genet. 2014; 85 (1): 43 – 48.*
 18. Foretová L, Macháčková E, Palácová M, Navrátilová M, Svoboda M, Petráková K. *Doporučení rozšíření indikačních kritérií ke genetickému testování mutací v genech BRCA1 a BRCA2 u hereditárního syndromu nádorů prsů a ovarií. Klin Onkol. 2016; 29 (Suppl 1): S – S13.*
 19. Šachlová M, Skovajsová M, Dvořák V, Májek O. *Screeningová vyšetření. [autor knihy] Tomášek Jiří a kol. Onkologie minimum pro praxi. Praha: Axonite CZ, 2015, s. 165 – 172. ISBN 978-80-88046-01-1.*
 20. Stovajsová M, Májek O, Daneš J, Bartoňková H, Ngo O, Dušek L. *Výsledky Národního programu screeningu karcinomu prsu v České republice. Klin Onkol. 2014; 27 (Suppl 2): 2S69 – 2S78*
 21. Houserková D, Daneš J, Bartoňková H, Skovajsová M. *Mamo.cz – Oficiální výsledky Národního programu mamografického screeningu v roce 2015 [Internet]. Brno: Masarykova univerzita; 2016 [citováno 30. prosince 2017]. Dostupný z: <http://www.mamo.cz>.*
 22. Sankatsing VDV, van Ravesteyn NT, Heijnsdijk EAM, Looman CWN, van Luijt PA, Fracheboud J, den Heeten GJ, Broeders MJM, de Koning HJ. *The effect of population – based mammography screening in Dutch municipalities on breast cancer mortality: 20 years of follow-up. Int J Cancer. 2017; 141(4): 671 – 677.*
 23. *TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 7. vydání 2009, česká verze 2011, ISBN 978-80-9042959-6-5.*

24. Klener P, Abrahámová J. *Nádory prsu*. [autor knihy] Klener Pavel. Klinická onkologie. Praha: Galén, 2002, s. 495 – 512. ISBN 80-7262-151-3.
25. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S and Cardoso F. *ESMO Guidelines Committee. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2015; 26 (suppl 5): v8 – 30.
26. Coufal, O., V. Fait, and a. kol., *Chirurgická léčba karcinomu prsu*. Praha: Grada Publishing, 2011, s. 109 – 149. ISBN 978-80-247-3641-9.
27. Sanchez K, Page D, McArthur HL. *Immunotherapy in breast cancer: An overview of modern checkpoint blockade strategies and vaccines*. Curr Probl Cancer. 2016;40 (2 – 4): 151 – 162.
28. Heroková J a Gatěk J. Diagnostika a léčba onemocnění prsu. Duda Ladislav a kol. *Základní výkony ve všeobecné chirurgii*. Speciální chirurgie. Olomouc. 2016. http://eportal.chirurgie.upol.cz/portal_final/?page_id=2634.
29. Šuk J, Petruželka L. *Nádory prsu*. [autor knihy] Krška Zdeněk, Hoskovec David, Petruželka Luboš a kol. Chirurgická onkologie. Praha: Grada Publishing a.s., 2014, s. 295 – 321. ISBN 978-80-247-4284-7.
30. Gatěk J, Kotoč J, Kotočová K, Katrušák J, Vážan P, Duben J, Hnátek L, Dudešek B. *Lokoregionální recidivy po konzervativních výkonech u časného karcinomu prsu*. Rozhl. Chir. 2010; 89 (10): 604 – 611.
31. Benson JR, della Rover G. *Management of the axilla in woman with breast cancer*. Lancet Oncol. 2007; 8: 331 – 48.
32. Konopásek B, Petruželka L. *Karcinom prsu*, 1. vydání. Praha: Grada, 1997, s. 125. ISBN 80-85824-66-3.
33. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. *Twenty-year follow-up a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of*

- invasive breast cancer*. N Engl J Med. 2002; 347 (16): 1233 – 41.
34. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrída S, Luini A, Galimberti V, Veronesi P, Intra M, Maisonneuve P, Zucca F, Gatii G, Mazzarol G, De Cicco C, Vezzoli D. *Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study*. Ann Surg. 2010; 251 (4): 595 – 600.
35. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. *Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer*. Ann Surg. 1994; 220 (3): 391 – 401.
36. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. *Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe*. Surg Oncol. 1993; 2 (6): 335 – 9.
37. Pecha V, Kolařík V, Menzlová E, Dvorská M, Trnková M. *Biopsie sentinelové uzliny u žen s časným karcinomem prsu*. Onkologie. 2011; 5 (1): 16 – 22.
38. *ASCO Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer: Guideline Summary*. J Oncol Pract. 2005; 1 (4): 134 – 136.
39. Patani N, Mokbel K. *The clinical significance of sentinel lymph node micrometastasis in breast cancer*. Breast Cancer Res. Treat. 2009; 114 (3): 393 – 402.
40. Galimberti V, Cole BF, Zurrída S, Viale G, Luini A, Veronesi P, Baratella P, Chifu C, Sargenti M, Intra M, Gentilini O, Mastropasqua MG, Mazzarol G, Massarut S, Garbay JR, Zgajnar J, Galatius H, Recalcati A, Littlejohn D, Bamert M, Colleoni M, Price KN. *Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel - node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial*. Lancet Oncol. 2013; 14 (4): 297 – 305.
41. Fowble B, Solin JL, Schultz DJ, Goodman RL. *Frequency, sites of relaps, and outcome of regional node failures following conservative surgery and radiation for early breast cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989; 17 (4): 703 – 710.

42. Keramopoulos A, Tsionou C, Minaretzis D, Michalas S, Aravantinos D. *Arm morbidity following treatment of breast cancer with total axillary dissection: A multivariate approach*. *Oncology*. 1993; 50 (6): 445 – 449.
43. Růžičková J, Coufal O. *Okamžitá rekonstrukce prsu a radioterapie*. *Klin Onkol*. 2008; 4: 154 – 9.
44. Dolečková M, Šlampa P, Králová D. *Karcinomy prsu*. [autor knihy] Šlampa Pavel a Petera Jiří. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2007, s. 205 – 231. ISBN 978-80-7262-469-0.
45. Vrána D, Ćwierotka K, Lukešová L. *Adjuvatní radioterapie karcinomu prsu s využitím Active breathing control – moderate inspiration breath-hold – kazuistika*. *Klin Onkol*. 2013; 26 (2): 143 – 146.
46. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. *Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10 year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials*. *Lancet*. 2011; 378 (9804): 1707 – 1716.
47. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WD, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, Vallis KA, White JR, Rousseau P, Fortin A, Pierce LJ, Manchul L, Chafe S, Nolan MC, Craighead P, Bowen J, McCready DR, Pritchard KI, Gelmon K, Murray Y, Chapman JAW, Chen BE, Levine M, *for the MA.20 Study Investigators*. *Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer*. *N Engl J Med*. 2015; 373: 307.
48. Burkoň P, Čoupek P, Princ D, Šlampa P, Simoničová L. *Zhoubné nádory prsu*. [autor knihy] Šlampa Pavel. *Radiační onkologie v praxi*. 4. aktualiz. vyd. Brno: MOÚ, 2014, s. 140 – 161. ISBN: 978-80-86793-34-4.
49. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad WJ, Oei SB, Wárlám-Rodenhuis CC, Pierart

- M, Collette L. *Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial.* J Clin Oncol. 2007; 25 (22): 3259 – 3265.
50. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, Hahn CA, Hardenbergh PH, Ibbott GS, McCormick B, McQueen JR, Pierce LJ, Powel SN, Recht A, Taghian AG, Vicini FA, White JR, Haffty BG. *Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 81 (1): 59 – 68.
51. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). *Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.* Lancet 2005; 366: 2087 – 2106.
52. Danish Breast Cancer Co-operative Group, Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. *Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies.* J Clin Oncol 2006; 24: 2268 – 2275.
53. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewert M, Gray R, Mannu G, Peto R, Whelan T, Wang Y, Wang Z, Darby S. *Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials.* Lancet. 2014; 383 (9935): 2127 – 2135.
54. Petera J, Filip S. *Nechirurgická léčba časných stadií karcinomu prsu.* Praha: Galén, 2001. s. 10 – 70. ISBN 978-80-7262-117-3.

