Postavení radioterapie u mladých patientek s karcinodem prsu

Tereza Kohlová

Onkologická klinika 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Karcinom prsu je celosvětově nejčastějším zhoubným nádorem u žen. V posledních letech se zvyšuje počet žen, které onemocní v mladém věku. V r. 2016 onemocnělo v České republice zhoubným nádorem prsu 7 220 žen, ve věkové skupině do 35 let to bylo 139 žen, ve věkové skupině 35–39 bylo hlášeno 221 případů (1). Jedná se o nevelkou skupinu – do 35 let jsou to necelé 2 %, pod 40 let věku je to 5 % z celkového počtu. Nádory u těchto žen jsou agresivnější, často jsou spojené s genetickou mutací. Nezřídka je diagnóza stanovena v těhotenství nebo v době kojení. Nejlepší léčebné výsledky jsou dosaženy při multidisciplinárním přístupu, jehož je radioterapie nedílnou součástí. Tato práce vznikla jako reakce na nová doporučení v radioterapii karcinomu prsu publikovaná Americkou společností radiační onkologie (ASTRO) na jaře r. 2018.

Klíčová slova: karcinom prsu, radioterapie, hypofrakcionace, kompletní patologická odpověď.

The role of radiotherapy in the treatment of young patients with breast carcinoma

Breast carcinoma is the most commonly diagnosed malignancy in women globally. Recently the number of women with the disease developing in young age has been increasing. In 2016 7,220 women were diagnosed with breast carcinoma, with 139 women under-35 and with 221 cases being reported in the 35–39 age groups. It is quite a small group – less than 2 % in under-35 age group, 5 % out of the total in under-40 age group. Carcinomas in these women are more aggressive, commonly accompanied by genetic mutation. Quite frequently the diagnosis is made during pregnancy or in the period of breastfeeding. The best medical outcomes occur when adopting the multidisciplinary approach, with radiotherapy being its integral part. This work was created as a response to new guidelines on breast carcinoma radiation therapy published by the American Society for Radiation Oncology (ASTRO) in spring 2018.

Key words: breast cancer, radiotherapy, hypofractionation, complete pathologic response.

Úvod

Multidisciplinární přístup léčby karcinomu prsu zahrnuje léčbu systémovou, chirurgickou a radioterapii. Indikace radioterapie je důležitým strategickým rozhodnutím. Karcinom prsu je vůbec nejčastější diagnózou léčenou ionizujícím zářením (2). Radioterapie nejen snižuje riziko lokoregionální recidivy, ale i zlepšuje celkové přežití. Významným rizikovým faktorem lokální recidivy je věk pacientky, proto je správná indikace radioterapie u mladých žen velmi důležitým strategickým rozhodnutím. U 25–40 % patientek s diagnózou karcinomu prsu do 35

let je přitom zjištěna hereditární predispozice, nejčastěji mutace v BRCA1/2. U těchto patientek je obzvláště zapotřebí individuální přístup a mezioborová komunikace, neboť do rozhodování velmi často zasahuje téma optimálního načasování mamární rekonstrukce.

Adjuvantní radioterapie po prs zachovávajícím výkonu

Radioterapie prsu bez lymfatických uzlin

Americká společnost radiační onkologie (ASTRO) vydala v březnu r. 2018 nová doporu-

čení pro radioterapii prsu bez lymfatických uzlin (3). V některých bodech tohoto doporučení došlo oproti r. 2011 k úpravám indikačních kritérií.

Tato doporučení vycházejí z výsledků studií publikovaných v letech 2002–2008 (4–7), které prokazují jak klinickou, tak i kosmetickou účinnost hypofrakcionace. Po desetiletí byly standardem při ozařování prsu normofrakcionační režimy s denní dávkou 1,8–2,0 Gy do celkové dávky 50 Gy na celý prs s následným boostem na lůžko tumoru 10–16 Gy. Čtyři randomizované studie s minimální dobou follow-up 10 let prokázaly, že hypofrakcionace v denních dávkách

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Tereza Kohlová, Tereza.Kohlova@vfn.cz

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Onkologie 2019; 13(1): 19–23

Článek přijat redakcí: 9. 12. 2018

Článek přijat k publikaci: 10. 1. 2019

Obr. 1. Adjuvantní ozáření levého prsu

2,5–3,3 Gy je stejně účinná jako doposud užívaná konvenční radioterapie.

