

Masarykova univerzita v Brně

Lékařská fakulta

MUDr. Jiří Gatěk PhD

**Resekční linie u konzervativních výkonů
v chirurgické léčbě časného karcinomu prsu**

Habilitační práce

Brno 2015

Obsah	2
Poděkování	5
Vybrané zkratky použité v textu	6
1. Úvod	7
2. Epidemiologie karcinomu prsu	8
3. Rizikové faktory	10
3.1. Věk	10
3.2. Životní styl	10
3.3. Kouření	10
3.4. Alkohol	10
3.5. Body Mass Index	11
3.6. Hormonální substituční léčba v menopauze	11
3.7. Hormonální antikoncepce	11
3.8. Radiace	12
3.9. Reprodukční faktory	12
3.10. Anamnesa s hyperplasií a s neoplastickým onemocněním prsu	12
3.10.1 Hyperplazie	12
3.10.2 Lobulární Ca in Situ (LCIS)	13
3.10.3 Duktální Ca in Situ (DCIS)	13
3.14. Genetické faktory	13
3.15. Rodinná anamnéza	13
3.16. Genové mutace	13
3.17. Modely zahrnující více faktorů	14
4. Anatomie prsu	14
5. Patologická anatomie	16
6. Patogeneze karcinomu prsu a metastatické šíření nádoru	24

7. Vyšetřovací metody v mammologii	25
7.1. Mammografie	25
7.2. Duktografie	28
7.3. Aspirace duktální tekutiny a duktální laváž	28
7.4. Duktoskopie	28
7.5. Pneumocystografie	29
7.6. Sonografie	29
7.7. CT vyšetření	31
7.8. Magnetická rezonance	31
7.9. Bioptické metody	34
7.9.1. Biopsie tenkou jehlou	37
7.9.2. Core cut biopsie	37
7.9.3. Vakuová biopsie	38
7.9.4. ABBI systém	38
7.10. Chirurgická excise	39
8. Klasifikace TNM	41
8.1. T klasifikace	41
8.2. N klasifikace	42
8.3. M klasifikace	43
8.4. Rozdělení do stadií	47
9. Historie léčby karcinomu prsu	47
10. Chirurgická léčba karcinomu prsu	49
10.1. Radikální výkony	49
10.2. Konzervativní výkony	51
10.3. Konzervativní výkony a časný karcinom	56
10.4. Konzervativní výkony a DCIS	58
10.5. Konzervativní výkon a mužský karcinom	63

10.6. Konzervativní výkon a gravidita	66
10.7. Konzervativní výkon a karcinom u mladých žen	68
10.8. Konzervativní výkon a zánětlivý karcinom	72
10.9. Konzervativní výkon a multicentrický karcinom	76
10.10. Konzervativní výkon a neoadjuvance	77
11. Resekční okraje	87
12. Lokální recidivy	93
13. Reresekce	98
14. Klinická část	99
14.1. Cíle studie	99
14.2. Metoda	98
14.2.1 Charakteristika chirurgického výkonu	99
14.2.2. Patologicko anatomické zpracování resekatu	105
14.2.3. Resekční okraje	111
14.3. Metodologie použitých statistických testů	115
15. Výsledky	116
16. Diskuse	141
17. Závěr	153
18. Summary	155
19. Prezentace vztahující se k předmětu habilitační práce ve vědeckých člancích a na kongresech	156
20. Literatura	159

Poděkování

Děkuji prof. MUDr. Janu Wechslerovi CSc. a prof. MUDr. Ivanu Čapovi CSc. za mnohaletou podporu mého vědeckého snažení. Prof. MUDr. Jan Wechsler CSc. byl mým školitelem v doktorandském studiu a od té doby vznikla moje dlouholetá osobní spolupráce také s I. chirurgickou klinikou nemocnice u sv. Anny v Brně a s prof. MUDr. Ivanem Čapovem CSc., která pokračuje a stále se rozvíjí. Díky podpoře prof. MUDr. Čapova CSc. jsem mohl dále pokračovat v pedagogické a vědecké činnosti na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity v Brně. Prof. MUDr. Jan Wechsler CSc. a prof. MUDr. Ivan Čapov CSc. jsou pro mne velkým lidským, chirurgickým a vědeckým vzorem.

Děkuji prof. MUDr. Zdenkovi Kalovi CSc. za cenné rady při přípravě habilitačních podkladů organizace vědecké práce.

Děkuji rovněž svým kolegům a sestřám chirurgického oddělení nemocnice Atlas a zvláště MUDr. Bohumilu Dudeškovi, MUDr. Jiřímu Dubnovi Ph.D., MUDr. Lukáši Hnátkovi, MUDr. Juliu Kotočovi a MUDr. Kateřině Kotočové za vytvoření tvůrčí atmosféry v týmu, bez které by nikdy nemohla vzniknout žádná studie, podstatně obtížněji by se zaváděly do praxe nové metody a nikdy by tak nemohla vzniknout ani tato práce. Tímto bych také chtěl poděkovat kolegům za pomoc při sběru, ukládání, zpracování dat a práci s nimi. Děkuji asistentce Janě Mrlíkové, za pomoc v administrativním zpracování materiálu.

Děkuji MUDr. Petrovi Vážanovi a MUDr. Josefu Veleckému, lékařům Bioptické a cytologické laboratoře za velmi dobrou spolupráci a pečlivost, s jakou všechny naše preparáty vyšetřují a za podporu ve studiu resekčních okrajů u karcinomu prsu. Děkuji za souhlas s prezentací obrazového bioptického materiálu z jejich laboratoře.

Děkuji prim. MUDr. Josefovi Katrušákovi z RDO oddělení nemocnice Atlas za spolupráci a umožnění prezentace RTG dokumentace.

Děkuji Doc. ing. Petru Klimkovi Ph.D. za statistické zpracování dat.

Bez tolerance, pochopení a podpory blízkých, zvláště rodiny, by nebylo možné se s takovou mírou věnovat svému oboru a vytvořit tuto práci.

Vybrané zkratky použité v textu:

Ca	-Karcinom
HRT	-Hormonální substituční terapie
TDLU	-Terminální duktulolobulární jednotky
LIC	-Lobular invasive carcinoma
DIC	-Ductal invasive carcinoma
DCIS	-Ductal carcinoma in situ
LCIS	-Lobular carcinoma in situ
SLNB	-Sentinel lymph node biopsy
nonSLN	-Nonsentinel lymph node
H&E	-Hematoxylin a eosinové vyšetření
IHCH	-Imunohistochemické vyšetření
FNA	-Fine needle aspiration
CT	-Computer tomography
MRI	-Magnetic resonance imagination
PET	-Positron emission tomography
NSABP	-National Surgical Adjuvant Breast Program
EORTC	-Organization for Research and Treatment of Cancer
EIC	-Extenzivní intraduktální komponenta
Pozitivní okraj	-Resekční linie jdoucí nádorem
Okraj v kontaktu	-Resekční lem 2 mm
Těsný okraj	-Resekční lem 2-5mm
MSKCC	-Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

1. Úvod

Archeologické nálezy a historické dokumenty potvrzují, že nádorová onemocnění provázejí lidstvo po staletí. Historická pojednání popisují snahu nejen odstranit nádor, ale i onemocnění dále léčit. Karcinom prsu není výjimkou a zmínka o rakovině prsu se datuje do období před Kristem. V současnosti se stal karcinom prsu nejčastějším ženským maligním onemocněním, a proto je mu oprávněně věnována zvýšená pozornost. V posledních desetiletích došlo k mohutnému rozvoji diagnostických a terapeutických metod, což se také projevilo v léčbě karcinomu prsu. Přes všechny pokroky v multimodální léčbě má v terapii stále zásadní význam chirurgické odstranění nádoru.

Vlastní chirurgická léčba také prošla svým historickým vývojem a doba, kdy zahrnovala pouze mastektomii a disekci axily je dávno minulá. Nyní převažují chirurgické výkony, které zachovávají prs a tím nabízí ženám zcela novou kvalitu života. V případech, kdy není možné zachovat prs, je běžné buď okamžitě, nebo následně prs rekonstruovat.

Mohutným vývojem také prošla chirurgická léčba axily. Disekce axily, která je provázená velkým množstvím závažných komplikací, má nyní u časných stádií svoji alternativu v biopsii sentinelové uzliny. Biopsie sentinelové uzliny je metoda šetrná, která nemá prakticky komplikace.

Rozvoj screeningových programů, úzká spolupráce mezi diagnostiky, chirurgy a onkology umožňuje v současnosti diagnostikovat a léčit časně nádory, jejichž léčba nevyžaduje deformující zákroky a zanechává minimální změny na léčeném prsu. Osobní, rodinný, společenský život i s tak závažným onemocněním jako je karcinom prsu, se stává nyní naprosto plnohodnotný a mnoho žen je trvale vyléčeno.

V současnosti se na tvorbě léčebného plánu podílí zkušené mamární týmy, jejichž členové pokrývají i oblasti, které se na léčbě karcinomu prsu dříve vůbec nepodílely nebo se podílely minimálně (genetika, psychologie).

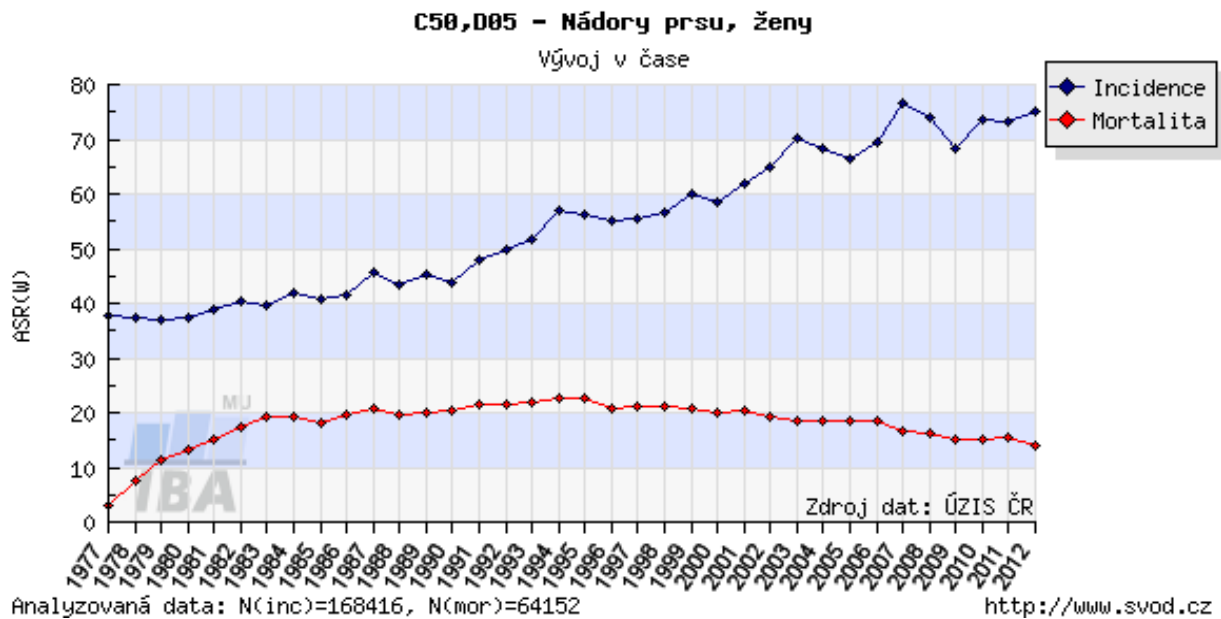
Díky moderní komplexní léčbě, která je individuálně sestavená, se navzdory vyšší incidenci, podařilo zastavit nepříznivý vývoj v úmrtnosti na karcinom prsu - Graf č. 1

2. Epidemiologie karcinomu prsu

Epidemiologie maligních nádorů je nenahraditelnou součástí studia vzniku, diagnostiky a léčby těchto závažných onemocnění. Umožňuje hodnotit rizikové faktory vzniku nádorů a jejich zastoupení v populaci. S pomocí epidemiologických informací je také možné kvalitní hodnocení výsledků léčby. Ze získaných dat lze vyvodit budoucí vývoj a trendy v chování maligních onemocnění. Data tak umožňují zajistit cílenou prevenci, plánování nových léčebných a diagnostických programů. Základním předpokladem úspěšného využití nádorové epidemiologie je možnost studovat ověřená data. Data týkající se maligních onemocnění jsou shromažďována ve všech rozvinutých zemích.

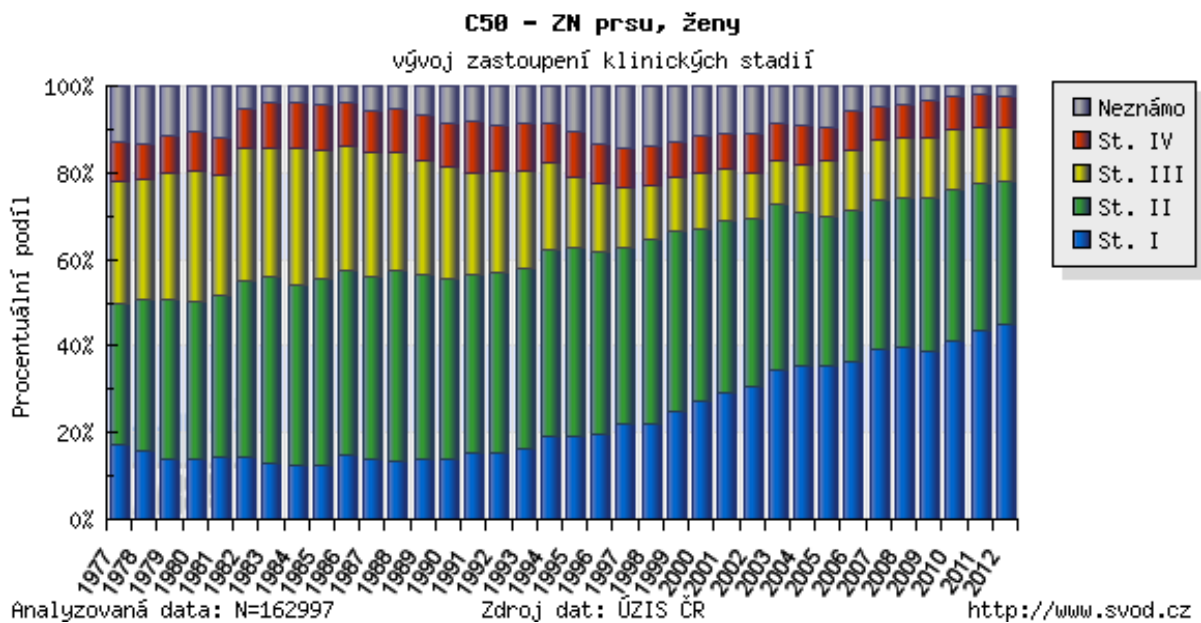
Vysoká incidence nádorů prsu je pozorována ve všech vyspělých zemích světa, především v zemích severní a západní Evropy a severní Ameriky. Nárůst v USA a západních zemích dosahuje 30-40% v období mezi sedmdesátými a devadesátými roky. Prudký vzestup incidence nastává kolem 50. roku života žen. Zvláště u padesátiletých a starších žen se projevuje rozdíl ve výskytu karcinomu prsu ve vyspělých a méně rozvinutých zemích světa. Ve Spojených státech, jako typickém představiteli vyspělého světa, v roce 2002 incidence přesahovala 120 onemocnění na 100 tisíc obyvatel. (1)

Národní onkologický registr registruje a standardizuje nádorová onemocnění od roku 1976. Národní onkologický registr obsahuje údaje o všech zachycených novotvarech v české populaci. Česká republika zaujímá v roce 2011 ve srovnání s ostatními zeměmi světa 26. místo v počtu nově diagnostikovaných nádorů prsu na 100 tis. žen a ve srovnání s evropskými zeměmi pak 17. místo. Karcinom prsu je po kožních nádorech nejčastějším zhoubným novotvarem u žen. Incidence karcinomu prsu neustále narůstá, ale křivka mortality v posledních letech prakticky stagnuje, dokonce registrujeme i mírný pokles. V roce 2011 počet nově diagnostikovaných nádorů prsu u žen dosáhl čísla 6620, což představuje 124 nádorů na 100 tisíc žen a tomu odpovídá 67261 žen žijících s nádorem prsu nebo úspěšně léčených (tzv. prevalence). Ve srovnání s rokem 2001 se jedná o nárůst 69%. Vzhledem k tomu, že se jedná o maligní onemocnění, tak s ohledem na počet onemocnění, je karcinom prsu také nejčastější příčinou úmrtí. V roce 2011 na karcinom prsu zemřelo 2032 žen.



Graf č. 1

Nepříznivý trend a úmrtnost se díky časně diagnóze a moderní terapii se podařilo zastavit. Graf č. 1. Na úspěchu časného vyhledávání časných stadií se podílí mamografický screening, který se projevil již i u nás. Pozorujeme nárůst prvního stadia, u kterého je velmi dobrá prognóza onemocnění - Graf č. 2.



Graf č 2

3. Rizikové faktory

Riziko vzniku karcinomu prsu se u každé ženy velmi liší. Zatímco u některých žen je riziko mizivé, u jiných je tak velké, že nejsou ochotny pouze pasivně čekat na vznik onemocnění. Aktivně přistupují i k tak radikálním postupům jako jsou mastektomie nebo ovariectomie. Z tohoto důvodu je snaha zhodnotit individuální riziko vzniku karcinomu u každé ženy a tomu přizpůsobit dispenzární péči s eventuálním preventivním opatřením. Budoucí výzkum v oblasti sledování abnormalit na molekulární úrovni může ještě zvýšit přesnost odhadu rizika.

3.1. Věk

Před 20. rokem je výskyt karcinomu prsu vzácností. Po dvacátém roce se ale incidence postupně zvyšuje až do 80. roku. Riziko vzniku karcinomu u žen mladších 65 let ve srovnání s populací žen po 65. roku dosahuje 50%. (2)

3.2. Životní styl

Vliv životního prostředí na vznik karcinomů je nepopiratelný a stejně tak se jedná o karcinom prsu. Určit však přímou vazbu na prostředí, jaká je např. mezi karcinomem plic a kouřením, se u karcinomu prsu nepodařilo. Z mnoha studií, které se zaměřily na vznik karcinomu prsu, vyplývá, že existují pouze rizikové faktory, které zvláště v kombinaci ovlivňují vznik karcinomu prsu.

3.3. Kouření

Kouření je všeobecně považováno za významný rizikový faktor, který se podílí na vzniku maligních nádorů. Vliv kouření na vznik karcinomu prsu není spolehlivě objasněn (3).

3.4. Alkohol

Je popsána spousta mechanismů působení alkoholu, a jak se zvyšuje riziko vzniku karcinomu prsu. Mechanismy kolísají od relativně specifických, jako je stimulace karcinogenů, až po všeobecné, jako je snižování příjmu protektivních živin. Meta-analýza Ellisona (4) potvrdila zvyšující se riziko s vyšší spotřebou alkoholu. Od určité hranice spotřeby, a to dokonce i při nadměrné spotřebě, se však již riziko vzniku zásadně nezvyšuje. Alkohol působí samostatně,

ale obvykle v kombinaci s jinými faktory životosprávy. Např. s výskytem karcinomu v rodině, Body Mass Indexem (2)

3.5. Body Mass Index

Největší studie popisující vztah mezi BMI a karcinomem prsu vznikla v Norsku. Vychází z měření 570 000 žen od 30 do 69 let, které byly sledovány po dobu od 6 do 18 let. Vliv BMI se minimálně projevil u premenopauzálních žen. Riziko se zvyšuje u peri- a u postmenopausálních žen. Tuková tkáň je zdrojem extragonadálního estrogenu, zvyšuje se u postmenopausálních žen a tím se prodlužuje doba jeho působení. Další vysvětlení je ve zvýšení hladiny inzulínu a insulin like growth factors, které jsou spojovány se vznikem karcinomu prsu. (2)

3.6. Hormonální substituční léčba v menopauze

V 90. letech byla velká část postmenopauzálních žen nastavena na substituční hormonální terapii, která měla být prevencí osteoporózy a měla mírnit klimakterické obtíže žen. Přestože se počátky terapie datují do 70. let, až po dvaceti letech se objevovaly první výsledky studií, které upozorňovaly na možný negativní vliv HRT na vznik karcinomu prsu. Největší studie: meta-analýza 51 studií, zahrnovala 52 tisíc žen s karcinomem a 100 tisíc žen bez nádoru. Studie prokázala zvýšené riziko vzniku karcinomu u žen s HRT. Neprokázala však rozdíl v různých typech terapie. (5) Multiinstitucionální studie Woman's Health Initiative (WHI) zahrnovala 16 000 postmenopausálních žen ve věku od 50 do 79 roků. V roce 2002 bylo zastaveno rameno s progesteronem pro převahu rizik nad profitem terapie. Při užívání se zjistilo vyšší riziko vzniku cévní mozkové příhody a dále koronárních obtíží. Studie prokázala až 26% zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu po 5 letém užívání. (6) Obě studie prokázaly, že riziko je zvýšené u žen, které HRT užívají. Ženy, které mají terapii ukončenou a 5 roků jsou bez terapie, mají riziko stejné jako ženy, které nikdy HRT nebyly léčeny. Riziko vzniku karcinomu se však nezvyšuje kombinací s ostatními rizikovými faktory.

3.7. Hormonální antikoncepce

Současná kontraceptiva nemají časný kancerogenní efekt. Jelikož užívání kontraceptiv mladými ženami nebylo běžné před koncem 70. let našeho století, data o jejich vlivu nejsou dostatečná. (3)

3.8. Radiace

První znalosti o nepříznivém působení radiace na vznik nádorů vycházely se zkušeností z účinků atomových bomb na osoby, které expozici přežily. Dalším zdrojem znalostí jsou následky jaderných katastrof, jako byl Černobyl a jiné. Nepříznivý vliv radiační expozice byl však prokázán nejen po jaderných katastrofách, ale také po opakované expozici nižších dávek, jako např. u žen léčených pro tuberkulosu, které byly opakovaně exponovány. Nepříznivý vliv se projevuje více u mladých než starších žen a v době od 10 do 15 let po první expozici. (7) Zvýšené riziko vzniku karcinomu však trvá po celý zbytek života. Také radiační terapie (M. Hodgkin) nepříznivě ovlivňuje vznik karcinomu prsu. (8)

3.9. Reprodukční faktory

Brinton zkoumal vztah reprodukčních faktorů a karcinom prsu. Ke studiu využil Breast Cancer Detection Demonstration Project. Jedná se o studii zahrnující 280 000 tisíc žen v 29 centrech. Kontrolní soubor zahrnoval 3180 žen s karcinomem prsu. Data ukázala, že ženy s první menstruací před 12. rokem mají 1,3x vyšší riziko než ženy, které ji mají po 15. roku. Riziko se také zvyšuje u žen s menopauzou po 55. roce ve srovnání s ženami před 45. rokem. K podobným závěrům dospěly i jiné studie. Nulipary mají zvýšené riziko vzniku karcinomu stejně jako ženy s prvním porodem až po 30 roce. (2)

3.10. Anamnéza s hyperplasií a s neoplastickým onemocněním prsu

3.10.1. Hyperplasie

Epiteliální hyperplasie je charakterizovaná na jako zvýšený počet typických epiteliálních buněk v normálním uspořádání k basální membráně. Atypická hyperplasie je charakterizována buňkami, které mají některé neoplastické znaky shodné s DCIS. Dupont sledovala po dobu 17 let 1925 žen s hyperplasií a 1378 bez hyperplasie. Relativní riziko vzniku karcinomu se zvyšovalo ze 1,9 u hyperplasie na 5,3 u atypické hyperplasie, až dosáhlo 11 u atypické hyperplasie spojenou s rodinnou anamnézou. (9) Podobná míra rizika byla také prokázána ve více studiích, které sledovaly také biopsii tenkou jehlou a duktální laváže. Není ukončena diskuse, zda míra rizika je stejná u biopsických a cytologických biopsií.

3.10.2 Lobulární Ca in situ (LCIS)

Hodnocení LCIS je stále dilematem. LCIS je uznán jako rizikový faktor vzniku nádoru, sám však nemá preinvasivní předpoklady. Riziko vzniku nádoru existuje nejen v místě původního vzorku, ale v celém prsu. Vzniklý nádor je pak většinou duktální a ne lobulární. Excise proto nemá terapeutický význam. Riziko vzniku karcinomu je hodnoceno od 7% do 36% po dobu sledování od 17 do 26 roků. **(10)**

3.10.3. Duktální Ca in situ (DCIS)

DCIS na rozdíl od LCIS je preinvasivní léze, proto není překvapením, že diagnosa je spojena se zvýšeným rizikem vzniku invazivního karcinomu.

3.11. Genetické faktory

Genetika je nyní pro lékaře, kteří se zabývají rizikovými faktory vzniku karcinomu prsu zvláště fascinující. Pokroky ve výzkumu zvláště v genové oblasti přináší nové poznatky a neustále zdokonalují pohled na roli genetiky při vzniku karcinomu prsu.

3.12. Rodinná anamnéza

Mnoho studií se pokoušelo identifikovat riziko spojené s různým výskytem karcinomu prsu v rodinné historii. Všechny studie potvrzují, že riziko vzniku karcinomu je různé. Je odlišné zda se jedná o příbuzného v první nebo druhé řadě. V případě, že se v rodině objeví onemocnění po 50. roce u příbuzného v první linii, zvyšuje se riziko onemocnění ve srovnání se zdravými jedinci na 1,8. V případě onemocnění před 50 rokem dosahuje již 3,3. Nemocní ve druhé linii rodiny mají riziko dosahující 1,5 a pokud jsou v první linii dva nemocní, např. matka a dcera, tak riziko dosahuje 3,6. **(11)**

3.13. Genové mutace

Geny BRCA 1 a BRCA 2 jsou spojeny se zvýšenou vnímavostí ke vzniku karcinomu prsu a karcinomu ovaria. Původní práce odhadovaly riziko až na 90% do věku 70 let. Studie byly však dělány na rodinách s vysokým výskytem karcinomu prsu, a tak jde jistě o kombinaci více faktorů dohromady a nejen vliv genetiky. Další práce již původní odhady výrazně snížily a pohybují se v rozmezí od 26% do 74%. **(12)**

3.14. Modely zahrnující více faktorů

Na vzniku nádoru se nikdy nepodílí pouze jeden faktor, ale jedná se o kombinaci více vlivů, které se prolínají a potencují. Proto vznikla také snaha vytvořit model, který vyjadřuje individuální riziko zahrnující více rizikových faktorů u konkrétní osoby.

Gailův model.

