

Změny v přístupu k lokoregionální terapii časného karcinomu prsu

Iveta Kolářová^{1,2,3}, Jaroslav Vaňásek^{3,4}, Igor Sirák^{1,2,3}, Kateřina Horáčková³, Denisa Pohanková¹

¹Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

²Lékařská fakulta, Karlova univerzita v Hradci Králové

³Fakulta zdravotnických studií, Univerzita Pardubice

⁴Multiscan, Pardubice, s. r. o.

Volba optimálního terapeutického postupu u nemocných s karcinomem prsu představuje náročný úkol. Onemocnění je tvořeno celou řadou subtypů s rozdílnou biologickou charakteristikou a různou prognózou a může se vyskytovat i u žen staršího věku, pro které standardní terapeutické přístupy mohou znamenat významné zhoršení kvality života bez přínosu v přežití. Řada studií prokázala nejen pro tuto skupinu nemocných s časnými stadii karcinomu prsu různé možnosti redukce chirurgického výkonu i léčby zářením. Deeskalace radioterapie zahrnuje vynechání ozáření u vybraných pacientek, zkrácení délky léčby pomocí hypofrakcionace a ultrahypofrakcionace, snížení ozářeného objemu parciálním ozářením prsu. Za zásadní podmínku je nutná správná informovanost nemocné a možnost podílet se na rozhodování o volbě terapeutického postupu.

Klíčová slova: karcinom prsu, deeskalace, radioterapie, vyšší věk, cílená léčba, toxicita.

Changes in approach to locoregional treatment of early breast cancer

Choosing the optimal therapeutic strategy in patients with breast cancer is a challenging task. The disease comprises a number of subtypes having distinct biological characteristics and variable prognosis, and can occur in elderly women in whom standard therapeutic approaches may result in significant deterioration in their quality of life with no survival benefit. Numerous studies have shown various options for reducing the burden of surgery and radiotherapy not only for the group of patients at early stages of breast cancer. De-escalation of radiotherapy involves omitting radiation in selected patients, shortening the duration of treatment by using hypofractionation and ultra-hypofractionation, and reducing the irradiated volume by partial breast irradiation. It is essential for the patient to be properly informed and to be able to participate in the decision-making process on the therapeutic options.

Key words: breast cancer, de-escalation, radiotherapy, older age, targeted therapy, toxicity.

Úvod

Dlouhou dobu směřoval vývoj léčby karcinomu prsu k intenzifikaci léčby a zavádění nových terapeutických postupů. Současně se stále více ukazovalo, že v řadě případů dochází k overtreatmentu, který se týká především starších pacientek. Tato skutečnost je pod-

statná především v důsledku vysokého počtu nemocných ve vyšším věku. V ČR je podle údajů UZIS medián věku pacientek s karcinomem prsu 65 let (1).

Nádory u starších nemocných jsou často charakterizovány příznivou biologickou charakteristikou, to znamená, že jsou hormonálně

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(1):39-42
<https://doi.org/10.36290/xon.2024.008>
Článek přijat redakcí: 7. 11. 2023
Článek přijat k tisku: 5. 12. 2023

doc. MUDr. Iveta Kolářová, Ph.D.
iveta.kolarova@fnhk.cz

dependentní, HER2 negativní a díky screenigovým vyšetřením jsou často diagnostikovány ve stadiu I. Standardní intenzivní léčba nemocných ve vyšším věku může přinášet relativně vysoké riziko nežádoucích účinků, proto vznikla snaha optimalizovat, respektive deeskalovat terapeutické postupy (2).

Možnosti stanovení léčby šité na míru nemocných ve vyšším věku jsou limitovány řadou faktorů, z nichž nejdůležitější je nedostatek specifických studií zaměřených na starší pacientky, omezená účast starších nemocných ve studiích a z toho plynoucí nutnost používání nestandardních léčebných režimů (3).

Individualizace terapie je prováděna na základě rozsahu a biologické charakteristiky tumoru a celkového zdravotního stavu nemocné, včetně life expectancy, předpokládané tolerance terapie a preferencí pacientky. Nemocné ve velmi dobré stavu mohou být léčeny podle standardních postupů, méně zdatné nebo křehké musí však mít léčbu přizpůsobenou konkrétnímu stavu a situaci. Nezbytný je multidisciplinární přístup všech oborů, které se týkají léčby samotného nádoru, ale i komorbidit, přičemž cílem je předcházení overtreatmentu vedoucího k riziku vyšší pravděpodobnosti smrti z jiné příčiny než z progresu nádoru (4).