55. Lukešová L, Vrána D, Vlachová Z, Cwiertka K, Melichar B, Součková A, Švach I. *Výskyt druhotných zhoubných nádorů u pacientek s časným karcinomem prsu léčených v letech 2007 – 2012*. Brno: MOU, 2015. 2015 XXXIX. Brněnské onkologické dny a XXIX. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky. *Klin Oncol*. 2015; 28 (Suppl 1): S38.
56. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, Osborne CK, Martino S, White DR, Abeloff MD. *Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188)*. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (25): 5973 – 5982.
57. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, Bonnefoi HR, Climent MA, Da Prada GA, Burstein HJ, Martion S, Davidso NE, Geyer CE Jr, Walley BA, Coleman R, Kerbrat P, Buchholz S, Ingle JN, Winer EP, Rabaglio-Poretti M, Maibach R, Ruepp B, Giobbie-Hurder A, Price KN, Colleoni M, Viale G, Coates AS, Goldhirsch A, Gelber RD, *SOFT Investigators, International Breast Cancer Study Group*. *Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer*. *N Engl J Med*. 2015; 372 (5): 436 – 446.
58. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S, Menzel C, Jakesz R, Seifert M, Hubalek M, Bjelic-Radisic V, Samonigg H, Tausch C, Eidtmann H, Steger G, Kwasny W, Dubsy P, Fridrik M, Fitzal F, Sierer M, Rücklinger E, Greil R, *ABCSSG-12 Trial Investigators, Marth C*. *Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer*. *N Engl J Med*. 2009; 360 (7): 679 – 691.
59. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Tu D, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Cameron DA, Palmer MJ, Pater JL. *Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: update findings from NIC CTG MA.17*. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 1262 – 1271.
60. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Vinod R, Abraham M,

- Alencar VH, Badran A, Bonfill X, Bradbury J, Clarke M, Collins R, Davis SR, Delmestri A, Forbes JF, Haddad P, Hou MF, Inbar M, Khaled H, Kielanowska J, Kwan WH, Mathew BS, Müller B, Nicolucci A, Peralta O, Pernas F, Petruzelka L, Peinkowski T, Rajan B, Rubach MT, Tort S, Urrútia G, Valentini M, Wang Y, Peto R, *and for the Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group*. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013; 381 (9869): 805 – 816.
61. BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, Smith I, Mauriac L, Forbes J, Price KN, Regan MM, Gelber RD, Coates AS. *Letrozole therapy alone or in sequences with tamoxifen in women with breast cancer*. *N Engl J Med*. 2009; 36 1(8): 766 – 776.
62. Študentova H, Vitaskova D, Melichar B. *Safety of mTOR inhibitors in breast cancer*. *Expert Opin Drug Saf*. 2016; 15 (8): 1075 – 1085.
63. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda Norikazu, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck A, Zhang K, Theall KP, Jiang Y, Barlett CH, Koehler M, Slamon D. *Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial*. *Lancet Oncol*. 2016; 17 (4): 425 – 439.
64. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Blackwell KL, André F, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, Petrakova K, Hart LL, Villanueva C, Chan A, Jakobsen E, Nusch A, Burdaeva O, Grischke EM, Alba E, Wist E, Marschner N, Favret AM, Yardley D, Bachelot T, Tseng LM, Blau S, Xuan F, Souami F, Miller M, Germa C, Hirawat S, O'Shaughnessy J. *Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer*. *N Engl J Med*. 2016; 375

(18): 1738 – 1748.

65. Klener P. *Chemoterapie*. [autor knihy] Klener Pavel. Klinická onkologie. Praha: Galén, 2002, s. 198 – 207. ISBN 80-7262-151-3.
66. Fischer B, Jeong JH, Bryant J, Anderson S, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. *Treatment of lymph-nodenegative, oestrogen receptor positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant and Breast and Bowel Project randomised clinical trials*. Lancet. 2004; 364: 858 – 868.
67. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). *Comparison between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials*. Lancet. 2012; 379 (98114): 432 – 444.
68. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, Ingle JN, Cooper MR, Hayes DF, Tkaczuk KH, Fleming G, Holland JF, Duggan DB, Carptner JT, Frei E, Schilsky RL, Wood WC, Muss HB, Norton L. *Improved out-comes from adding sequential paclitaxel, but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node positive primary breast cancer*. J Clin Oncol. 2003; 21: 976 – 983.
69. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D, Symann M, Kerbrat P, Soulié P, Eichler F, Viens P, Monnier A, Vindevoghel A, Campone M, Goudier MJ, Bonnetterre J, Ferrero JM, Martin AL, Genève J, Assalain B. *Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial*. J Clin Oncol. 2006; 24 (36): 5664 – 5671.
70. Francis P, Crown J, Di Leo A, Buyse M, Balil A, Andersson M, Nordenskjöld B, Lang I, Jakesz R, Vorobiof D, Gutiérrez J, van Hazel G, Dolci S, Jamin S, Bendahmane B, Gelber RD, Golfhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Piccart-Gebhart M, BIG 02–98 Collaborative Group. *Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02–98 randomized trial*. J Natl Cancer Inst. 2008; 100 (2): 121 – 133.

71. Qi WX, Tang LN, He AN, SHEN Z, Yao Y. *Comparison between doublet agents versus single agent in metastatic breast cancer patients previously treated with an anthracycline and a taxane: a meta-analysis of four phase III trials.* Breast. 2013; 22 (3): 314 – 319.
72. Rugo H, Taylor D, Sanon M et al. *Survival in US Women Following an Indication of Metastatic Breast Cancer Diagnosis and Chemotherapy Initiation. A SEER-Medicare Analysis, (P1-08-07).* Poster Presentation. San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas. 2012.
73. Von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, Maartense W, Zielinski C, Kaufmann M, Bauer W, Baumann KH, Clemens MR, Duerr R, Uleer C, Andersson M, Stein RC, Nekljudova V, Loibl S. *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; 27: 1999 – 2006.
74. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. *Human breast cancer: correlation of relapse and survival with ¹²⁵I-amplification of the HER-2/neu oncogene.* Science. 1987; 235: 177 – 182.
75. Halámková J, Krejčí M, Adam Z, Mayer J. *Cílená léčba v hematologii, nové léky.* [autor knihy] Adam Zdeněk. Obecná onkologie. Praha: Galén, 2011, s. 159 – 161. ISBN 978-80-7262-796-7.
76. Lohrisch C, Piccart M. *An overview of HER2.* Semin Oncol. 2001; 28 (6 Suppl 18): 3 – 11.
77. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. *The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine.* Oncologist. 2009; 14: 320 – 68.
78. Baselga J. *Clinical trials of Herceptin(trastuzumab).* Eur J Cancer. 2001; 37: S18 – 24.
79. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D, Bianchi G,

- Cortes J, McNally VA, Ross GA, Fumoleau P, Gianni L. *Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy.* J Clin Oncol. 2010; 28: 1138 – 1144.
80. Arteaga CL, Sliwkowski MX, Osborne CK, Perez EA, Puglisi F, Gianni L. *Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives.* Nat Rev Clin Oncol. 2012; 9: 16 – 32.
81. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welsalu M, Beselga J, Pegram M, Oh DY, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K for the EMILIA Study Group. *Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer.* N Engl J Med 2012; 367: 1783 – 1791.
82. Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J. *Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study.* Lancet Oncol. 2013; 14: 461 – 471.
83. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I, Nitz U, et al., for the Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. *Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer.* N Engl J Med. 2005; 353: 1659 – 1672.
84. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, Goldhirsch A, Untch M, Mariani G, Baselga J, Kaufmann M, Cameron D, Bell R, Bergh J, Coleman R, Wardley A, Harbeck N, Lopez RI, Mallmann P, Gelmon K, Wilcken N, Wist E, Sánchez Rovira P, Piccart-Gebhart MJ; HERA study team. *2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial.* Lancet. 2007; 369:

29 – 36.