Nejnámější model, který se snaží charakterizovat individuální riziko pacientky je Gailův model, který byl vytvořen na sestavě 2 852 bílých žen s karcinomem prsu a kontrolní soubor zahrnoval 3 146 bílých žen bez karcinomu prsu. Je zde snaha po identifikaci více faktorů, které více nebo méně zvyšují riziko vzniku karcinomu. Model je založen na 4 základních rizikových faktorech: 1. rodinná anamnéza v první linii, 2. pozdní první porod, 3. první menses a 4. mnohočetné předchozí biopsie. Tyto základní rizikové faktory jsou modifikovány dalšími vlivy. Model byl určen pro ženy bílé rasy, které chodí na roční screening. **(13)**

Další modely

Model Gailův je v praxi nejčastěji používaný, avšak má nedostatky (rodinná anamnéza zahrnuje jen první linii, není zohledněn věk vzniku nádoru, ve kterém příbuzní onemocněli, není zahrnut lobulární karcinom a další rizikové faktory). Logicky proto vznikaly další pokusy vytvořit přesnější model tak, aby riziko vzniku onemocnění lépe vyjadřoval. Tato snaha byla také v našich zemích, protože Gailův model vznikl z amerických poměrů, a proto se nejlépe uplatní v americké populaci, která má některé odlišnosti od naší populace.

4. Anatomie prsu

Prs je vlastně odvozený kožní orgán. Dukty a lobuly prsu mají původ v ektodermu a vznikají vrůstáním z povrchu bradavky. Na vrcholu prsu je areola. Areola je cirkulární, tmavě pigmentovaná oblast o průměru 3-5cm, která obklopuje bradavku. Bradavka-papila prsu je mírně vyvýšená a ústí zde mlékovody (15-20), které přicházejí z hloubi prsu. Na periférii areoly jsou malé Montgomeryho tuberkuly. Tuberkuly zvedají žlázy, které během laktace vylučují maz v oblasti bradavko-areolárního komplexu a brání bradavku před macerací. Pod epitelem jsou speciální myoepiteliální buňky s kontraktilní výbavou reagující na oxytocin, které umožňují vyloučení mléka. Prs se vyvíjí od puberty pod vlivem mamotropních hormonů. Tanner popsal vývoj prsu v pěti fázích:

1. fáze 8-10 roků je definována jako elevace bradavky bez vývoje žlázy

2. fáze 10-12 roků je charakterizována jako formování vyvýšeniny tvorbou žláznatého disku
3. fáze 11-13 roků je zvyšující se kontura žlázy s pigmentací bradavky
4. fáze 12-14 prohlubuje se narůstajícím vyjádřením areoly a pigmentace
5. fáze 13-17 je období konečného formování prsu.

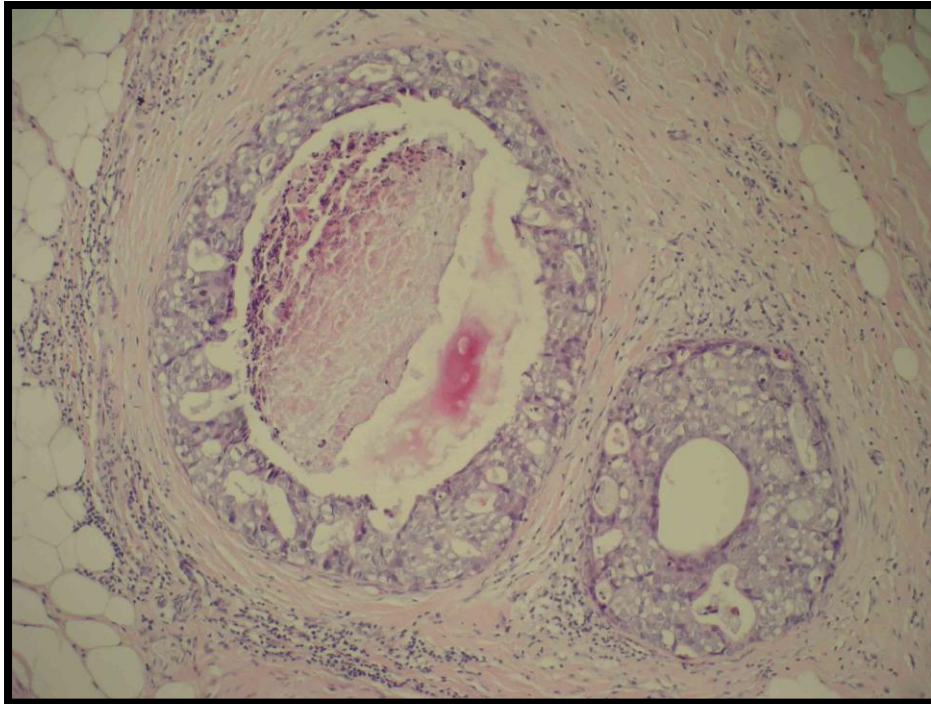
Parenchym prsu leží mezi podkožním tukem, fascií pectorálního svalu a m. serratus anterior. Normální dospělá žláza se sestává z epitelových a stromálních elementů. Epitel vytváří sérii větvících se ductů, které se spojují ve strukturální a funkční jednotku mléčné žlázy laloklobus. Mléčná žláza se skládá z 15-20 laloků. Hlavní laloky se dělí na lalůčky a dále na alveoly. Tato konečná struktura mléčné žlázy se nazývá duktolobulární jednotka, je hormonálně senzitivní a je základní laktující jednotkou. Stroma se skládá z variabilního množství tukové a fibrosní tkáně. Stroma tvoří převážnou část objemu tkáně prsu. Přemostění mezi kůží a hluboko uloženou fascií tvoří Cooperova ligamenta, která spoluutváří kostru prsu. Nádory, které infiltrují Cooperova ligamenta, mohou způsobit vtažení kůže. Deformace povrchu prsu a vtažení kůže pak může upozornit na maligní onemocnění. Pod m. pectoralis major leží m. pectoralis minor, který je pokryt klavipektorální fascií, která přechází v pectorální fascii. Protětím fascie se při výkonech v axile dostáváme do axilárního prostoru. Axilární uzliny jsou z prakticko-chirurgického hlediska rozděleny podle lokalizace a vztahu k pectorálnímu svalu na tři etáže. I. etáž-laterálně od m. pectoralis minor, II. etáž dorsálně a III. etáž je uložena mediálně. Tyto uzliny jsou disekovatelné pouze po protětí m. pectoralis minor. Rotterovy a interpektorální uzliny jsou uloženy mezi velkým a malým pectorálním svalem. Intramamární uzliny jsou uloženy na laterálním okraji prsní žlázy a axily. Převážná část lymfy je odváděna do axilárních uzlin, menší část, avšak ze všech kvadrantů, také do uzlin podél art. mammaria interna. Existuje také omezená drenáž do supraklavikulárních uzlin. Paralelně s lymfatickými cévami je odváděna žilní krev do axilární žíly, do v. mammaria int. a interkostálních žil. Bohaté je arteriální zásobení z perforujících artérií art. mammaria int., art. thoracodorsalis a z art. subscapularis. Drobné krevní cévy pronikají také přes retromamární prostor, mezi zadní plochou prsního parenchymu a pectorální fascií do žlázy. Znalosti nervového zásobení jsou důležité v chirurgii prsní žlázy, aby nedošlo při chirurgickém výkonu k jejich poranění. N. thoracicus longus inervuje m. serratus ant. a fixuje lopatku. Při jeho poranění vzniká vlnající lopatka. N. thoracodorsalis inervuje m. latissimus dorsi a umožňuje rotaci ramene, při jeho poškození nastává oslabení abdukce. Při přerušení pectorálního nervu dochází k atrofii laterální části m. pectoralis major a deformaci axily. Po přerušení interkostálních nervů v axile nastává porucha citlivosti na mediální straně paže. **(14,15,16)**

5. Patologická anatomie

Intraduktální proliferativní léze: Spektrum rozmanitých epiteliálních lézí a neoplazií vznikajících uvnitř vývodového systému proliferací duktálního epitelu převážně v úrovni terminální duktulolobulární jednotky (TDLU), méně často na úrovni větších a centrálních duktů. Rozeznáváme benigní (typická duktální hyperplazie, papilom), přechodné (kolumnární léze, atypická duktální hyperplazie, atypický papilom) a maligní proliferace (duktální karcinom in situ, intraduktální papilokarcinom). Karcinomy jsou maligní epitelové nádory, které v 90% vycházejí z terminální duktulo-lobulární jednotky (TDLU).

Duktální karcinom in situ (DCIS). Obr. č. 1. Byl v minulosti diagnostikován klinicky jen velmi zřídka. Po zavedení diagnostické a screeningové mamografie, která detekuje mikrokalcifikace, a které DCIS často provází, je jeho diagnóza častější. Odhaduje se, že DCIS se podílí 15-20% na nově zjištěných nádorech.

DCIS není patologickou jednotkou. Jde o heterogenní lézi. DCIS je maligní neinvazivní intraduktální proliferace epitelu vývodového systému prsní žlázy s typickými cytoarchitektonickými změnami a tendencí k progresi do invazivního karcinomu. Skupina expertů pod vedením Hollanda v roce 1994 prezentovala studii, ve které rozdělili DCIS do tří kategorií. Špatně diferencovaný DCIS, který je tvořen špatně diferencovanými a většinou velkými buňkami s pleomorfními jádry. Charakteristickou vlastností je nálezní monocelulární nekrotizace a autofagocytózy, která je často centrální. Provází invazivní lobulární karcinom nebo Pagetovu chorobu. Středně diferencovaný DCIS je složen ze středně diferencovaných buněk, jeho jádra nejsou tak polymorfní. Je přítomna buněčná polarizace s orientací buněk do intercelulárních prostorů nebo do lumina duktu. Dobře diferencovaný DCIS je složen z dobře diferencovaných buněk s monomorfními kulatými nebo mírně oválnými jádry. Všechny buňky vytvářejí dobrou polarizaci do intercelulárních prostorů a do lumenů. Velmi často můžeme zaznamenat regulární sekreci do lumenů. Vzniká ve středně velkých vývodech, může se propagovat do menších, dále do terminálních duktů a lobulů. Basální membrány nejsou porušeny a chybí známky invaze do okolí.



Obr. č. 1 DCIS

Čistý DCIS nemetastazuje do lymfatických uzlin. Až ve třetině případů vzniká multicentricky, z místa vzniku progreduje dále podél vývodů směrem k prsní bradavce a větvením vývodového systému do přilehlých segmentů. Nejvíce se vyskytuje u žen v 6. dekádě věku. Ve více jak v 85 % případech je dnes zjištěn v rámci screeningového vyšetření, ve zbylých případech je spojen s klinickými příznaky nebo je zjištěn náhodně. Makroskopicky se jedná o špatně definovatelné nepřesně ohraničené léze s fibrosklerózou stromatu, drobnými solidními a nekrotickými čepy. Rozeznáváme celou řadu typů založených na struktuře nádorového růstu (solidní, papilární, kribriformní, komedo, plochý typ a podobně).

Pro další prognózu a léčbu je významný stupeň diferenciace založené na stupni buněčné atypie, přítomnosti nekróz, mitotické aktivitě a kalcifikacích (DCIS grade 1-3, DIN 1c-3). Konzervativní chirurgický způsob léčby je v některých případech limitován multicentricitou nebo značným rozsahem nádorového procesu. DCIS může zaujímat podstatnou část prsní žlázy. V čisté formě DCIS nemetastazuje, k vyšetření sentinelové uzliny se proto přistupuje individuálně zvláště v případě rizika mikroinvaze.

Lobulární karcinom in situ (LCIS) vzniká proliferací malých uniformních atypických buněk na úrovni lalůček TDL s jejich šířením do epitelu terminálních ductů. Ačkoli byl popsán před šesti desetiletími, přetrvává nejistota týkající se patologických rysů, původu a léčení. Nyní je považován za marker zvýšeného rizika vzniku karcinomu prsu. Incidence je nejasná, protože se dá klinicky jen těžko zjistit. Latentní léze bývá klinicky těžko zjistitelná, mamograficky bez abnormalit, vyjma ojedinělých případů s mikrokalciifikacemi. LCIS je v 85% případů multicentrický a ve 30 % případů bilaterální.

Riziko progresu do invazivního karcinomu je v pětině případů. Je jen těžko palpovatelný. Často jde o náhodný biotický nález. LCIS je typické onemocnění malých ductů a lobulů. Léze jsou aneuploidní, nikdy centrálně nenekrotizují. Nádorové buňky kompletně vyplňují terminální dukty a aciny, které jsou distendované. Histologicky rozlišujeme dva typy LCIS- typ A je tvořen malými nekohezivními buňkami s tmavými jádry bez jadérek a mitóz, typ B je tvořen mírně pleomorfními buňkami s většími jádry, mírnou mitotickou aktivitou a drobnými jádérky. Existuje třístupňový grading systém LCIS (LIN1-3), kde LIN1 neznamena žádné riziko progresu, LIN3 je často spojen s invazivním karcinomem, přičemž 86% invazivních karcinomů s LIN3 jsou lobulárního typu. Lokální recidivy se objevují velmi řídko po excisi v místě původní excise. Proto se nyní doporučuje pouze lokální excise s volnými okraji a sledování. Některé studie popisují zvýšený počet lokálních recidiv, pokud je LCIS spojený s invazivním karcinomem. V případě LCIS se nejedná o přímý prekursor nádorové invaze, ale jen zvýšený rizikový faktor, proto požadavky na jeho odstranění a resekcí okraje nejsou přísné jako v případě DCIS.

Invazivní karcinom prsní žlázy. Charakterizovaný invazí nádorových formací do přilehlých struktur a tendencí k metastazování. Posuzuje se na základě histomorfologických a imunohistochemických charakteristik. V současnosti probíhají diskuse o nové typizaci karcinomu s přihlédnutím k novým znalostem v diferenciaci nádorové buňky a molekulární patologie – nové typy nádorů (luminnární, triple negativní karcinom, bazální karcinom).

Invazivní ductální karcinom. (IDC) Jedná se o rozsáhlou skupinu nádorů odvozenou z maligní proliferace epitelu vývodového systému prsní žlázy „nespecifického typu“ (ductal NOS – not otherwise specified). Zahrnuje až 75% všech karcinomů. Nejčastěji postihuje ženy v 6. dekádě věku, vzácněji se vyskytuje pod hranicí 40 let. Dnes sledujeme jeho častější

výskyt v mladších věkových skupinách. 5% karcinomů souvisí s familiární genetickou odchylkou, mutací genu BRCA1, BRCA2.

Velikost, tvar a konzistence nádoru jsou velice variabilní, obecně má IDC nepravidelný hvězdicovitý (nebo krabovitý) tvar s retrakcí okolní tkáně. Na pohmat je tuhé konzistence dle rozsahu nádorové desmoplazie. Mikroskopická variabilita zahrnuje přítomnost dobře diferencovaných tubulárních formací i špatně diferencované solidní partie. IDC s EIC (extenzivní intraduktální komponentou) - ve většině nádorů je přítomna neinvazivní duktální in situ komponenta. Větší rozsah, EIC >25%, má význam pro prognózu a hodnocení resekcčních okrajů, projevující se zvýšeným rizikem lokální recidivy (reoperace pro nedostatečné okraje)

Mikroinvazivní karcinom – dominantní léze je intraduktální, neinvazivní s přítomností mikroskopického ložiska infiltrace v interlobulárním stromatu do 1 mm. Vyskytuje se vzácně do 1%, většinou v souvislosti s karcinomem in situ.

Kromě uvedených hodnot (věk, velikost, genetická mutace, rodinný výskyt, lokalizace, typ nádoru) má u IDC prognostický význam mikroskopický grading, který je prováděný na základě histologického hodnocení tří kvalit (žlázová diferenciace, pleomorfie jader a mitotická aktivita) a ve třech stupních skóre. Jejich součet znamená dobrou, střední nebo špatnou diferenciaci karcinomu (grade 1-3). Lymfangioinvaze – má prognostický význam. Hodnotíme ji mikroskopicky, někdy s pomocí imunohistochemie. Imunohistochemie: standardně se provádí vyšetření proliferace Ki-67, hodnocení hormonálních receptorů (estrogenu a progesteronu) a onkoproteinu c-erbB-2 (HER-2). Molekulárně genetické vyšetření následuje v případě imunohistochemické positivity onkoproteinu HER-2. Vzorek je standardně odeslán na molekulárně genetické vyšetření do referenční laboratoře.

Invazivní lobulární karcinom (ILC) se vyskytuje ve všech variantách od 5-15%. Jedná se o druhý nejčastější histologický subtyp. Invazivní lobulární karcinom byl poprvé popsán v r. 1941 Footem a Stewartem. Následně byly definovány jeho další varianty a histologicky se dělí do následujících typů: klasický, solidní, solidně alveolární, tubulolobulární, pleomorfní.

Prognostický význam invazivního lobulárního karcinomu a jednotlivých typů je stále kontroverzní, i když se ukazuje, že klasický typ má nejlepší prognózu. Ve srovnání s duktálním karcinomem jsou prezentovány srovnatelné výsledky s odchylkami k lepší i horší prognóze.(1) Přes častý multicentrický charakter lobulárního invazivního

karcinomu popsal Giuliani 97% úspěšnou detekci sentinelové uzliny se 100% přesností. Invazivní lobulární karcinom je druhý nejčastější typ karcinomu prsní žlázy, který vychází z maligní proliferace epitelu lalůček terminální duktulo-lobulární jednotky. Klinicky a makroskopicky je charakterizován nepřesným ohraničením se špatně definovatelnými hranicemi nádoru, difúzním šířením v tukové tkáni a podél vazivových sept. Proti IDC je typicky častěji multicentrický a bilaterální (v průměru 13%). Odlišný je metastatický potenciál ILC. Častější jsou vzdálené orgánové metastázy, difúzní šíření na serózách a meningách. Histologicky je v klasické variantě tvořen proliferací malých uniformních buněk s nápadnými hyperchromními jádry a úzkým lemem cytoplasmy, někdy s hlenovou intracytoplasmatickou vakuolou. Roste difúzně se ztrátou koheivity v drobných skupinách a řádcích v silně zmnoženém vazivovém stromatu. Roste typicky koncentricky kolem zachovalých vývodů. Imunohistochemická reaktivita ukazuje lumenální typ karcinomu s pozitivitou hormonálních receptorů (reaktivita HER-2 je nižší). Pleomorfní lobulární karcinom je odlišným typem nádorových buněk (s větší jadernou pleomorfií, bohatší cytoplasmou, s příměsí apokrinálních a histiocytoideálních buněk), nižší reaktivitou hormonálních receptorů, vyšší expresí HER-2 onkoproteinu a horší prognózou. Tubulo-lobulární karcinom je dobře diferencovaný smíšený typ karcinomu. Vyskytuje se častěji multicentricky a zakládá metastázy do axilárních lymfatických uzlin.

Invazivní mucinózní karcinom. Vyskytuje se pouze asi 2% karcinomů a ve vyšších věkových skupinách. Makroskopicky je dobře ohraničený. Je typický hlenovitou konzistencí a histologicky nápadným nakupením extracelulárního neutrálního hlenu, ve kterém jsou rozmístěny skupiny uniformních nádorových buněk. Imunohistochemicky je nádorem laminárního typu se vztahem k neuroendokrinní diferenciaci. Mucinózní karcinom má dobrou prognózu a metastazuje až v pokročilých formách.

Invazivní medulární karcinom. Tento zvláštní typ nádoru reprezentuje kolem 5% karcinomů prsu, postihuje ženy v průměru o dekádu mladším věku. Má lepší prognózu než duktální karcinom. Makroskopicky je charakterizován měkkou konzistencí a typicky velmi dobrým ohraničením. Časté jsou v nádoru nekrózy a hemoragie. V rámci diferenciální diagnózy např. proti špatně diferencovanému IDC má jeho hodnocení striktní histologická kritéria, mezi která patří solidní synciální struktura s nápadně atypickými velkými pleomorfními buňkami, vysokou mitotickou aktivitou, nepřítomností diferencovaných

žlázových struktur a intraduktální komponenty, reaktivním kulatobuněčným zánětlivým infiltrátem v řídkém stromatu. Atypický medulární karcinom některá kritéria nespĺňuje při shodné prognóze. Imunohistochemicky jde většinou o triple negativní karcinomy. Velká skupina pacientek s invazivním acinozním karcinomem má BRCA1 mutaci.

Invazivní papilární karcinom. Zahrnuje 1-2% karcinomů, vzniká v souvislosti s maligní transformací intraduktálního papilokarcinomu, časté jsou mikrokalifikace, méně metastazuje do axilárních uzlin, které bývají zvětšené a suspektní.

Tubulární karcinom. Velmi dobře diferencovaný karcinom v čisté formě obsahuje aspoň 90% tubulárních formací, tvoří 2% karcinomů. Makroskopicky jde o podobnou sklerotickou jizevnatou lézi s cípatými okraji jako IDC. Tubulární karcinom obvykle bývá menší, častěji multifokální. V čisté formě má dobrou prognózu s nízkým rizikem metastázování. Smíšený duktální a tubulární karcinom (50-90% tubulární komponenty s IDC) naproti tomu metastazuje do uzlin relativně často.

Pagetův karcinom bradavky. Obr. č. 2 Znamená invazi maligních žlázových epiteliálních buněk do povrchového dlaždicového epitelu kůže prsní bradavky, nejčastěji na podkladě současného intraduktálního karcinomu, nebo méně často invazivního duktálního karcinomu. Onemocnění bylo popsáno Pagetem v roce 1874 jako ulcerace bradavky spojená s pod ní ležícím karcinomem. Pagetovo onemocnění bradavky není časté a vyskytuje se asi v 0,5-5,0% karcinomů prsu. Na bradavce nacházíme erytem, infiltraci, svědění. Vtahování, deformace, ulcerace bradavky jsou příznaky pozdní a jsou spojeny s duktálním karcinomem ležícím pod bradavkou. Klinický obraz připomíná ekzém, se kterým je často zaměněn. Histologicky nacházíme v bazální vrstvě epidermis šíření nápadně velkých oválných (Pagetových) buněk se světlou cytoplasmou a PAS pozitivní intracytoplasmatickou hlenotvorbou. Imunohistochemicky může k diagnóze pomoci vyšetření nízkomolekulárních cytokeratinů, CEA a HER-2 onkoproteinu, který bývá pozitivní. Pagetovy buňky mohou kompletně změnit epidermis. Samotné onemocnění bradavky je vzácné a převážně je Pagetův karcinom spojen s duktálním karcinomem in situ nebo invazivním intraduktálním karcinomem, který je lokalizován pod bradavkou. Při stanovení diagnózy a léčení je třeba na tuto souvislost pamatovat. Konzervativní výkony, při kterých je nutno odstranit bradavku a areolu, mají

stejně výsledky jako mastektomie. Přes stejné výsledky je však v převážné většině prováděna mastektomie.



Obr. č. 2 Pagetův karcinom bradavky

Karcinom z prstenčitých buněk. Roste difúzně ve zmnoženém stromatu jako lobulární karcinom, high-grade karcinom se špatnou prognózou.

Metaplastické karcinomy. Heterogenní skupina nádorů, kde struktury adenokarcinomu nahrazuje převažující homologii vřetenobuněčná, dlaždicobuněčná, nebo heterologní mezenchymální komponenta. Zahrnují 1% invazivních karcinomů. Mají převážně dobrou prognózu v časných stádiích, kdy mají také menší metastatický potenciál. V pokročilých stádiích a v případě karcinosarkomu se jedná o agresivní metastazující nádory.

Ostatní karcinomy: jsou vzácné a v souhrnu netvoří více než 1% podíl všech karcinomů. Objevují se spíše jako jednotlivé kazuistiky. Patří sem nádory se zvláštní architekturou – kribriformní, adenoidně cystický, mukoepidermoidní, nádory se zvláštní buněčnou diferenciací – apokrinní, onkocytární, acinocelulární, sebaceózní a skupina nádorů se zvláštní sekreční aktivitou nádorové buňky – sekreční karcinom, karcinomy bohaté na lipidy a glykogen.

Pod diagnózou karcinomu prsu se ve skutečnosti skrývá heterogenní skupina nádorů s různým biologickým chováním, etiologií, patogenezi, prognózou i terapií. Obecně karcinomy jsou vyšetřovány, aby mohly být zařazeny do klasifikace TNM, podle které je určována terapie. Jedná se zvláště o histologický typ nádoru (duktální, lobulární, jiné), stupeň diferenciac (grade), velikost nádoru, resekční linie, stav spádových lymfatických uzlin a přítomnost vzdálených metastáz. Tato charakteristika se ukázala v současnosti jako nedostatečná a došlo k rozšíření histopatologického vyšetření. Rutinně se již hodnotí exprese hormonálních receptorů (ER, PR), proliferační aktivita (exprese proliferačního markeru Ki-67) či exprese onkoproteinů (p53, HER-2/neu). Uvedená vyšetření umožňují racionální organizaci moderní léčby a to zvláště nasazení biologické terapie. Na základě studia genového či proteinového expresního profilu nádorů se dále ukázalo, že karcinomy prsu lze relativně spolehlivě rozdělit do dvou zásadně odlišných skupin - na karcinomy s luminální a karcinomy s bazální diferenciací. V současnosti jsou rozeznávány čtyři základní skupiny:

Karcinomy s luminální diferenciací A (ER/PR+, HER2-). Jedná se o největší skupinu karcinomů, (zahrnuje velkou část lobulárních invazivních karcinomů). Nádory vykazují expresi hormonálních receptorů, nízkou proliferační aktivitu, dobrou diferenciaci, tj. nízký grade (1 nebo 2) a procento jejich recidivy je nízké.

Karcinomy s luminální diferenciací B (ER/PR+, HER2+), Jedná se o poměrně malou podskupinu nádorů, která výrazně více proliferují, jsou hůře diferencované, exprimují hormonální receptory a také HER2, mají vyšší KI-76 (>20%), grade >1 a častěji recidivují.

Karcinomy HER-2/neu pozitivní (ER/PR-, HER2+) Karcinomy HER-2 typu jsou charakteristické amplifikací HER-2 onkogenu při negativitě estrogenového receptoru. Výrazná je proliferační aktivita.

Karcinomy tzv. triple negativní (ER/PR-,HER2-)

Tento typ pravděpodobně zahrnuje dvě rozdílné podskupiny - tzv. bazaloidní (basal-like) karcinomy a karcinomy "podobné normální žláze" (normal breast-like). Jde o nádory agresivní, se špatnou prognózou. Antihormonální léčba je u nich neúčinná stejně jako terapie

trastuzumabem. Poměrně často je přítomna overexprese EGFR, takže je by mohla být účinná anti-EGFR terapie (cetuximab, panitumumab). V současnosti je nasazována chemoterapie a léčebná odpověď je lepší než u lumenárních karcinomů. Bazaloidní karcinomy se podstatně častěji vyskytují u mladších žen a vykazují zárodečné mutace v genech BRCA1/2; signifikantně častěji jsou spojeny s přítomností metastatického postižení uzlin. **(14, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32)**

6. Patogeneze karcinomu prsu a metastatické šíření nádoru

Znalost patogeneze každého onemocnění má nezpochybnitelný význam pro sestavení optimální léčby. S měnícím se názorem na patogenezi choroby a zvláště maligních nádorů, se také mění léčebné postupy. Stejně principy platí i pro karcinom prsu. Mění se pohledy na patogenezi karcinomu zásadně měnily i postoje k chirurgické léčbě, která je u karcinomu prsu nezastupitelná.