V současnosti je karcinom prsu chápán jako onemocnění zahrnující širokou škálu biologických subtypů. Výzkum prokázal, že progresi onemocnění způsobuje řada molekul a drah, jejichž ovlivnění přináší příznivý terapeutický efekt. Metody cílené léčby, především anti HER2 preparátů, inhibitorů CDK4/6, PARP inhibitorů a inhibitorů imunitního kontrolního bodu byly zařazeny do běžné klinické praxe a rozšířily tak možnosti multimodální terapie karcinomů prsu (5–8).

Nové léčebné metody přinášejí kromě benefitů také projevy toxicity, které mohou být závažné a o jejich výskytu a důsledcích ve vyšším věku je často málo informací. Vzhledem k tomu, že péče o nemocné s nádory prsu se stává sofistikovanější, s řadou alternativních přístupů, individualizovaná terapie by měla brát v úvahu nejen charakter nádorového onemocnění, ale i preference pacientky, komorbiditu a ovlivnění kvality života terapií (2).

Význam sdíleného rozhodování

Karcinom prsu je jedním z onemocnění, kde je sdílené rozhodování Shared decision making – SDM považováno za přínosné. SDM může pomoci lékařům i nemocným při vytváření terapeutického postupu na míru konkrétní osoby. Tento přístup vyžaduje, aby nemocní a lékaři spolupracovali při volbě diagnostických a léčebných postupů, přičemž každá strana má v rozhodovacím procesu svou nezastupitelnou úlohu. Lékaři jsou zodpovědní za informování pacientů o možnostech léčby a poskytování relevantních informací, zatímco pacienti hrají hlavní roli ve volbě svých preferencí (9).

Často se předpokládá, že starší pacientky preferují při rozhodování o léčbě pasivnější roli. Ve studii, která prospektivně porovnávala preference mladších (40–64 let) versus starších (≥ 65 let) pacientek s nádory prsu se však ukázalo, že většina starších pacientek by raději volila léčebný postup společně se svým lékařem. Starší pacientky, častěji než mladší, negativně vnímaly, že nebyly zapojeny do rozhodování o způsobu léčby. Kliničtí lékaři by tedy měli umožnit pacientkám, aby se mohly podílet na rozhodování a brali v úvahu jejich požadavky bez ohledu na jejich věk (10).

Užitečnou pomůckou pro rozhodování o indikaci chemoterapie starších žen mohou být programy, které dokážou predikovat velikost rizika terapie a mohou tak usnadnit adekvátní volbu léčby. Otázkou ovšem je jejich validita v našich podmínkách (11). Pomůcky jako nomogramy mohou zpřesnit předpovědi účinnosti různých metod terapie a pomoci udělat volbu léčby pro pacientky s karcinomem prsu názornější.

Současné možnosti deeskalace terapie

Prs šetřící operace

Snaha o deeskalaci začala v chirurgické léčbě nádorů prsu odklonem od radikálního přístupu, který byl založen na předpokladu, že čím je operace radikálnější, tím lepších výsledků docílíme. Provedené studie prokázaly, že konzervativní chirurgické přístupy jsou bezpečné a dostatečně efektivní. Jsou založeny na využití multimodální léčby, v tom-

to případě kombinace prs šetřícího výkonu (BCS – breast conserving surgery) a adjuvantní radioterapie (12).

