

Strategie léčby časného karcinomu prsu

MUDr. Lucie Reifová | Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Souhrn

Reifová L. Strategie léčby časného karcinomu prsu. *Farmakoterapie* 2020;16(3):343–349.

Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným nádorem u žen v České republice. Incidence tohoto nádoru má trvale stoupající tendenci, nicméně mortalita mírně klesá. Onemocnění bez známek generalizace označujeme jako časný karcinom prsu a považujeme je za vyléčitelné. Léčba tohoto nádoru vyžaduje komplexní přístup a zahrnuje lokoregionální (operaci a radioterapii) i systémovou léčbu (chemoterapii, hormonální a biologickou léčbu). Zatímco možnosti lokoregionální léčby jsou téměř výhradně dány rozsahem nádorového onemocnění a lokalizací tumoru, systémová léčba se odvíjí od vlastností nádoru samotného – jeho molekulární charakteristiky a imunohistochemického profilu, který je vyjádřen zpravidla expresí hormonálních receptorů, mitotickou aktivitou tumoru, gradingem a expresí HER2. Nedílnou součástí rozhodování o léčbě je samozřejmě celkový stav pacientky, její komorbidita a preference.

Klíčová slova

časný karcinom prsu, radioterapie, adjuvantní a neoadjuvantní chemoterapie, hormonoterapie, biologická léčba

Summary

Reifová L. Strategies for the treatment of early breast cancer. *Farmakoterapie* 2020;16(3):343–349.

Breast cancer is the most common malignant tumor in women in the Czech Republic. Although its incidence has a steadily rising trend, mortality decreases slightly. Early breast cancer is a disease without metastases and it is considered curable. The treatment of this tumor requires a comprehensive approach and includes locoregional (surgery and radiotherapy) and systemic treatment (chemotherapy, biologic and hormonal therapy). While the possibilities of locoregional treatment are almost exclusively given by the extent and localization of the tumor, the choice of systemic treatment depends on the properties of the tumor itself – molecular characteristic and immunohistochemic profile, which is usually expressed by the

expression of hormonal receptors, mitotic activity and HER2 expression.

Key words

early breast cancer, radiotherapy, adjuvant and neoadjuvant chemotherapy, hormonotherapy, biologic therapy

Úvod

Karcinom prsu vzhledem ke svému chování patří na pomyslné pomezí solidních nádorů a systémových malignit. Většina pacientek (a pacientů – s ohledem na podstatně menší zastoupení mužů s touto chorobou používám pro zjednodušení v textu ženský rod) s časným karcinomem prsu má prospěch z kombinace lokoregionální a systémové terapie. Při určování postupu léčby u konkrétní pacientky je nesmírně důležitá spolupráce v multidisciplinárním týmu s účastí onkologa se znalostí radioterapie, chirurga a plastického chirurga, radiodiagnostika a patologa. Konečné rozhodnutí o léčbě se pak odvíjí od preferencí pacientky a dostupnosti léčby. Možností systémové i lokoregionální léčby je celá řada a v rámci naší republiky je vhodné postupovat podle doporučení České onkologické společnosti (Modrá kniha), jejíž postupy vycházejí z mezinárodních doporučení a směrnic. Jednotlivá pracoviště pak zpravidla mají vypracované detailní strategické i taktické protokoly pro léčbu časného karcinomu prsu.

Strategie léčby

Strategii léčby je možné stanovit až po kompletním stagingu onemocnění. Obligatorní vyšetření před zahájením léčby zahrnují oboustrannou mamografii a sonografii prsu a regionálních uzlin a bioptickou verifikaci s určením histologie nádoru včetně imunohistochemie. Při nemožnosti histologické verifikace je nutná alespoň cytologická verifikace. Dále je nutné vyloučit vzdálené metastázy – pomocí rentgenového vyšetření plic (nebo CT u stadia IIIA a vyššího), sonografie břicha (nebo CT břicha a pánve u stadia IIIA a vyššího) a scintigrafie skeletu (ta není nutná u stadia I

u asymptomatických pacientek bez elevace ALP). Ke kompletní diagnóze patří samozřejmě anamnéza, fyzikální a laboratorní vyšetření pacientky. Fakultativní vyšetření před zahájením léčby zahrnuje například magnetickou rezonanci prsů, eventuálně PET/CT, a v indikovaných případech genetické vyšetření, jehož výsledek však zpravidla před zahájením terapie není k dispozici.