85. Moulder S, Hortobagyi GN. *Advances in the treatment of breast cancer*. Clin Pharmacol Ther. 2008; 83: 26 –36.
86. Untch M, Gelber RD, Jackisch C, Procter M, Baselga J, Bell R, Cameron D, Bari M, Smith I, Leyland-Jones B, de Azambuja E, Wermuth P, Khasanov R, Feng-Yi F, Constantin C, Mayordomo JI, Su CH, Yu SY, Lluch A, Senkus-Konefka E, Price C, Haslbauer F, Suarez Sahui T, Srimuninnimit V, Colleoni M, Coates AS, Piccart-Gebhart MJ, Goldhirsch A; HERA Study Team. *Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial*. Ann Oncol. 2008; 19: 1090 – 1096.
87. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, Utriainen T, Kokko R, Hemminki A, Tarkkanen M, Turpeenniemi-Hujanen T, Jyrkkiö S, Flander M, Helle L, Ingalsuo S, Johansson K, Jääskeläinen AS, Pajunen M, Rauhala M, Kaleva-Kerola J, Salminen T, Leinonen M, Elomaa I, Isola J; FinHer Study Investigators. *Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer*. N Engl J Med. 2006; 354: 809 – 20.
88. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, de Azambuja E, Dueck AC, Viale G, Zujewski JA, Goldhirsch A, Armour A, Pritchard KI, McCullough AE, Dolci S, McFadden E, Holmes AP, Tonghua L, Eidtmann H, Dinh P, Di Cosimo S, Harbeck N, Tjulandin S, Im YH, Huang CS, Diéras V, Hillman DW, Wolff AC, Jackisch C, Lang I, Untch M, Smith I, Boyle F, Xu B, Gomez H, Suter T, Gelber RD, Perez EA. *Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial*. J Clin Oncol. 2016; 34: 1034 – 42.
89. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, Suter T, Arahmani A, Rouchet N, Clark E, Knott A, Lang I, Levy C, Yardley DA, Bines J, Gelber RD, Piccart M, Baselga J; APHINITY Steering Committee and Investigators. *Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-*

Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2017; 377 (2): 122 – 131.

90. Melichar B, Študentová H, Kalábová H, Vitásková D. *Role of subcutaneous formulation of trastuzumab in the treatment of patients with HER2-positive breast cancer*. Immunotherapy. 2014; 6 (7): 811 – 819.
91. Jackisch C, Kim SB, Semiglazov V, Melichar B, Pivot X, Hillenbach C, Stroyakovskiy D, Lum BL, Elliott R, Weber HA, Ismael G. *Subcutaneous versus intravenous formulation of trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: updated results from the phase III HannaH study*. Ann Oncol. 2015; 26 (2): 320 – 325.
92. Jackisch C, Hegg R, Stroyakovskiy D, Ahn JS, Melichar B, Chen SC, Kim SB, Lichinitser M, Starosławska E, Kunz G, Falcon S, Chen ST, Crepelle-Fléchais A, Heinzmann D, Shing M, Pivot X. *HannaH phase III randomised study: Association of total pathological complete response with event-free survival in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant-adjuvant trastuzumab after 2 years of treatment-free follow-up*. Eur J Cancer. 2016; 62: 62 – 75.
93. Gligorov J, Ataseven B, Verrill M, De Laurentiis M, Jung KH, Azim HA, Al-Sakaff N, Lauer S, Shing M, Pivot X; SafeHer Study Group. *Safety and tolerability of subcutaneous trastuzumab for the adjuvant treatment of human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: SafeHer phase III study's primary analysis of 2573 patients*. Eur J Cancer. 2017; 82: 237 – 246.
94. Pivot X, Gligorov J, Müller V, Barrett-Lee P, Verma S, Knoop A, Curigliano G, Semiglazov V, López-Vivanco G, Jenkins V, Scotto N, Osborne S, Fallowfield L; PrefHer Study Group. *Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study*. Lancet Oncol. 2013; 14 (10): 962 – 70.
95. Mohit E, Hashemi A, Allahyari M. *Breast cancer immunotherapy: monoclonal antibodies and peptide-based vaccines*. Expert Rev Clin Immunol. 2014; 10:

927 – 961.

96. Emens LA, Middleton G. *The interplay of immunotherapy and chemotherapy: harnessing potential synergies*. *Cancer Immunol Res*. 2015; 3: 436 – 443.
97. Vitásková D, Melichar B, Bartoušková M, Vlachová Z, Vrána D, Janková J, Adam T, Juráňová J, Zlámalová N, Kujovská Krčmová L, Javorská L, Klos D, Študentová H. *Neoadjuvant combination therapy with trastuzumab in a breast cancer patient with synchronous rectal carcinoma: a case report and biomarker study*. *Pteridines*. 2017; 28 (3 – 4): 233 – 241.
98. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, Gerber B, Eiermann W, Hilfrich J, Huober J, Jackisch C, Kaufmann M, Konecny GE, Denkert C, Nekljudova V, Mehta K, Loibl S. *Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes*. *J Clin Oncol*. 2012; 30 (15): 1796 – 804.
99. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE Jr, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz G. *Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis*. *Lancet*. 2014; 384 (9938): 164 – 172.
100. Galow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, Buzdar AU, Smith IE, Symmans WF, Singh B, Winer EP. *Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease*. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 814 – 819.
101. Schott AF, Hayes DF. *Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer*. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 1747 – 1749.

102. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. *Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev. 2007; CD005002.
103. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, Blohmer JU, Eiermann W, Jackesz R, Jonat W, Lebeau A, Loibl S, Miller W, Seeber S, Semiglazov V, Smith R, Souchon R, Stearns V, Untch M, von Minckwitz G. *Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update*. J Clin Oncol. 2006; 24 (12): 1940 – 1949.
104. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, Ingle JN, Cooper MR, Hayes DF, Tkaczuk KH, Fleming G, Holland JF, Duggan DB, Carpenter JT, Frei E 3rd, Schilsky RL, Wood WC, Muss HB, Norton L. *Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer*. J Clin Oncol. 2003; 21: 976 – 983.
105. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, Wickerham DL, Yothers G, Soran A, Wolmark N. *Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28*. J Clin Oncol. 2005; 23 (16): 3686 – 3696.
106. Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, Blohmer JU, Jackisch C, Paepke S, Gerber B, Zahm DM, Kümmel S, Eidtmann H, Klare P, Huober J15, Costa S, Tesch H, Hanusch C, Hilfrich J, Khandan F, Fasching PA, Sinn BV, Engels K, Mehta K, Nekljudova V, Untch M. *Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial*. Lancet Oncol. 2014; 15 (7): 747 – 756.
107. Von Minckwitz G, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, Bauerfeind I, Hilfrich J, Eidtmann H, Gerber B, Hanusch C, Kühn T, du Bois A,