Ve 20. století dominovaly dva pohledy na patogenezi karcinomu prsu. Jsou to Halstedova a Fischerova teorie. Halstedova teorie byla prezentována na konci 19. století a dlouhá desetiletí byla respektována. Halsted definoval: karcinom prsu se šíří pravidelně z primárního ložiska na vzdálená místa lokálně, po fascii (fascial planes) a lymfatickými cestami. Hematogenní šíření nezávislé na lymfatickém šíření neodmítl, ale předpokládal, že se objevuje až ve vyšším stadiu. Z této teorie vyplývá, že existuje poměrně široký interval a prostor pro lokoregionální léčbu. Fischerova teorie z 80. let minulého století předpokládala šíření metastáz krevní cestou, které jsou velmi intimně spojeny s lymfatickými cestami. Karcinomy prsu rozdělil na dvě skupiny. Karcinomy, které nemají metastatický potenciál a které jej mají. Zvláště důležitý v teorii je fakt, že k šíření karcinomu dochází ve velmi časném stadiu před klinickou manifestací, což znamená, že k metastazování dochází již před stanovením diagnózy. Lokální terapie proto nemá větší kurativní význam a má jen význam psychologický. Vznik vzdálených metastáz je nezávislý na lokální terapii. Fišerova teorie zásadně mění pohled na význam chirurgické léčby v terapii karcinomu prsu.

Nové poznatky v diagnostice a léčbě karcinomu prsu však ukazovaly na rozpor s oběma teoriemi, a tak vznikla třetí tzv. spektrální teorie. Karcinom prsu charakterizuje jako heterogenní skupinu nádorů, která je lokální. Nádor se šíří do okolí a stává se systémovým, až když je poprvé systémově prokázán. Metastázy jsou výsledkem růstu a progresu onemocnění. Lymfatické uzliny metastaticky změněné nejsou nejen indikátorem šíření onemocnění, ale také zdrojem dalšího šíření. Lokoregionální terapie je na rozdíl od předchozí teorie velmi důležitá. Stejně jako Fischerova, spektrální teorie předpokládá rychlé šíření maligních buněk do vzdálených oblastí s tím, že metastázy nevznikají vždy. Velmi důležitý parametr rizika vzniku metastáz je velikost nádoru. Spektrální teorie šíření karcinomu vychází z hodnocení výsledků moderní diagnózy a léčby, která se zásadně změnila: 1. rozvoj screeningové mamografie, po které došlo k poklesu úmrtnosti až o 30%, 2. lumpektomie a radiační terapie nahradila mastektomii se stejnými výsledky, 3. adjuvantní chemoterapie, která léčí subklinická stadia, zlepšila prognózu onemocnění. Teorie předpokládá, že některé tumory jsou lokální a metastázy jsou výrazem velikosti a růstu primárního karcinomu. Karcinomy mohou také metastazovat z neodstraněných pozitivních uzlin. Pozitivní uzliny mohou být zdrojem metastáz. Existují typy nádorů, které metastazují již v čase diagnózy, protože u mnohých selhává lokoregionální terapie. Závěry třetí „spektrální“ teorie opět zvyšují význam lokoregionální kontroly onemocnění a tím kvalitu chirurgického a zvláště konzervativního výkonu, protože lokální recidivy mohou pravděpodobně nepříznivě ovlivnit další průběh choroby. (33,34, 35, 36, 37, 38)

7. Vyšetřovací metody v mamologii

Cílem všech vyšetření prsu je stanovení rychlé a přesné diagnózy. Metody se vzájemně nejen doplňují, ale naopak mohou eliminovat všechny limitující faktory a zabránit tak oddálení stanovení diagnózy.

7.1. Mamografie

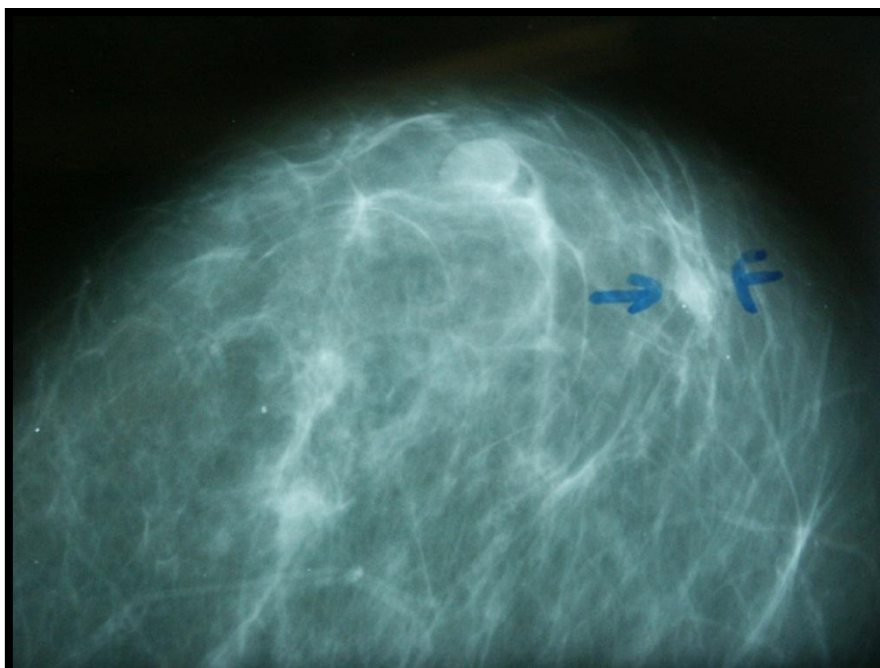
Mamografie byla poprvé demonstrována v roce 1913 Albertem Solomonem, který provedl mamografii mastektomovaného prsu, aby ukázal šíření nádoru do axilárních lymfatických uzlin. Během dalších 50. let se technologie mamografie postupně zlepšovala a čtení nálezů se zkvalitnilo natolik, že výsledky mohly být snadno reprodukovatelné a klinicky relevantní. Ve 20. století navrhlo několik autorů mamografii jako screeningovou metodu

k vyšetřování asymptomatických žen k detekci časného karcinomu. Mamografie má v souboru vyšetřovacích metod prsu dominantní úlohu. Navazuje na klinické vyšetření, nebo je nyní prováděna jako screeningové vyšetření. Obr. č 3,4. Mamografie je vyšetření s největší výpovědní přesností mezi zobrazovacími metodami. Pokud je použita sama, dosahuje její výtěžnost asi 35- 45%. Ve spojení s klinickým vyšetřením však dosahuje velmi vysokou úspěšnost ve stanovení konečné diagnózy. Pomocí mamografie lze identifikovat až 96% tumorů (maligních a benigních) s tím, že 60 % může být falešně pozitivních. Mamografie má vysokou senzitivitu, avšak nižší specifitu.

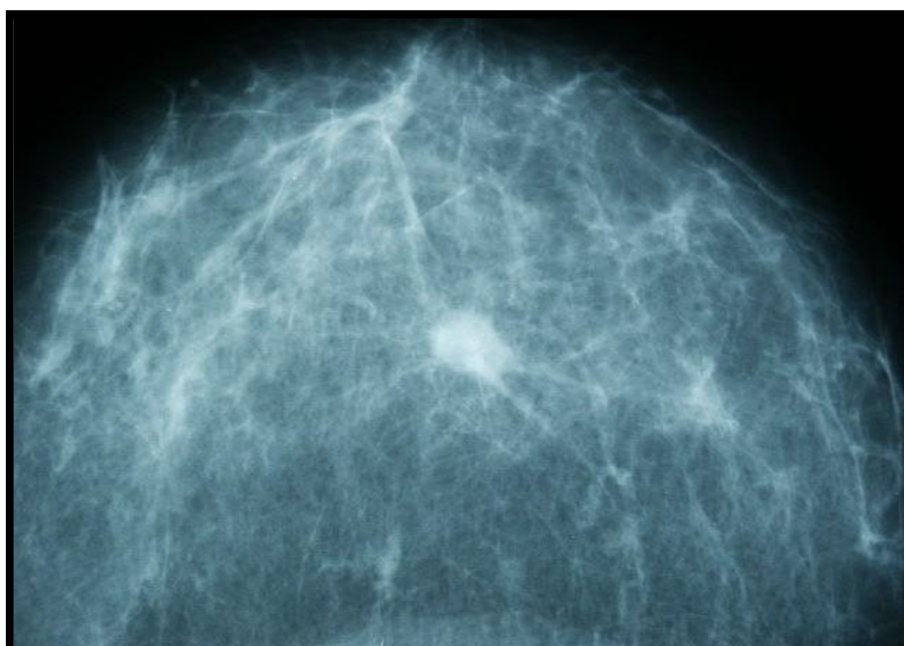
Rozvoj stereotaktických metod se podílel na pokroku v oblasti diagnostiky. Tato metoda je k dispozici poté, co byla představena v roce 1977 Bolmgrenem, Jacobsonem a Nordestromem. Metoda nabyla masového rozšíření až v době, kdy se začaly vyrábět přídatné stereotaktické jednotky ke klasickým mamografickým přístrojům. Biopsie tak mohla být provedena v sedu. Mamografická stereotaxe slouží k určení přesné polohy nehmavných lézí. Moderní mamografické přístroje obsahují stereotaktické zařízení, kterým lze zaměřit léze a cíleně odebrat vzorky.

Nehmatné léze je možné lokalizovat před operací pomocí drátěných vodičů, pomocí barev (methylenová modř, suspenze uhlí, Patent Blue a dalších barviv) radioaktivních preparátů. Bioptické vyšetření je prováděno pomocí tenké jehly (FNA), silnějších jehel (tzv. core-cut jehel), vakuové biopsie a ABBI systému.

Existuje snaha o zhodnocení typu mamografického nálezu ve vztahu k riziku vzniku karcinomu. Na základě toho byly definovány různé skupiny mamografických obrazů, které však mají význam spíše popisný a nevyjadřují míru rizika karcinomu (Typologie Wolfeho, Papežova, Tabárova). V USA je používáno hodnocení naléhavosti histologického vyšetření při mamografii, které stanovil „National Cancer Institute“ (NCI) respektive „American Cancer Society“ (ACS). Vychází z nadregionální sbírky dat, která již hodnotí míru rizika a na jejímž základě je korelována léze s rizikem malignity, které vychází z tak zvaného BI-RADS hodnocení (College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System).
(39,40,41,42)



Obr. č. 3 Karcinom prsu



Obr. č. 4 Karcinom prsu

Mamografický screening v České republice.

Mamografie jako screeningová metoda byla do praxe zavedena postupně. Rozvoj neměl odpovídající intenzitu, dokud nebyly prezentovány výsledky randomizovaných screeningových studií. Výsledky studie, která hodnotila mamografii se současným klinickým vyšetřením, prezentoval Strax, který prováděl výzkum v letech 1963 až 1966. Studii prováděl pod patronací Health Insurance Plan of New York a byla publikována v časopisu Cancer

v roce 1976. Studie zahrnovala 30 000 žen, které byly srovnávány s kontrolní skupinou. V mamografickém ramenu bylo detekováno 55 symptomatických žen, což představovalo 2,72 nádorů na 1000 žen. V kontrolním vzorku bylo diagnostikováno 1,55 karcinomů na 1000 žen. V mamografickém rameni u 65,6% nebylo prokázáno postižení axilárních lymfatických uzlin na rozdíl od 41% v kontrolním vzorku. Tato studie prokázala jednoznačný přínos screeningu a stala se základem pro rozšíření screeningových mamografických programů do celého světa.

V České republice byl plošný mamografický screening oficiálně zahájen v září roku 2002, kdy nahradil tzv. "skrytý screening" (provádění preventivního vyšetření žen v některých aktivních centrech v době neexistence oficiálního screeningu). Důsledky tohoto neoficiálního screeningu ovlivnily interpretaci výsledků počátečních fází oficiálního screeningu a lišily se od výsledků v zemích se zavedeným screeningovým programem. Počet vyšetřených žen ve screeningových centrech od spuštění programu postupně narůstá. V roce 2012 se screeningu již zúčastnilo přes 600 000 žen, což bylo nejvíce v historii a bylo diagnostikováno téměř 3300 zhoubných nádorů převážně v časném stadiu. (43)

7.2. Duktografie

Zobrazuje jednotlivé dukty a může identifikovat intraduktální léze. Podmínkou vyšetření je však secernující duktus a možnost duktus sondovat. Při duktografii se lze pokusit odlišit i jednotlivé typy lézí. (44)

7.3. Aspirace duktální tekutiny a duktální lavage

Pro stanovení diagnosy je důležité vyšetřit duktální sekret. Žena si masíruje prs od baze směrem ke dvorci a poté je sekret odebrán. Sekrece je obvykle malá a často se objevuje pouze po kapkách. Obsah duktů je možné také získat a vyšetřit pomocí lavage. Při duktální lavage je mikrokatetr zaveden hluboko do duktů. Do duktů je aplikován fyziologický roztok, který je následně vytlačen. U secernujícího duktů není potřeba dilatovat zevní ústí. Senzitivita u lavage je 3x větší než u pouhé aspirace.(44)

7.4. Duktoskopie

Duktoskopie umožňuje přímou vizualizaci duktálního epitelu a cílený odběr materiálu na cytologické nebo histologické vyšetření. Zvětšení obrazu je až šedesátinásobné a lze detekovat léze o velikosti 0,1mm. V povrchové nebo infiltrační anestézii dvorce je dilatován secernující duktus a jím je zaveden duktoskop. Duktoskopy jsou rigidní nebo flexibilní.

Nejnovější duktoskopy umožňují vyšetření až do vzdálenosti 6,5cm. Nejčastější indikací je patologická sekrece z prsu, méně je zjištění hranic tumoru před plánovanou lumpektomií. Další indikací jsou pacientky s BRCA, které mají negativní sonografické a mamografické vyšetření. Jde o metodu novou a indikace musí být ověřeny dalšími studiemi. (44)

7.5. Pneumocystografie

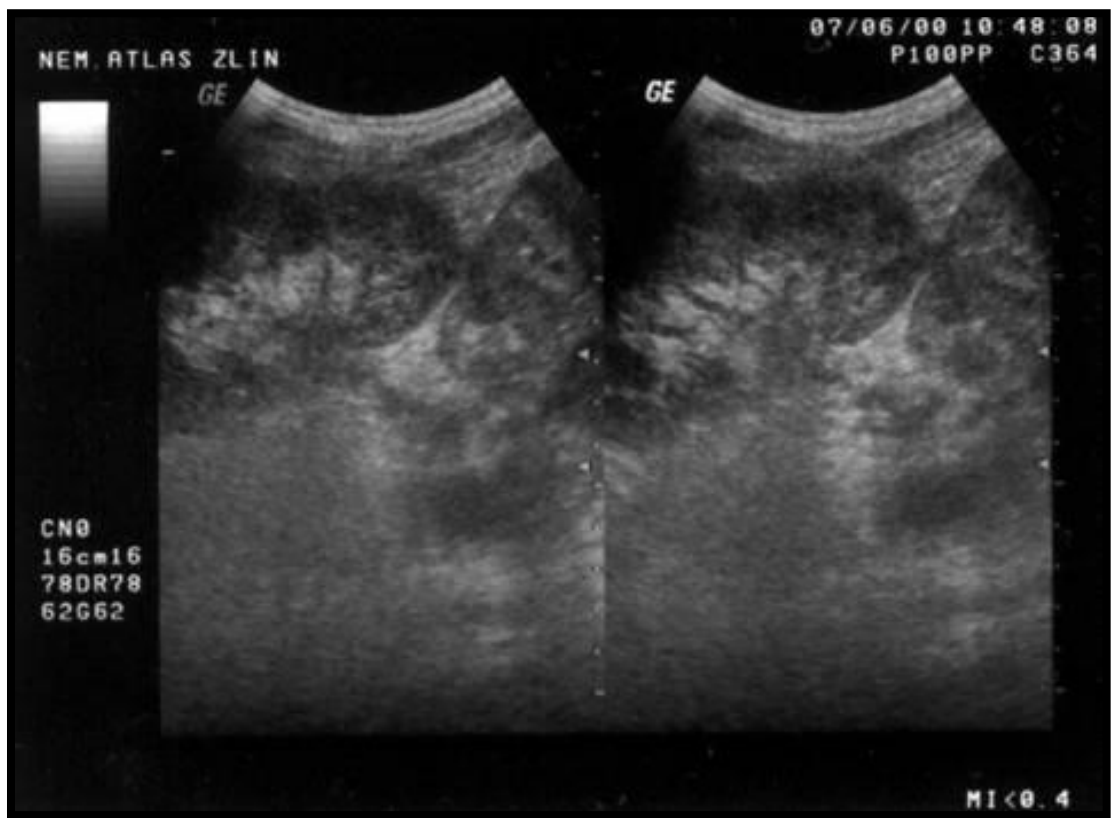
Po evakuaci tekutého obsahu můžeme insuflovat do dutiny vzduch a tak lépe posoudit obsah a povrch stěny cysty.

7.6. Sonografie

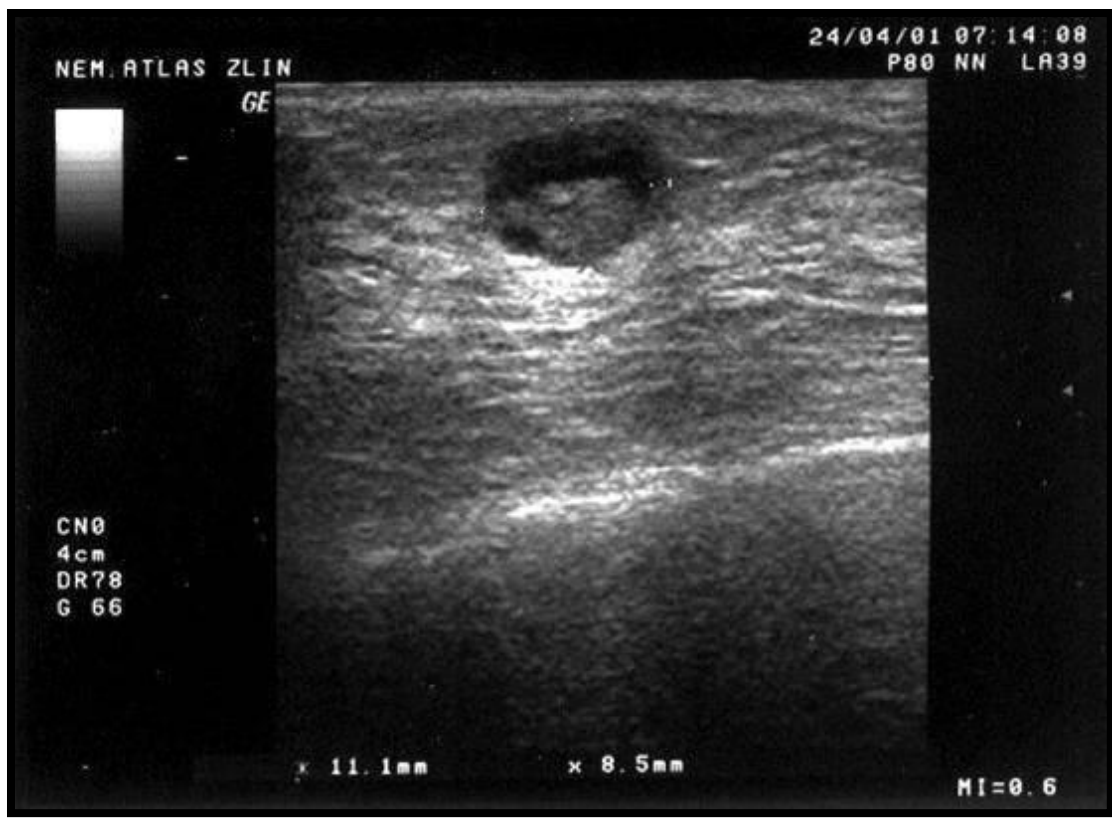
Počátky sonografie se datují do 50. let minulého století, avšak mohutného rozvoje a širokého uplatnění se metoda dočkala až s vývojem přístrojů s dynamickým zobrazováním (real time), které bylo možno využít pro vyšetření rozdílných orgánů a tkání. Ultrasonografie prsu je v současnosti nejcennější doplňkovou vyšetřovací metodou. Dokáže asi v 10% diagnostikovat v mamografii skryté karcinomy. Při tvorbě obrazu odpadá sumace vyšetřovaných struktur, takže je možné identifikovat léze v denzním prsu nebo hluboko u hrudní stěny. Má vysokou diagnostickou citlivost ve vyšetření cystických útvarů, čímž významně doplňuje mamografii. Vyšetření probíhá v reálném čase a nevykazuje radiační zátěž. Sonografie je smysluplná alternativa u denzního prsního parenchymu, kde nejsou dobré předpoklady pro mamografii.

Sonografie však není uznána jako screeningová metoda, a proto je zpravidla také použita u starších žen jako druhá metoda k zobrazení mamograficky zjištěných lézí. Obvykle doplňuje mamografii s cílem: 1. podrobněji zhodnotit nález tak, aby byla vyloučena malignita, 2. zhodnotit nutnost doplnění dosavadních závěrů o histologické vyšetření nebo zda bude dostatečná jen sonografická kontrola mezi dvěma mamografiemi. U solitárních cystických lézí nebo u nálezů v rámci cystické mastopatie indikace k histologickému vyšetření event. k biopsii. FNA, core-cut často vychází ze sonografického nálezu. Moderní přístroje umožňují velmi dobře diferencovat solidní tumory od cystických a nyní mnohdy přesně odliší benigní od maligních nálezů. Obr. 5,6. Pomocí sonografie lze také provádět biopsie.

Indikací k sonografii je klinicky hmatná léze, denzní prs, ženy do 30 let, gravidita, laktace, kontroly v průběhu terapie, doplnění mamografie. Sonograficky lze detekovat také uzliny a usuzovat na jejich charakter. U mladých žen, zvláště s dědičnou zátěží je sonografie významná screeningová metoda. (39,45)



Obr. č. 5 Karcinom prsu



Obr. č. 6 Karcinom prsu

7.7. CT vyšetření

je využíváno k určení vztahu nádoru ke stěně hrudní. CT se také využívá k zaměření radioterapie tak, aby byla maximálně koncentrována v místě nádoru a šetřila okolní tkáň.

7.8. Magnetická rezonance (MRI)

V současnosti je MRI velmi diskutovaným vyšetřením v diagnostice karcinomu prsu a zvláště je diskutováno zařazení MRI do rutinního předoperačního vyšetření. Cílem předoperačního vyšetření u diagnostikovaného karcinomu prsu je mimo jiné stanovit rozsah šíření nádoru, určit zda neexistují kontraindikace konzervativního výkonu a stanovit diagnózu možného karcinomu v druhostranném prsu. (46,47)

V r. 1999 prezentoval Fischer zařazení MRI do předoperačního vyšetření. (48,49) Následovalo velké množství publikací a studií s různými podmínkami pro zařazení pacientů, různými technikami vyšetření a také s různými závěry. Kolektivně se však prezentované studie shodují v přínosu MRI pro detekci dodatečných multifokálních, multicentrických a kontralaterálních karcinomů. MRI umožňuje detailní zobrazení lokálního nálezu, velikosti tumoru a diagnostikuje možné intraduktální šíření karcinomu. Dodatečné nálezy zjištěné při MRI vyšetření se pohybují dle studií v průměru v 20% a v 3-6% je zjištěn kontralaterální nález.

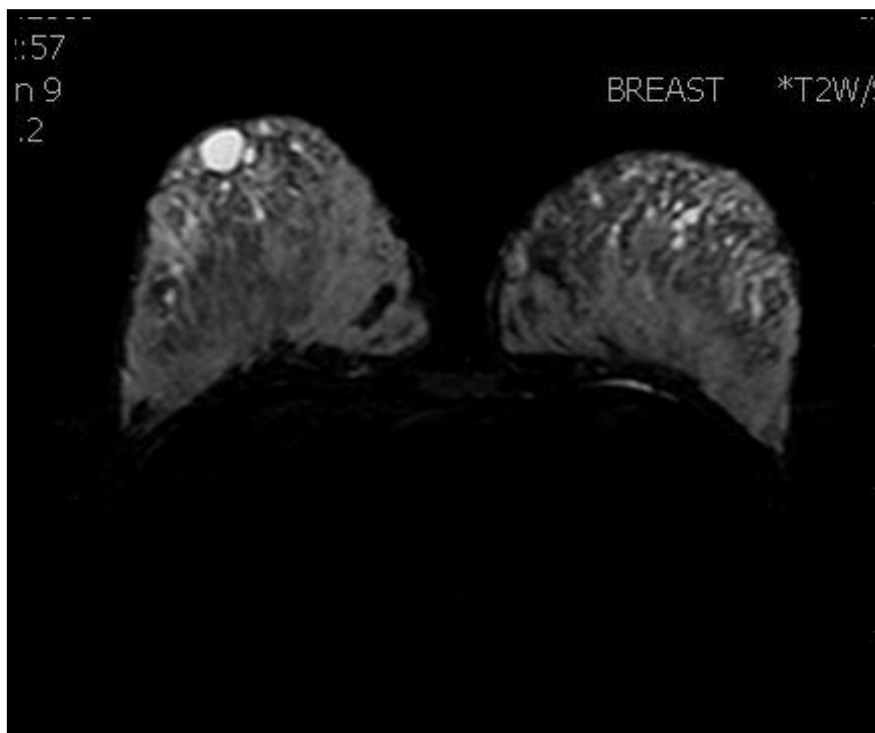
Přes tyto závěry existuje řada argumentů proti zařazení MRI do rutinního předoperačního vyšetření. Počet lokálních recidiv po konzervativních výkonech i bez zařazení MRI do předoperačního vyšetření je nízký. Z uvedeného také vyplývá, že dodatečné nálezy mají omezený význam, protože se neprojevují jako recidivy. Tzn., že buď nálezy nejsou nebezpečné, jsou inertní nebo jsou zničené následnou radioterapií. Při MRI diagnostikované nálezy jsou jen další formou „naddiagnózy“ a pokud jsou odstraňovány, tak se jedná o „nablčení“. Neexistuje randomizovaná studie, která by prokázala zlepšení výsledků po zařazení MRI do předoperační diagnózy. Dá se říci, že ženy z tohoto vyšetření nejen neprofitují, ale jsou „naddiagnostikovány a nadlčeny“. Falešně negativní nálezy zvyšují nejen náklady o MRI, ale také zhoršují kosmetický efekt po rozsáhlejších výkonech, a tím také možné další náklady na korekční terapii. Velmi omezeně je k dispozici instrumentarium k přesnému odběru tkáň.