Kanadská studie skupiny OCOG randomizovala pacientky s nádory T2N0M0 a negativními okraji resekátu do skupiny s 50 Gy/á 2 Gy/ 25 frakcí v 5 týdnech a skupiny s 42,5 Gy/á 2,66 Gy / 16 frakcí ve 22 dnech. Boost nebyl indikován. 10leté procento lokální recidivy bylo 6,5 % v obou skupinách, 70 % patientek v obou ramenech bylo spokojeno s kosmetickým efektem. Celkové přežití bylo rovněž stejné pro obě ramena (8).

Dvě britské randomizované studie projektu START (7,9) se skládaly ze studií START A a START B. Obě studie zařazovaly pacientky T1–3N0–1M0 s negativními okraji resekátu. START A byla tříramenná studie, pacientky byly randomizovány do skupin ozářených 50 Gy v 25 frakcích, 41,6 Gy ve 13 frakcích a 39 Gy ve 13 frakcích. Dvouramenný START B zařazoval pacientky do konvenčního ramene, 50 Gy v 25 frakcích v 5 týdnech a do experimentálního ramene 40 Gy v 15 frakcích ve 3 týdnech.

Boost na lůžko tumoru byl indikován u 61 % patientek ve START A a pouze 39 % ve START B. Incidence lokálních recidiv byla srovnatelná v obou studiích, START A (7,4 %, 6,3 %, 8,8 %) a ve START B (5,5 %, 4,3 %). Ve START A nebyl nalezen rozdíl v přežití bez progresu a celkového přežití. Ve START B byl statisticky významný rozdíl v celkovém přežití ve prospěch hypofrakcionace. Samotnými pacientkami byl lépe hodnocen kosmetický efekt u hypofrakcionace. Pozdní toxicita (fraktury žebér, ischemická choroba srdeční) byla srovnatelná. Ve START A bylo zaznamenáno 26 kardiálních úmrtí, 7 v rameni normofrakcionálního režimu, 13 v jednom z hypofrakcionálních režimů a 6 ve druhém. Tento rozdíl nebyl statisticky signifikantní. Ve START B zemřelo z kardiálních příčin 17 patientek, 12 u normofrakcionace, 5 u hypofrakcionace.

Ve výše uvedené studii OCOG i v projektu START byly prováděny analýzy podskupin v závislosti na gradingu, stavu hormonálních receptorů nebo okrajů resekátu. Nebyly zaznamenány statisticky signifikantní rozdíly.

Srovnáním akutní toxicity zkráceného hypofrakcionálního režimu a dlouhého normofrakcionálního režimu se zabývala studie z M. D. Anderson (9). Studie randomizovala 287 patientek do ramene ozářených do celkové dávky 50 Gy v 25 frakcích za 5 týdnů a do ramene hypofrakcionace v dávce 42,5 Gy v 16 frakcích za 22 dní. V obou ramenech byl indikován boost. V rameni s hypofrakcionací byl signifikantně nižší výskyt dermatitidy, svědění a bolesti ozařovaného prsu.

Indikace hypofrakcionálního režimu dle doporučení ASTRO 2018 nezávisí na gradingu, hormonálním statusu, HER2, systémové léčbě ani věku pacientky. U skupiny patientek pod 40 let věku je otázkou vyšší výskyt velmi pozdní toxicity. K ověření této hypotézy je zapotřebí alespoň 20letého sledování.

Doporučení: preferovaným režimem u adjuvantního ozáření celého prsu bez lymfatické je hypofrakcionace, a to bez závislosti na gradingu, stavu hormonálních receptorů, věku, systémové chemoterapii.

Dávky 40 Gy v 15 frakcích /á 2,66 Gy nebo 42,5 Gy v 16 frakcích. Tyto režimy zkracují celkovou dobu léčby při zachování klinické účinnosti a kosmetického efektu.

Indikace boostu

Ve výše uvedené studii kanadské skupiny OCOG boost nebyl indikován, procento 10leté lokální recidivy bylo 6,5 %.

U britského projektu START A, B byl boost na lůžko tumoru indikován u 61 % patientek ve START A a pouze 39 % ve START B. Incidence lokálních recidiv byla srovnatelná v obou studiích.

Význam eskalace dávky na lůžko tumoru u mladých patientek dokládá randomizovaná studie EORTC 22881–10882 (10). U patientek do 40 let věku boost (eskalace dávky) na lůžko tumoru snížil výskyt lokální recidivy v 5 letech z 19,3 % na 9,5 %. U patientek starších 60 let to bylo snížení z 3,9 % na 2,1 %.