- Blohmer JU, Thomssen C, Dan Costa S, Jackisch C, Kaufmann M, Mehta K, Untch M. *Capecitabine in addition to anthracycline-and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study*. J Clin Oncol. 2010; 28 (12): 2015 – 2023.
108. Bear HD, Tang G, Rastogi P, Geyer CE Jr, Robidoux A, Atkins JN, Baez-Diaz L, Brufsky AM, Mehta RS, Fehrenbacher L, Young JA, Senecal FM, Gaur R, Margolese RG, Adams PT, Gross HM, Costantino JP, Swain SM, Mamounas EP, Wolmark N. *Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer*. N Engl J Med. 2012; 366 (4): 310 – 320.
109. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, Davidson NE, Martino S, Livingston R, Ingle JN, Perez EA, Carpenter J, Hurd D, Holland JF, Smith BL, Sartor CI, Leung EH, Abrams J, Schilsky RL, Muss HB, Norton L. *Randomized 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 (8): 1431 – 1439.
110. Green MC, Buzdar AU, Smith T, Ibrahim NK, Valero V, Rosales MF, Cristofanilli M, Booser DJ, Pusztai L, Rivera E, Theriault RL, Carter C, Frye D, Hunt KK, Symmans WF, Strom EA, Sahin AA, Sikov W, Hortobagyi GN. *Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks*. J Clin Oncol. 2005; 23 (25): 5983 – 5992.
111. Untch M, Möbus V, Kuhn W, Muck BR, Thomssen C, Bauerfeind I, Harbeck N, Werner C, Lebeau A, Schneeweiss A, Kahlert S, von Koch F, Petry KU, Wallwiener D, Kreienberg R, Albert US, Lück HJ, Hinke A, Jänicke F, Konecny GE. *Intensive dose-dense compared with conventionally scheduled preoperative chemotherapy for high-risk primary breast cancer*. J Clin Oncol. 2009; 27 (18): 2938 – 2945.

112. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, von Koch F, Conrad U, Fett W, Kurzeder C, Lück HJ, Stickeler E, Urbaczyk H, Liedtke B, Salat C, Harbeck N, Müller V, Schmidt M, Hasmüller S, Lenhard M, Schuster T, Nekljudova V, Lebeau A, Loibl S, von Minckwitz G; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie PREPARE investigators. *PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF versus a standard-dosed epirubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel ± darbepoetin alfa in primary breast cancer--results at the time of surgery*. *Ann Oncol*. 2011; 22 (9): 1988 – 1998.
113. Von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, Gerber B, Costa SD, Merkle E, Eidtmann H, Lampe D, Jackisch C, du Bois A, Kaufmann A. *Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: The GEPARDUO Study of the German Breast Group*. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 2676 – 2685.
114. Von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kümmel S, Fasching PA, Eiermann W, Blohmer JU, Costa SD, Mehta K, Hilfrich J, Jackisch C, Gerber B, du Bois A, Huober J, Hanusch C, Konecny G, Fett W, Stickeler E, Harbeck N, Müller V, Jüni P. *Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials*. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 125 (1): 145 – 156.
115. Melichar B, Hornychová H, Kalábová H, Bašová H, Mergancová J, Urmínská H, Jandík P, Cervinka V, Laco J, Ryška A. *Increased efficacy of a dose-dense regimen of neoadjuvant chemotherapy in breast carcinoma: a retrospective analysis*. *Med Oncol*. 2012; 29 (4): 2577 – 2585.
116. Melichar B, Urbánek L, Krcmová L, Kalábová H, Melicharová K, Malířová E, Hornychová H, Ryska A, Hyspler R, Solichová D. *Urinary neopterin, hemoglobin and peripheral blood cell counts in breast carcinoma*

patients treated with dose-dense chemotherapy. Anticancer Res. 2008; 28 (4C): 2389 – 2396.

117. Von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, Fasching PA, Tesch H, Eggemann H, Schrader I, Kittel K, Hanusch C, Kreienberg R, Solbach C, Gerber B, Jackisch C, Kunz G, Blohmer JU, Huober J, Hauschild M, Fehm T, Müller BM, Denkert C, Loibl S, Nekljudova V, Untch M; German Breast Group; *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie–Breast Study Groups.* *Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer.* N Engl J Med. 2012; 366 (4): 299 – 309.
118. Sikov WM, Dizon DS, Strenger R, Legare RD, Theall KP, Graves TA, Gass JS, Kennedy TA, Fenton MA. *Frequent pathologic complete responses in aggressive stages II to III breast cancers with every-4-week carboplatin and weekly paclitaxel with or without trastuzumab: a Brown University Oncology Group Study.* J Clin Oncol. 2009; 27 (28): 4693 – 4700.
119. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, Kuzma CS, Pluard TJ, Somlo G, Port ER, Golshan M, Bellon JR, Collyar D, Hahn OM, Carey LA, Hudis CA, Winer EP. *Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance).* J Clin Oncol. 2015; 33 (1): 13 – 21.
120. Golshan M, Cirrincione CT, Sikov WM, Berry DA, Jasinski S, Weisberg TF, Somlo G, Hudis C, Winer E, Ollila DW; *Alliance for Clinical Trials in Oncology.* *Impact of neoadjuvant chemotherapy in stage II-III triple negative breast cancer on eligibility for breast-conserving surgery and breast conservation rates: surgical results from CALGB 40603 (Alliance).* Ann Surg. 2015; 262 (3): 434 – 439.
121. Telli ML, Jensen KC, Vinayak S, Kurian AW, Lipson JA, Flaherty PJ, Timms K, Abkevich V, Schackmann EA, Wapnir IL, Carlson RW, Chang PJ,

- Sparano JA, Head B, Goldstein LJ, Haley B, Dakhil SR, Reid JE, Hartman AR, Manola J, Ford JM. *Phase II Study of Gemcitabine, Carboplatin, and Iniparib As Neoadjuvant Therapy for Triple-Negative and BRCA1/2 Mutation-Associated Breast Cancer With Assessment of a Tumor-Based Measure of Genomic Instability: PrECOG 0105*. J Clin Oncol. 2015; 33 (17): 1895 – 901.
122. Schmid P, Park YH, Muñoz-Couselo E, Kim SB, Sohn J, Im SA. *Pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) as neoadjuvant treatment for triple negative breast cancer (TNBC): preliminary results from KEYNOTE-173*. J Clin Oncol. 2017; 35 (Suppl 15) abstract 556.
123. Kaklamani VG, Jeruss JS, Hughes E, Siziopikou K, Timms KM, Gutin A, Abkevich V, Sangale Z, Solimeno C, Brown KL, Jones J, Hartman AR, Meservey C, Jovanovic B, Helenowski I, Khan SA, Bethke K, Hansen N, Uthe R, Giordano S, Rosen S, Hoskins K, Von Roenn J, Jain S, Parini V, Gradishar W. *Phase II neoadjuvant clinical trial of carboplatin and eribulin in women with triple negative early-stage breast cancer (NCT01372579)*. Breast Cancer Res Treat. 2015; 151 (3): 629 – 638.
124. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Lin L, Snider J, Prat A, Parker JS, Luo J, DeSchryver K, Allred DC, Esserman LJ, Unzeitig GW, Margenthaler J, Babiera GV, Marcom PK, Guenther JM, Watson MA, Leitch M, Hunt K, Olson JA. *Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031*. J Clin Oncol. 2011; 29 (17): 2342 – 2349.
125. Mocellin S, Goldin E, Marchet A, Nitti D. *Sentinel node biopsy performance after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis*. Int J Cancer. 2016; 138 (2): 472 – 480.
126. Segara D, Krop IE, Garber JE, Winer E, Harris L, Bellon JR, Birdwell R,

Lester S, Lipsitz S, Iglehart JD, Golshan M. *Does MRI predict pathologic tumor response in women with breast cancer undergoing preoperative chemotherapy?* J Surg Oncol. 2007; 96 (6): 474 – 480.