Deeskalace operace v axile

U starších patientek s karcinomem prsu může být vynechání axilární operace zvažováno zejména u nemocných s časným stadiem onemocnění a nízkým rizikem postižení lymfatických uzlin. Biopsie sentinelové lymfatické uzliny (SLNB – sentinel lymph node biopsy) nebo disekce axilárních lymfatických uzlin, mohou být spojeny s komplikacemi a riziky, včetně lymfedému, poruch čítí a dysfunkce ramene. Několik studií neprokázalo žádný rozdíl v úmrtnosti specifické na rakovinu prsu mezi provedením a neprovedením axilární operace u vybraných nemocných (13, 14). Studie International Breast Cancer Study Group 10–93 ukázala, že kvalita života byla významně lepší ve skupině, která se vyhnula výkonu v axile a přežití bez onemocnění (DFS – disease free survival) i celkové přežití (OS – overall survival) byly v obou skupinách podobné. V současnosti The Society of Surgical Oncology nedoporučuje rutinní operaci sentinelových lymfatických uzlin u žen starších 70 let, které mají hormondependentní karcinom, protože vynechání tohoto výkonu neovlivňuje riziko lokoregionální recidivy a nemá nepříznivý dopad na mortalitu (15).

Vynechání adjuvantní radioterapie prsu po BCS

Jednou z dalších možností deeskalace léčby, která dosáhla všeobecného přijetí, je vynechání adjuvantní radioterapie po BCS. Řada studií prokázala, že vynechání radioterapie po operaci zachovávající prs a/nebo vynechání axilární operace u žen ve věku 65–70 let nebo starších se stadiem I, ER+/HER2- neovlivňuje jejich přežití, ovšem za předpokladu současně podávané adjuvantní endokrinní terapie (16–18).

Radioterapie po lumpektomii sice redukuje počet lokálních recidiv, absolutní snížení rizika jejich vzniku je však u žen ve stadiu I menší než 10 % a tento příznivý efekt radioterapie lze prokázat až po řadě let. Skutečností však je, že více než 70 % žen ve věku 70 let nebo starších s nádorem prsu podstoupí parciální operaci s následnou radiační terapií (8). Důvodem

mohou být výsledky řady studií, které ukázaly, že téměř u jedné třetiny pacientek je hormonální terapie ukončena předčasně, ačkoliv pro dostatečnou efektivitu postupu s vynecháním radioterapie je právě nutné dodržení užívání endokrinní léčby (19–20).

Vynechání ozáření prsu na základě biologických charakteristik tumoru

Ve starších studiích například CALGB 9343 a PRIME II bylo vynechání radiační terapie určováno pomocí hodnocení klasických parametrů onemocnění. Do studie PRIME II byly zařazeny ženy ve věku ≥ 65 let, s časným karcinomem prsu ER+/HER2-, léčené lumpektomií a adjuvantní hormonální terapií, s následujícími charakteristikami: pozitivita hormonálních receptorů, bez postižení axilárních uzlin, T1–T2 do 3 cm v největším rozměru, s negativními resekčními okraji. Pacientky s nádory s lymfovaskulární invazí nebo grade 3 mohly do studie vstoupit pouze za předpokladu, že nesplňovaly tato dvě kritéria současně. Pooperační radioterapie celého prsu po BCS v kombinaci s adjuvantní hormonální léčbou vedla v 5 letech od randomizace k mírnému snížení počtu lokálních recidiv. Mezi skupinami nebyly zaznamenány žádné rozdíly ve výskytu regionálních recidiv, vzdálených metastáz, kontralaterálních karcinomů prsu nebo nových karcinomů prsu. 5leté celkové přežití bylo 93,9 % v obou skupinách ($p = 0,34$) (16). Do studie CALGB 9343 byl zařazen žen po lumpektomii léčené tamoxifenem (TAM) ve věku > 70 let v klinickém stadiu I (T1N0M0), s pozitivitou estrogenového receptoru. Ve skupině TAM + RT bylo 317 žen náhodně přiděleno k léčbě TAM s radiační terapií, ve skupině TAM bylo 319 žen léčeno samotným TAM. Mezi těmito dvěma skupinami nebyly žádné významné rozdíly v době do mastektomie, době do vzdálené metastázy, přežití specifickém pro karcinom prsu nebo OS. Desetiletý OS byl 67 % a 66 % ve skupinách TAM + RT a TAM (21).

V probíhající studii Europa je srovnávána kvalita života adjuvantní radiační terapie technikou Partial Breast Irradiation (PBI) nebo samostatné hormonální terapie dle standardu daného pracoviště (22).