Další studií potvrzující vztah mezi nízkým věkem a vyšším rizikem lokoregionální recidivy jsou randomizované studie skupiny EORTC – studie 10801, 10854 a 10902, jejichž výsledky v r. 2006 publikoval deBock (11). V těchto studiích

bylo zařazeno 3 602 žen po prs zachovném výkonu (55 %) a po mastektomii (45 %). Výsledky ukazují na vyšší výskyt izolované lokoregionální recidivy u mladých žen pod 35 let věku oproti ženám nad 50 let (HR=2,8) a také na vyšší incidenci izolovaných recidiv ve skupině po prs zachovném výkonu.

Doporučení: u mladých patientek pod 40 let věku eskalace dávky na lůžko tumoru snižuje riziko výskytu lokální recidivy.

Radioterapie prsu +/- lymfatické při pozitivě axilárních uzlin

Mikrometastáza v sentinelové uzlině

Dlouho nebyl k dispozici dostatek údajů pro upřesnění indikace adjuvantní radioterapie při mikrometastatickém postižení axilárních uzlin.

V říjnu r. 2018 byly publikovány výsledky 10letého sledování v rámci studie IBCSG 23–01 (12). V této studii bylo randomizováno 934 patientek s 1–2 mikrometastázami (≤ 2 mm) v sentinelové uzlině a tumorem ≤ 5 cm do skupiny s disekcí axily (465 patientek) a skupiny bez disekce (469). Přežití bez nemoci v 10letém sledování bylo pro skupinu s disekcí axily 74,9 %, pro skupinu bez disekce 76,8 %.

Výsledky této studie korelují se závěry studie Z0011 (13, 14). Americké chirurgické společnosti, sekce pro onkochirurgii (ACOSOG). V této studii bylo zařazeno 900 žen s klinicky negativními uzlinami, ale s pozitivní 1–2 sentinelovými uzlinami (převažující byly mikrometastázy ≤ 2 mm). V prvním rameni pacientky podstoupily disekci axilárních uzlin, ve druhém rameni nikoliv. Všechny pacientky absolvovaly prs zachovávající výkon s následnou adjuvantní radioterapií celého prsu, ozáření regionálních lymfatických nebylo zařazeno. Lokoregionální kontrola v 5 letech pro skupinu patientek bez disekce axily byla 97 %, ve skupině s doplňující disekcí axily 96 %.

Doporučení: u patientek s mikrometastázami v 1–2 sentinelových uzlinách není indikováno ozařování lymfatických, a to ani u patientek bez provedené disekce axily.

Makrometastáza v sentinelové uzlině

Počet postižených uzlin je jedním z hlavních prognostických faktorů přežití u patientek s karcinomem prsu. Riziko postižení závisí na velikosti tumoru, gradingu, lokalizaci tumoru. Ozáření regionálních lymfatických snižuje riziko lokoregionální

recidivy, ale musíme zvažovat poměr benefitu a rizika pro pacientku. Po disekci axily a následné radioterapii totiž narůstá riziko lymfédému horní končetiny až na 40 %. Indikace ozáření regionálních lymfatických uzlin po prs šetřícím výkonu u pacientek s více než 3 postiženými uzlinami je jasná.

Složitější je situace u pacientek s 1–3 pozitivními lymfatickými uzlinami, kde se dle retrospektivních dat rýsuje podskupina pacientek bez jasného přínosu ozáření lymfatických uzlin.

Studie Z0011 Americké chirurgické společnosti, sekce pro onkochirurgii ACOSOG (14) randomizovala v letech 1999 až 2014 celkem 891 pacientek s tumory T1, T2, klinicky negativními uzlinami a pozitivními 1–2 sentinelovými uzlinami. Skupina A po disekci pozitivní sentinelové uzliny nepodstoupila další chirurgický výkon (446 pacientek), skupina B absolvovala disekci axily (445 pacientek). Všechny pacientky podstoupily lumpektomii, ozáření celého prsu bez lymfatických uzlin a adjuvantní systémovou chemoterapii. Celkové přežití v 10letém sledování bylo ve skupině pacientek bez následné disekce axily, s adjuvantním ozářením prsu bez lymfatických uzlin stejné jako ve skupině pacientek, které podstoupily kromě disekce sentinelové uzliny i disekci axily. Většina pacientek byla estrogen-pozitivní, bude nutné další sledování k definitivnímu závěru.