127. Boughey JC, Peintinger F, Meric-Bernstam F, Perry AC, Hunt KK, Babiera GV, Singletary SE, Bedrosian I, Lucci A, Buzdar AU, Pusztai L, Kuerer HM. *Impact of preoperative versus postoperative chemotherapy on the extent and number of surgical procedures in patients treated in randomized clinical trials for breast cancer.* Ann Surg. 2006; 244 (3): 464 – 470.
128. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, Cataliotti L, Westenberg AH, Klinkenbijl JH, Orzalesi L, Bouma WH, van der Mijle HC, Nieuwenhuijzen GA, Veltkamp SC, Slaets L, Duez NJ, de Graaf PW, van Dalen T, Marinelli A, Rijna H, Snoj M, Bundred NJ, Merkus JW, Belkacemi Y, Petignat P, Schinagl DA, Coens C, Messina CG, Bogaerts J, Rutgers EJ. *Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial.* Lancet Oncol. 2014; 15 (12): 1303 – 1310.
129. Chawla A, Hunt KK, Mittendorf EA. *Surgical considerations in patients receiving neoadjuvant systemic therapy.* Future Oncol. 2012; 8: 239 – 250.
130. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, Guerrero C, Babiera GV, Bedrosian I, Hwang RF, Kuerer HM, Ross MI, Meric-Bernstam F. *Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients.* Ann Surg. 2009; 250 (4): 558 – 566.
131. Van de Ven S, Smit VT, Dekker TJ, Nortier JW, Kroep JR. *Discordances in ER, PR and HER2 receptors after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer.* Cancer Treat Rev. 2011; 37 (6): 422 – 430.
132. Boughey JC, Ballman KV, Hunt KK, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Le-Petross HT. *Axillary Ultrasound After Neoadjuvant*

Chemotherapy and Its Impact on Sentinel Lymph Node Surgery: Results From the American College of Surgeons Oncology Group Z1071 Trial (Alliance). J Clin Oncol. 2015; 33 (30): 3386 – 3393.

133. Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, Theriault RL, Edge SB, Wong YN, Blayney DW, Niland JC, Winer EP, Weeks JC. *Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network.* Cancer. 2012; 118 (22): 5463 – 5472.
134. Swain SM, Land SR, Ritter MW, Costantino JP, Cecchini RS, Mamounas EP, Wolmark N, Ganz PA. *Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-and-cyclophosphamide-followed-by-docetaxel arm of NSABP B-30 trial.* Breast Cancer Res Treat. 2009; 113 (2): 315 – 320.
135. Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW Jr, Wood WC, Davidson NE. *Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer.* J Clin Oncol. 2015; 33 (21): 2353 – 2360.
136. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, Camara O, Müller V, du Bois A, Kühn T, Stickeler E, Harbeck N, Höss C, Kahlert S, Beck T, Fett W, Mehta KM, von Minckwitz G, Loibl S. *Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups.* J Clin Oncol. 2011; 29 (25): 3351 – 3357.
137. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. *Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials.* Anticancer Drugs. 2011; 22 (2): 128 – 5.
138. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Vazquez F, Byakhov M, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, Baronio R, Feyereislova A, Barton C,

- Valagussa P, Baselga J. *Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort.* Lancet. 2010; 375 (9712): 377 – 384.
139. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, Gómez H, Dinh P, Fauria K, Van Dooren V, Aktan G, Goldhirsch A, Chang TW, Horváth Z, Coccia-Portugal M, Domont J, Tseng LM, Kunz G, Sohn JH, Semiglazov V, Lerzo G, Palacova M, Probachai V, Pusztai L, Untch M, Gelber RD, Piccart-Gebhart M; NeoALTTO Study Team. *Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial.* Lancet. 2012; 379 (9816): 633 – 640.
140. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, Geyer CE Jr, Azar CA, Atkins JN, Fehrenbacher L, Bear HD, Baez-Diaz L, Sarwar S, Margolese RG, Farrar WB, Brufsky AM, Shibata HR, Bandos H, Paik S, Costantino JP, Swain SM, Mamounas EP, Wolmark N. *Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial.* Lancet Oncol. 2013; 14 (12): 1183 – 1192.
141. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, Tausch C, Seo JH, Tsai YF, Ratnayake J, McNally V, Ross G, Cortés J. *Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA).* Ann Oncol. 2013; 24 (9): 2278 – 84.
142. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Starosławska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi GV, Magazzù D, McNally V, Douthwaite H, Ross G, Valagussa P. *5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2*

randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17 (6): 791 – 800.

143. Hofmann D, Nitz U, Gluz O, Kates RE, Schinkoethe T, Staib P, Harbeck N. *WSG ADAPT – adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer: study protocol for a prospective, multi-center, controlled, non-blinded, randomized, investigator initiated phase II/III trial.* *Trials.* 2013; 14: 261.
144. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, Harbeck N, Valero V, Stroyakovskiy D, Wildiers , Campone M, Boileau JF, Beckmann MW, Afenjar K, Fresco R, Helms HJ, Xu J, Lin YG, Sparano J, Slamon D. *Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial.* *Lancet Oncol.* 2018; 19 (1): 115 – 126.
145. Park JW, Liu MC, Yee D, Yau C, van 't Veer LJ, Symmans WF, Paoloni M, Perlmutter J, Hylton NM, Hogarth M, DeMichele A, Buxton MB, Chien AJ, Wallace AM, Boughey JC, Haddad TC, Chui SY, Kemmer KA, Kaplan HG, Isaacs C, Nanda R, Tripathy D, Albain KS, Edmiston KK, Elias AD, Northfelt DW, Pusztai L, Moulder SL, Lang JE, Viscusi RK, Euhus DM, Haley BB, Khan QJ, Wood WC, Melisko M, Schwab R, Helsten T, Lyandres J, Davis SE, Hirst GL, Sanil A, Esserman LJ, Berry DA; I-SPY 2 Investigators. *Adaptive Randomization of Neratinib in Early Breast Cancer.* *N Engl J Med.* 2016; 375 (1): 11 – 22.
146. Allevi G, Strina C, Andreis D, Zanoni V, Bazzola L, Bonardi S, Foroni C, Milani M, Cappelletti MR, Gussago F, Aguggini S, Giardini R, Martinotti M, Fox SB, Harris AL, Bottini A, Berruti A, Generali D. *Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer.* *Br J Cancer.* 2013; 108 (8): 1587 – 1592.
147. Fontein DB, Charehbili A, Nortier JW, Meershoek-Klein Kranenbarg E,

- Kroep JR, Putter H, van Riet Y, Nieuwenhuijzen GA, de Valk B, Terwogt JM, Algie GD, Liefers GJ, Linn S, van de Velde CJ. *Efficacy of six month neoadjuvant endocrine therapy in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients--a phase II trial*. Eur J Cancer. 2014; 50 (13): 2190 – 2000.
148. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, Mauriac L, Ellis M, Lassus M, Chaudri-Ross HA, Dugan M, Borgs M; Letrozole Neo-Adjuvant Breast Cancer Study Group. *Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study*. Ann Oncol. 2001; 12 (11): 1527 – 1532.
149. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, Melnikova OA, Paltuev RM, Kletzel A, Berstein LM. *Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer*. Cancer. 2007; 110 (2): 244 – 254.
150. Coates AS, Colleoni M, Goldhirsch A. *Is adjuvant chemotherapy useful for women with luminal a breast cancer?* J Clin Oncol. 2012; 30 (12): 1260 – 1263.
151. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, Ruby SG, O'Malley F, Simpson JF, Connolly JL, Hayes DF, Edge SB, Lichter A, Schnitt SJ. *Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999*. Arch Pathol Lab Med. 2000; 124 (7): 966 – 978.
152. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel Members. *Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015*. Ann Oncol. 2015; 26 (8): 1533 – 1546.
153. Joensuu H, Toikkanen S, Klemi PJ. *DNA index and S-phase fraction and*

- their combination as prognostic factors in operable ductal breast carcinoma. Cancer. 1990; 66 (2): 331 – 240.*
154. Walker RA, Thompson AM. *Prognostic and Predictive Factors in Breast Cancer*. London: Taylor & Francis, 2008, s. 92 – 95. ISBN 0415422256.
155. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. *Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. Cancer. 1991; 68 (10): 2142 – 2149.*
156. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. *Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. J Clin Oncol. 2003; 21 (17): 3357 – 3365.*
157. Pinder SE, Ellis IO, Elston CW. *Prognostic factors in primary breast carcinoma. J Clin Pathol. 1995; 48 (11): 981 – 983.*
158. Bettelheim R, Penman HG, Thornton-Jones H, Neville AM. *Prognostic significance of peritumoral vascular invasion in breast cancer. Br J Cancer. 1984; 50 (6): 771 – 777.*
159. Ryška A. Prediktivní vyšetření solidních nádorů. [autor knihy] Tomášek Jiří a kol. *Onkologie minimum pro praxi*. Praha: Axonite CZ, 2015, s. 31 – 37. ISBN 978-80-88046-01-1.
160. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr; American Society of Clinical Oncology. *American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol. 2007; 25 (33): 5287 – 5312.*
161. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. *Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science. 1987; 235 (4785): 177 – 182.*
162. Børresen-Dale AL. TP53 and breast cancer. *Hum Mutat. 2003; 21 (3):*

292 – 300.