V poslední době se soustředila pozornost na použití genomických a imunohistochemic-

kých metod s cílem upřesnit indikace vynechání radioterapie a rozšíření tohoto postupu i do nižších věkových skupin. Nedávno publikovaná studie LUMINA byla jednoramenná prospektivní studie, která hodnotila vynechání radiační terapie u žen > 55 let s tumoru grade 1–2, které byly ≤ 2 cm, s resekčním okrajem ≥ 1 mm, negativními lymfatickými uzlinami a nízkým proliferačním indexem ($Ki67 \leq 13,25$ %). Pětileté riziko lokálně-regionální recidivy u 501 zařazených pacientů bylo extrémně nízké (2,3 %) (23).

Hledají se cesty k identifikaci karcinomů in situ nebo invazivních velmi nízkého rizika. Slouží k tomu metody hodnocení pomocí biologických, klinických a histologických markerů nízkého rizika, v kombinaci s individuálním hodnocením a výběrem pacientů, kteří by se mohli bezpečně vyhnout radioterapii celého prsu (whole breast radiation therapy – WBRT) po BCS (24).

Nadějnou cestou pro identifikaci nemocných nevyžadujících adjuvantní radioterapii je využití genomického vyšetření. Tuto otázku řeší probíhající studie DEBRA, která hodnotí význam genomického testu OncotypeDX pro určení vhodnosti pooperačního ozáření. Low-risk pacientky ve stadiu I, HR+, HER2- s hodnotou skóre OncotypeDX (recurrence score RS) ≤ 18 , léčené adjuvantní hormonální léčbou, jsou randomizovány do větve s ozářením nebo bez něj (25).

Probíhající studie TAILOR RT je zaměřena na hodnocení významu adjuvantního ozáření regionálních lymfatických oblastí u nemocných s nízkým rizikem podle hodnocení testem Oncotype DX. Zařazovány jsou pacientky s T3N0 nebo low-risk s nodálním postižením s RS ≤ 25 po BCS nebo mastektomii s ER+, HER2, které jsou léčené endokrinní terapií (26).

Lze shrnout, že možnost vynechat radioterapii se obvykle uvádí u starších žen (obvykle definováno jako ≥ 65 –70 let) s nádory ≤ 3 cm, pozitivními hormonálními receptory, negativitou HER-2 a negativními resekčními okraji (větší než 2 mm), které jsou ochotny podstoupit hormonální terapii po dobu nejméně pěti let (27).

Redukce radiačního zatížení zdravých tkání

Radioterapie je v současné době aplikována lineárními urychlovači, plánování radioterapie je založeno na 3D, případně 4D zobrazování

s použitím počítačové tomografie a zlepšenými aplikačními technikami, jako je 3D konformní radioterapie s použitím vícelistových kolimátorů. K dispozici jsou také sofistikované techniky, včetně Intensity-modulated radiadiation therapy (IMRT), které vedly ke snížení toxicity léčby (28). Tyto postupy vedly k výraznému snížení dávky záření v kritických orgánech (29).

Redukce doby léčby zářením (hypofrakcionace)

Rozvoj radiobiologie umožnil lepší pochopení vzniku akutní i pozdní toxicity, a tak došlo k hlubšímu pochopení biologické účinnosti různých režimů frakcionace. Díky tomu se v posledních letech stále více využívá hypofrakcionovaná (HF) radioterapie (zvýšení velikosti jednotlivé frakce záření při současném snížení celkového počtu frakcí a celkové dávky záření), vedoucí ke zkrácení délky radioterapie z 5 až 6,5 týdne až na 3 týdny, případně i méně. Hypofrakcionační režimy při ozáření celého prsu jsou nyní považovány za standardní způsob adjuvantní radioterapie (30).

Studie START A a START B, kanadská studie a další prokázaly, že hypofrakcionované režimy vedou k podobným výsledkům kontroly nádoru se stejnou nebo sníženou akutní i pozdní toxicitou jako při konvenční frakcionaci (31–33).