Studie AMAROS (15) v letech 2001 až 2010 randomizovala 4 823 pacientek s klinicky negativními uzlinami, z nichž 1 425 pacientek mělo pozitivní sentinelovou uzlinu. V této skupině byly rozděleny pacientky na skupinu pokračující disekcí axily bez následné radioterapie (744) a skupinu, která po disekci pozitivní sentinelové uzliny absolvovala ozáření axily (681). 5letý relaps v axile byl pro obě skupiny srovnatelný (0,43 % disekce axily versus 1,19 % radioterapie axily), lymfédém ipsilaterální horní končetiny byl signifikantně častěji pozorován u skupiny s provedenou disekcí axily.

Naproti tomu dvě studie, MA-20 (16) a EORTC 22922/10925 (17), potvrzují zlepšení 10letého DFS u regionálního ozáření.

Ve studii NCIC-CTG MA.20 (16) bylo zahrnuto 1 800 pacientek s prs šetřícím výkonem, u 90 % s pozitivní axilární uzlinou. Pacientky byly rozděleny do skupiny, která adjuvantně podstoupila ozáření prsu a regionálních lymfatických uzlin, a na skupinu ozářených pouze na prs. V 10letém sledování byl prokázán příznivý vliv na přežití bez nemoci u skupiny s ozářením prsem a uzlinami (HR 0,76), celkové přežití však zlepšeno nebylo.

Studie EORTC 22922/10925 (17) z let 1996 až 2004 srovnávala efekt radioterapie vnitřních mamárních a supraklavikulárních uzlin na celkové přežití, přežití bez nemoci a úmrtí na karcinom prsu. Bylo randomizováno 4 000 pacientek, polovina měla pozitivní uzliny, více než 2/3 z nich podstoupily prs zachovávající výkon. V jednom rameni pacientky po chirurgickém výkonu, +/- adjuvantní systémové léčbě nepodstoupila ozáření uzlin, ve druhém rameni pacientky absolvovaly ozáření vnitřních mamárních a supraklavikulárních uzlin. I zde v 10letém sledování dosahuje ozáření regionálních lymfatických uzlin zlepšení v parametru přežití bez nemoci bez signifikantního zlepšení celkového přežití.

Doporučení: u pacientek s pozitivní makrometastázou v sentinelové LU i při neprovedené disekci axily není nezbytné ozáření axily.

U high risk skupiny pacientek je jasný přínos adjuvantní radioterapie lymfatických (axily, nadklíčkových, podklíčkových LU), a to včetně ipsilaterálních vnitřních mamárních LU.

Naopak u nízké rizikové skupiny pacientek můžeme ozáření axily vynechat.

V případě radioterapie prsu a regionálních lymfatických uzlin je stále standardním režimem normofrakcionace 1,8–2,0 Gy na frakci.

Adjuvantní radioterapie po mastektomii

K dispozici je řada randomizovaných studií a metaanalýz, které dokládají zlepšení lokální kontroly a celkového přežití u premenopauzálních pacientek, které po „up-front“ mastektomii s nálezem pozitivních axilárních uzlin (pN+) (18, 19) podstoupily ozáření. Mezi největší studie patří studie 82b Dánské kooperativní skupiny (18) a randomizovaná studie z Britské Kolumbie (19). Více než 90 % pacientek v těchto studiích byly pacientky s pozitivními uzlinami (pN+).

Dánská studie zahrnovala 1 708 premenopauzálních žen patologického stadia II nebo III, které byly rozděleny na 2 skupiny. V první skupině pacientky po 8 cyklech chemoterapie CMF absolvovaly ozáření hrudní stěny a regionálních lymfatických uzlin (852), ve druhé skupině podstoupily 9 cyklů adjuvantní chemoterapie bez ozáření (856). Při 10letém sledování bylo zaznamenáno 9 % lokálních recidiv ve skupině s radioterapií, 32 % ve skupině se samostatnou chemoterapií. Celkové přežití v 10 letech bylo 54 % u pacientek, které podstoupily radioterapii, 45 % u pacientek bez radioterapie, a to

nezávisle na velikosti tumoru, počtu postižených uzlin, histopatologickém gradu tumoru.

Z výše uvedených studií je patrný přínos radioterapie po „up-front“ mastektomii u pacientek se 4 a více pozitivními uzlinami a/nebo u pacientek stadia III. Ne zcela jasný konsenzus panuje u časnějších stadií (T1–2) a u 1–3 pozitivních uzlin.