U žen ve fertilním věku je nutné zvažovat zachování fertility tam, kde je to relevantní (odeslání do reprodukčního centra nebo zvážení chemoprotekce ovarií analogy LHRH před zahájením cytostatické terapie).

Chirurgická terapie invazivního karcinomu prsu

Konzervativní (prs zachovný výkon) chirurgický přístup s následnou radioterapií je adekvátní amputaci prsu (nebo amputaci prsu šetřící kůži) z hlediska lokální kontroly i celkového přežití.

Kontraindikacemi konzervativního výkonu u karcinomu prsu jsou:

- inflamatorní karcinom prsu,
- multicentrická neoplazie,
- difúzní mikrokalcifikace zachycené na mamografu,
- nepřijatelný kosmetický efekt,
- nemožnost dosáhnout čistých okrajů,
- situace, kdy by následná radioterapie probíhala během gravidity pacientky,
- předpokládaná toxicita radioterapie (pacientky se systémovou sklerodermií nebo např. ataxia teleangiectatica, syndrom Li-Fraumeni apod.).

Relativní kontraindikací je mutace BRCA1/2, předchozí radioterapie ipsilaterální strany hrudníku nebo přítomnost extenzivní intraduktální komponenty (EIC).

Indikacemi vyšetření sentinelové uzliny (SN) v porovnání s exenterací axily jsou klinicky nebo biopticky negativní axilární uzliny a absence inflamatorního karcinomu; relativní kontraindikací je předchozí chirurgický zákrok na ipsilaterálním prsu. Při pozitivitě SN a zároveň nálezu jen dvou SN je indikována exenterace axily (kromě nálezu jen izolovaných nádorových buněk). Při nálezu mikrometastáz v sentinelové uzlině a následném ozáření prsu není indikována exenterace axily; indikována není také v případě, kdy platí vše následující: T1 nebo T2 a ≤ 2 SN pozitivní, prs zachovný výkon s plánovanou pooperační radioterapií prsu a absence neoadjuvantní terapie.

Ke standardním chirurgickým zákrokům na prsu pro karcinom patří prs zachovný výkon (BCS – breast conserving surgery), mastektomie a mastektomie šetřící kůži (SSM – skin sparing mastectomy).

Radioterapie časného karcinomu prsu

Pooperační radioterapie je součástí léčby po parciálních chirurgických výkonech (po BCS) a u stadia IIB a vyššího po jakémkoliv výkonu. Je indikována také u těsných (< 1 mm) nebo pozitivních okrajů po amputaci prsu. Ozá-

ření prsu a regionálních lymfatických uzlin je součástí terapie rovněž u inflamatorního karcinomu prsu.

Načasování pooperační radioterapie

Pokud není indikována adjuvantní chemoterapie, pak by radioterapie měla být zahájena do šesti týdnů po operaci. V případě adjuvantní chemoterapie je doporučeno zahájit pooperační radioterapii do šesti měsíců od výkonu. Až na výjimky by měla být před absolvováním radioterapie podána adjuvantní chemoterapie.

Ozáření prsu po parciálním výkonu pro invazivní karcinom je indikováno vždy s výjimkou žen nad 65 let, kdy lze individuálně vynechat pooperační radioterapii dle nomogramu. Ozáření hrudní stěny po ablaci prsu je indikováno vždy u tumorů pT3 a pT4 a při jakémkoliv pN+, dále při pozitivních nebo těsných okrajích resektu a po neoadjuvantní chemoterapii u stadia IIB a vyššího. Radioterapii uzlin po mastektomii lze vynechat, pokud platí všechny následující skutečnosti: pozitivní jen jedna SN a nádor maximálně G2, HER2-negativní a HR-pozitivní. Radioterapii regionálních uzlin lze vynechat po parciálním výkonu na prsu bez exenterace axily a absence neoadjuvantní chemoterapie a zároveň postižení jen jedné sentinelové uzliny. Pokud je indikována radioterapie regionálních uzlin, vždy je zároveň ozařována ipsilaterální hrudní stěna (nebo prsu po BCS) bez ohledu na velikost tumoru.