163. Feki A, Irminger-Finger I. *Mutational spectrum of p53 mutations in primary breast and ovarian tumors*. Crit Rev Oncol Hematol. 2004; 52 (2): 103 – 116.
164. Melichar B, Študentová H, Kalábová H, Vitásková D, Čermáková P, Hornychová H, Ryška A. *Predictive and prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with breast cancer treated with neoadjuvant systemic therapy*. Anticancer Res. 2014; 34 (3): 1115 – 1125.
165. Ingold Heppner B, Untch M, Denkert C, Pfitzner BM, Lederer B, Schmitt W, Eidtmann H, Fasching PA, Tesch H, Solbach C, Rezai M, Zahm DM, Holms F, Glados M, Krabisch P, Heck E, Ober A, Lorenz P, Diebold K, Habeck JO, Loibl S. *Tumor-Infiltrating Lymphocytes: A Predictive and Prognostic Biomarker in Neoadjuvant-Treated HER2-Positive Breast Cancer*. Clin Cancer Res. 2016; 22 (23): 5747 – 5754.
166. Adams S, Gray RJ, Demaria S, Goldstein L, Perez EA, Shulman LN, Martino S, Wang M, Jones VE, Saphner TJ, Wolff AC, Wood WC, Davidson NE, Sledge GW, Sparano JA, Badve SS. *Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199*. J Clin Oncol. 2014; 32 (27): 2959 – 2966.
167. Dundr P, Němejcová K, Bártů M, Matěj R, Rohan Z, Tichá I. *Hodnocení zánětlivé celulizace (tumor infiltrujících lymfocytů) u solidních nádorů*. Klin Onkol. 2017; 30 (S3): 10 – 21.
168. Riethdorf S, Müller V, Loibl S, Nekljudova V, Weber K, Huober J, Fehm T, Schrader I, Hilfrich J, Holms F, Tesch H, Schem C, von Minckwitz G, Untch M, Pantel K. *Prognostic Impact of Circulating Tumor Cells for Breast Cancer Patients Treated in the Neoadjuvant "Geparquattro" Trial*. Clin Cancer Res. 2017; 23 (18): 5384 – 5393.

169. Cronin M, Sangli C, Liu ML, Pho M, Dutta D, Nguyen A, Jeong J, Wu J, Langone KC, Watson D. *Analytical validation of the Oncotype DX genomic diagnostic test for recurrence prognosis and therapeutic response prediction in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer*. Clin Chem. 2007; 53 (6): 1084 – 1091.
170. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, Cronin M, Baehner FL, Watson D, Bryant J, Costantino JP, Geyer CE Jr, Wickerham DL, Wolmark N. *Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer*. J Clin Oncol. 2006; 24 (23): 3726 – 3734.
171. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, Ravdin P, Bugarini R, Baehner FL, Davidson NE, Sledge GW, Winer EP, Hudis C, Ingle JN, Perez EA, Pritchard KI, Shepherd L, Gralow JR, Yoshizawa C, Allred DC, Osborne CK, Hayes DF; Breast Cancer Intergroup of North America. *Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial*. Lancet Oncol. 2010; 11 (1): 55 – 65.
172. Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, Schreiber GJ, Peterse JL, Roberts C, Marton MJ, Parrish M, Atsma D, Witteveen A, Glas A, Delahaye L, van der Velde T, Bartelink H, Rodenhuis S, Rutgers ET, Friend SH, Bernards R. *A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer*. N Engl J Med. 2002; 347 (25): 1999 – 2009.
173. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE Jr, Dees EC, Perez EA, Olson JA Jr, Zujewski J, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LI, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Ravdin P, Keane MM, Gomez Moreno HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Atkins JN, Berenberg JL, Sledge GW. *Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer*. N Engl J Med. 2015; 373 (21): 2005 – 2014.

174. Cardoso F, Piccart-Gebhart M, Van't Veer L, Rutgers E; TRANSBIG Consortium. *The MINDACT trial: the first prospective clinical validation of a genomic tool*. *Mol Oncol*. 2007; 1 (3): 246 – 251.
175. Vitásková D, Melichar B, Kalábová H, Andrášiková A, Krejčí P, Vlachová Z, Zezulová M, Kolář Z, Juráňová J, Zlámalová N, Klos D, Študentová H. *Pretreatment peripheral blood cell count and efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer patients: a retrospective single-center analysis*. *Anticancer Res*. 2018. (odesláno k tisku)

11. Seznam obrázků

<i>Obrázek 1: Incidence a mortalita zhoubných nádorů prsu (C50), ženy.....</i>	<i>5</i>
<i>Obrázek 2: Zastoupení klinických stadií v procentech zhoubných nádorů prsu (C50), ženy</i>	<i>6</i>

12. Seznam grafů

<i>Graf 1: Koncentrace citrulinu v plazmě během léčby</i>	<i>60</i>
<i>Graf 2: Koncentrace neopterinu v moči během léčby</i>	<i>60</i>
<i>Graf 3: Koncentrace neopterinu v séru během léčby</i>	<i>61</i>
<i>Graf 4: Koncentrace CRP v séru během léčby</i>	<i>61</i>
<i>Graf 5: Koncentrace retinolu v séru během léčby</i>	<i>62</i>
<i>Graf 6: Koncentrace α-tokoferolu v séru během léčby</i>	<i>62</i>
<i>Graf 7: Koncentrace 25-hydroxy vitamínu D3 v séru během léčby</i>	<i>63</i>
<i>Graf 8: Koncentrace hemoglobinu během léčby</i>	<i>63</i>
<i>Graf 9: Počet lymfocytů v periferní krvi během léčby</i>	<i>64</i>
<i>Graf 10: NLR během léčby</i>	<i>64</i>
<i>Graf 11: LMR během léčby</i>	<i>65</i>
<i>Graf 12: PLR během léčby</i>	<i>65</i>
<i>Graf 13: SII během léčby</i>	<i>66</i>
<i>Graf 14: Přežití bez recidivy (RFS) podle dosažení pCR u 237 nemocných léčených neoadjuvantní chemoterapií</i>	<i>73</i>
<i>Graf 15: Celkové přežití (OS) podle dosažení pCR u 237 nemocných léčených neoadjuvantní chemoterapií</i>	<i>74</i>