Naopak pro zavedení MRI do předoperační diagnostiky existují také argumenty, které jsou reakcí na argumenty výše uvedené. MRI zlepšuje plánování chirurgického výkonu, sníží počet reoperací, sníží počet lokálních recidiv, a tím morbiditu a mortalitu u karcinomu prsu. Při přesnějším zobrazení hranic nádoru se „musí“ snížit počet reoperací. Bez MRI chirurg operuje „naslepo“ a nemá přesné informace o okrajích tumoru. I bez prospektivních studií by měl být počet reoperací menší. Znázornění okrajů má také význam pro pacientky, které jsou přesněji informovány o riziku prs zachovného výkonu a jeho limitech. Případnou následnou mastektomii potom lépe snášejí a lépe se s ní vyrovnávají. Od MRI vyšetření se očekává snížení počtu lokálních recidiv. V současnosti je v centrech počet lokálních recidiv nízký, avšak kumulativní počet lokálních recidiv se pohybuje mezi 10% až 19%. Fischer prezentoval výsledek komparativní studie s předoperačním MRI a bez MRI. Počet lokálních recidiv u vyšetření s MRI byl 1,2% ve srovnání s 6,8% bez MRI. **(49)** Tato studie je však kritizována, protože se jedná o retrospektivní studii se všemi negativními jevy vycházejícími z retrospektivní studie. Výrazným protiargumentem je obava z „naddiagnostikování“ a „nadterapie“. Obvykle jsou při MRI diagnostikovány další nálezy až v 20% a pokud nejsou v takovém procentu lokální recidivy, z toho vyplývá, že pacientky jsou dosud dobře léčeny. Naopak je třeba však respektovat pravidlo, že když se zjistí pozitivní okraje při histologickém vyšetření, tak se musí reoperovat. To znamená, že by měly být odstraněny i nálezy diagnostikované při MRI. Vyšší počet falešně pozitivních MRI nálezů je také ovlivněn zkušeností vyšetřujících lékařů a obecně restriktivní politikou pojišťoven. Vyšetřující lékaři následně nemají dostatečnou praxi. Vakuum MRI biopsie umožňuje přesný a kosmeticky velmi přijatelný odběr, avšak i zde se projevuje úsporný režim pojišťoven, který brání širšímu rozvinutí metodiky a uvedení do praxe. Řešením jak snížit náklady není ani selekce pacientů, protože se jen velmi těžko dopředu vyčleňuje skupina pacientek, u kterých z principu není MRI přínosná. Vysoké náklady na předoperační vyšetření při použití MRI není dostatečný argument pro vyřazení metody, protože náklady jsou stejné jako při vyšetření jiných orgánů, kde je pravidelně prováděno a jejich smysl není zpochybňován. Názor na postavení MRI vyšetření v diagnostice karcinomu prsu však ještě není přesně vymezen. Obr. 7,8,9

Bude třeba dalších studií, které zhodnotí reálný přínos MRI vyšetření zvláště pro zvýšení kvality prs zachovných výkonů. **(50,51,52)**



Obr. č. 7 Zdravý fertální prs- BRCA Dr. Latová KNTB Zlín



Obr. č. 8 Prostá cysta Dr. Latová KNTB Zlín

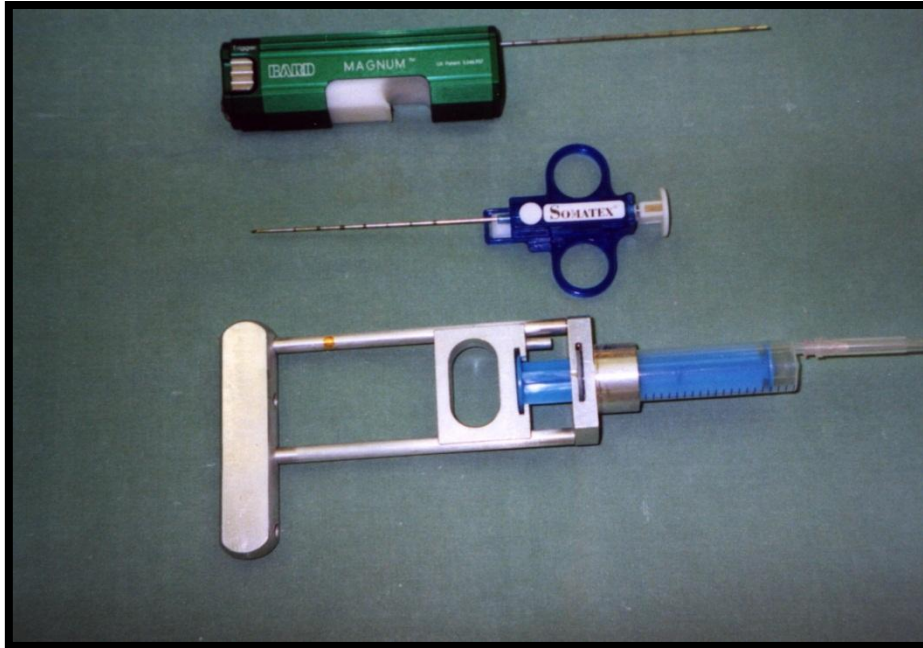


Obr. č. 9 Karcinom prsu vlevo Dr. Latová KNTB Zlín

7. 9. Bioptické metody

Nástup screeningové mamografie a rozvoj sonografie a dalších zobrazovacích metod umožnilo identifikovat stále menší nálezy, které byly ve více než v 80% benigní a byly řešeny chirurgickou excísi. Diagnostické úsilí bylo zaměřeno na využití méně invazivních metod k ověření diagnózy a potvrzení karcinomu.

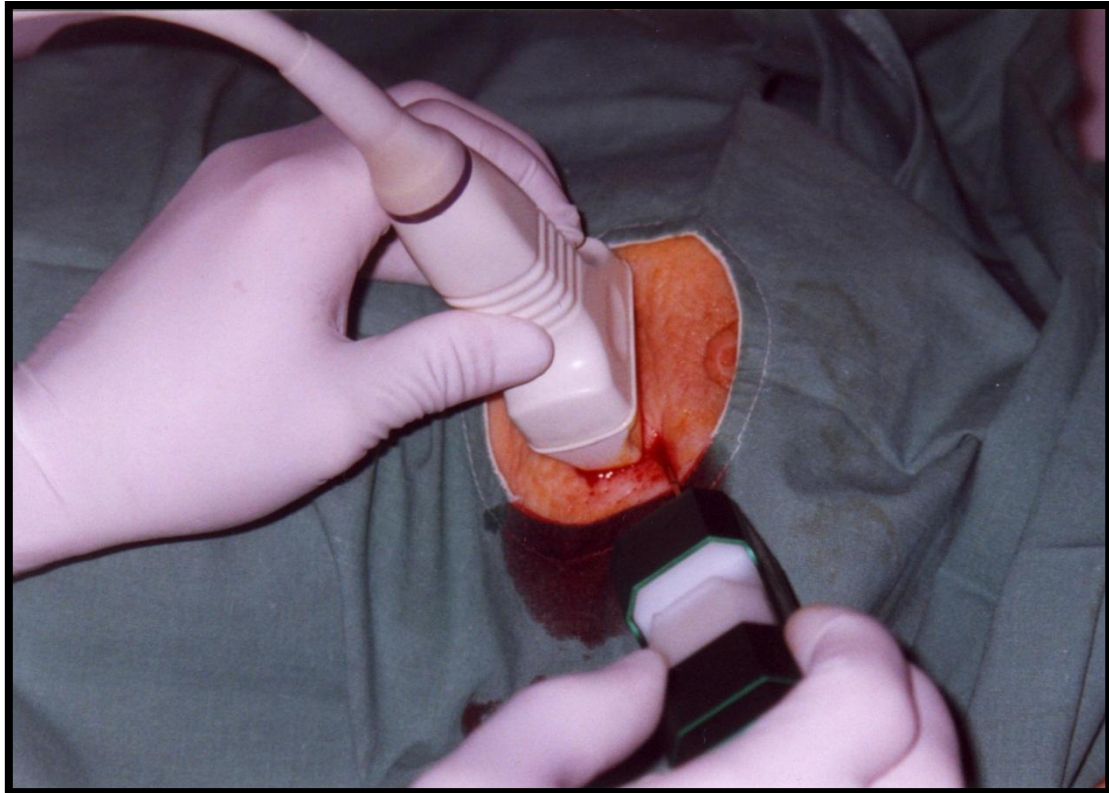
Odběr tkáně pomocí jehly různého průměru nahradil chirurgický výkon. V současné době dosahuje předoperační diagnostika až 90% všech maligních nálezů. Bioptické metody lze v podstatě rozdělit: 1. na odběr cytologické FNA-fine needle aspiration-biopsie tenkou jehlou a na 2. histologické-core cut biopsie. Obr. č. 10. FNA a core cut biopsie mohou být prováděny z volné ruky pouze u klinicky hmatných a rozsáhlých nálezů. Klinické odběry „odběry z volné ruky“ mají vyšší procento falešně negativních závěrů. Obvykle je FNA a core cut biopsie prováděna s pomocí stereotaxe nebo sonografie i u hmatných lézí a výlučně u nehmatných lézí. (39)



Obr. č. 10 Instrumentarium k biopsii prsu FNA, Core cut

Stereotaktické odběry dosahují až 90%-99% sensitivity. Úspěšnost stereotaktických odběrů může však být evidentně nižší u mikrokalcifikací ve srovnání s výsledky odběrů u solidních mas. Stereotaktické vyšetření je však časově náročné, pacientky jsou fixovány mnohdy v nepřírozené poloze, prs je komprimován a mohou se také během vyšetření neplánovaně pohnout, a tím snížit přesnost odběru. Software mamografických přístrojů umožňuje 3 dimenzionální nastavení přístroje k přesnému odběru. (39,40,41,42)

Biopsie pod sonografickou kontrolou mají proti stereotaxi značné výhody. Jsou prováděny v reálném čase a pod přímou kontrolou s průkazem vlastního místa odběru. Vyšetření trvá kratší dobu a má vyšší komfort pro pacienta. Probíhá bez ionizačního záření a je levnější. Pacientka nemusí být ve strnulé poloze jako při stereotaxi. V prezentovaných studiích dosahuje stejné přesnosti jako stereotaxe. Podmínkou je viditelnost léze při sonografii. (39,45)



Obr. č. 11 Odběr pod sonografickou kontrolou



Obr. č. 12 Core-cut biopsie pod sonografickou kontrolou

7.9.1. Biopsie tenkou jehlou

Biopsie tenkou jehlou je častěji využívána k méně suspektním lézím dle BI-RADS. Biopsie tenkou jehlou byla uvedena ke stanovení diagnózy u maligních onemocnění v USA roce 1930 Martinem a Ellisem. Fornage poprvé prezentoval odběr tenkou jehlou pod sonografickou kontrolou v roce 1987. Princip biopsie tenkou jehlou (FNA) je v oddělení buněk abnormní léze, které jsou aspirovány pomocí kapilárního víru nebo pomocí vytvořeného podtlaku stříkačkou. Čím je jehla tenčí, tím je zpravidla aspirováno více buněk. Efekt je vysvětlován větší průrazností tenké jehly. Odběr je prováděn zpravidla jehlami 22-, 23-, 25- gauge. U hmatných lézí je jehla zpravidla vedena pomocí palpáce. U nehmatných lézí nebo u více lézí a těžko diferencovatelných uzlů, které jsou však patrné na sonografii, je odběr prováděn pod sonografickou kontrolou. Přístupová cesta začíná zpravidla buď přímo nad lézí nebo je vedena horizontálně, popřípadě paralelně ke stěně prsu. U sonograficky nezobrazitelných lézí je odběr prováděn pomocí mamografické stereotaxe. Po zafixování prsu a po provedení mamografie je nastaveno trojrozměrné umístění jehly naváděcího zařízení mamografie. Automatické zařízení navede přesně jehlu do místa léze. Přístupová cesta u FNA musí být zvolena tak, aby aspirační kanál mohl být při definitivním zákroku bez problémů odstranitelný, a aby byla vyloučena implantace tumorosních buněk do okolní tkáně. Odběrem je získána pouze suspenze buněk. FNA vykazuje zpravidla vysokou specifitu (blízko 100%), avšak při relativně malé sensitivitě. Hodnocení FNA je náročné, a proto by ji měla provádět a hodnotit jen dostatečně zkušená osoba. Z cytologického nálezu nelze hodnotit, zda se jedná o invazivní či in-situ karcinom, není také možné stanovit podrobnou charakteristiku nádoru na rozdíl od histologického vyšetření. Výpovědní hodnota cytologie je tím omezená. Výsledný nález musí být jednoznačný, jinak musí být FNA opakovaná eventuálně provedena core cut biopsie. **(39,40,41,42,45)**

7.9.2. Core cut biopsie

Core cut biopsie je prováděna různými způsoby a až Lidgren představil v roce 1982 jednoduchý pružinový přístroj. Core cut biopsie pod sonografickou kontrolou byla představena poprvé Parkerem r. 1993. Metoda byla postupně zdokonalována a nahradila FNA. Ke core cut biopsii je obvykle používána 15- gauge jehla. Při core cut biopsii je z tumoru odebrán trojrozměrný váleček tkáně. Nejčastěji se používá ke core cut biopsii zařízení s jehlou,

kteřá má za svým hrotem výřez ve tvaru písmene U a vnější ostrá hrana vyřízne cylindr tkáně. Nástroj se umístí před tumor, špička jehly je zasunuta asi 1 cm do tumoru a následně je cylindr jehly pomocí péra katapultován dopředu, takže tkáň je v zářezu ve formě válce odstřižena a celým nástrojem odebrána. Doporučuje se odběr 5-7 vzorků. Při odběru tkáně jsou odebrány vzorky, které umožní histologické vyšetření s určením, zda se jedná o in-situ nebo infiltrativní proces. Množství odebrané tkáně také umožňuje podrobně vyšetřit nádor na rozdíl od cytologického odběru. Core cut biopsie pod stereotaktickou kontrolou byla postupně nahrazena vakuovou biopsií. (39,40,41,42,45)

7.9.3. Vakuová biopsie

Další vývoj v perkutánní biopsii představuje vakuová biopsie. Snahou bylo získání ještě reprezentativnějších vzorků tkáně a eliminovat chyby při vyšetření mikrokalcifikací, atypické duktální hyperplazie, u invazivního a neinvazivního karcinomu. Je prováděna 14-, 11- a 8- gauge jehlami. U této metody odběru se odřízne rotačním nožem tkáň tumoru a pomocí podtlaku se vzorek dostane do sběrného prostoru. Do místa odběru je aplikován klip k identifikaci místa odběru. Je také možné do místa odběru aplikovat rezorbovatelné tablety viditelné po 6 týdnů na sonografii k eventuálnímu následnému chirurgickému odstranění po sonografickém označení. Vyšetřením získáme větší válec tkáně než při obvyklé core cut biopsii. Jelikož je následovně tkáň vakuem odsáta, může být nástroj ponechán v příslušné pozici pro více biopsií. Srovnávací studie obou metod prokazují, že vakuová biopsie při stejné velikosti jehly může odebírat pravidelně větší cylindr tkáně. Metoda je významně dražší než core cut. (39)

7.9.4. ABBI systém

ABBI systém je moderní zařízení, které představuje další krok ve vývoji biopsického instrumentaria. Jedná se o stereotaktické zařízení, které umožňuje získat ještě větší objem tkáně a případně i menší lézi takto kompletně odstranit (až do 20mm tkáně v průměru). Přístroj má však řadu nevýhod. Je jen omezené množství nálezů vhodných k odstranění pomocí ABBI a odběr je velmi nákladný. (39)



Obr. č. 13 ABBI Tampa Lee Moffit Cancer Centrum-foto autor

7.10. Chirurgická excise

Chirurgická bioptická excise je odstranění suspektního ložiska v prsu k histologickému vyšetření. V současné době je bioptická excise používána pouze v případě, kdy nelze využít méně invazivních způsobů odběru tkáně a určení diagnózy (FNA, core cut, vakuová biopsie). Hmatné léze jsou excidovány bez větších obtíží a rozsah excise kontrolujeme palpací.

K odstranění nehmatných lézí je nutné označení místa odběru. Značení je prováděno obvykle drátem nebo barvou. Barva použitá ke značení ložiska by neměla infiltrovat do okolí. Barva je aplikována k ložisku pod sonografickou ev. stereotaktickou kontrolou. Ke značení barvou je u nás nejčastěji používán karbon, který zůstává v místě aplikace a nešíří se do okolí.

Velmi užívaný způsob značení je kotvičkou, háčkem, drátkem. Drátky jsou zaváděny převážně stereotakticky souběžně s hrudní stěnou. Vodič je konstruován tak, aby byl v místě zavedení fixován. Avšak i u zavedeného vodiče je nutné zamezit jeho dislokaci, zvláště při přesunu pacientky na operační sál. Část vodiče nad fixační kotvičkou (konečná

část vodiče) je zesílena, aby chirurg mohl sledovat blížící se konec drátku a odhadnul tak množství excidované tkáně. Kožní řez může být zvolen v místě kožního vstupu drátku. Pokud by byl kanál dlouhý, incise je vedena blíže k patologickému ložisku. Nejkratší cestou je nalezen drát a je postupováno k místu zesílení a dále k excisi tkáně prsu.

Biopsií sentinelové uzliny byla inspirována nová lokalizační metoda. Metoda byla odstartována v roce 1996 v onkologickém centru v Miláně. K označení místa extirpace je aplikován Techneciem značený lidský albumin. Částice jsou takové velikosti, aby byla jistota, že zůstanou na původním místě a nedojde k jejich odplavení. Původně byla pomocí kombinace scintigrafie a mamografie ověřována poloha aplikované radioaktivní látky, což bylo postupně odbouráno. Radiokoloid může být aplikován pod sonografickou i mamografickou kontrolou. Ke značení je možné také využít 125-jodinové titanové zrno, které je využíváno k brachyterapii prostaty. Pomocí sondy, stejným způsobem jako u biopsie sentinelové uzliny, je následně lokalizováno ložisko k odstranění. U prokázaných karcinomů je možné radiokoloid aplikovat peritumorálně a subdermálně s tím, že je současně provedena biopsie sentinelové uzliny. Presentované studie potvrzují, že metoda je jednoduchá, funkční a umožňuje minimalizovat množství tkáně nezbytné k excisi. Z dlouhodobého hlediska počet lokálních recidiv také potvrzuje bezpečnost metody. **(14, 39, 40, 45, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60,61,62)**

8. Klasifikace TNM

TNM klinická klasifikace (63)

8.1 T - Primární nádor

TX primární nádor nelze hodnotit

T0 bez známek primárního nádoru

Tis karcinom in situ :

Tis (DCIS) duktální karcinom in situ

TIS (LCIS) lobulární karcinom in situ

TIS (Paget) Pagetova choroba bradavky bez spojení s invazivním karcinodem a/nebo s karcinodem in situ (DCIS nebo LCIS) nacházejícím se v prsním parenchymu.

Karcinomy prsního parenchymu spojené s Pagetovou chorobou jsou klasifikovány na základě velikosti a vlastního onemocnění prsního parenchymu, i když přítomnost Pagetovy choroby by měla být uvedena

T1 nádor 2 cm nebo méně v největším rozměru

T1mi mikroinvaze 0,1 cm v největším rozměru¹

Poznámka:

¹Mikroinvaze představuje šíření nádorových buněk přes bazální membránu do okolních tkání s ložiskem do 0,1 cm v největším rozměru. Je – li více ložisek mikroinvaze, použije se ke klasifikaci pouze velikost největšího ložiska mikroinvaze. (Nepoužívá se součet jednotlivých ložisek). Přítomnost více ložisek mikroinvaze by měla být zaznamenána, obdobně jako u vícečetných větších invazivních karcinomů.

T1a větší než 0,1 cm, ne však více než 0,5 cm v největším rozměru

T1b větší než 0,5 cm, ne však více než 1 cm v největším rozměru

T1c větší než 1 cm, ne však více než 2 cm v největším rozměru

T2 nádor větší než 2 cm, ne však více než 5 cm v největším rozměru

T3 nádor větší než 5 cm v největším rozměru

T4 nádor jakékoliv velikosti s přímým šířením do stěny hrudní a/nebo do kůže (ulcerace nebo kožní uzly) 2

Poznámka:

²Šíření pouze do dermis se jako T4 nehodnotí. Hrudní stěna zahrnuje žebra, interkostální svaly a musculus serratus anterior, ne však m. pectoralis

T4a šíření do stěny hrudní (nezahrnuje invazi pouze do m. pectoralis)

T4b stejnostranné ulcerace, satelitní kožní uzly, nebo edém kůže, (včetně peau d'orange)

T4c současně obě výše uvedená kritéria 4a a 4b

T4d inflamatorní karcinom³

Poznámka:

³Inflamatorní karcinom prsu je charakterizován difuzní výraznou indurací kůže s erysipeloidním okrajem, obvykle bez nádorové masy pod kůží. Klinicky inflamatorní karcinom (T4d), u něž je biopsie negativní a není žádný měřitelný lokalizovaný primární karcinom, se histopatologicky klasifikuje jako pTX. Vtažení kůže, retrakce bradavky nebo jiné kožní změny – kromě změn uvedených u T4b a T4d – se mohou objevit i u T1, T2 nebo T3, aniž ovlivňují klasifikaci.

8.2. N – Regionální mízní uzliny

NX regionální mízní uzliny nelze hodnotit (např. dříve odstraněné)

N0 regionální mízní uzliny bez metastáz

N1 metastázy v pohyblivé stejnostranné axilární mízní uzlině (uzlinách) I. a II. etáže

N2 metastázy ve stejnostranné axilární mízní uzlině (uzlinách) I. a II. etáže, které jsou klinicky fixované, nebo metastázy klinicky zřejmé⁴ v stejnostranné vnitřní mamární uzlině (uzlinách), bez přítomnosti klinicky evidentních metastáz v axilárních mízních uzlinách.

N2a metastázy v axilárních mízních uzlinách, fixovaných mezi sebou navzájem nebo k jiným strukturám

N2b metastázy pouze klinicky zřejmé⁴ ve vnitřní mamární mízní uzlině (uzlinách) bez přítomnosti klinicky evidentních metastáz v axilárních mízních uzlinách.

N3 metastázy ve stejnostranné infraklavikulární mízní uzlině (uzlinách) (III. etáž) s nebo bez postižení I. a II. etáže axilárních mízních uzlin; nebo metastázy klinicky zřejmé⁴ ve stejnostranné vnitřní mamární mízní uzlině

(uzlinách) s klinicky evidentními metastázami v I. a II. etáži axilárních mizních uzlin, nebo metastázy ve stejnostranné supraklavikulární mizní uzlině (uzlinách), s nebo bez postižení axilárních, či vnitřních mamárních mizních uzlin

N2a metastázy v infraklavikulární uzlině (uzlinách)

N3b metastázy ve vnitřních mamárních a axilárních mizních uzlinách

N3c metastázy v supraklavikulární mizní uzlině (uzlinách)

Poznámka

⁴Postižení klinicky zřejmé je definováno jako postižení zjištěné klinickým vyšetřením, nebo zobrazovacími vyšetřovacími metodami (vyjma lymfoscintigrafie) a mající charakter vysokého podezření na malignitu, nebo předpokládané makroskopické metastázy patologicky podložené tenkojehlovou aspirační biopsií s cytologickým vyšetřením. Potvrzení klinicky zjištěného metastatického onemocnění tenkojehlovou aspirační biopsií bez biopsie z excize je označováno přiřazením písmene (f), např. cN3a(f). Není-li stanoveno pT, pak se samotná biopsie excidované mizní uzliny, nebo biopsie sentinelové mizní uzliny klasifikuje v klinické kategorii N, např. cN1. Klasifikace v histopatologické kategorii pN se u biopsie excidované mizní uzliny používá pouze v kombinaci se stanovením pT.

8.3 M – Vzdálené metastázy

MX vzdálené metastázy nelze hodnotit

M0 bez vzdálených metastáz

M1 vzdálené metastázy

Kategorie M1 a pM1 mohou být blíže specifikovány označením:

plicní	PUL	kostní dřeně	MAR
kostní	OSS	pleurální	PLE
jaterní	HEP	peritoneální	PER
mozkové	BRA	nadledvinkové	ADR
uzlinové	LYM	jiné	OTH
kožní	SKI		

pTNM PATOLOGICKÁ KLASIFIKACE

pT – Primární nádor⁵

Patologická klasifikace vyžaduje vyšetření primárního nádoru bez makroskopické přítomnosti nádoru v okrajích resekátu. Případ může být klasifikován pT, je – li nádor v okrajích resekátu pouze mikroskopicky. Kategorie pT odpovídají kategoriím T.

Poznámka:

⁵Při klasifikaci pT se velikost nádoru řídí měřením invazivní složky nádoru. Je – li složka in situ rozsáhlá (např. 4 cm) a složka invazivní malá (např. 0,5 cm), nádor se klasifikuje jako pT1a.

pN – Regionální mízní uzliny

Patologická klasifikace vyžaduje resekci a histologické vyšetření alespoň dolních axilárních mízních uzlin (I. etáž). Taková resekce má standardně zahrnovat 6 a více mízních uzlin. Jsou-li mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0.

pNx regionální mízní uzliny nelze hodnotit (byly odstraněny dříve nebo nebyly k vyšetření odstraněny)

pN0 regionální mízní uzliny bez metastáz⁶

Poznámka:

⁶Shluky izolovaných nádorových buněk (ITC), označované také jako submikrometastázy, jsou jednotlivé nádorové buňky ne větší než 0,2 mm v největším rozměru, které mohou být detekovány běžným HE barvením, nebo imunohistochemicky.

Jako doplňující kritérium bylo navrženo zahrnout shluky méně než 200 buněk v jednom histopatologickém řezu. Pro účely klasifikace N se uzliny obsahující pouze ITC do počtu pozitivních uzlin nezapočítávají a měly by být zahrnuty jen do celkového počtu vyšetřených uzlin.

pN1 mikrometastázy, nebo metastázy v 1-3 stejnostranných axilárních mízních uzlinách a/nebo v stejnostranných vnitřních mamárních mízních uzlinách s mikroskopickými metastázami detekovanými z biopsie sentinelové mízní uzliny, avšak klinicky neprokazatelné⁷

pN1mi mikrometastázy (větší než 0,2 mm, a/nebo více než 200 buněk, ne však větší než 2mm v největším rozměru).