Systémová terapie

Primární (neoadjuvantní) chemoterapie

Neoadjuvantní chemoterapie je vhodná u pacientek, u kterých lze očekávat odpověď na chemoterapii (tumory s nízkou nebo negativní expresí hormonálních receptorů, s vysokým gradem a vysokým Ki-67, HER2-pozitivní).

Podáním neoadjuvantní chemoterapie lze:

- umožnit provedení parciálního výkonu
- dosáhnout operability původně inoperabilního nálezu
- získat prognostické informace dle efektu neoadjuvantní terapie
- poskytnout čas pro genetické testování
- poskytnout čas pro naplánování rekonstrukce prsu
- redukovat rozsah operačního výkonu v axile (při konverzi původně pozitivního nálezu v axile na negativní lze provést pouze sampling axily nebo exstirpaci SN místo exenterace).

Chemoterapie by měla být založena na sekvenčním podání antracyklinů a taxanů. U pacientek s triple-negativním nádorem (TNBC – negativita hormonálních i HER2 receptorů) lze po diskusi s pacientkou zvážit přidání platinového derivátu. Doporučuje se podat nejméně 6 cyklů chemoterapie v rozmezí 4 až 6 měsíců; veškerá plánovaná chemoterapie by měla být podána před operací. Optimální doba zhodnocení léčebné odpovědi je za 6 až 9 týdnů od zahájení chemoterapie. U pacientek s pozitivitou HER2 preferujeme sekvenční podání antracyklinu a trastuzumabu ± pertuzumabu pro nižší riziko kardiotoxicity. Naopak taxany podávané konkomitantně s trastuzumabem mají vyšší

účinnost, a toxicita se při tomto podávání nezvyšuje. Duální anti-HER2 terapie (pertuzumab + trastuzumab) nemá dosud v ČR úhradu v neoadjuvantním zařazení, pouze v adjuvanci při pozitivních uzlinách (a podmínkou úhrady je absence neoadjuvantní léčby).

Neoadjuvantní hormonální léčbu lze zvážit u pacientek, u kterých není indikována neoadjuvantní ani adjuvantní chemoterapie a u nichž lze očekávat odpověď na hormonální léčbu (nádory s vysoce pozitivními hormonálními receptory, nízkým Ki-67 a nízkým gradem). U premenopauzálních pacientek je preferována ovariální ablace s inhibitory aromatázy a u postmenopauzálních pak pouze inhibitory aromatázy. Doporučená doba neoadjuvantní hormonoterapie je minimálně 6 měsíců.

Opatření k zachování fertility

U každé ženy ve fertilním věku je nutné před zahájením chemoterapie prodiskutovat přání pacientky mít další děti. K protekci ovariálního selhání lze podávat analoga LHRH, léčbu je třeba zahájit ideálně alespoň 10 dní před aplikací chemoterapie a pokračovat po celou dobu chemoterapie. U velmi mladých žen lze před zahájením terapie (pokud to dovolí čas) doporučit odebrání oocytů nebo embryí ke kryokonzervaci.

Adjuvantní chemoterapie

Adjuvantní chemoterapie by měla být zvažována u triple-negativních nádorů, u HER2-pozitivních nádorů a u některých luminálních nádorů. V případě luminal A-like nádorů je chemoterapie doporučena při postižení 4 a více axilárních uzlin, zpravidla režim AC (antracykliny a cyklofosfamid), případně CMF (cyklofosfamid, metotrexát a 5-fluorouracil). U některých nádorů typu luminal B-like není chemoterapie nezbytně nutná. Při malém rozsahu