Tuto otázku se snažila upřesnit aktualizace metaanalýzy skupiny EBCTG (20) (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) z r. 2005 zahrnující 8 135 pacientek. V této studii se 5leté a 10leté riziko lokální recidivy u pacientek s pN+ snížilo ve skupině s radioterapií na 6,6 % vs. 21,3 %. Úmrtí na karcinom prsu bylo redukováno u skupiny s radioterapií o 8,1 %. Podobné výsledky byly pozorovány u podskupiny pacientek s 1–3 pozitivními uzlinami. Tato podskupina zahrnovala 318 pacientek s 1 pozitivní uzlinou, 145 z nich absolvovalo pooperační ozáření hrudní stěny a lymfatických uzlin. 173 pacientek po chirurgickém výkonu absolvovalo systémovou léčbu. V 10letém sledování bylo zaznamenáno signifikantní snížení lokální recidivy ve skupině s radioterapií (2,3 % vs. 17,8 %). Statisticky nevýznamný byl rozdíl v parametru úmrtí na karcinom prsu.

Další studií podporující radioterapii u pacientek s 1–3 pozitivními uzlinami je již v předchozí kapitole zmiňovaná studie EORTC 22922/10925 (17, 21). Ze 4 000 pacientek byla většina po prs zachovném výkonu, mastektomii podstoupilo 24 %. 2/3 pacientek ze souboru byly patologické klasifikace pN0 nebo pN1. U pacientek s 1–3 po-

Obr. 2. Adjuvantní ozáření pravé hrudní stěny, axily, nadklíčku

zitivními uzlinami, které pooperačně podstoupily ozáření prsu/hrudní stěny, vnitřních mamárních uzlin a nadklíčkové oblasti, bylo v 10letém sledování patrné zlepšení v parametru přežití bez nemoci v (69,1 % vs. 72,1 %), v parametru celkového přežití to bylo zlepšení z 80,7 % ve skupině bez radioterapie na 82,3 % pro skupinu s radioterapií.

Doporučení: adjuvantní ozáření po mastektomii je indikováno u T3, T4 tumorů, pozitivních okrajů a při pozitivitě v axile. Při ozařování hrudní stěny +/- regionálních lymfatických uzlin je stále standardním režimem normofrakcionace 1,8–2,0 Gy/den.

Adjuvantní radioterapie po neoadjuvantní léčbě

Tato problematika zahrnuje široký okruh pacientek, od lokálně pokročilého karcinomu prsu až po časná stadia onemocnění, která nejsou indikována k primárnímu operačnímu výkonu z důvodu nepoměru velikosti prsu a tumoru. Dále se jedná o skupinu pacientek, které po neoadjuvantní chemoterapii podstoupí prs šetřící výkon a skupinu, která je indikována k mastektomii. Doporučení pro pooperační radioterapii po „up-front“ mastektomii vycházejí z řady randomizovaných studií, zde máme data hlavně retrospektivní. Týkají se období, kdy se zaváděly do praxe nové chemoterapeutické režimy, včetně biologické léčby. S touto změnou souvisí i nárůst kompletních patologických odpovědí, které jsou prognostickým faktorem celkového přežití.

LITERATURA

- Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice, ISS 1802–8861, dostupný na <http://www.svod.cz>
- Pan HY, Haffty BG, Falit BP, et al. Supply and Demand for Radiation Oncology in the United States: Updated Projections for 2015 to 2025. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 96(3): 493–500.
- Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; 8:3, 145–152.
- Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94(15): 1143–1150.
- Owen JR, Ashton A, Bliss JM, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7(6): 467–471.
- Yarnold J, Ashton A, Bliss J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol.* 2005; 75: 9–17.

Největší počet dat týkajících se radioterapie u pacientek po neoadjuvantní chemoterapii a následném operačním výkonu pocházejí z MD Anderson Cancer Center.

Huang a spol. (22) publikovali jako jedni z prvních soubor 542 pacientek léčených neoadjuvantní systémovou léčbou, následně mastektomií a radioterapií. 134 pacientek bylo léčenou systémově a podstoupily mastektomii bez následného ozáření. Výskyt lokoregionální recidivy v 10 letech ve skupině s radioterapií byl 11 %, oproti 22 % výskytu u žen bez ozáření. Ještě větší rozdíl v incidenci lokálních recidiv byl zaznamenán v podskupině pacientek s kompletní patologickou odpovědí po neoadjuvantní chemoterapii (3 % s radioterapií vs. 33 % bez radioterapie).