- pN1a metastázy v 1-3 axilární mízní uzlině (uzlinách), z nichž alespoň jedna metastáza je větší než 2mm v největším rozměru
- pN1b vnitřní mahární mízní uzliny s mikro nebo makrometastázami detekovanými z biopsie sentinelové mízní uzliny, avšak klinicky neprokazatelnými⁷
- pN1c metastázy v 1- 3 axilárních mízních uzlinách a vnitřních mahárních, s mikro nebo makrometastázami, detekovanými z biopsie sentinelové mízní uzliny, klinicky neprokazatelnými⁷
- pN2 metastázy ve 4 – 9 stejnostranných axilárních mízních uzlinách, klinicky zjevných⁷, stejnostranných vnitřních mahárních mízních uzlinách (uzlině) bez metastáz v axilárních mízních uzlinách.
- pN2a metastázy ve 4-9 axilárních mízních uzlinách, z nichž alespoň jedna metastáza je větší než 2mm
- pN2b metastázy v klinicky zjevné vnitřní mahární mízní uzlině (uzlinách), při nepřítomnosti metastáz v axilárních mízních uzlinách.
- pN3 metastázy dle níže uvedeného popisu:
- pN3a metastázy v 10 a více axilárních mízních uzlinách; (alespoň jedna metastáza je větší než 2mm, nebo metastázy v infraklavikulárních mízních uzlinách
- pN3b metastázy v klinicky zjevné vnitřní mahární uzlině (uzlinách) s přítomností pozitivní axilární mízní uzliny (uzlin) nebo metastázy ve více než 3 axilárních mízních uzlinách s mikro nebo makrometastázami ve vnitřních mamárních uzlinách zjištěných při biopsii sentinelové uzliny, klinicky neprokazatelných⁷
- pN3c metastázy v stejnostranné supraklavikulární mízní uzlině (uzlinách)

Poznámka:

⁷Jako *klinicky zjevné* je definováno postižení, zjištěné klinickým vyšetřením, nebo zobrazovacími vyšetřovacími metodami (vyjma lymfoscintigrafie) a mající charakter vysokého podezření z malignity, nebo předpokládané makroskopické metastázy patologicky, podložené tenkjehlovou aspirační biopsií s cytologickým vyšetřením. Jako *klinicky neprokazatelné* je definováno postižení, které nebylo zjištěno zobrazovacími vyšetřovacími metodami (vyjma lymfoscintigrafie), nebo klinickým vyšetřením.

Poléčebná klasifikace ypN:

- Poléčebná klasifikace by měla být hodnocena podle stejných výše uvedených pravidel, jako klinická (předléčebná) klasifikace N.
- Přídavné označení sn se používá pouze tehdy, bylo – li hodnocení sentinelové mízní uzliny provedeno po léčbě. Pokud není přídavné označení sn uvedeno, předpokládá se, že hodnocení axilárních mízních uzlin bylo provedeno na základě axilární disekce
- Klasifikace X (ypNX) bude použita tehdy, nebylo-li poléčebné histopatologické vyšetření sentinelové mízní uzliny nebo uzlin z axilární disekce provedeno.
- Kategorie ypN jsou totožné s kategoriemi pN.

pM – Vzdálené metastázy

Kategorie pM odpovídají kategoriím M. Kategorie pM viz úvod

G – HISTOPATOLOGICKÝ GRADING

R-KLASIFIKACE

Viz úvod

8.4 Rozdělení do stadií

Stadium 0	TIS	N0	M0
Stadium IA	T1/8	N0	M0
Stadium IB	T0,T1/8	N0	M0
Stadium IIA	T0, T1/8	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1/8, T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
	IIIC jakékoliv T	N3	M0
Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Poznámka: ⁸T1 včetně T1mic

9. Historie léčby karcinomu prsu

První zmínky o rakovině prsu zasahují hluboko do historie. Karcinom prsu byl popsán již v období 1600 před Kristem. Léčení odpovídalo možnostem doby a byla prováděna co nejrychlejší amputace prsu. Rána byla následně popálena. Přestože léčení bylo kruté, mnoho století se zásadně neměnilo. Na konci 18. století byly objeveny nové informace o biologickém charakteru nádoru. Německý chirurg Lorenz Heister byl první, který poukazoval na nutnost odstranit nejen nádor, ale i axilární uzliny jako neoddělitelnou součást chirurgické léčby rakoviny prsu. "Gilotinovým" řezem odstraňoval prs a potom pectorální sval včetně axilárních uzlin. Prominentní anglický chirurg Charles Moore v roce 1876 stanovil dvě zásady. První zásada - integrita nádoru by neměla být porušena. Druhá zásada - šíření probíhá z původního tumoru a nejde o nezávislá ložiska. Zdůraznil, že v léčení rakoviny prsu je důležité současné odstranění uzlin. **(66)**

V roce 1894 Halsted a Mayer simultánně popsali radikální mastektomii, jejíž principy byly respektovány po mnoho desetiletí **(64,65,66)**. Další vývoj chirurgické terapie směřoval k větší radikalitě v oblasti prsu i při odstraňování uzlin ve snaze zabránit dalšímu šíření choroby. Radikálnější výkony však nepřinášely předpokládaný efekt. Doba přežití se neprodlužovala, kosmetický i funkční efekt výkonů nebyl dobrý a ženy byly mutilovány, což se projevovalo ve snížené kvalitě života.

Rozsáhlé chirurgické výkony byly provázeny velkým množstvím komplikací bez odpovídajících dlouhodobých výsledků, a proto se postupně prosazovaly méně rozsáhlé modifikace radikální mastektomie. Ústup od radikality však dále pokračoval. Byla zpochybňována i nutnost odstranění celého prsu. Názory byly podporovány rozvojem radioterapie a chemoterapie. V období 2. světové války se výrazně zvyšuje kvalita radioterapie. Keynes ze St. Bartolomew hospital je přesvědčený, že excise ve spojení s radiací je alternativou mastektomie **(64,65,66)**.

Začíná etapa výkonů, u kterých dochází pouze k odstranění nádoru a prs je zachován. Jsou organizovány studie, které sledují a potvrzují stejné přežití po radikálních a konzervativních výkonech. Konzervativní výkony však zajišťují výrazně zlepšenou kvalitu života operovaných žen. Snížení radikality výkonů je také umožněno dalším rozvojem radioterapeutických přístrojů, které jsou schopny koncentrovat záření

na prs s minimálním postižením okolních tkání. Zlepšení výsledků terapie bylo také umožněno systémovou chemoterapií.

Myšlenka léčit karcinom systémově se objevuje v celé historii léčení maligních onemocnění. Již ve 2. století Galen prezentuje terapii karcinomu, která zahrnovala kopřivy, med a sokolí trus. Paracelsus experimentoval s mědí, olovem a sírou. První moderní chemoterapie byla použita v období II. světové války k léčení lymfomu. Chemoterapie ve spojení s karcinomem prsu byla vyzkoušena v sérii testů, které organizovala skupina 45 institucí v USA v roce 1957. Skupina se stala známou pod jménem NSABP. V roce 1969 prezentoval Fischer první výsledky studie. Navzdory výsledkům, které přinesly zklamání, bylo ve výzkumu a terapii pokračováno. Chemoterapie se nyní stala neoddelitelnou součástí terapie karcinomu prsu. Při nejčasnějších hodnoceních charakteru karcinomu prsu bylo jasné, že existuje něco unikátního v ženském těle, co způsobuje, že se objevuje karcinom převážně u žen na rozdíl od mužů, u kterých je výskyt karcinomu prsu řídký. Na začátku 20. století byl identifikován vztah mezi karcinomem prsu a ženským hormonem estrogenem. Byly popsány první úspěchy po podání androgenních hormonů k ovariální ablaci. Koncem 70. let byly aktivně zkoumány antiestrogeny a byly popsány estrogenní receptory. Bylo prokázáno, že hodnoty receptorů ovlivňují druh a výsledek terapie. Do léčby byl zařazen tamoxifen a později další moderní preparáty. Pokračující výzkum objevil biologicky účinné preparáty. Souběžně s vývojem a úspěchy systémové terapie se dále měnil pohled na radikalitu chirurgického výkonu na prsu **(64,65,66)**.

S ústupem od radikality výkonů na prsu se mění i názory na význam a rozsah lymfadenektomie. Primární radikální výkony, při kterých byly odstraňovány uzliny axilární, supraklavikulární spolu s uzlinami podél a. thoracica interna, se vývoj ustálil k lymfadenektomii axilárních uzlin I. a II. etáže. Disekce axilárních uzlin byla standardní součástí chirurgického léčení karcinomu prsu. Axilární uzliny byly odstraněny v rámci mastektomie nebo jako součást konzervativního výkonu. Studie prokázaly, že lymfadenektomie má prognostický význam, zajišťuje lokoregionální kontrolu onemocnění, avšak má jen minimální kurativní efekt **(64,65,66,67)**.

Metoda sentinelové uzliny, která je uváděna do chirurgické terapie karcinomu prsu splňuje hlavní účel disekce axily, což je stanovení stadia a prognózy onemocnění. Na rozdíl od disekce to činí s minimálními komplikacemi. Postupně tak u časných karcinomů nahrazuje disekci axily a stává se alternativou disekce axilárních uzlin. Disekce axily je prováděna pouze v případě pozitivní sentinelové uzliny, a tak

velká skupina pacientek s časným karcinoměm je ušetřena zákroku, který je prováděn množstvím závažných komplikací, jako je lymfedém.

Zavedením mamárního screeningu se výrazně mění profil nově diagnostikovaných nádorů. Od náhodně zjištěných palpovatelných tumorů se dostáváme k aktivnímu vyhledávání časných forem onemocnění. Častěji jsou diagnostikována časná stadia onemocnění, a tím narůstá počet konzervativních výkonů na prsu a biopsií sentinelové uzliny. Současná terapie karcinomu prsu je multimodální, komplexní, „šitá na míru“, aby přesně kopírovala individualitu pacientky. (64,65,66,67)

10. Chirurgická léčba karcinomu prsu

Cílem chirurgické léčby musí být: 1. Léčení - odstranění nádoru, 2. lokální kontrola onemocnění, 3. zařazení onemocnění do stadia, 4. uspokojivý kosmetický efekt, 5. rehabilitace. Všechny tyto cíle musí být zahrnuty do léčebného plánu.

Chirurgické výkony na prsu u karcinomu prsu lze v podstatě rozdělit do tří základních skupin: 1. konzervativní-prszáchovné 2. radikální-odstraňující prs 3. rekonstrukční-rekonstrukce prsu po mastektomii nebo po konzervativním výkonu s nepřijatelným kosmetickým výsledkem. (67,68)

10.1. Radikální výkony

Prostá mastektomie.

Při prosté mastektomii je odstraněna kompletně tkáň prsní žlázy s axilárními uzlinami první etáže. Je používána buď u DCIS nebo jako paliativní výkon u pokročilého karcinomu. V současnosti jsou také používány varianty prosté mastektomie, u kterých je prsní žláza odstraněna a kůže prsu je více či méně šetřena pro navazující plasticko-rekonstrukční výkony (subkutánní mastektomie, skin sparing a nipple sparing mastektomie). Obr. č. 14, 15

Radikální mastektomie dle Halsteda.

Při radikální mastektomii je kožní řez veden šikmo nebo vodorovně. Odstraňuje se kompletně prsní žláza, velký i malý prsní sval. V axile je odstraňována tuková tkáň axily s uzlinami všech tří etáží en-block. Nervově cévní svazek axily je neporušený.

Rozšířená radikální mastektomie.

Rozšířená radikální mastektomie na rozdíl od předešlého výkonu zahrnovala odstranění i parasternálních uzlin. Zvýšená radikalita nepřinesla zásadní zlepšení prognózy pacientek, avšak zvyšovala jejich mutilaci.

Modifikovaná radikální mastektomie.

Odstraněním obou prsních svalů dochází k omezení pohybu v ramenním kloubu, deformaci axily a výsledný kosmetický efekt je deprimující. Tyto nedostatky překonává modifikovaná radikální mastektomie, kterou navrhl Patey. Zůstává zachován velký prsní sval, ale je odstraněn malý prsní sval, přičemž nevyhnutelně dochází k poranění pektorálního nervu s atrofií laterální části velkého pektorálního svalu a výslednou deformací axily. Uzliny I. a II. etáže jsou odstraněny. Zachovává se thorakodorsální nervově cévní svazek, n. thoracicus longus. V Madenově variantě, v současnosti nejčastěji používaný radikální výkon u pokročilého karcinomu, je odstraněna prsní žláza s pektorální fascií. Je ponechán velký i malý prsní sval. Snahou je neporušit nervově cévní svazek axily včetně pektorálního nervu. Pouze interkostobrachiální nerv může být obětován, protože prochází tukovou tkání a uzlinami axily. Při maligním postižení axily je jeho uchránění mnohdy nemožné.



Obr. č. 14 Mastektomie



Obr. č. 15 Oboustranná mastektomie

10.2. Konzervativní výkony

Konzervativní neboli prszáchovné výkony odstraňují nádor s volným lemem zdravé tkáně a zachovávají prs i s bradavkou. Konsensus konference v r. 1990 hodnotící konzervativní výkony a určující další postupy doporučila odstranit nádor makroskopicky s 1 cm tkáně bez nádorových buněk. Konstatovala, že resekční okraje širší než 2 cm od hranice nádoru výrazně zhoršují výsledný kosmetický efekt. Mikroskopicky by se maligní buňky neměly dotýkat inkoustem označeného okraje. Kožní incise u hmatných karcinomů by měla být vedena přímo nad nádorem, aby přístup k nádoru byl co nejkratší. Pokud nádor není hmatný, je nutné nádor před výkonem označit. Značení maligních nádorů před chirurgickým výkonem využívá stejných technik, které jsou používány u chirurgické biopsie nehmatných lézí (barva, drátky, roll). V horních kvadrantech je doporučeno volit obloukovité řezy. V dolních kvadrantech je možné využít radiální řez, aby nedošlo k rotaci bradavky kaudálně. Terminologie jednotlivých resekčních výkonů není přesně definována, a tak často dochází k prolínání pojmů. Charakteristika jednotlivých výkonů je jen orientační. **(67,68,69,70)**



Obr. č. 16 Stav po konzervativním výkonu vlevo



Obr. č. 17 Stav po konzervativním výkonu vlevo

Lumpektomia

Je v doporučení Konsensus konference popsána jako odstranění nádoru s makroskopicky normální tkání prsu v šíři 1 cm. Mikroskopicky by okraje neměly obsahovat tumorózní buňky a neměly by být v kontaktu s inkoustem. Tento výkon můžeme charakterizovat jako nejméně radikální. **(69)**

Kvadrantektomia

definoval Veronesi jako resekci 2-3cm volné tkáně od hranice nádoru. Excize zahrnuje kůži nad tumorem a současně i pod ní ležící pektorální fascii. **(70)**

Segmentální resekce, široká excise

jsou pojmy, které jsou používány pro výkony, při kterých dochází k odstranění rozsáhlejšího objemu prsní tkáně než při lumpektomii, ale nemají přesnou definici. **(69,70)**

Onkoplastické výkony

Prs-záchovné výkony jsou standardem léčby u časného karcinomu, avšak někdy je obtížné dosáhnout uspokojivého kosmetického efektu zvláště u větších nádorů, špatně uložených nádorů, u nevhodného poměru mezi velikostí nádoru a prsu. Výsledkem je deformovaný prs nebo asymetrické prsy. Řešením takových nálezů je bohužel mastektomie. Stále častěji jsou však u těchto hraničních nálezů využívány onkoplastické postupy. Onkoplastická chirurgie umožňuje odstranění i větších nádorů spojením plastické a onkologické chirurgie. Onkoplastické výkony umožňují odstranit 20-40% tkáně prsu, což by jinak vedlo k mastektomii. Onkoplastické výkony zahrnují přiměřené onkologické odstranění nádoru s částečnou rekonstrukcí využívajících plastických postupů, které korigují širokou excisi tkáně prsu. Pokud částečná rekonstrukce není dostatečná, mohou být do výkonu zahrnuty všechny techniky rekonstrukce prsu. Korekce druhého prsu je velmi často součástí takových postupů. Principově jde o dva různé postupy. Defekt po odstranění nádoru je nahrazen tkání prsu na principu rekonstrukčních a redukčních operací. Je nutné zdůraznit, že pro onkochirurgické výkony platí stejný požadavek jako u všech konzervativních výkonů na zajištění volných resekčních výkonů. Onkoplastické postupy kladou vyšší nároky i na edukaci chirurgů, kteří se zabývají chirurgií prsu. Chirurgové by se měli edukovat v onkochirurgii a současně i v plastické chirurgii. Urban navrhl z praktického hlediska rozdělit onkoplastické výkony do tří skupin na I. monolaterální rekonstrukční výkony využívající posunu žlázy a

bradavky. K provádění těchto výkonů by chirurg nemusel mít speciální plastický výcvik, 2. skupina oboustranné postupy s bezprostřední nebo odloženou rekonstrukcí (implantáty, lipofilling, augmentace, redukce, pexe atd.) U těchto výkonů by měl být požadavek na výcvik v plastické chirurgii. 3. skupina zahrnuje mono- bilaterální postupy s rekonstrukcí pomocí laloků (latissimus, tram atd.). Zde je nezbytný plastický chirurg. Tímto směrem by také měl směřovat výcvik chirurgů zabývajících se chirurgií prsu. (71,72,73)

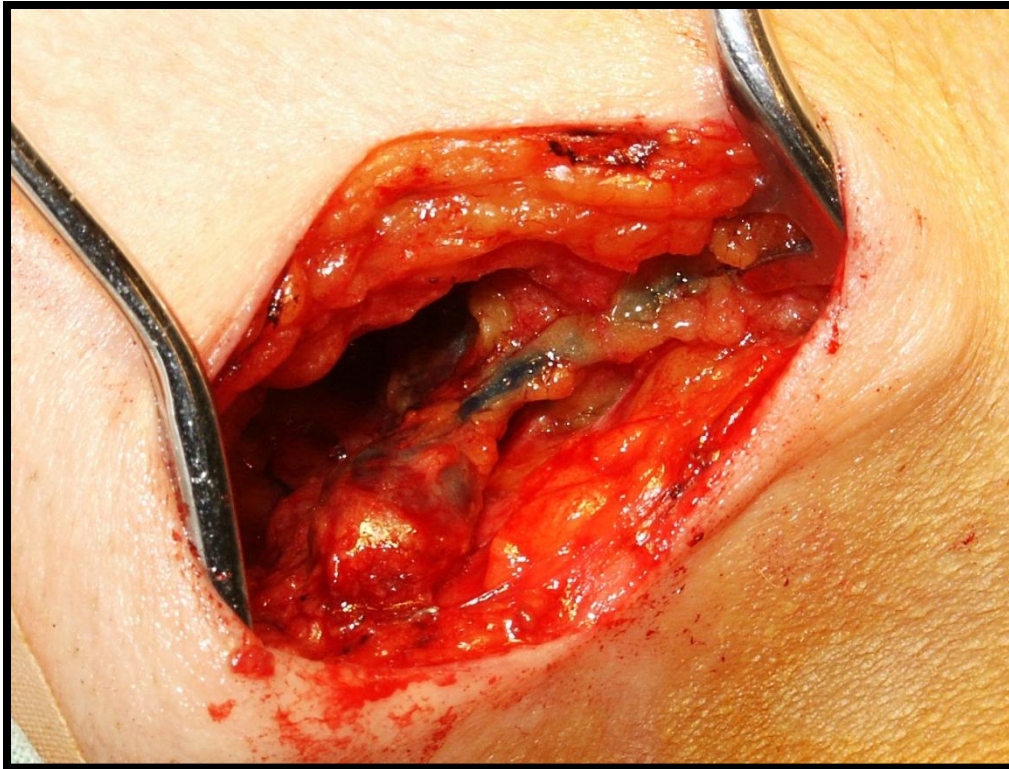
Výkony v axile

Disekce axily

Lymfadenektomie axilárních uzlin I. a II. etáže je součástí mastektomie nebo konzervativního výkonu na prsu. V případě konzervativního výkonu je kožní řez veden obvykle samostatně v axile. Pokud je nádor uložen vysoko v oblasti HZQ může být provedena extirpace uzlin z jednoho řezu. Veškerá tuková tkáň a axilární lymfatické uzliny I. a II etáže jsou odstraněny. Deset uzlin by měl být minimální počet vyšetřených uzlin. Interkostobrachiální, thorakodorsální nerv, n.thoracicus longus stejně jako mediální pektorální nerv vycházející z axily by měly být zachovány. V. axilaris je proximální hranice disekce. Při preparaci je odstraněn axilární, retroskapulární a za musculus pectoralis minor (II. etáž) uložený tuk včetně uzlin. Uzliny I. etáže jsou uloženy distálně, v těsném kontaktu s tkání prsní žlázy. Při disekci axily prováděné ze samostatného řezu může dojít k jejich nedostatečnému odstranění. Po odstranění obsahu axily následuje kontrola operačního pole a pečlivá zástava krvácení s drenáží.

Biopsie sentinelové uzliny.

Sentinelové uzliny jsou obvykle značeny kombinací radiokoloidu a barvou (Patentblue). Radiokoloid je aplikován na oddělení nukleární medicíny. Po aplikaci radiokoloidu je provedena lymfoscintigrafie. Patentblue je aplikována na operačním sále do oblasti tumoru. Masáž prsu zlepšuje lymfatický proud a tím identifikaci sentinelové uzliny. Incise je vedena asi 1 cm pod linii ochlupení, disekce pokračuje až ke klavipektorální fascii. Povrchní lymfatické cévy mohou být prořaty. Důležité jsou lymfatické cévy, které drénují tumor a ty jsou lokalizovány až pod fascií. Preparaci při identifikaci uzliny korigujeme pomocí sondy. Nacházíme zbarvenou lymfatickou cévu, která nás přivede k modře zbarvené uzlině, která je obvykle aktivní. Obr. č 18,19



Obr. č. 18 Sentinelová uzlina s přívodnou lymfatickou cévou



Obr. č. 19 Maligní sentinelová uzlina-řez

Za sentinelovou uzlinu je také považována uzlina, která má přívodnou zbarvenou lymfatickou cestou, aniž je uzlina zbarvena. Zbarvenou uzlinu současně kontrolujeme pomocí gama sondy a sledujeme její aktivitu. Nyní kontrolujeme operační pole, aby všechny modré a aktivní uzliny byly odstraněny. Sentinelová uzlina je uložena v 96% mezi laterální žilou a 3 interkostálním nervem, který se snažíme ušetřit. Lokalita odpovídá první etáži, méně často se nachází ve vyšších etážích. Každá tuhá, podezřelá uzlina z metastatického procesu musí být odstraněna a vyšetřena. **(68,74,75)**

10.3. Konzervativní výkony a časný karcinom

Konzervativní výkony byly postupně zařazovány do chirurgické terapie karcinomu prsu v období po 2. světové válce. Byly určeny pouze pro časná stadia onemocnění. Zařazení konzervativních výkonů do prospektivních studií a léčebných plánů umožnil rozvoj radioterapeutických technik. Dochází ke zvýšení účinnosti moderních přístrojů a záření bylo úspěšně koncentrováno do místa původního tumoru s minimalizací poškození okolních tkání. V 70. letech byla kombinace konzervativního výkonu a následné radioterapie doplněna chemoterapií.

K širšímu uplatnění konzervativních postupů v léčbě karcinomu prsu však došlo až na základě výsledků randomizovaných studií, které srovnávaly dlouhodobé výsledky mastektomií a konzervativních výkonů. Nejvýznamnější roli při formování moderní chirurgické léčby sehrály nezávislé studie National Surgical Breast and Bowel Project (NSABP) 1976- 1984 **(76)**, National Cancer Institute (NCI) 1979-1987 **(77)**, the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 1980-1986 **(78)**, Danish 1984-1989 **(79)**, French 1972-1980 **(80)** a Milánská 1973-1980 **(81,82)**. Protokol studií se velmi lišil, zvláště ve velikosti tumoru a rozsahu resekce u sledovaných pacientek. NSABP B-06 studie definovala resekční okraje tak, aby byly prosty tumorosních buněk a nedotýkaly se inkoustu na povrchu resekatu. NCI studie nepožadovala volné okraje. Dánská vyžadovala volný okraj jen u konzervativních výkonů. V EORTC studii byly nutné volné 1 cm resekční okraje také jen u konzervativních výkonů. Při nekompletní resekci však pacientky nebyly vyloučeny. Ve Francii Institut Gustave-Roussy definoval tumorektomii jako odstranění tumoru se 2 cm normální tkáně. V Miláně byli nejradikálnější, když požadovaly kvadrantektomii, což představovalo 2-3 cm volné tkáně, včetně resekce přilehlé kůže a pectorální fascie. Velikost resekovaného tumoru se také lišila. B-06 sledovala tumory

do 4 cm, NCI tumory T1 , Do EORTC a do Dánské studie byly zařazeny tumory I. a II. stádia. V milánské studii byly nádory s maximálním průměrem do 2cm. Ve francouzské studii byly srovnávány s mastektomií tumory velikosti T1. **(76,77,78,79,80,81,82)** Dlouhodobé výsledky se přes rozličné požadavky shodovaly a prokázaly stejnou dobu přežití po mastektomii jako po konzervativních výkonech.

Závěry studií byly zhodnoceny na Conference on the Treatment of Early-Stage Breast Cancer od 18. do 21. června 1990 konané v USA. Konference se konala za účasti předních světových odborníků, kteří zastupovali všechny obory, které se podílejí na diagnostice a terapii karcinomu prsu. Byly zde zhodnoceny výsledky dosavadních studií a byla vypracována velmi podrobná doporučení v diagnostice a v chirurgickém léčení karcinomu prsu. Pro další vývoj chirurgické terapie byl významný závěr konference, který označil konzervativní výkony jako vhodnou metodu léčby pro převážnou většinu žen s karcinomem I. a II. stádia, protože výsledky chirurgické léčby jsou ekvivalentní mastektomii. Z dnešního pohledu je překvapivé jak velmi povrchně se členové panelu věnovali vyšetření a sledování okrajů a rozsahu resekcčního lemu. Výsledky konference byly publikovány v časopise JAMA v r. 1991. Nastal mohutný rozvoj konzervativních výkonů.**(69)**

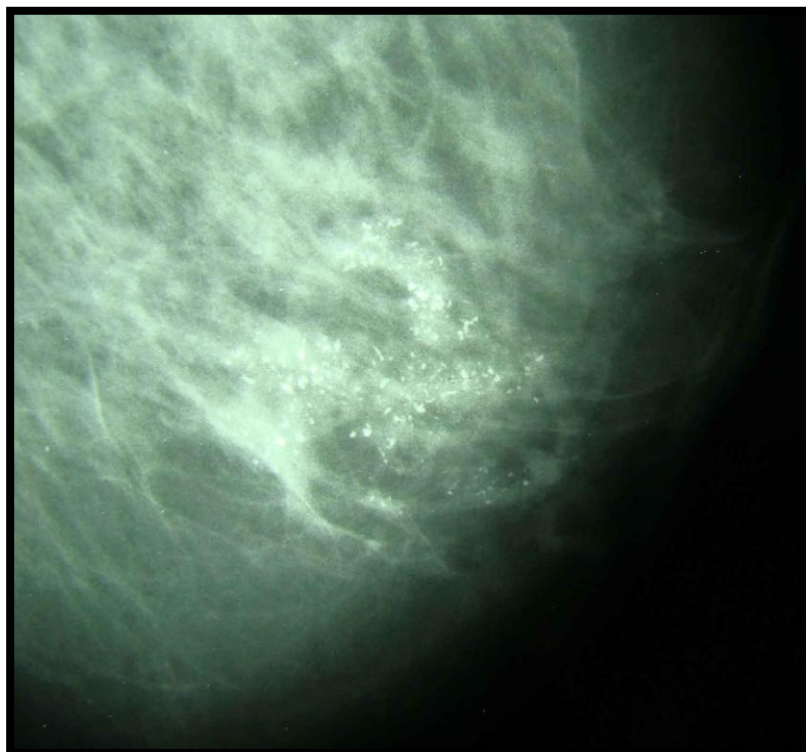
Rozvoj techniky a narůstající počet výkonů se promítá do zvýšení vlastní kvality chirurgického výkonu s cílem snížit počet lokálních recidiv. Závěry i následných studií také u nás potvrdily původní doporučení konsenzuální konference, že konzervativní výkony u časného karcinomu jsou vhodnou alternativou mastektomie. **(70,81,82,83,84,85,86,87,88)** Dvacetileté celosvětové zkušenosti s konzervativními výkony byly zhodnoceny na konferenci konané v Miláně od 28. května do 1. června 2005. Consensus Conference on Breast Conservation hodnotila výsledky konzervativní chirurgie u časného invazivního karcinomu prsu a jen okrajově se zabývala DCIS. **(89)** Opět za účasti světových odborníků ze všech oborů byla stanovena podrobná doporučení týkající se diagnostiky a léčení časného karcinomu prsu. Bylo potvrzeno, že většinu nádorů T1 a menší nádory T2 (menší než 3cm) lze odstranit konzervativním výkonem. Onkoplastické výkony mohou s uspokojivým kosmetickým výsledkem, při zachování volných okrajů, odstranit tumory až do velikosti 5cm. Moderní multimodální terapie zvyšuje bezpečnost konzervativních výkonů a umožňuje tak zásadně zlepšit kvalitu života operovaných žen.