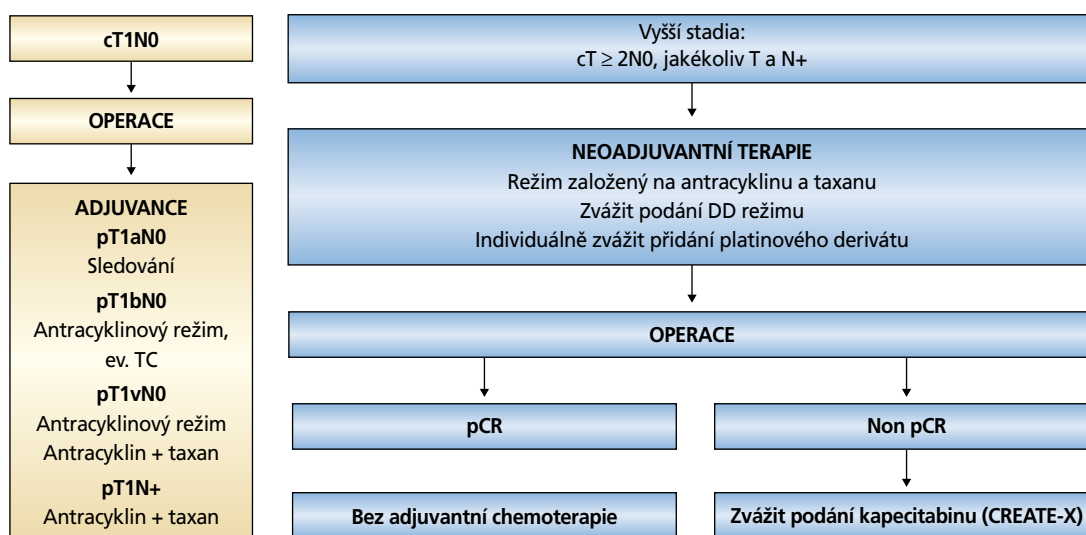
nádoru lze podat pouze 4 cykly, u většího rozsahu je vhodné přidání taxanů. V případě nejasného klinického rizika lze zvážit provedení multigenového testu a postupovat dle jeho výsledku. U TNBC má být adjuvantní chemoterapie založena na taxanech a antracyklinech (obrázek 1), v případě nízkého rizika lze podat jen antracyklinový režim. Podání platinových derivátů není dosud standardním postupem.

U HER2-pozitivních nádorů podáváme adjuvantní biologickou léčbu (viz níže). Nejčastější režim je režim s antracykliny a taxany. Použití režimu 4x AC je stejně efektivní jako 6x FEC (5-fluorouracil, epirubicin a cyklofosfamid) a jako 6x CMF. Přidání taxanu zvyšuje účinek chemoterapie bez ohledu na další faktory, přednost má přitom sekvenční podání antracyklinu a taxanu oproti konkomitanci. Nejčastější režimy adjuvantní chemoterapie jsou 4AC-T (paklitaxel 4x po 21 dnech nebo 12x jednou týdně), 4AC-D (docetaxel 4x po 21 dnech) a 4TC (docetaxel, cyklofosfamid). Výčet zde není úplný; pro další režimy doporučuji příslušné tabulky z Modré knihy.

Adjuvantní biologická terapie

U pacientek s prokázanou overexpresí nebo amplifikací genu HER2 lze adjuvantně podat trastuzumab (v i. v. nebo s. c. formě). U klinického stadia 2 a vyššího je doporučena adjuvantní léčba s antracykliny a taxan s trastuzumabem – konkomitantní podání taxanu a trastuzumabu má výrazně vyšší účinnost. U nádorů nižšího rizika lze vynechat antracykliny (obrázek 2). Délka adjuvantního podávání trastuzumabu je 12 měsíců. Adjuvantní duální biologická léčba (trastuzumab s pertuzumabem) je indikována u pacientek s negativitou hormonálních receptorů a/nebo s pozitivními axilárními uzlinami. V době psaní tohoto článku je duální biologická terapie v adjuvanci v České republice hrazena