Další autor z MD Anderson, McGuire a spol. (23), publikoval práci se 106 pacientkami, všechny s pCR po neoadjuvantní chemoterapii. Po mastektomii 72 pacientek absolvovalo ozáření, 34 ozářených nebylo. V 10letém sledování nebyl zaznamenán rozdíl ve výskytu lokoregionálních recidiv v obou skupinách.

Garg a spol. (24) publikovali soubor 107 pacientek pod 35 let ve stadiu IIA–IIIC, které absolvovaly v letech 1975–2005 neoadjuvantní chemoterapii, mastektomii, 80 pacientek bylo následně ozářeno a 20 ozáření neabsolvovalo. Ve skupině s radioterapií byla významně lepší lokální kontrola (88 % vs. 63 %) a také signifikantně lepší přežití (67 % vs. 48 %).

Autoři Le Scodan a Shim se ve svých pracích zaměřují na pacientky s klinicky pozitivními uz-

linami (N1) a kompletní patologickou odpovědí po neoadjuvantní chemoterapii (ypN0). U obou autorů nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl ve skupině pacientek, které byly po mastektomii s pCR ozářené oproti skupině neozařené.

Doporučení: radioterapie prsu a lymfatických uzlin u pacientek s prs šetřícím výkonem po neoadjuvantní léčbě je indikována při klinickém nálezu cN2–cN3 a při reziduální uzlinové nemoci (ypN+). Pacientky se vstupním klinickým nálezem cN1 a s kompletní patologickou odpovědí (ypN0) při adekvátní disekci nemusí absolvovat ozáření lymfatických uzlin.

Naopak u skupiny pacientek po neoadjuvantní léčbě pro cN+ a následné mastektomii se zatím z dostupných dat jeví, že z adjuvantního ozáření profitují všechny.

Za standardní režim ozáření prsu po předchozí neoadjuvantní systémové léčbě lze považovat hypofrakcionaci. Při ozařování prsu s lymfatickými uzlinami po mastektomii je stále standardem režim á 1,8–2,0 Gy/frakci.

Závěr

Radioterapie je jednou ze základních součástí multidisciplinárního přístupu k léčbě karcinomu prsu. Stejně jako se mění chirurgické postupy, zařazují se nová schémata chemoterapie a cílené léčby, mění se i indikace radioterapie. Na některé z kontroverzních otázek máme již odpověď, u jiných musíme vyčkat na výsledky studií. Cílem této práce bylo ozřejmění některých z otázek při jejich řešení v každodenní klinické praxi.

- tinel-node micrometastases (IBCSG 23–01):10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(10): 1385–1393.
- Shah-Khan M, Boughey JC. Evolution of axillary nodal staging in breast cancer: clinical implications of the ACOSOG Z001 trial. *Cancer Control.* 2012; 19(4): 267–276.
- Giuliano AE, Ballman KV, McCall L. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011, JAMA, Sep 12, 318(10): 918–926.
- Donker M, van Tienhoven G, Straver M. 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. *The Lancet Oncology.* 2014; 15(12): 1303–1310.
- Whelan TJ, Olivetto I, Ackerman I. NCIC-CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 29(18suppl): LBA1003-LBA1003, June 2011.
- Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 317.
- Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postopera-

tive radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med*. 1997; 337: 949–955.

19. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 116–126.

20. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast ca-

ncer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 366: 2087–2106.

21. Poortmans P, Struikmans H, Collette S, et al. OC-0523: Lymph node RT improves survival in breast cancer: 10 years results of the EORTC ROG and BCG phase III trial 22922/10925. *Radiotherapy and Oncology*. 111: S206.

22. Huang CJ, Hou MF, Chuang HY, et al. Comparison of clinical outcome of breast cancer patients with T1–2 tumor and one to three positive nodes with or without postmastectomy radiation therapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2012; 42: 711–720.

23. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68(4): 1004–1009.

24. Garg AK, Oh JL, Oswald MJ, et al. Effect of Postmastectomy Radiotherapy in Patients <35 Years Old With Stage II–III Breast Cancer Treated With Doxorubicin-Based Neoadjuvant Chemotherapy and Mastectomy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2007; 69(5): 1478–1483.