S rozvojem adjuvantní terapie se mění názor na kontraindikace konzervativních výkonů s tím, že původní seznam se zvolna zužuje. Zásadní indikací a také kontraindikací je přání pacientky.

V současnosti panuje shoda na uvedených kontraindikacích: neschopnost dosáhnout negativních okrajů, velikost nádoru přes 5 cm, multicentrický nádor přesahující kvadrant, nepřijatelný kosmetický výsledek, nepřijatelný poměr mezi velikostí tumoru a prsu, nemožnost pooperační radiace, karcinom prsu u kolagenních chorob (lupus, sklerodemia), zánětlivý karcinom. Pohled na konzervativní výkony v těhotenství se vyvíjí a je třeba zvolit individuální postup.

10.4. Konzervativní výkony a DCIS

S rozvíjejícím se screeningovým programem se zvyšuje počet diagnostikovaného duktálního karcinomu in situ. Obr. č. 20 Ve vyspělých zemích se pohybovalo zastoupení DCIS před zavedením screeningu kolem 5 % a po jeho zavedení již tvoří 15 až 20% všech nově zjištěných karcinomů prsu. (90,91) Podíl mamograficky detekovaných karcinomů dosahuje až 30%. (92)



Obr. č. 20 DCIS

DCIS je heterogenní skupina nádorů různého biologického chování. Nádor neproniká přes bazální membránu a nemetastazuje. Při podrobném vyšetření můžeme u části DCIS identifikovat oblasti, ve kterých může docházet k omezenému průniku přes bazální membránu a nacházíme zde ložiska tzv. mikroinvaze. Vzniká tím podskupina DCIS

s mikroinvazí. Do TNM klasifikace byla zakomponována jako T1mic. **(93,94,95)** U DCIS-MI oblast s mikroinvazí nesmí překročit 1 mm. V literatuře jsou neustále prezentovány nové výsledky studií o patologii, biologii, genetice a léčení DCIS. Přes všechny pokroky však dosud neexistuje jednotné doporučené terapeutické schéma v jeho léčení. Jak uvedl Silverstein, přetrvává množství nejistot, které způsobují zmatky a stresují pacienty i lékaře. **(96)** Prostá mastektomie vyléčí spolehlivě 99% pacientů, avšak pro mnohé pacientky je zbytečně radikální a mutilující. **(96)**

Konzervativní metody, které se uplatnily v léčení invazivního karcinomu prsu, byly pochopitelně také využity v léčení neinvazivního karcinomu. **(97)** Po konzervativních výkonech je vysoké procento lokálních recidiv. **(98,99,100)** Lokální recidivy po pouhém konzervativním chirurgickém výkonu na prsu bez následné radiace u DCIS přesahují 20% a v 50% jsou tvořeny invazivním karcinodem, který již ohrožuje pacientky na životě. **(92,96,100)**. Konzervativní chirurgický výkon doplněný radiací snižuje výskyt lokálních recidiv na polovinu. Tento závěr potvrdilo několik významných studií, zvláště B-17 a studie EORTC. Po pětiletém sledování bylo ve studii B-17 zaznamenáno 10% lokálních recidiv ve skupině s radioterapií a 21% v kontrolní skupině. Výsledky EORTC jsou podobné: 9% lokálních recidiv s radioterapií a 16% bez radioterapie. Společná anglická, australská a novozélandská studie výsledky potvrzuje a zaznamenává nejmenší počet lokálních recidiv 4,8% a 13,7% bez radioterapie. Je třeba zdůraznit, že tato studie ze všech uvedených nejvíce lpěla na průkazu volných resekcí okrajů. Výsledek podporuje význam stavu resekcí okrajů na výskyt lokálních recidiv. Studie, na rozdíl od B-17, neprokázala význam v podávání Tamoxifenu. Ve studii B-17 léčba Tamoxifenem snížila počet lokálních recidiv z 13,4% na 8,2% a rozdíl byl prokazatelný hlavně u pacientek mladších 50 roků. V anglické studii bylo vyšší zastoupení starších pacientek a v ramenu s Tamoxifenem jich nebylo dostatečné množství a tím autoři vysvětlují rozdíl. **(98,99,100)**

Výsledky léčení lokálních recidiv po konzervativních výkonech u DCIS jsou prezentovány jen omezeně. Solin hodnotil 422 pacientek, u kterých se v 42 případech objevila lokální recidiva, a z toho u 22 žen se jednalo o invazivní karcinom. Osmileté přežití po sanační terapii dosáhlo 92% a zemřely pouze 3 pacientky s invazivním karcinodem. **(101)** Silverstein prezentuje podobné výsledky. Sledoval 706 pacientek, a u 119 byla zjištěna lokální recidiva. 49x byl zastoupen invazivní karcinom. Dvanáctileté přežití dosahovalo 90% včetně úmrtí na jiné diagnózy. 6 pacientek zemřelo na invazivní karcinom. Uvedené dlouhodobé výsledky podporují využití konzervativních výkonů na prsu v léčení DCIS v případech, kde to rozsah onemocnění umožňuje. **(96)** Concesus konference o DCIS v roce

1999 konstatuje, že většina žen s DCIS jsou kandidátky konzervativního výkonu. **(102,103)** Lokální excise s radiací u pacientek s negativními resekcčními okraji zajišťuje excelentní lokální kontrolu onemocnění. Nebyla shoda v určení skupiny pacientek, u kterých je možná pouze lokální terapie bez radioterapie. Byla stanovena pouze doporučení, že proces by neměl přesahovat 2-3cm, volný okraj by měl být minimálně 10 mm, grading velmi dobře nebo středně diferencovaný typ. Na konferenci byl zdůrazněn klíčový význam volných okrajů. Vzdálenost resekcčního okraje nebyla přesně stanovena, ale většina považovala 10 mm jako vhodný kompromis mezi výsledným kosmetickým a terapeutickým hlediskem. U DCIS léčených bez radiace jako podmínka. **(103)** V současnosti není tento názor plně akceptován a je doporučen minimální volný okraj 2mm a radiace. **(104)** Rudloff s kolektivem se snažil zjistit vztah mezi resekcční vzdáleností a rizikem vzniku lokálních recidiv a bez radioterapie. S narůstajícím objemem nádoru se vzdáleností resekcčního okraje mezi 2mm a 10mm se snižuje riziko vzniku lokální recidivy. Tento rozdíl se však stírá v případě, že je nasazena radioterapie. Z výsledků studie však nebyl schopen definovat skupinu s nízkým rizikem vzniku recidivy. Meta-analýza 4,6 tisíc pacientek s DCIS, zaměřená na vztah resekcčních okrajů a vznik lokálních recidiv, považuje lem 2mm volné resekcční tkáně za dostatečný, což je také závěr Koncensu odborníků z roku 2010, který je stále v současnosti doporučen jako minimální volný okraj **(104,105,106)**.

Bylo opakovaně prokázáno, že metastázy v axilárních uzlinách se vyskytují jen výjimečně, takže od rutinní disekce axilárních uzlin bylo upuštěno. Zájem o axilární uzliny ve spojení s DCIS byl opět obnoven se zavedením biopsie sentinelové uzliny do chirurgické terapie u invazivního karcinomu. Biopsie sentinelové uzliny se také uplatnila i v chirurgickém léčení DCIS. **(90)**

Metoda je velmi šetrná a je provázena minimem komplikací, proto byla snaha ji zařadit jako rutinní součást chirurgického výkonu. Velkým propagátorem rutinního provádění SLNB byl Cox, který argumentoval výsledky vlastních studií a zvláště velmi častým dodatečným průkazem mikroinvaze nebo invazivního karcinomu. **(90)** Naopak McMasters doporučil provádět biopsii sentinelové uzliny u omezené skupiny nádorů (tumory větší než 2,5cm, nálezy mamograficky a sonograficky patrné, palpačně hmatné nálezy). **(107)** Julian se svými závěry vycházel ze studií B-17 a B-24, které jsou zaměřeny na DCIS, a které registrovaly jen malý počet lokálních recidiv v axile. Doporučil provádět SLNB výběrově. **(108)** Cody však považuje výskyt lokálních recidiv v axile jako kritérium k provádění SLNB za nešťastné, protože i u invazivního karcinomu je počet lokálních recidiv v axile menší než počet metastáz. Dalším argumentem je ztráta času k zahájení léčby mezi vznikem lokální

recidivy a její diagnózou. **(109)** Nedostatkem studií B-17 a B-24 je, že nezahrnovaly DCIS s mikroinvazí, protože u DCIS s mikroinvazí je právě SLNB přínosem. Přes vysoký počet ošetřených DCIS neexistuje dosud spolehlivé předoperační zhodnocení rizika mikroinvaze, která zvyšuje pravděpodobnost metastatického šíření. Meijnen prokázal, že je vysoká pravděpodobnost korekce diagnózy z DCIS na DCIS s mikroinvazí nebo na invazivní karcinom po core cut biopsii u hmatných mas, nálezů viditelných na mamografii a u špatně diferencovaných nádorů. V těchto případech také doporučuje současné provedení biopsie sentinelové uzliny.

Základní indikace biopsie sentinelové uzliny u DCIS vychází z diagnostické nejistoty a smyslem je odhalit nepoznané invazivní karcinomy, které jsou následně léčeny adjuvantní terapií a pacienti z léčby profitují. SLNB je v současnosti doporučována u případů, kdy je podezření na nekompletní odstranění léze s možnou malignitou, u reziduálních mikrokalcifikací, u velkých solidních nádorů, které nelze dokonale histopatologicky vyšetřit. Cody prezentoval 20% frekvenci SLNB u DCIS ve Sloan-Kettering. V případě, že je spolehlivě vyloučena invaze, SLNB není nutná bez ohledu na histologii, typ, věk, klinickou prezentaci. **(109)** Po kompletní diagnostické excisi tumoru s volnými resekčními okraji u nádorů menších než 2cm je riziko přehlédnutí mikroinvaze minimální a není důvod k automatickému vyšetření sentinelové uzliny. Jedinou absolutní indikací k rutinnímu vyšetřování sentinelové uzliny je mastektomie, protože zde není možný následný výkon. U konzervativních postupů může být sentinelová uzlina vyšetřena dodatečně. Pacientka je však vystavena opakovanému chirurgickému zákroku. U mastektomie je dodatečná SLNB také možná, avšak výpovědní hodnota vyšetření je výrazně omezená. **(75, 90, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116)** Přes narůstající počet léčených pacientů s DCIS nejsou v současnosti stanovena přesná kritéria, u kterých pacientů je zvýšené riziko invaze a mikroinvaze, a tím zvýšené riziko vzniku metastáz. Výsledkem je také nejistota v indikaci biopsie sentinelové uzliny.

Moderní diagnostické metody, včetně mamografického screeningu, nyní detekují stále častěji takové nálezy, u kterých je i konzervativní výkon doplněný radioterapií nepřiměřeně zatěžující léčeni. Pro tyto nálezy je dostatečné pouhé chirurgické odstranění nádoru bez následné terapie. **(96, 117)**

Výzkum se nyní zaměřuje na definici jednotlivých podskupin DCIS s ohledem na jejich další předpokládaný vývoj, aby jim bylo možno přisoudit adekvátní rozsah chirurgického výkonu a následné terapie. Jak bylo uvedeno, terapeutickou nejistotu v léčení DCIS ještě zvyšuje duktální karcinom in situ s mikroinvazí, který se vyskytuje až v 10%. **(94)**

Tradiční rozdělení DCIS se řídí dle růstového modelu a cytologického obrazu. Zahrnuje různé typy nádorů (komedo, kribriformní, mikropapilární, papilární, solidní typy). Nevyjadřuje však biologické chování tumorů. V Evropě je nyní nejčastěji používáno dělení Hollandovo z roku 1994, které dělí DCIS na málo, středně a dobře diferencovaný DCIS s jasnými patologicko-anatomickými znaky. Vyjadřuje již aktivitu nádoru i s ohledem na další vývoj, což je možné využít v terapii. Další dělení publikuje v roce 1965 v časopise Lancet Silverstein, který dělí nádory na high-grade a non-highgrade tumory. Non-high grade tumory dále rozlišuje na nádory s nekrózou a bez nekrózy. Pro jednotlivé skupiny se snaží doporučit i další terapii s ohledem na prevenci lokálních recidiv. **(117)** V r. 1996 publikuje tzv. Van Nuys prognostický index, čímž chce ještě podrobněji charakterizovat nádory se vztahem k jejich biologické aktivitě, předpokládanému dalšímu vývoji a stanovit vhodnou terapii. Index je tvořen původní patologicko-anatomickou charakteristikou, přidává vzdálenost nádoru od resekcčního okraje a velikost tumoru. Každá část indexu je hodnocena od 1 do 3 bodu a dle výsledného skóre opět doporučuje další terapii. **(118)** V roce 2003 uveřejňuje modifikovaný Van Nuys prognostický index, kde k uvedeným charakteristikám přidává ještě věk. Skóre se nyní pohybuje v rozmezí od 4 do 12 bodů. Nálezy od 4 do 6 bodů jsou vhodné k pouze chirurgické terapii bez adjuvance, v kategorii se 7 až 9 body je obvykle konzervativní výkon doplněn radiací a tumory s vysokým skóre od 10 bodů výše jsou určeny spíše k mastektomii. Index je orientační a jistě je platný v krajních postaveních. Rozpory a nejistoty jsou ve střední skupině. U těchto tumorů je vhodné zhodnotit, která část indexu se významně podílí na vysokém skóre, protože skóre lze terapeuticky snížit pouze reexcíí, a to zvětšením vzdálenosti resekcčního okraje. Další hodnoty indexu jsou neměnné a tyto je třeba individuálně zhodnotit ve vztahu k osobě pacientky i jejímu vlastnímu názoru na terapii. Van Nuys index má pomocný význam v určení chirurgické terapie. **(96)** Kompletní odstranění nádoru je základní podmínka, která má význam pro další vývoj onemocnění. **(119,120)**

Pooperační radiace a hormonální terapie snižuje riziko lokální recidivy, avšak není doporučována paušálně. S ohledem na molekulární heterogenitu DCIS a individualizaci terapie Rudloff s kolektivem navrhl nomogram zahrnující 10 nejvýznamnějších faktorů, které ovlivňují vznik lokálních recidiv. Nomogram byl interně ověřen v MSKCC i na jiných pracovištích a může být použit jako pomůcka ke stanovení individuální terapie. Kompletní odstranění nádoru je základní podmínka, která má význam pro další vývoj onemocnění. **(119,120)**

10.5. Konzervativní výkon a mužský karcinom

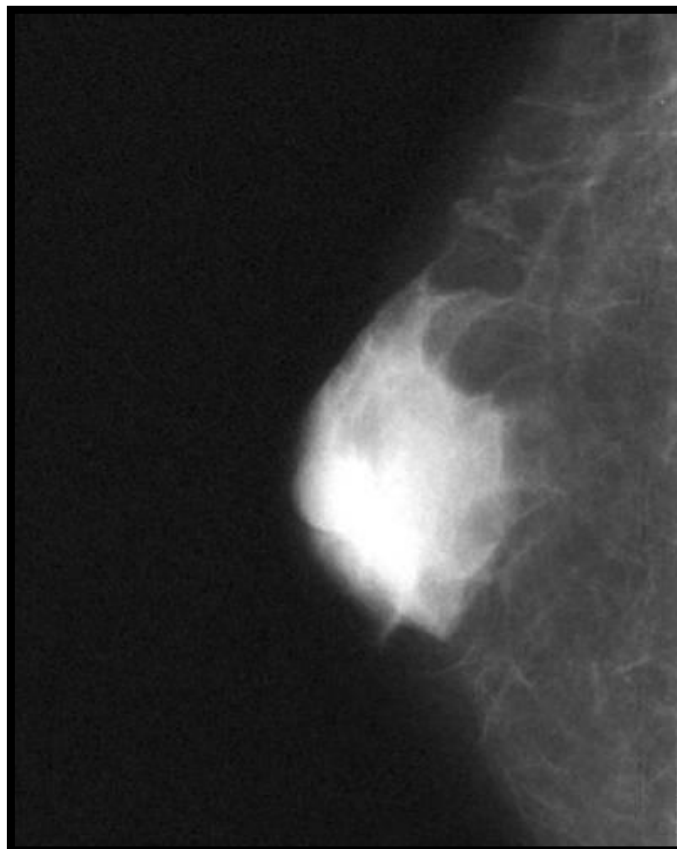
Nádory prsu nejsou problematikou pouze ženské populace, ale vyskytují se také u mužů. Zde však představují spíše raritní skupinu nádorů s incidencí přibližně 44 nových pacientů ročně (0,88 na 100 tis. mužů) a tvoří pouze 0,13 % zhoubných nádorů. Střední věk mužů s nádory prsu je 67 let, 50 % pacientů je ve věku 60–74 let. Jedná se tedy o populaci starší než v případě nemocných žen s karcinomem prsu.

Mužský karcinom se vyskytuje asi v 1% diagnostikovaných karcinomů prsní žlázy. Nárůst výskytu nekopíruje křivku žen a je méně strmý. **(121,122)** Lze pozorovat určité vlivy okolního prostředí, které působí na jeho vznik a ovlivňují jeho frekvenci. Zeměpisné regiony s vyšší teplotou ovzduší se vyznačují vyšším výskytem nádorů prsu u mužů. Severní Amerika a Evropa ve srovnání s Japonskem vykazuje také vyšší počet mužských karcinomů, což může být způsobeno dietními zvyky. U mužů, kteří byli vystaveni opakované radiaci, se častěji vyskytuje karcinom prsu (následky nukleárních katastrof-Černobyl). Důležitým faktorem, který se podílí na vzniku karcinomu, je zvýšená hladina estrogenů a snížená hladina testosteronu, což je průvodní jev obezity, cirhózy jater. Muži diagnózu neočekávají, a proto ji také podceňují.

V klinickém obraze pozorujeme změněnou subareolární masu, která se zvětšuje. Nádory u mužů jsou pokročilejší než u žen i přes velmi dobrou přístupnost k palpaci. Velikost tumoru do 1 cm se vyskytuje u mužů v 9,8% ve srovnání s ženami, kde nádor do 1 cm mají ženy ve 20,0%. Bradavka je zvýšeně citlivá, bolestivá, mohou vzniknout ulcerace. Obr.č.21 Giordano uvádí, že uzliny byly pozitivní ve 37,7%. Procento je vyšší ve srovnání s ženami, u kterých byly uzliny postiženy v 29,2%. Není bohužel výjimkou, že se nádor projevuje pouze zvětšenými uzlinami jako jediným příznakem. Vzdálené metastázy byly také častější u mužů než u žen (6,9/5,6%). **(123)** Diferenciální diagnóza je omezená. Nejčastěji je nutno vyloučit gynekomastii, méně často lymfom. Karcinom je tuhý, tvrdý a často s fixovanou kůží. Mamografie není tak významná jako u žen. Obr. č. 22



Obr. č. 21 Mamografie-mužský karcinom



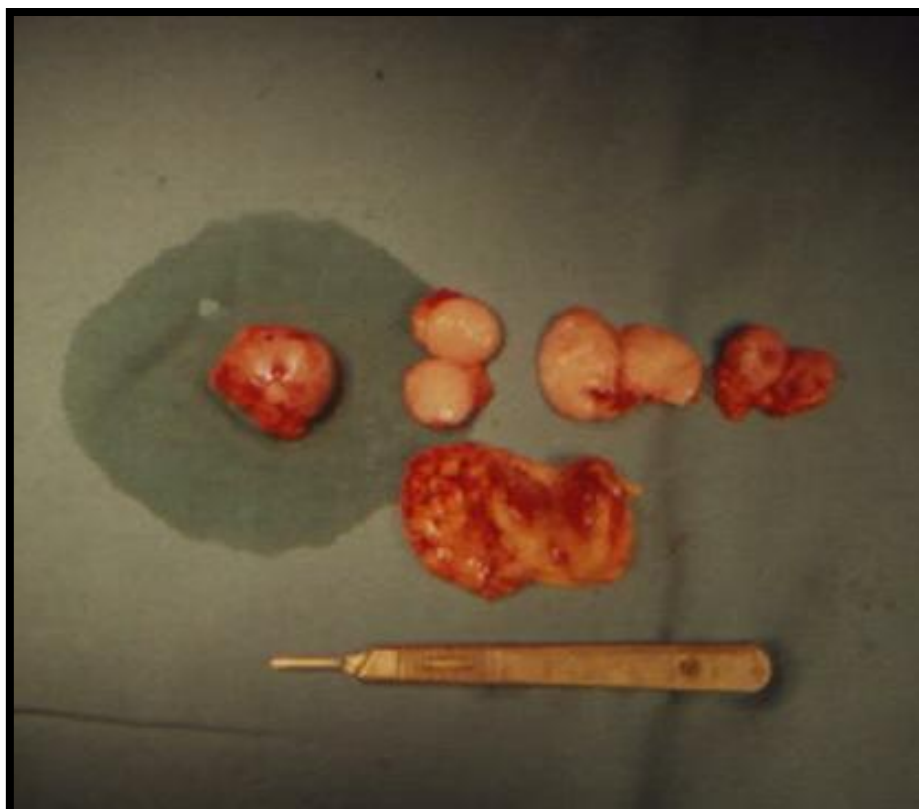
Obr. č. 22 Mužský karcinom-mamografie

Diagnosa je stanovena často již klinickým vyšetřením, které je doplněno cytologií, core cut biopsií, event. otevřenou biopsií. S výjimkou některých subtypů, se u mužů vyskytují všechny typy karcinomů jako u žen. Nejčastější je invazivní duktální karcinom. Duktální karcinom in situ a Pagetův karcinom byly také popsány. Protože u mužů nejsou formovány lobuly, neměl by se vyskytovat lobulární karcinom, ale jeho výskyt byl také již publikován. Mužská i ženská klasifikace karcinomů je shodná.

Většina léčebných postupů karcinomu prsu u mužů je odvozena od terapie ženského karcinomu a z retrospektivních studií. Dosud nebyla prezentována randomizovaná studie, týkající se léčby karcinomu prsu u mužů, což vyplývá z malé frekvence případů. Narůstající frekvence karcinomů prsu u mužů však již nyní vyžaduje multicentrickou randomizovanou studii. Vzhledem k anatomické konfiguraci mužského prsu, kdy hlavní masa tumoru je lokalizována pod bradavkou, je prs zachovná operace minimálně uplatnitelná. Převážně je prováděna modifikovaná radikální mastektomie s odstraněním uzlin I. a II. etáže. Prs a axilární uzliny mohou být odstraněny z jednoho nebo ze dvou samostatných řezů. Nutnost zajistit volné okraje platí stejně u mužů jako i u žen. Široká excise je prováděna u starých a komorbidních pacientů. Obr. č. 23, 24



Obr. č. 23 Mužských karcinom po chirurgickém výkonu



Obr. č. 24 Mužský karcinom a axilární uzliny

Pokud se jedná o volný tumor proti stěně hrudníku a je možný radikální výkon, není rozdíl v přežívání u mužů a žen. V případě infiltrace hrudní stěny nádorem je třeba se pokusit resekovat do zdravé tkáně. Rozdíl proti ženám je ve větší náchylnosti nádoru infiltrovat stěnu hrudní, což je dáno anatomickými poměry. Častěji je také zachycena kůže bradavky, což vyplývá z umístění žlázy. (125, 126, 127, 128). Biopsie sentinelové uzliny platí také u mužů. Frekvence nádorů je nízká, takže soubory jsou malé. Memorial Sloan-Kattering prezentuje soubor 15 pacientů s 93,7% detekcí sentinelové uzliny. Negativní axilu mělo 2/3 pacientů a byli tak ušetřeni exenterace. (129)

10.6. Konzervativní výkon a gravidita

Karcinom prsu v těhotenství je klinickou výzvou pro pacienty a lékaře, protože se jedná o velmi závažnou kombinaci maligního onemocnění s těhotenstvím. Zkušenosti se stanovením

diagnózy a vlastní léčbou jsou v literatuře prezentovány spíše výjimečně a soubory jsou malé. Terapie karcinomu prsu v graviditě vyžaduje multidisciplinární přístup velmi zkušeného týmu. Výběr a kvalita vlastního chirurgického výkonu má však zvláště u těchto nádorů klíčové postavení.

Karcinom prsu v těhotenství je v současnosti definován jako nádor, který je diagnostikován v průběhu těhotenství a rok po porodu. Karcinom prsu (po karcinomu hrdla děložního) je druhou nejčastější maligní diagnózou v těhotenství a počet onemocnění se neustále zvyšuje, protože se zvyšuje počet mladých žen, které odkládají první těhotenství do vyššího věku. Průměrný věk karcinomu v těhotenství se tak nyní pohybuje mezi 32 a 38 lety.

V USA se objevuje asi karcinom v těhotenství na 3000 karcinomů prsu. Diagnóza je učiněna většinou palpací hmatného nádoru, který je až pak vyšetřen sonograficky a mamograficky. Obě diagnostické metody jsou i v těhotenství bezpečné pro stanovení diagnózy. MRI je v těhotenství považována za rizikovou, proto není používána. Core cut biopsie je zlatým standardem při stanovení definitivní diagnózy. V laktaci je však po core cut zvýšené riziko vzniku mléčné píštěle. **(130,131,132)**

Histologické typy karcinomů se v těhotenství zásadně neliší, i když se jedná v převážné většině o málo diferencovaný karcinom s lymfangioinvazí. Hormonálně jsou obvykle negativní a HER2/neu ve 28-58% pozitivní. Diagnóza je bohužel obvykle stanovena pozdě, a to v době, kdy je nádor již hmatný. Srovnávací studie jednotlivých stadií neprokazují výrazně horší prognózu u karcinomu v těhotenství. Horší výsledky vychází spíše z pozdní diagnózy. Chirurgickým řešením byla obvykle modifikovaná radikální mastektomie. V současnosti se avšak zvyšuje podíl konzervativních výkonů.