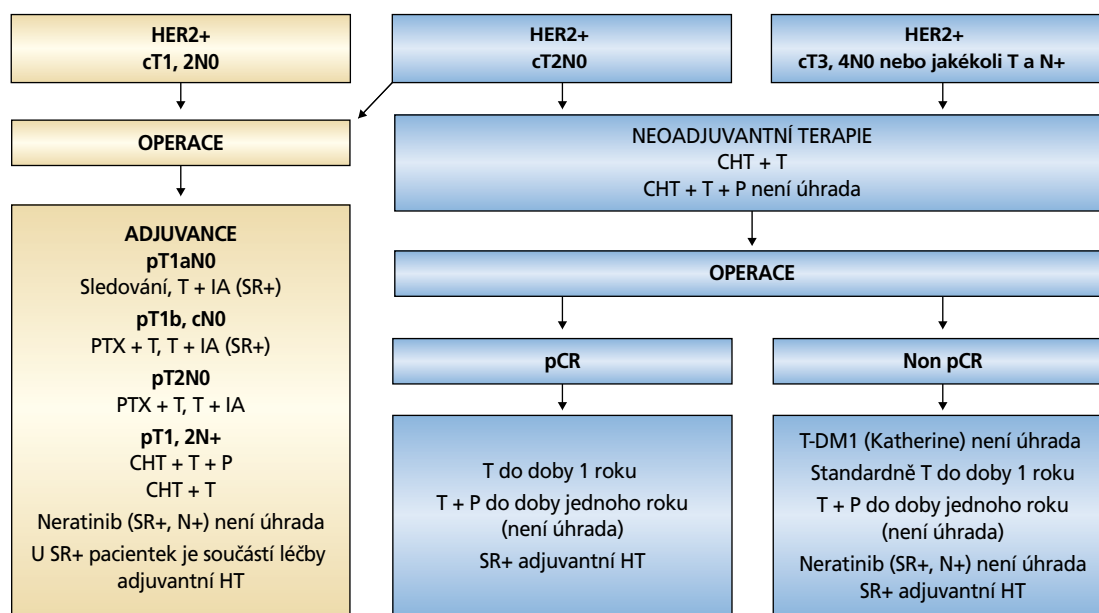
obrázek 1 Terapie TNBC (Podle 27)



Vysvětlivky

TC – docetaxel + cyklofosfamid; DD – dávkově denzní; pCR – patologická kompletní remise

obrázek 2 Terapie HER2-positivního karcinomu prsu (Podle 27)



Vysvětlivky

T – trastuzumab; IA – inhibitor aromatázy; P – paklitaxel; CHT – chemoterapie kombinující antracyklin + taxan; SR+ – pozitivita steroidních receptorů; P – pertuzumab; N+ – uzlinové postižení; HT – hormonální terapie; pCR – patologická kompletní remise

pouze u pacientek nepředlčených trastuzumabem v neo-
adjuvanci a s pozitivními axilárními uzlinami.

Adjuvantní hormonoterapie

Pre- a perimenopauzální pacientky by měly být léčeny
dle současných doporučení ESMO/ASCO a St. Gallen 2019:

- Adjuvantní hormonoterapie by měla být podávána
po dobu 5–10 let dle rizika relapsu; u pacientek s nízkým
rizikem recidivy onemocnění lze zvolit tamoxifen v mono-
terapii po dobu 5 let (tabulka 1).
- Prodloužená adjuvance s tamoxifenem nebo sekvenční
podání tamoxifenu a následně inhibitoru aromatázy po
dobu 7–10 let jsou vhodné u pacientek se středním nebo
vysokým rizikem recidivy onemocnění v případech, kdy lze
očekat prospěšnost aplikace adjuvantní hormonoterapie
(evidentní přínos v parametru celkového přežití byl ve stu-
dii ATLAS pozorován u pacientek s uzlinovým postižením).

- U perimenopauzálních pacientek, které zahájily terapii
tamoxifenem, je nutné před pokračováním terapie inhibi-
tory aromatázy zkontrolovat stav menopauzy.
- Tamoxifen nebo exemestan v kombinaci s ovariální ablací
(OA) je indikován u pacientek se středním a vysokým rizi-
kem recidivy onemocnění (dle studií SOFT a TEXT 5 let).
- OA v kombinaci s tamoxifenem nebo exemestanem se
podává u pacientek mladších 35 let (pouze u středního
a vysokého rizika) a u těch, které zůstávají premeno-
pauzální po podání adjuvantní chemoterapie. Adjuvantní
OA a hormonoterapii lze vzhledem ke špatné prognóze
luminálních karcinomů u této věkové skupiny zvážit
i u pacientek mladších 35 let s luminálními A karcinomy,
které nejsou kandidátkami chemoterapie.
- V případech, že je indikována OA, měl by být použit go-
serelin v dávce 3,6 mg s. c. 1x za 28 dní nebo je možno
použít triptorelin v dávce 3 mg 1x za 28 dní (v této indika-