13. Seznam tabulek

<i>Tabulka 1: Geny odpovědné za karcinom prsu a jejich dědičné syndromy.....</i>	<i>8</i>
<i>Tabulka 2: Indikační kritéria modifikovaná (dle NCCN, National Comprehensive Cancer Guidelines, 2015 [33], schválená SLG ČLS JEP).....</i>	<i>9</i>
<i>Tabulka 3: TNM klasifikace – karcinom prsu</i>	<i>13</i>
<i>Tabulka 4: Rozdělení do stadií - karcinom prsu.....</i>	<i>14</i>
<i>Tabulka 5: Pravděpodobnost přežití podle velikosti nádoru (T) a postižení lymfatických uzlin (N).....</i>	<i>47</i>
<i>Tabulka 6: Riziko lokální recidivy (%) po RAME podle počtu postižených uzlin</i>	<i>47</i>
<i>Tabulka 7: Popisná statistika zkoumaných parametrů (celý soubor).....</i>	<i>75</i>
<i>Tabulka 8: Porovnání zkoumaných parametrů podle exprese HR (celý soubor).....</i>	<i>75</i>
<i>Tabulka 9: Porovnání zkoumaných parametrů HER2 podle exprese HR (celý soubor)</i>	<i>76</i>
<i>Tabulka 10: Porovnání zkoumaných parametrů podle podání trastuzumabu (celý soubor).....</i>	<i>76</i>
<i>Tabulka 11: Porovnání zkoumaných parametrů u podskupin definovaných podle nádorového fenotypu (celý soubor)</i>	<i>77</i>
<i>Tabulka 12: Patologická kompletní odpověď u podskupin nemocných léčených neoadjuvantní chemoterapií definovaných podle nádorového fenotypu</i>	<i>77</i>
<i>Tabulka 13: Porovnání zkoumaných parametrů podle patologické kompletní odpovědi u nemocných léčených neoadjuvantní chemoterapií</i>	<i>78</i>
<i>Tabulka 14: Porovnání zkoumaných parametrů podle patologické kompletní odpovědi u nemocných s HER2- nádory léčených neoadjuvantní chemoterapií</i>	<i>78</i>
<i>Tabulka 15: Porovnání zkoumaných parametrů podle patologické kompletní odpovědi u všech nemocných léčených neoadjuvantní chemoterapií a neléčených trastuzumabem</i>	<i>79</i>
<i>Tabulka 16: Porovnání zkoumaných parametrů podle patologické kompletní odpovědi u nemocných s HER2+ nádory.....</i>	<i>79</i>
<i>Tabulka 17: Porovnání zkoumaných parametrů podle patologické kompletní odpovědi u všech nemocných s HR- nádory.....</i>	<i>80</i>
<i>Tabulka 18: Porovnání zkoumaných parametrů podle patologické kompletní odpovědi u nemocných s HR+ nádory léčených neoadjuvantní chemoterapií.....</i>	<i>80</i>

<i>Tabulka 19: Porovnání zkoumaných parametrů podle patologické kompletní odpovědi u nemocných léčených trastuzumabem</i>	<i>81</i>
<i>Tabulka 20: Logistická regresní analýza pCR podle věku a nádorového fenotypu</i>	<i>81</i>
<i>Tabulka 21: Rozdělení stadia onemocnění u podskupin nemocných léčených neoadjuvantní chemoterapií definovaných nádorovým fenotypem.....</i>	<i>81</i>
<i>Tabulka 22: Rozdělení podle klinického postižení lymfatických uzlin u podskupin nemocných léčených neoadjuvantní chemoterapií definovaných nádorovým fenotypem</i>	<i>82</i>
<i>Tabulka 23: Multivariační analýza RFS nemocných léčených neoadjuvantní chemoterapií</i>	<i>82</i>
<i>Tabulka 24: Multivariační analýza OS nemocných léčených neoadjuvantní chemoterapií</i>	<i>82</i>
<i>Tabulka 25: Multivariační analýza RFS nemocných s HER2- nádory.....</i>	<i>82</i>
<i>Tabulka 26: Multivariační analýza OS nemocných s HR+ nádory.....</i>	<i>83</i>
<i>Tabulka 27: Multivariační analýza RFS nemocných s HR+ HER2- nádory.....</i>	<i>83</i>

14. Seznam zkratek

3D-CRT – three dimensional (3D) conformal radiation therapy, 3D konformní radioterapie

ABC – active breathing control, aktivní kontrola dýchání

AC – doxorubicin, cyklofosfamid

ASCO – American Society of Clinical Oncology

AUC – area under the curve, plocha pod křivkou

Bcl-2 – B-cell lymphoma 2

BCS – breast conserving surgery, prs zachovné výkony

BRCA1 – breast cancer gene 1

BRCA2 – breast cancer gene 2

CA15-3 – karbohydrát antigen 15-3

CALGB – Cancer And Leukemia Group B

CAP – College of American Pathologists

CDK – cyklindependentní kináza

CEA – karcinoembryonální antigen

CI – confidential interval, interval spolehlivosti

CNS – centrální nervová soustava

CRP – C-reaktivní protein

CS – Cowdenův syndrom

CT – computed tomography, počítačová tomografie

CTC – circulating tumor cells, cirkulující nádorové buňky

ČOS – Česká onkologická společnost

ČR – Česká republika

D-HP – docetaxel, trastuzumab, pertuzumab

DCIS – duktální karcinom in situ

DD – dose-dense, dávkově intenzivní režim

DFS – disease free survival, přežití bez známek onemocnění

DNA – deoxyribonucleic acid, deoxyribonukleová kyselina

EBCTCG – Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

EFS – event free survival, čas do vzniku hodnocené události
EGFR – epidermal growth factor receptor, receptor pro epidermální růstový faktor
ER – estrogenové receptory
FAC – 5-fluorouracil, doxorubicin, cyklofosfamid
FEC – 5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid
FEC-HP – 5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid, trastuzumab, pertuzumab
FISH – fluorescenční in situ hybridizace
FNOL – Fakultní nemocnice Olomouc
G-CSF – granulocyte-colony stimulating factor, faktor stimulující granulocytární kolonie
GTP – guanosintrifosfátu
Gy – gray
HBOC syndrom – Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome
HDGC – Hereditary Diffuse Gastric Cancer
HER2 – human epidermal growth factor receptor 2
HR – hazard ratio, poměr rizika
HR- – hormonálně negativní
HR+ – hormonálně pozitivní
HT – hormonální léčba
IMRT – intensity-modulated radiotherapy, radioterapie s modulovanou intenzitou
INF- γ – interferon gama
ITC – isolated tumor cell, izolovaná nádorová buňka
LFS – Li-Fraumeni syndrom
LHRH – luteinising hormone releasing hormone, luteinizační hormon releasing hormon
LMR – lymphocyte-to-monocyte ratio, poměr lymfocytů k monocytům
MAPK – mitogen-activated protein kinase
MG – mamografie
MGA – mutigen assay, multigenové eseje
mTOR – mammalian target of rapamycin
NACT – neoadjuvantní chemoterapie
NAT – neoadjuvantní léčba

NCCN – National Comprehensive Cancer Network
NCSS – Number Cruncher Statistical Systems
NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio, poměr neutrofilů k lymfocytům
NSABP – National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
OS – overall survival, celkové přežití
PARP inhibitory – poly adenosine-diphosphate (ADP)-ribose polymerase
pCR – kompletní patologická odpověď
PET – pozitronová emisní tomografie
PET/CT – pozitronová emisní tomografie v kombinaci s CT
PFS – progression free survival, přežití bez progresu
PI3K – PI3K kináza, fosfatidylinositol-3-kináza
PJS – Peutz-Jeghersův syndrom
PLR – platelet-to-lymphocyte ratio, poměr trombocytů k lymfocytům
pPR – patologická parciální regrese
PR – progesteronové receptory
RFS – relapse-free survival, přežití bez recidivy
RMME – radikální modifikovaná mastektomie
RR – response rate, míra odpovědí
RS – recurrence score, riziko recidivy
RTG – rentgen
SII – systemic immune inflammatory index, systémový imunitní zánětlivý index
SLG – Společnost lékařské genetiky
SLNB – sentinel lymph node biopsy, biopsie sentinelové uzliny
STAT – signal transducer and activator of transcription
SO – statistická odchylka
SWOG – Southwest Oncology Group
TAC – docetaxel, doxorubicin a cyklofosfamid
TC-HP – docetaxel, karboplatina, trastuzumab, pertuzumab
TDM-1 – trastuzumab emtansine
TIL – tumor infiltrující lymfocyty
TNF α – tumor necrosis factor α , faktor nádorové nekrózy α
TP53 – tumor protein 53