Chirurgický výkon je bezpečný během všech trimestrů. S výkonem je však možné počkat až do 12 týdne, protože v tomto období je největší riziko spontánního potratu. O konzervativním výkonu se obvykle uvažuje na konci druhého a ve třetím trimestru, protože radiace není považována za zcela bezpečnou pro fétus a bez rizika ji lze použít až po porodu. Názory se však vyvíjí s rostoucí kvalitou ozařovací techniky. **(131,133)** Protože dlouhodobě konzervativní operace na prsu v těhotenství byly kontraindikovány, nejsou s těmito výkony bohaté zkušenosti a soubory pacientek jsou malé. Malé zkušenosti zvyšují obavu z účinků terapie na fetus. Během těhotenství jsou dukty rozšířené a zvýšené prokrvení prsu může ovlivnit délku intraduktálního šíření karcinomu, což klade zvýšené nároky na kompletní odstranění nádoru a spolehlivé vyšetření resekcí okrajů. Keurer prezentuje 9 pacientek s konzervativním výkonem a po době sledování 28 měsíců nepozoroval lokální recidivu.

(134) Podobné výsledky referoval Kadour ze Štrasburku s délkou sledování 87 měsíců. **(135)** Konzervativní výkony jsou obvykle provedeny během těhotenství a radiace je indikována po porodu. Začátek radiační terapie by neměl přesahovat 12 týdnů po chirurgickém výkonu. Využití biopsie sentinelové uzliny je možné a také stále častěji využívané. Diskutována je bezpečnost použití technecia kvůli riziku radiace u Patent Blue je třeba počítat s rizikem alergické reakce. Dříve automatická disekce axily je však postupně nahrazována biopsií sentinelové uzliny u klinicky negativních pacientek. **(136)**

Předčasné ukončení těhotenství nezlepšuje prognózu, takže není rutinně doporučováno a je také považováno za neetické. V prvním trimestru však mohou mít ženy obavy z odložení komplexního léčení karcinomu s ohledem na těhotenství, a tak může být přerušeno těhotenství indikováno. Laktace se však obvykle ukončí před nasazením chemoterapie.

Pro mnohé ženy léčené pro karcinom je však velmi důležitá informace, zda a kdy je možné po ukončení léčby otěhotnět. Není prokázáno, že těhotenství po prodělaném karcinomu prsu zhoršuje prognózu. Partridge v retrospektivní studii 333 žen neprokázal rozdíl v přežití bez příznaků onemocnění v pětiletém sledování. Těhotenství není doporučováno bezprostředně po ukončení léčby s ohledem na možné recidivy, které nejčastěji objevují ve dvouletém intervalu. Doporučení vychází z retrospektivních studií a je potřeba čekat na další data z prospektivních studií. **(134)**

10.7. Konzervativní výkon u mladých žen

Nepříznivý trend výskytu karcinomu prsu bohužel zahrnuje všechny věkové skupiny, včetně skupiny mladých žen. Studií, které jsou přímo zaměřeny na problematiku karcinomu prsu ve spojení s mladým věkem, není mnoho. Mladé ženy jsou převážně pouze součástí souborů, které zahrnují všechny věkové skupiny. Většina dat týkajících se léčení karcinomu prsu mladých žen je odvozena od výsledků studií u starších žen. Vyšší počet žen v souboru, které mají věk do 35 let, prezentují prakticky jen dvě studie. První studie vychází z dat SEER, byla retrospektivní a bohužel nebyla zaměřena na lokální recidivy po konzervativních výkonech. Do studie bylo zařazeno 4616 pacientek. **(137)** Druhá studie byla dánská s 500 pacientkami. **(138)** Malý počet žen ve studiích je dán také tím, že i přes nepříznivý trend ve výskytu onemocnění, počet mladých pacientek léčených v jednotlivých centrech není

vysoký. Hranice mladého věku je také autory různě chápána a věková hranice souborů „pro mladé ženy“ se pohybuje proto ve značném rozmezí. **(139)**

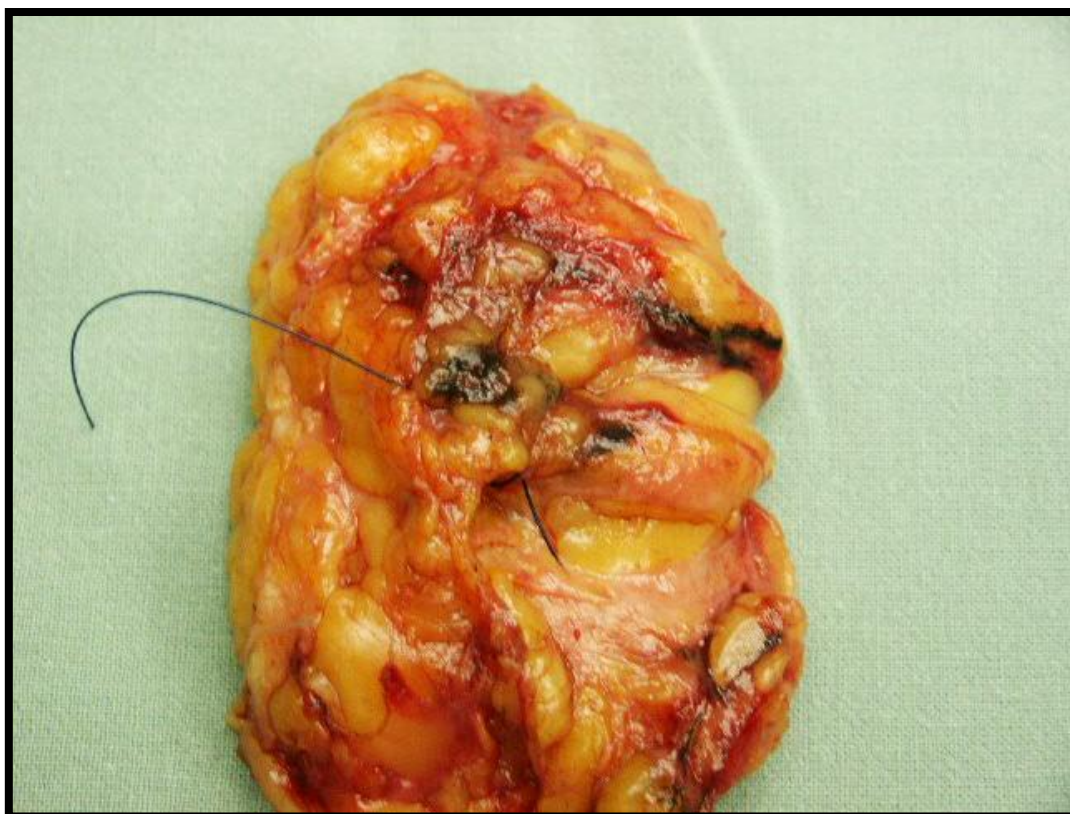
Počet onemocnění karcinomem prsu v mladém věku (do 35 roků) se v absolutních číslech může zdát jako ne příliš významný, avšak je třeba si uvědomit, že každé onemocnění u mladých žen má výrazný negativní sociální a společenských dopad. Osobní a zvláště rodinný život postižených žen je zásadně ovlivněn, mnohdy s trvalými následky. Malý počet pacientek rozptýlených do mnoha center také neumožňuje získat dostatečné zkušenosti z terapie, která proto nebývá často optimálně nastavena.

V roce 2000 byla v USA registrována jedna žena ve věku do 20 let s karcinomem prsu na 100 000 obyvatel. Frekvence výskytu s přibývajícím věkem narůstá. Ve věku od 20 do 24 let jde již o 1,4 pacientek, od 25 do 29 roků se jedná již o 8,1 onemocnění a ve věku od 30 do 34 roků 24,8 onemocnění na 100 000 tisíc obyvatel. V registru USA 1999 bylo 1% žen pod 30 roků a 2,7% žen pod 35 roků. **(140)** V roce 2002 již bylo v registru 4,7% žen pod 30 roků **(141)**. Podobný vývoj můžeme registrovat i v České republice. Iniciativa Eva 35 je zaměřená na mladé pacientky a společným cílem by mělo být další zkvalitnění terapie u této skupiny žen.

Nádory prsu u mladých žen jsou velmi často diagnostikovány později než u starších žen, protože se na tuto diagnosu nemyslí, tyto ženy také nejsou součástí screeningových programů, a proto se karcinom prsu u mladých žen prezentuje jako hmatná masa nádoru. Samotný typ nádorů obvykle vykazuje agresivnější formy růstu, nádory jsou méně diferencované s častějším postižením axilárních uzlin již v čase stanovení diagnózy. Z dosavadních limitovaných zkušeností také vyplývá, že prognóza žen s karcinomem prsu u mladých žen je spíše horší než u žen starších, což je další důvod, aby byla zvýšená péče o tyto pacientky. Pětileté přežití ze SEER dle Maggarda u žen do 35 roků bylo 74% a ve věkové kategorii 50-55 roků 81%. **(13,134,138,139,140,141)** Karcinom prsu u mladých žen zvláště ve věku pod 35 roků významně zasahuje do osobního, partnerského a rodinného života, proto terapie by měla být vedena zvláště citlivě a s ohledem na zvláštnosti mladého věku. **(137)** Pro mladé ženy je velmi významná volba chirurgického výkonu. Počet lokálních recidiv je u mladých žen vyšší avšak akceptovatelný s ohledem na stejnou dobu přežití ve srovnání s mastektomií, proto panel expertů doporučuje konzervativní výkon jako první volbu tam, kde je to možné **(132)** Obecně v chirurgické terapii karcinomu prsu se zvyšuje podíl konzervativních výkonů a zachovat prs je logický požadavek téměř všech mladých žen, i když charakter a velikost nádoru k tomuto výkonu nemusí být vždy ideální **(138)**.



Obr. č. 25 Stav po konzervativním výkonu a SLB - žena 25 roků



Obr. č. 26 Resekát prsu s karcinomem žena 25 roků

V dánské studii, přestože je historická, podíl prszáchných výkonů dosáhnul 30% a v SEER 45% proti 51% u žen s 50-55 roky. (138) Signifikantně je také vyšší počet špatně diferencovaných tumorů (51% proti 32%). (139) Prezentované studie poukazují na zvýšené riziko lokálních recidiv u mladých žen. Dánská studie charakterizuje nálezy u mladých žen jako nádory častější nad 2cm, častěji se vyskytují pozitivní uzliny, lokální recidivy jsou častější do věku 35 ve srovnání s 50-55 letými 15,4%/3% v pětiletém sledování. Voogd v EORTC studii uvádí 9x větší riziko lokální recidivy u mladých žen.(142,143) Studie Mayo kliniky dvakrát vyšší riziko lokální recidivy než u starších žen. Žádná ze studií však neprokázala negativní vliv lokálních recidiv na délku intervalu bez relapsu nebo na celkovou dobu přežití. Závěr žádné studie také neuvádí automatickou nutnost mastektomie v souvislosti s mladým věkem. (137,138,140,141) Nádory prsu u mladých žen jsou také velmi často diagnostikovány později než u starších. Karcinomy obvykle vykazují agresivnější formy růstu, jsou méně diferencované s častěji pozitivním postižením axilárních uzlin. Z dosavadních limitovaných zkušeností také vyplývá, že prognóza žen s karcinomem prsu u mladých žen je spíše horší než u žen starších, což je další důvod, aby byla poskytnuta zvýšená komplexní multimodální terapie ve specializovaných centrech.

(137,138,139,140,141) V prezentovaných studiích, které se zabývají karcinomem prsu u mladých žen, existuje shoda, že každý jednotlivý případ by měl být řešen individuálně, s ohledem na všechny informace, které vychází z charakteru nádoru včetně genetického vyšetření. Přes uvedená rizika v možných případech je navržen konzervativní postup, jako první volba a v neposlední řadě musí být brán ohled na přání pacientky. (134 141) Obr. č. 25,26

10.8. Konzervativní výkon a zánětlivý karcinom

Inflamatorní karcinom zůstává výzvou k léčení. Karcinom je charakterizován extrémně špatnou prognózou a obvykle jím onemocní ženy mladší než ženy s nezápětlivým karcinomem. Počet zápětlivých karcinomů dle data báze SEER-USA se zvyšuje a dosahuje nyní 2,5 na 100 000 žen. (144)



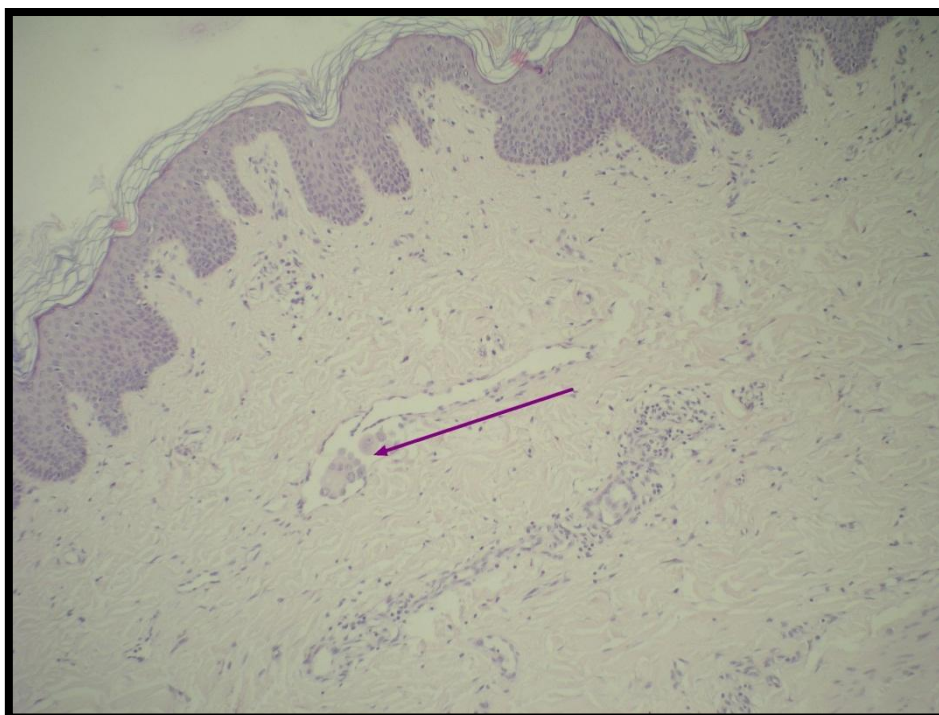
Obr. č. 27 Zápětlivý karcinom

Ze stejného zdroje je potvrzeno velmi špatné přežívání. Průměrné přežití je 2,9 roku ve srovnání s neinflamatorním karcinomem, které je 6,4 roku. (144,145). Pro sledování pozitivního podílu chirurgického léčení na výsledcích celkové terapie je však nedostatek přesných informací.

Diagnóza inflamatorního karcinomu by měla být potvrzena histologicky, s potvrzením postižení lymfatických cest kůže. Často je však diagnóza postavena pouze na klinickém nálezů na prsu, který je typický. Obr. č. 27,28,29



Obr č. 28 Zánětlivý karcinom



Obr. č. 29 Maligní buňky v lymfatických cestách

Cílem chirurgického léčení je lokální kontrola a zlepšení doby přežití. Selhání mastektomie jako primární léčby bylo popsáno již v roce 1924 Lee a Tannenbaumem. **(146)** Pokračování pouze v chirurgickém léčení zánětlivého karcinomu prsu bohužel potvrdilo její insuficienci a minimální vliv na dlouhodobou prognózu pacientek. Délka přežití po mastektomii se nezlepšila, ale ani lokální kontrola onemocnění nebyla uspokojivá. Počet lokálních recidiv dosahoval až 50%. Padesátá léta tak potvrdila neúspěch samostatné chirurgické léčby a radioterapie byla zařazena jako primární terapeutická modalita.

Od 70. let byla do terapie zařazena adjuvantní chemoterapie, která zlepšila volný interval i dobu přežití. Kombinací chemoterapie, chirurgie a radioterapie se zlepšila doba přežití, avšak počet recidiv se pohyboval stále od 25% do 39%. **(147,148,149)** Moderní chemoterapie v kombinaci s hormonální terapií dosahuje již kompletní odpovědi až v 30%. Počet lokálních recidiv však stále neodpovídá deklarované kompletní patologické odpovědi, což zpochybňuje přesnost v určení kompletní odpovědi. Lokální kontrola onemocnění po pěti letech u kompletní odpovědi na terapii dosahuje 89%, po částečné 68% a u žádné odpovědi pouze 33%. **(145,146)** Výsledky těchto nových studií prokázaly, že lokální kontrola onemocnění může být dosažena i bez chirurgického výkonu.

Nezpochybnitelný význam chirurgického výkonu v multimodální terapii zánětlivého karcinomu může být definitivně potvrzen jen prospektivní studií. Retrospektivní

studie však již také prokazují přínos chirurgického výkonu. Studie M. D. Anderson, která prezentuje nejlepší výsledky multimodální terapie, zahrnuje také chirurgický zákrok. Doba přežití a lokální kontrola onemocnění dosahovala 48% a 41% ve srovnání s 37% a 35%, kdy po chemoterapii následovala jen radioterapie. **(148,149)** Z výsledků dosavadních studií se v současnosti nabízí výběr terapeutického plánu: u kompletní odpovědi léčit radiací a tam, kde dochází k částečné odpovědi, zařadit mastektomii. Mastektomie má však i další výhody. Histologické vyšetření resekátu může dokumentovat přesný účinek chemoterapie a ovlivnit tak další podávání chemoterapie v následné systémové terapii. Procento žen léčených včetně chirurgického výkonu se v posledních dvou dekadách zvyšuje. Počet neoperovaných žen klesl z původních 67,4% na současných 21,8%. **(144)**. Studie MD. Anderson potvrzuje příznivý vliv chirurgické terapie primárního tumoru i v případě metastazujícího karcinomu. Doba přežití se zvýšila pětikrát a bezpříznakové období desetkrát. Nutno podotknout, že ve skupině s chirurgickou terapií byla odpověď na chemoterapii dvakrát vyšší, než v neoperované skupině, takže lze obtížně určit vliv samotného výkonu na prsu. U deseti pacientů ve vysoce selektované skupině byla provedena jedna i více metastázektomie. Fleming však ve skupině s částečnou a kompletní odpovědí pozoroval zvýšené pětileté přežití z 43% na 63% ve skupině s chirurgickým výkonem.

Lze říci, že existuje nyní trend, kdy je chirurgický výkon do léčby opět zakomponován, ačkoli se změnilo pořadí, ve kterém je výkon do léčebného schématu zařazen. Nyní je indikován až po chemoterapii, na rozdíl od původního primárního léčebného kroku. V čase, kdy se nádor prezentuje, však není indikován k chirurgickému výkonu. Diagnóza inflamatorního karcinomu je stanovena nejčastěji core cut biopsií a je potvrzena tumor markery. Histologie by měla potvrdit postižení lymfatických cév kůže. Není to ale nezbytné, stačí klinický nález.

Chirurgickou terapií je modifikovaná radikální mastektomie, s podmínkou dosažení zdravých okrajů u kompletně odstraněného nádoru. Konzervativní výkon je kontraindikován. U karcinomů, u kterých nedochází k odpovědím na terapii, je velmi nepříznivá doba přežití a také lokální kontrola onemocnění je neuspokojivá. Chirurgický výkon je indikován pouze v případech, kdy došlo ke kompletnímu vymizení kožních změn po chemoterapii. Přes odstranění nádoru se zdravými resekčními okraji a přes kombinaci chemoterapie, chirurgie a radioterapie lokální recidivy se stále objevují až v 20%. Kontraindikací k výkonu je supraklavikulární lymfadenopatie, fixované axilární uzliny, edém stejnostranné paže. V těchto případech je doporučena radioterapie. **(144)**

10.9. Konzervativní výkon a multicentrický karcinom

Multicentrický karcinom prsu zahrnuje výskyt dvou nebo více separátních karcinomů ve stejném prsu. Existuje řada kontroverzních názorů na přesnou charakteristiku termínů multifokalita a multicentricita pro nález vícenásobného nádoru. Multicentricitou rozumíme více než jedno původní ložisko nádoru a multifokalita je charakterizována jako více ložisek stejného nádoru. V praxi však jsou k určení multicentricity používány různé definice. Vzdálenost mezi ložisky odpovídající koeficientu nádoru, minimální vzdálenost 5 cm, ložiska oddělená normální tkání prsní žlázy a nejkonzervativnější názor jej definuje jako ložiska v různých kvadrantech prsu. Obr. č. 30, 31, 32



Obr. č. 30 Multicentrický karcinom-jeden kvadrant

Nutno však vzít v úvahu, že kvadrant je pojem diagnosticko-popisný, ne anatomický a neodpovídá anatomické stavbě prsní žlázy. Mezi kvadranty také nejsou žádné anatomické

bariérové struktury. Podíl multicentrického karcinomu je mezi 13-65% všech karcinomů v závislosti jak je multicentrický karcinom definován.

V TNM klasifikaci multicentrický nádor hodnotíme dle největšího rozměru a ne součtem jeho jednotlivých částí. V diagnostice multicentrického karcinomu prsu dochází velmi často k chybám, které vycházejí z uspokojení, že byl v zobrazovacích metodách nalezen podezřelý útvar a následně potvrzen karcinom. Po dalším ložisku již není dále pátráno. Veškeré přítomné suspektní nálezy na mamografii, sonografii a v klinickém vyšetření musí být pečlivě došetřeny. Každé podezřelé ložisko je nutné biopticky ověřit a multicentrický karcinom musí být potvrzen nebo vyloučen. Největší rozdíl v kvalitě mezi jednotlivými diagnostickými mamologickými centry je právě v pečlivosti sledování a došetření dodatečných nálezů.

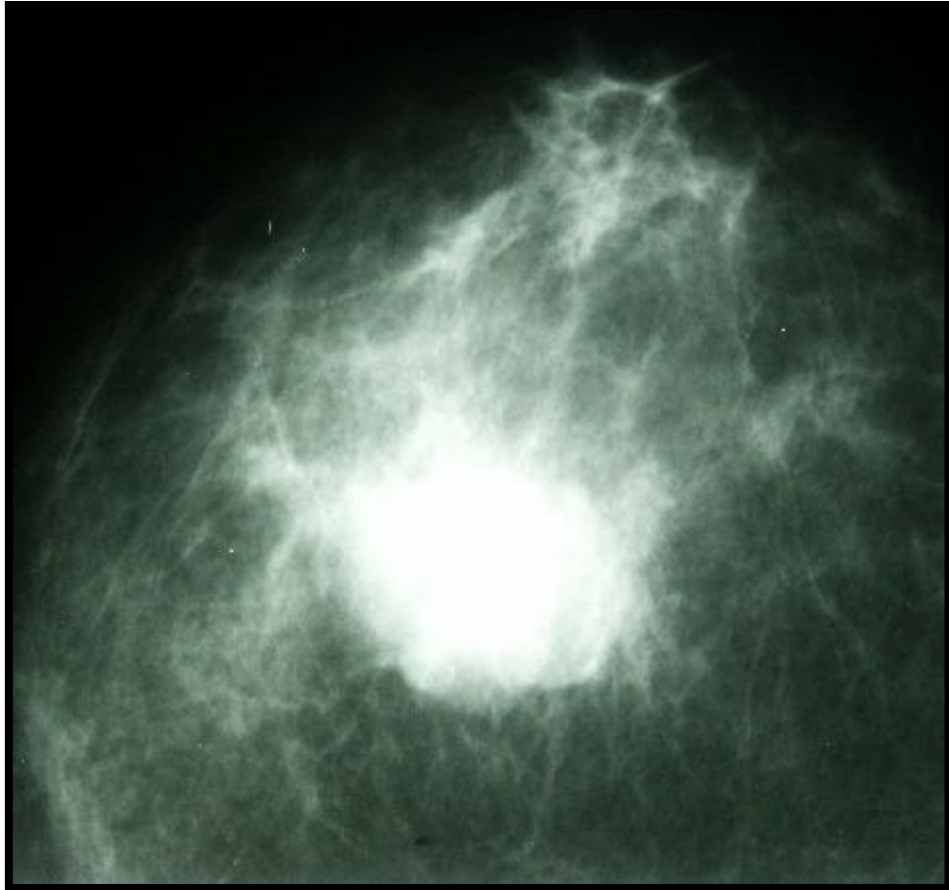
Pouze po dokonalém vyloučení separátních ložisek je možné indikovat konzervativní výkon. Konsensus konference v Miláně o konzervativních výkonech se také zabývala multicentrickým nádorem a doporučila zhodnotit pečlivě vzdálenost a velikost ložisek. Pokud jsou separátní ložiska v takové vzdálenosti, že mohou být všechna spolehlivě odstraněna s volnými okraji a s přijatelným kosmetickým efektem, je možné konzervativní výkon provést. Uvedené doporučení je stále platné. **(89,150,151)**

10.10. Konzervativní výkon a neoadjuvance

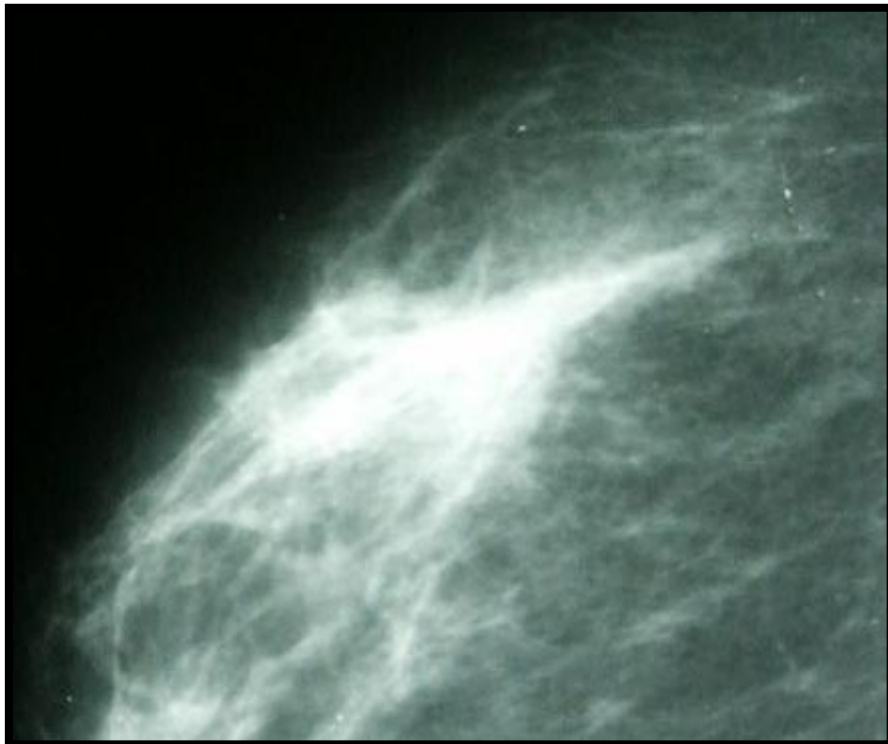
Dvě koncepční změny v organizaci léčby karcinomu prsu v posledních padesáti letech zásadně změnilly prognózu onemocnění. Zavedení mamografického screeningu, který zachytí časnější stadia onemocnění, znamenalo nevídaný posun k iniciálním stadiím onemocnění. Implementace adjuvantní chemoterapie do schématu léčby byla druhá zásadní změna, která způsobila dramatický obrat v dlouhodobých výsledcích terapie karcinomu prsu. Adjuvantní chemoterapie byla do terapie uvedena v roce 1970. **(152)**