tabulka 1 Adjuvantní terapie SR+ a HER2– onemocnění

Stadium		Ovariální suprese	Typ a trvání hormonální terapie	Chemoterapie
Stadium I	T1ab	Bez OS	IA nebo TX (5 let)	Ne
	T1c	Bez OS	IA nebo TX (5 let)	
Stadium II	N	OS a IA/TX (u vyššího rizika, kde by byla dříve preferována CHT – větší T, věk pod 35 let, G3, nepříznivý genomický profil)	IA preferován jako iniciální léčba	Individuálně zvážit na základě T, N, histologického subtypu, LVI, nádorového gradu, proliferace, stupně pozitivit SR, genomické signatury, preference pacienta
	N+	OS a IA/TX	Terapie založená na IA. Prodloužená terapie	
Stadium III		OS a IA/TX	Terapie založená na IA. Prodloužená terapie	Ano

tabulka 2 Van Nuys prognostický index u DCIS – VNPI

Skóre	Patologická klasifikace	Okraje	Velikost tumoru	Věk
1	Non-high grade bez nekróz	10 mm	15 mm	61 a více
2	Non-high grade s nekrózou	1–9 mm	16–40 mm	40–60
3	High grade	Do 1 mm	Nad 40 mm	Pod 40

ci však není hrazen). Je nutno mít na paměti, že u 5 % pacientek nejsou analoga LHRH účinná. Optimální doba podávání analog LHRH je 5 let.

Při terapii analogy LHRH i při terapii s tamoxifenem je vhodná pravidelná monitorace kostní denzity; při kombinaci analog LHRH a inhibitorů aromatázy je vhodná kontrola sérových hladin estradiolu a FSH. Není vhodné současné podávání inhibitorů CYP2D6 a tamoxifenu.

U postmenopauzálních pacientek je možno použít jednu z následujících léčebných možností:

- U pacientek s nízkým rizikem probíhá standardní terapie po dobu 5 let (tamoxifen, inhibitor aromatázy nebo switch), prodloužená adjuvance není doporučena.
- U pacientek se středním a vysokým rizikem je vhodné zařadit do léčby po dobu prvních 5 let inhibitor aromatázy, u vysokého rizika „up-front“; u obou skupin je indikována prodloužená adjuvantní hormonoterapie. Možnosti prodloužené léčby zahrnují tamoxifen po dobu 10 let, tamoxifen po dobu 4,5–6 let a následně letrozol do 10 let léčby nebo tamoxifen po dobu 2–3 let a následně inhibitor aromatázy do 5 let léčby (podávání inhibitoru aromatázy lze případně po 5 letech prodloužit o dalších 2–5 let dle snášenlivosti).

U postmenopauzálních pacientek se středním a vysokým rizikem jsou indikovány rovněž adjuvantní bisfosfonáty – kyselina zoledronová 4 mg i. v. 1x za 6 měsíců po dobu 3–5 let nebo klodronát 1 200 mg p. o. denně po dobu 2–3 let.

Strategie léčby časného karcinomu prsu u mužů

Léčba je identická jako u žen s následujícími výjimkami:

- Vždy je indikováno genetické vyšetření.
- Preferujeme ablaci prsu oproti prs zachovnému výkonu.
- Při terapii inhibitory aromatázy je nutná chemická nebo chirurgická kastrace.

Léčba duktálního karcinomu *in situ*

Léčba pacientek s duktálním karcinomem *in situ* (DCIS) je pouze lokoregionální. Při chirurgickém zákroku není indikována exenterace axily. Požadavkem na chirurgický výkon je čistota okrajů 2 mm a větší. Při provedené mastek-

tabulka 3 Terapie DCIS dle VNPI

Skóre	Adekvátní terapie
< 6	Parciální výkon
6–8	Parciální výkon + pooperační radioterapie prsu
9–12	Mastektomie + sentinelová uzlina

tomii je vždy indikována exstirpace sentinelové uzliny. Ke stanovení strategie léčby lze použít nomogram pro DCIS a/nebo prognostický index Van Nuys (VNPI) (tabulka 2 a 3). Pooperační radioterapie je identická jako pro léčbu invazivního karcinomu včetně dávky a objemu. Při pozitivitě hormonálních receptorů lze pacientce nabídnout chemoprevenci tamoxifenem, v případě horší snášenlivosti této léčby lze přitom dávky snížit na 10 mg denně bez snížení efektu prevence.