US – ultrasonografie

USA – Spojené státy americké

VMAT – volumetric modulated arc therapy, objemově modulovaná radioterapie

15. Seznam publikací autora disertační práce

1) Práce související s disertační prací:

- a) Původní vědecké publikace in extenso v daném oboru uveřejněné v časopisech s IF
 - i) Vitásková D, Melichar B, Kalábová H, Andrašíková A, Krejčí P, Vlachová Z, Zezulová M, Kolář Z, Juráňová J, Zlámalová N, Klos D, Študentová H. Pretreatment peripheral blood cell count and efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer patients: a retrospective single-center analysis. *Pteridines*. 2018. Accepted.
 - ii) Vitásková D, Melichar B, Bartoušková M, Vlachová Z, Vrána D, Janková J, Adam T, Juráňová J, Zlámalová N, Kujovská Krčmová L, Javorská L, Klos D, Študentová H. Neoadjuvant combination therapy with trastuzumab in a breast cancer patient with synchronous rectal carcinoma: a case report and biomarker study. *Pteridines*. 2017;28(3-4):233-241.
 - iii) Melichar B, Vitásková D, Bartoušková M, Javorská L, Kujovská Krčmová L, Pešková E., Hyšpler R, Solichová D, Hrůzová K, Študentová H. Comparison of performance of composite biomarkers of inflammatory response in determining the prognosis of breast cancer patients. *Pteridines* 2017; 28(3–4):213-220.
 - iv) Melichar B, Študentová H, Vitásková D, Šrámek V, Kujovská Krčmová L, Pešková E, Solichová D, Kalábová H, Ryška A, Hrůzová K, Havlík R. Association of urinary neopterin, neutrophil-to-lymphocyte, lymphocyte-to-monocyte and platelet-to-lymphocyte ratios with long-term survival of patients with breast cancer. *Pteridines* 2016;27(3-4):59-65.
 - v) Študentová H, Vitásková D, Šrámek V, Indráková J, Adam T, Juráňová J, Petrová P, Kujovská Krčmová L, Pešková E, Solichová D, Kalábová H, Melichar B. Correlations of neutrophil-to-lymphocyte, lymphocyte-to-monocyte and platelet-to-lymphocyte ratios with biomarkers of atherosclerosis risk and inflammatory response in patients with a history of breast cancer. *Pteridines* 2015;26(4):161-172.

- b) Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech
- c) Přehledné/souborné vědecké práce v daném oboru uveřejněné v časopisech s IF
 - i) Študentová H, Vitásková D, Melichar B. Safety of mTOR inhibitors in breast cancer. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(8):1075-1085.
 - ii) Melichar B, Študentová H, Kalábová H, Vitásková D. Role of subcutaneous formulation of trastuzumab in the treatment of patients with HER2-positive breast cancer. *Immunotherapy.* 2014;6(7):811-819.
 - iii) Melichar B, Študentova H, Kalábová H, Vitásková D, Čermáková P, Hornychová H, Ryška A. Predictive and prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with breast cancer treated with neoadjuvant systemic therapy. *Anticancer Res.* 2014;34(3):1115-1125.
- d) Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech
 - i) Vitásková D., Melichar B. Subkutánní trastuzumab. *Remedia.* 2012;22:438-441.
 - ii) Vitásková D., Melichar B. Pertuzumab – nová možnost v léčbě karcinomu prsu. *Remedia.* 2013;23:302-304.
 - iii) Vitásková D. Subkutánní aplikace léčiv v léčbě karcinomu prsu. *Remedia.* 2014;24:180-182.
 - iv) Vitásková D., Melichar B. Imunoterapie v léčbě solidních nádorů. *Onkologie.* 2015;(9)1:10-12.
 - v) Vitásková D. Systémová léčba u nemocných s pokročilým HER2-pozitivním karcinomem prsu: doporučení pro klinickou praxi vypracovaná Americkou společností klinické onkologie. *Onkologická revue.* 2015;2:32-35.
- e) Kapitoly v monografiích (uvést: autory /editory/, název monografie, autory a název kapitol, počet stran, případně podíl uchazeče na publikaci v procentech)
- f) Publikovaná abstrakta
 - i) Vitásková D., Vlachová Z., Zlámalová N., Šišola I., Janková J., Melichar B. Neoadjuvantní léčba hormonálně dependentního HER2 pozitivního karcinomu prsu u pacientky s triplicitou. 2015 XXXIX. brněnské

onkologické dny a XXIX. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky. Klin Onkol. 2015; 28 (Suppl 1): S 77.

g) Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech

i) Vitásková D., Vlachová Z., Zlámalová N., Šišola I., Janková J., Melichar B. Neoadjuvantní léčba hormonálně dependentního HER2 pozitivního karcinomu prsu u pacientky s triplicitou. 2015 XXXIX. Brněnské onkologické dny a XXIX. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky. Brněnské onkologické dny. Brno, 2015.

2) Ostatní publikace:

a) Původní vědecké publikace in extenso v daném oboru uveřejněné v časopisech s IF

i) Študentová H, Vitásková D, Čtvrtlík F, Melichar B, Havlík R. Prolonged response to pemetrexed-based chemotherapy in a patient with peritoneal mesothelioma: a case report and review of the literature. Pteridines 2016;27(1-2):1-5.

b) Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

c) Přehledné/souborné vědecké práce v daném oboru uveřejněné v časopisech s IF

i) Melichar B, Procházková-Študentová H, Vitásková D. Bevacizumab in combination with IFN- α in metastatic renal cell carcinoma: the AVOREN trial. Expert Rev Anticancer Ther. 2012;12(10):1253-1261.

d) Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

i) Vitásková D, Melichar B. Axitinib v léčbě metastatického karcinomu ledviny. Remedia. 2012;22:442-444.

e) Kapitoly v monografiích

f) Publikovaná abstrakta

3) Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech

- a) Rušarová N., Študentová H., Vitásková D., Kalábová H., Melichar B. Docetaxel v terapii pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty. 2017 XXIV. Jihočeské onkologické dny. Český Krumlov. 2017.
 - b) Študentová H., Rušarová N., Vitásková D., Kalábová H., Bartoušková M., Melichar B. Paclitaxel v kombinaci s karboplatinou v terapii kastročně refrakterního karcinomu prostaty po selhání chemoterapie s docetaxelem. 2017 XXIV. Jihočeské onkologické dny. Český Krumlov. 2017.
 - c) vědecké práce v daném oboru uveřejněné v časopisech s IF
 - i) Melichar B, Procházková-Študentová H, Vitásková D. Bevacizumab in combination with IFN- α in metastatic renal cell carcinoma: the AVOREN trial. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012; 12 (10): 1253 – 1261.
 - d) Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech
 - e) Kapitoly v monografiích
 - f) Publikovaná abstrakta
- 4) Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech**
- a) Rušarová N., Študentová H., Vitásková D., Kalábová H., Melichar B. Docetaxel v terapii pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty. 2017 XXIV. Jihočeské onkologické dny. Český Krumlov. 2017.
 - b) Študentová H., Rušarová N., Vitásková D., Kalábová H., Bartoušková M., Melichar B. Paclitaxel v kombinaci s karboplatinou v terapii kastročně refrakterního karcinomu prostaty po selhání chemoterapie s docetaxelem. 2017 XXIV. Jihočeské onkologické dny. Český Krumlov. 2017.