U nemocných indikovaných k ozáření prsu se zvýšením dávky na oblast lůžka tumoru (boost) byla testována možnost aplikovat dávku záření na prs i lůžko tumoru současně s hypofrakcionací. Studie Radiation Therapy Oncology Group 1005 použila HF režim 40 Gy v 15 frakcích na celý prs se současným boostem na oblast nádorového lůžka do dávky 48 Gy v 15 frakcích. Výsledky prokázaly ekvivalentní lokální kontrolu s podobnou akutní a pozdní toxicitou i kosmetickým efektem ve srovnání s WBRT s boostem aplikovaným sekvenčně až po ukončení ozáření prsu (34). Metaanalýza 25 studií srovnávající účinnost a toxicitu hypofrakcionované versus konvenčně frakcionované PMRT neprokázala žádné rozdíly v lokálně-regionální recidivě, DFS, OS nebo v jakékoli časné nebo pozdní toxicitě mezi skupinami (35). Také u pacientek po radikální mastektomii, u kterých je provedena rekonstrukce prsu se studují možnosti hypofrakcionované radioterapie s cílem zkrátit léčbu, snížit toxicitu a její cenu (36).

U pacientek s časným stadiem karcinomu prsu po BCS jsou testovány extrémně krátké režimy parciálního ozáření prsu. Díky pokrokům v technice radioterapie, které podstatně zvýšily konformitu ozáření, jsou užívána frakcionační schémata, v nichž léčba probíhá v jedné až pěti frakcích (37). Doporučení Royal College of Radiologists uvádí, že pro radioterapii celého prsu je možné ozařovat dávkou 26 Gy v 5 frakcích během jednoho týdne. U pacientek s významnými komorbiditami a/nebo křehkostí, které komplikují každodenní radioterapii, je možné nabídnout ozáření 28,5 Gy v 5 frakcích během pěti týdnů místo 26 Gy v 5 frakcích. Tato HF radioterapie se výrazně uplatnila v období covidové pandemie. Pro pacientky vyžadující radioterapii s nádory s negativními uzlinami, které nevyžadují boost, byla doporučena aplikace radioterapie pouze v pěti frakcích. Během pandemie covidu-19 ve Spojeném království se použití frakcionace 26 Gy v 5 frakcích zvýšilo z 0,2 % v 4/2019 na 60,6 % v 4/2020 (38).

Akcelерованé parciální ozáření prsu

Většina rekurencí nádorů v prsu se nachází do 1 cm od původního lůžka nádoru. To vedlo k řadě klinických studií porovnávajících WBRT s PBI, které se zaměřuje na lůžko nádoru. Všechny formy PBI využívají HF, i když některé režimy jsou podávány dvakrát denně se středně velkými frakcemi (3,4–3,85 Gy × 10 frakcí), zatímco některé jsou podávány denně se standardním HF (2,67 Gy × 15 frakcí) a jiné jsou podávány každý druhý den s velkými jednotlivými frakcemi (6 Gy na frakci × 5 frakcí). Při intraoperační radioterapii se aplikuje jednorázově vysoká dávka (20–21 Gy) buď fotony, nebo elektrony. PBI by měla být zvažována jako alternativa k WBI u vybrané populace nemocných, konkrétně u pacientek ve věku ≥ 50 let s karcinomem prsu stadia I, bez postižení lymfatických uzlin (pT1 pN0), ER+/HER2-. Napříč všemi technikami a schématy frakcionace je při použití PBI (nebo WBI) počet recidiv nádoru v 10 letech přibližně 2 % (39).

Závěr

V současné době se snahy o další deeskalaci léčby nádoru prsu zaměřují na kombinaci terapeutických postupů tak, aby bylo dosaženo optimálních výsledků a zároveň se zabránilo overtreatmentu s ohledem na riziko vzniku nežádoucích účinků léčby. V tomto ohledu je personalizovaná onkologická léčba založena na pečlivém výběru nejvhodnější léčebné strategie pro konkrétní pacientku. Genetika, genomika a vývoj matematických nástrojů, jako jsou nomogramy, pomáhají lékařům vhodně zvolit léčbu a identifikovat přístupy, které vedou k lepší kvalitě života nemocných i uspokojivým výsledkům. Pokroky v indikacích chirurgické léčby a radioterapie upřesnily jejich význam a dovolily tyto metody ve specifických případech redukovat. Radioterapie se díky moderním technologiím a pokroku v radiobiologii stala pro nemocné méně náročnou. Důležitou roli při volbě léčebného postupu musí hrát samotné nemocné, a to především ty, které jsou ve vyšším věku.