Léčba lobulárního karcinomu *in situ*

U tohoto typu nádoru není nutná chirurgická terapie s výjimkou pleomorfního lobulárního karcinomu *in situ* (kde je postup stejný jako u DCIS). U hormonálně pozitivního nádoru lze zvážit chemoprevenci tamoxifenem nebo oboustrannou ablaci prsů s okamžitou rekonstrukcí.

Závěr

Léčba časného karcinomu prsu skýtá mnoho možností a je třeba pečlivě volit správný čas a správnou modalitu u konkrétní pacientky. Jednou z podmínek úspěchu je spolupráce napříč obory v multidisciplinárním týmu, nutná je samozřejmě i spolupráce s pacientkou. Při volbě léčby musíme mít na mysli, že cílem je dlouhodobé přežití pacientky. Musíme počítat s případnými následky onkologické léčby ve smyslu rizika poškození orgánů (akutní i pozdní toxicita), je zde i riziko vzniku sekundárních malignit v souvislosti s terapií, ohrožení fertility ženy a také závažné psychologické a sociální důsledky. Doporučení České onkologické společnosti vycházejí z mezinárodních standardů s lokálními modifikacemi a vždy je nutné vzít v úvahu individuální potřeby a přání konkrétní pacientky.

Podpořeno MZ ČR-RVO (NNB, 00064211).

Literatura

- 1 Vargas C, Kestin L, Go N, et al. Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1514–21.
- 2 Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, et al. Swe DCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol* 2006;45:536–43.
- 3 Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:95–102.
- 4 Gilleard O, Goodman A, Cooper M, et al. The significance of the Van Nuys prognostic index in the management of ductal carcinoma in situ. *World J Surg Oncol* 2008;6:61.
- 5 Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996;77:2267–74.
- 6 Arriagada R, Le MG, Rochard F, et al. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996;14:1558–64.
- 7 Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233–41.
- 8 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;94:1143–50.
- 9 Antonini N, Jones H, Horiot JC, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007;82:265–71.
- 10 Hughes KS, Schnaper LA, Cirrincione C, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 or older with early breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 15):abstract 507.
- 11 Bellon JR, Come SE, Gelman RS, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:1934–40.
- 12 Recht A, Come SE, Henderson IG, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1356–61.
- 13 Krag ON, Anderson SJ, Julian TB, et al. Primary outcome results of NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection (SNR) to conventional axillary dissection (AD) in clinically node-negative breast cancer patients [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 18):abstract LBA505.
- 14 Giuliano AE, McCall LM, Beitsch PO, et al. ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 18):abstract CRAS06.
- 15 Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer* 1992;28A:1415–8.
- 16 Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg* 2009;250:558–66.
- 17 Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative 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;337:949–55.
- 18 Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1539–69.
- 19 Huang EH, Tucker SL, Strom EA, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 2004;22:4691–9.
- 20 Doporučení ASCO 2013 k zachování fertility u žen léčených chemoterapií.
- 21 Breast Cancer Nomogram: Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) Recurrence. Dostupné na: <http://nomograms.mskcc.org/breast/DuctalCarcinomaInSituRecurrencePage.aspx>.
- 22 NCCN Guidelines 2020.
- 23 Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol* 2010;28:1829–34.
- 24 Foretová M, Macháčková E, Palácová M, et al. Doporučení rozšíření indikačních kritérií ke genetickému testování mutací v genech BRCA1 a BRCA 2 u hereditárního syndromu nádorů prsu a ovarií. *Klin Onkol* 2016;29(Suppl 1):9–13.
- 25 Toi M, Lee S-J, Lee ES, et al. A phase III trial of adjuvant capecitabine in breast cancer patients with HER2-negative pathologic residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy (CREATE-X JBCR - 04). Program and abstract of the San Antonio Breast Cancer Symposium 2015;S1-07.
- 26 Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al.; Members of the St. Gallen International Consensus Panel on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol* 2019;30:1541–57.
- 27 Modrá kniha České onkologické společnosti; aktualizace 26., platnost od 1. 3. 2020. Kolektiv autorů. ISBN: 978-80-86793-49-8.