LITERATURA

- Národní onkologický registr ČR. ÚZIS ČR; Český statistický úřad; GLOBOCAN 2020, diagnóza C50, počet na 100 000 žen, věkově standardizováno na světový standard. Available from: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=aktuality&aid=8528>.
- Tseng J, Bazan JG, Minami CA, et al. Not Too Little, Not Too Much: Optimizing More Versus Less Locoregional Treatment for Older Patients With Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2023;43:e390450.
- Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;124(3):801-807.
- Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N, et al. Breast carcinoma in elderly women: features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer*. 2004;101(6):1302-1310. doi: 10.1002/cncr.20535. PMID: 15316944.
- Harbeck N, Rastogi P, Martin M, et al. monarchE Committee Members. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1571-1581.
- Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810-821.
- Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2394-2405.
- Sacchini V, Norton L. Escalating de-escalation in breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;195(2):85-90.
- Barry M, Levin C, MacCuaig M, et al. Boston ISDM Planning Committee. Shared decision making: vision to reality. *Health Expect*. 2011;14 Suppl 1(Suppl 1):1-5.
- Hamelink VC, Bastiaannet E, Pieterse AH, et al. Preferred and Perceived Participation of Younger and Older Patients in Decision Making About Treatment for Early Breast Cancer:

- A Prospective Study. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(2):e245-e253.
- Magnuson A, Sedrak MS, Gross CP, et al. Development and Validation of a Risk Tool for Predicting Severe Toxicity in Older Adults Receiving Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(6):608-618.
- 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(16):1233-1241.
- Agresti R, Martelli G, Sandri M, Axillary lymph node dissection versus no dissection in patients with T1N0 breast cancer: a randomized clinical trial (INT09/98). *Cancer*. 2014;120(6):885-893.
- Castelo M, Sutradhar R, Faught N, et al. The Association Between Surgical Axillary Staging, Adjuvant Treatment Use and Survival in Older Women with Early Stage Breast Cancer: A Population-Based Study. *Ann Surg Oncol*. 2023;30(7):3901-3912.
- Welsh JL, Hoskin TL, Day CN, et al. Predicting Nodal Positivity in Women 70 Years of Age and Older with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer to Aid Incorporation of a Society of Surgical Oncology Choosing Wisely Guideline into Clinical Practice. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(10):2881-2888.
- Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, et al. PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):266-273.
- Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):2382-2387.
- Martelli G, Boracchi P, Ardoino I, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: 15-year results of a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2012;256(6):920-924.
- Henry NL, Azzouz F, Desta Z, et al. Predictors of aromatase inhibitor discontinuation as a result of treatment-emer-

- gent symptoms in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):936-942.
- Collin LJ, Cronin-Fenton DP, Ahern TP, et al. Early Discontinuation of Endocrine Therapy and Recurrence of Breast Cancer among Premenopausal Women. *Clin Cancer Res*. 2021;27(5):1421-1428.
- Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):2382-2387.
- Meattini I, Poortmans PMP, Marrazzo L, et al. Exclusive endocrine therapy or partial breast irradiation for women aged ≥70 years with luminal A-like early stage breast cancer (NCT04134598 – EUROPA): Proof of concept of a randomized controlled trial comparing health related quality of life by patient reported outcome measures. *J Geriatr Oncol*. 2021;12(2):182-189.
- Whelan TJ, Smith S, Parpia S, et al. LUMINA Study Investigators. Omitting Radiotherapy after Breast-Conserving Surgery in Luminal A Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(7):612-619.
- Carvalho IT, Rezende ACP, Bernardo RJC. Pros and cons of radiotherapy omission in elderly breast cancer patients following breast conservative surgery. *Transl Cancer Res*. 2020;9(Suppl 1):S236-S241.
- De-Escalation of Breast Radiation trial for hormone sensitive, HER-2 negative oncotype recurrence score less than or equal to 18 breast cancer (DEBRA). Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04852887>.
- Regional radiotherapy in biomarker low-risk node positive and T3N0 breast cancer (TAILOR RT). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03488693>.
- Reddy JP, Woodward W. Early-stagebreastcancer (ESBC) in: Pocketradiationoncology: the MD Anderson CancerCenter handbookofradiationoncology, edited by Chad Tang, Ashan-Farooqi. Philadelphia: WoltersKluwer; 2020.

Další literatura u autorky a na www.onkologiecs.cz