Ve vyšších stadiích onemocnění, souběžně s adjuvantní chemoterapií, započaly experimentální studie i s podáváním chemoterapie před chirurgickým výkonem tzv. neoadjuvantní terapie. U pokročilého karcinomu prsu je v současnosti neoadjuvantní chemoterapie považována za standardní léčbu a stále častěji je indikována i u časnějších stadií onemocnění. **(45,153,154,155)** Sedmdesátá léta přinesla také zlepšení technických možností radioterapie, což se odrazilo v nástupu méně radikálních chirurgických výkonů. Radikální mastektomie byla nahrazována modifikovanou mastektomií a byly iniciovány studie s prszáchovnými neboli konzervativními výkony. Přestože studie B-18 i další studie

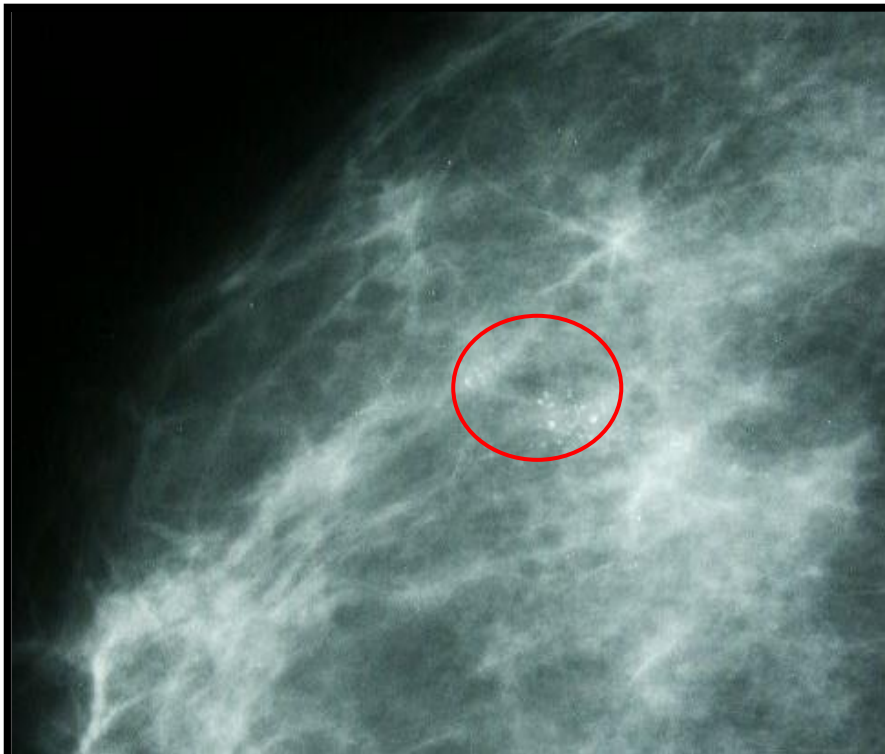
neprokázaly zlepšení doby přežití po neoadjuvantní chemoterapii ve srovnání s adjuvantní terapií, má neoadjuvantní chemoterapie své přednosti. Redukuje rozsah nezbytného chirurgického výkonu. Zmenšením nádoru se mění inoperabilní stavy v operabilní, je možné provádět konzervativní výkony u nemocných, u kterých byla primárně určena k mastektomie. **(156,157)** Předpokládá se, že neoadjuvantní chemoterapie působí nejen na původní tumor, ale i na metastázy a na mikrometastázy. **(158)** Neoadjuvantní chemoterapie umožňuje individualizovat terapii podle jednotlivých subtypů nádoru, postižení uzlin a chemosenzitivity léčeného karcinomu. Sledujeme bezprostřední odpověď nádoru na chemoterapii in vivo a je možné identifikovat rezistentní nádory na rozdíl od adjuvantní terapie, která je vlastně léčbou „na slepo“. Studie B-18 a další prokázaly vysokou účinnost neoadjuvantní chemoterapie. K pozitivní odpovědi na léčbu ve smyslu zmenšení nádoru dochází až v 50-80% a může dospět až k jeho event. kompletnímu vymizení. Ve studii B-18 byl proveden konzervativní výkon u 27 % pacientek, u kterých byla původně plánována mastektomie. **(156,157)** Studie EORTC registrovala 23% konzervativních výkonů u indikované mastektomie. **(158)** S moderními preparáty se stále zvyšuje podíl kompletní terapeutické odpovědi, zvláště se zavedením moderních režimů s biologickou léčbou. Paradoxně se však nezvyšuje podíl konzervativních výkonů po neoadjuvanci. Obr. č. 33,34,35,36



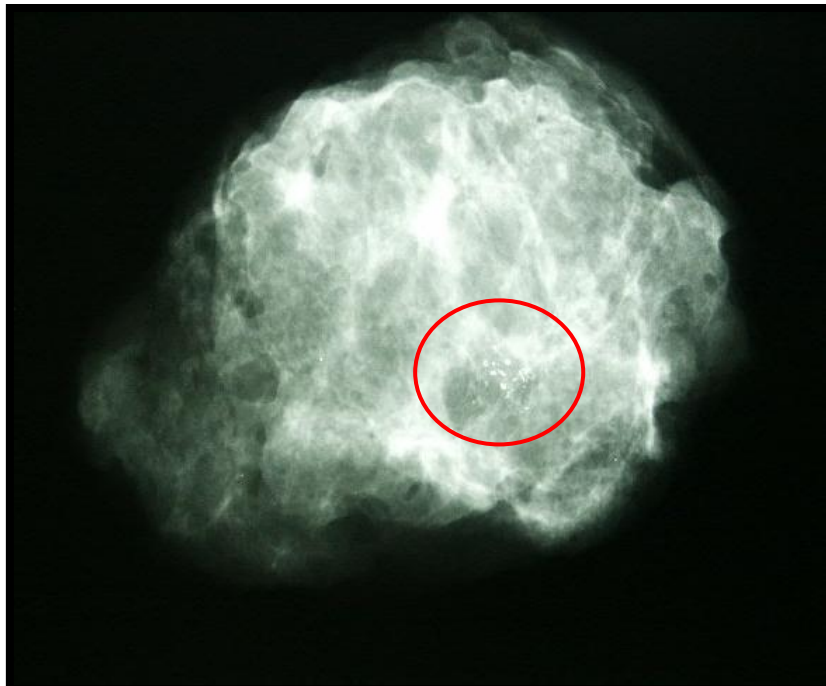
Obr. č. 33 Karcinom prsu před zahájením neoadjuvance



Obr. č. 34 Karcinom prsu v průběhu neoadjuvance



Obr. č. 35 Karcinom prsu po ukončení neoadjuvance



Obr. č. 36 Konzervativní výkon po neoadjuvanci-resekát

Kuerer uvádí až 24% kompletní patologické odpovědi na samotnou neoadjuvantní terapii. Moderní režimy, zahrnující Trastuzumab, dosahují kompletní patologickou odpověď až ve 40-60%, speciálně u HER2 pozitivních a triple negativních nádorů. Zvýšený počet kompletní patologické odpovědi byl prokázán ve více studiích. (NeoSphere, TRYPHAENA) Z míry odpovědi na neoadjuvanci lze také předpovídat budoucí vývoj onemocnění zejména u hormonálně negativních subtypů. Nejlepší prognózu mají pacientky, u kterých došlo ke kompletní patologické odpovědi. **(159)** Není zcela ukončena diskuze o významu reziduálního DCIS po neoadjuvantní chemoterapii. Nebylo však prokázáno, že reziduální DCIS v místě původního tumoru mění prognostickou cenu kompletní patologické odpovědi. Výskyt reziduálního DCIS je nízký a nachází se v místě původního tumoru pouze ve 2-3% pacientů léčených neoadjuvantní terapií. Není také dostatek dat, jak výskyt DCIS ovlivňuje výskyt lokálních recidiv. **(153)**

Neoadjuvantní terapie může mít ale také potenciální nevýhody, které dlouho vyvolávaly obavy mezi chirurgy při zavádění neoadjuvantní terapie do praxe: 1. Nádory mohou být na neoadjuvantní terapii rezistentní a dojde k oddálení chirurgického řešení, nebo dojde k promeškání vhodného okamžiku k výkonu. Růst nádoru během terapie byl však pozorován pouze v 5% a resistance na terapii je výjimečná. 2. Nepříznivý vliv na hojení. Nebylo prokázáno zhoršení hojení vlivem neoadjuvantní chemoterapie. 3. Bylo poukazováno na možnost změn histopatologického nálezu a zvláště metastáz v axilárních uzlinách s tím, že histopatologické vyšetření nádoru a uzlin po terapii ztratí prognostickou hodnotu. Uvedené obavy se také nepotvrdily. **(153)**

Indikací k neoadjuvantní chemoterapii byl původně inoperabilní karcinom, tzn. karcinom, který je technicky velmi svízelně chirurgicky odstranitelný. Cílem terapie bylo změnit jej na operabilní. Jednalo se o stadia III. S úspěchem chemoterapie se radikální mastektomie mění na modifikovanou mastektomii a dále modifikovaná mastektomie na konzervativní výkony. Indikace k neoadjuvantní terapii se tak posunuje i na časnější stadia. S rozšiřováním indikací se rozvíjí polemika, kdy je vlastně neoadjuvantní terapie indikována. Obecně lze současné indikace prezentovat tak, že indikací k neoadjuvantní terapii mohou být všechny nálezy, které budou vyžadovat z hlediska velikosti, charakteru nádoru a rozsahu postižení uzlin adjuvantní chemoterapii. Tento názor se však stále vyvíjí a je snahou dále individualizovat indikace i režimy neoadjuvantní chemoterapie ve vztahu k nádoru a fyzickému stavu pacientky.

Diagnóza a vyšetření onemocnění před nasazením terapie a před chirurgickým výkonem musí být podrobná, aby byly vyloučeny vzdálené metastázy, a aby bylo možné zhodnotit léčebnou odpověď, protože vzhledem k pokročilosti nádoru lze předpokládat zvýšené riziko výskytu vzdálených metastáz. Vlastní histologická diagnóza nádoru je provedena pomocí core cut. Vyšetření jsou prakticky stejná jako u časnějších stadií, avšak se zvláštním zaměřením na vyloučení či potvrzení metastatického procesu: klinické vyšetření, mamografie, sonografie, snímek plic, sonografické rent. CT a MRI vyšetření břicha, scintigrafické vyšetření skeletu. Přínos PET scanu je studován. Přínos MRI vyšetření ke stanovení rozsahu nádoru je také diskutován zvláště při hodnocení reziduálního onemocnění. MRI má vysokou citlivost, avšak je méně specifické. Z meta-analýzy MRI po neadjuvantní chemoterapii vyplývá, že lehce zvyšuje velikost nádoru, ale konečná velikost patologického nálezu a MRI se ještě liší, zvláště ve stanovení kompletní patologické odpovědi **(52)** Hodnocení výsledků vyžaduje velkou zkušenost. Je nezbytná koordinace všech jednotlivých vyšetřovacích postupů, zvláště mamografie a MRI. MRI je také přínosné v identifikaci dalších ložisek a event. zasažení stěny hrudníku. MRI se jeví jako velmi perspektivní metoda, která však musí být ještě zkoumána, zvláště ve snížení počtu falešně pozitivních nálezů a zvýšení přesnosti závěrů. **(154,160,161,162,163,164,165,166,167,168)**

Nádor, který bude léčen neadjuvantní terapií, by měl být označen, což je zásadní požadavek k budoucímu konzervativnímu chirurgickému výkonu. Původně Veronesi doporučoval, před započatím chemoterapie, tuží označit okraje tumoru. Chirurgický výkon se pak řídil značením. Podobným postupem je označení hranic tumoru na kůži barvou a následné provedení fotodokumentace. MD Anderson centrum Houston doporučuje aplikovat klipy před terapií, což je v současnosti nejpoužívanější postup. Klip je vodítkem pro chirurga i pro patologa, zvláště při kompletní patologické odpovědi. Spolehlivě nás informuje o místě původního tumoru. **(155)** Obr. č. 37

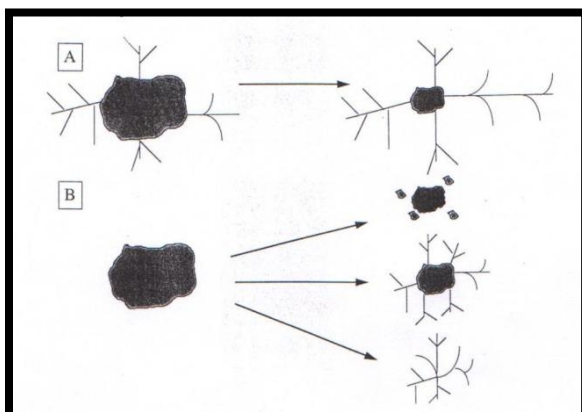


Obr. č. 37 Zavedený klip u neoadjuvanci

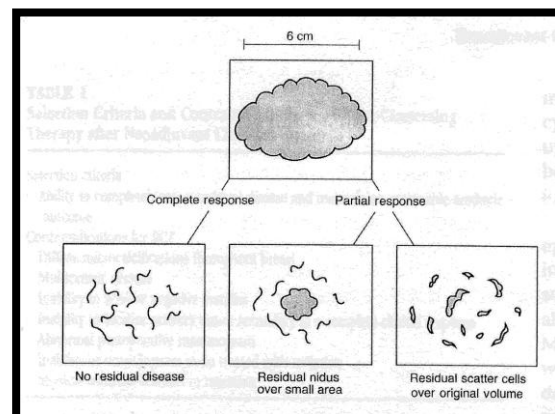
Předoperačnímu vyšetření nádoru musí být věnována výrazná pozornost s ohledem na volbu chirurgického výkonu, ale i s ohledem na limity jednotlivých vyšetření nádoru po terapii (klinické vyšetření, sonografie, mamografie). Vlastní pečlivý výběr pacientek umožní potom dosáhnout podobného výsledku u konzervativních výkonů v oblasti lokálních recidiv jako u časných karcinomů. (159,160,161,162,163,164,165,166). V MD Anderson stanovili kritéria, která jsou jejich kontraindikací ke konzervativnímu výkonu. Dodržením pravidel dosáhli srovnatelných výsledků jako u primárních chirurgických výkonů. Od konzervativního výkonu ustupují: pokud přetrvává kožní otok na prsu, je zachycena kůže prsu nebo hrudní stěna, přetrvává otok horní končetiny, tumor po terapii přesahuje 5 cm, na mamografii nacházíme difusní mikrokalifikace, pokud je tumor multicentrický a pokud existují kontraindikace radioterapie. Při dodržení uvedených zásad dosáhli pětiletého intervalu bez lokální recidivy v 95%. Podrobným vyhodnocením svých výsledků zjistili, že statisticky významné rizikové faktory jsou reziduální tumor větší než 2cm, lymfovaskulární invaze, klinický nález uzlin N2, N3 a multifokalita reziduálního tumoru. Dalším rozbořením stanovili prognostický index a sledovali vzájemné vazby jednotlivých rizikových faktorů. Každou položku hodnotili 1 bodem. Závěry potvrdily, že pacientky se skóre 0-1 bod mají nízké riziko,

se dvěma body střední a 3-4 body vysoké riziko výskytu lokálních recidiv. Pětileté období bez lokálních recidiv se pohybovalo od 94%, 83% až k 58% dle rizikových skupin. Uvedené zásady jsou i dnes pomocným vodítkem při rozhodování, zda je vhodný konzervativní výkon nebo mastektomie. Při rozhodování o volbě výkonu je však třeba také uvážit fakt, že se jedná o ženy s vysokým rizikem vzniku lokálních recidiv nejen po konzervativních výkonech, ale i po mastektomii a s vysokým rizikem generalizace onemocnění. Cílem chirurgického výkonu je kompletní odstranění nádoru s volnými okraji, což často není jednoduché zajist s ohledem na působení chemoterapie na vlastní nádor (svrašťení, ale také ložiskové působení). Výsledky německé retrospektivní studie 6 134 pacientek neprokázaly vyšší počet lokálních recidiv u multifokálních reziduálních tumorů po neoadjuvantní chemoterapii. **(163)** Pokud se nedaří dosáhnout volných okrajů i s ohledem na účinek neoadjuvantní chemoterapie na vlastní nádor, měla by být přece jen nižší pohotovost k reexcisím a spíše je indikována mastektomie. Limitovaná data existují o léčení onemocnění bez chirurgického výkonu po kompletní klinické remisi. **(155, 159, 161, 162, 163, 169)**

Pokud existuje klinické a radiologické residuum, je cílem odstranit ložisko s jasnými hranicemi volné tkáně. Při vlastním chirurgickém výkonu je doporučováno pouze odstranění reziduálního ložiska, které existuje v čase chirurgického výkonu a neodstraňovat původní objem tkáně prsu zasažený nádorem před započítím terapie. **(165)** Chirurgický výkon je výzvou pro chirurga, protože makroskopický i palpační průkaz hranic může být velmi obtížný. Vlivem terapie také dochází k různým typům změn vlastního nádoru. Nádor se obvykle koncentricky srašťí, s residuálním ložiskem v centru a na okraji je patrný efekt terapie jako fibróza. Vlivem chemoterapie také může docházet k nepravidelnému působení v původním objemu ložiska. Obr. č. 38, 39



Obr. č. 38 Působení neoadjuvance (170)

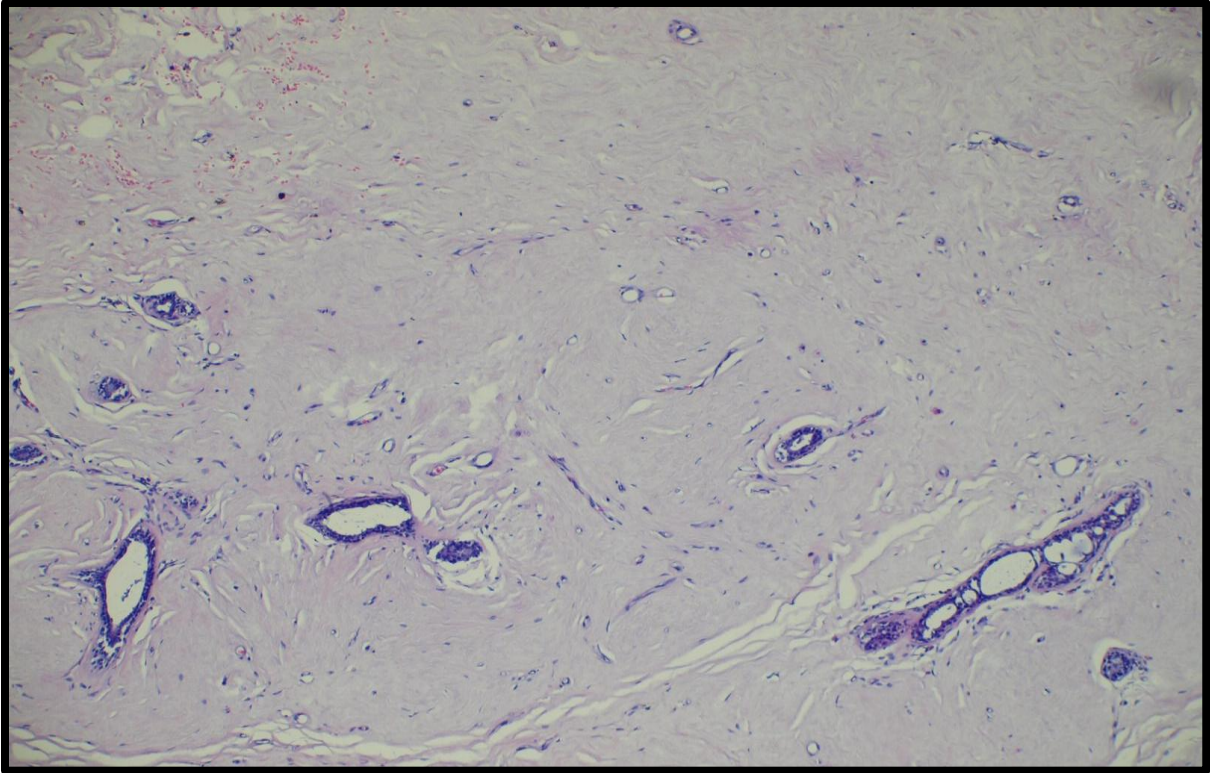


Obr. č. 39 Působení neoadjuvance (170)

Objevují se mikroskopické trsy a ostrůvky nádoru, které nejsou vzájemně spojeny. Ostrůvky maligních buněk se obvykle střídají s ložisky fibrózy, nekróz a granulomů. Takovéto působení se projevuje zvláště u velkých tumorů. Okraje původního nádoru se peroperačně velmi špatně identifikují, což klade vysoké nároky na zkušenosti chirurga. Výkon není určen pro začínající chirurgy.

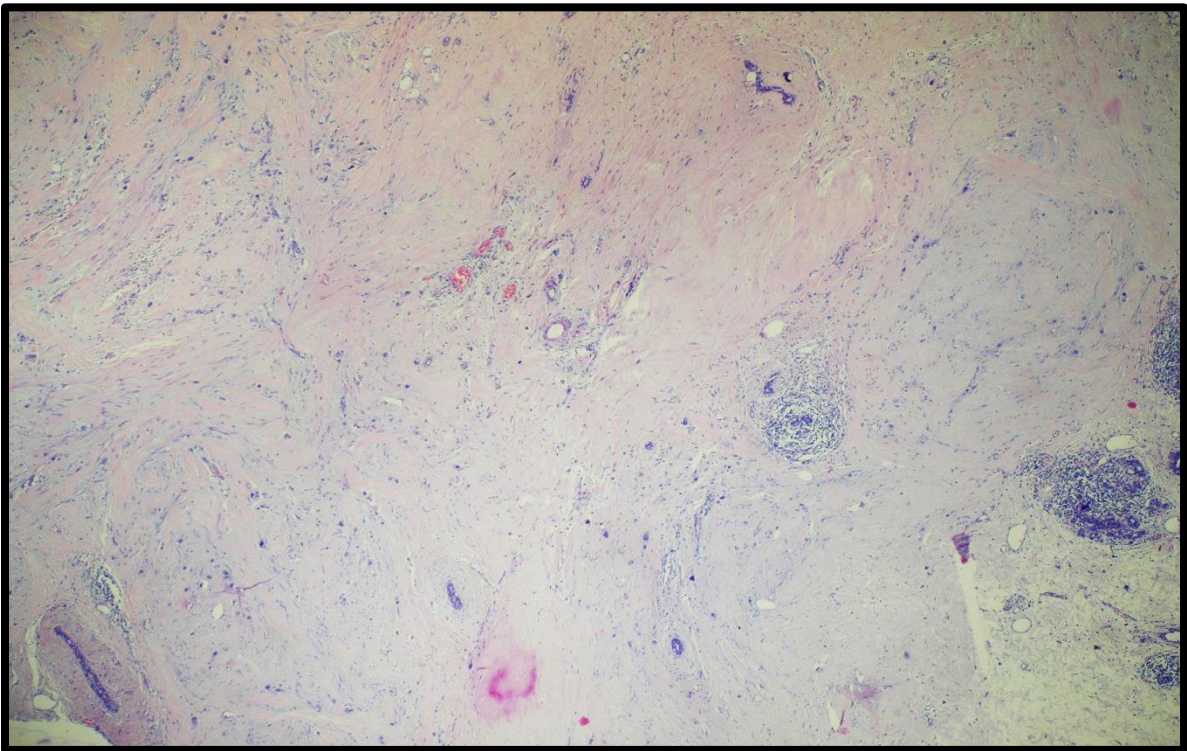
Rozhodnutí o volbě a rozsahu výkonu musí vycházet z kombinace informací vycházejících z původní dokumentace tumoru a následných změn v průběhu neoadjuvantní léčby. Zanedbání přísných chirurgických zásad pro chirurgickou excisi při zdánlivé klinické regresi je následováno množstvím lokálních recidiv. **(155)** Kompletní klinická regrese ještě není kompletní patologická regrese. Kompletní patologická regrese se vyskytuje jen u 30-50% kompletních klinických regresí. Naopak u residuálního tumoru při histopatologickém vyšetření může být kompletní patologická regrese. **(166)**

Rozsah resekce byl a je stále diskutované téma. Na konsens konferenci v Miláně v roce 2005 byl volný resekční okraj označen za zásadní podmínku a šíře lemu byla doporučována od 1 do 10 mm. Nebyl přesně stanoven rozsah lemu. Širší okraj byl považován za výhodnější, avšak šíře lemu přes 10 mm nebyla doporučována. Výsledky následných studií prokázaly, že při pečlivé operační technice počet pozitivních okrajů se zásadně neliší od primárních konzervativních výkonů, stejně jako detekce reziduálních buněk v reexcidované tkáni. **(164)** Studie 535 pacientek s triple negativními nádory také neprokázala, že vzdálenost resekční linie více než 2 mm zásadně ovlivňuje vznik lokálních recidiv. **(165)** Konsensus St. Galen 2013 potvrdil minimální přijatelnou hranici resekční linie bez dotyku s inkoustem značícím okraj. Pokud je nalezena kompletní patologická odpověď „tumor bed“, by měla být zvlášť podrobně vyšetřena. V těchto případech, v místě původního tumoru, nacházíme fibrózní jizvu, lymfocytární infiltraci, skupiny pěníných buněk a nedostatek vlastní žláznaté tkáně. Jen po velmi podrobném vyšetření může být potvrzena kompletní patologická odpověď. Při patologicko-histologickém vyšetření je nezbytné hodnotit stupeň regrese. Nejčastěji jsou používány klasifikace Chevallier 1-4 Mandart 1-5. Obr 40,41



Stupeň regrese - Chevallier 1, Mandard 1, Laskavým svolením Dr. Vážana, Velab Zlín

Obr. č. 40



Stupeň regrese – Chevallier 3, Mandard 2 S laskavým svolením Dr. Vážana Velab

Obr č. 41

Počet komplikací po chirurgických výkonech i přes zavedení moderní biologické léčby není výrazně odlišný od primárních výkonů, takže je lze hodnotit jako bezpečné. Zvýšený počet byl registrován pouze u bezprostředních rekonstrukcí a rekonstrukcí expandérem.

Přes výrazný úspěch současné neoadjuvantní chemoterapie přetrvává stále velká skupina žen, které i přes možnost provedení konzervativního výkonu vyžadují mastektomii. Postoj vychází z tradice, že za bezpečný výkon byla původně považována pouze mastektomie, který je radikální a tím bezpečný. Ženy po mastektomii jsou vhodné k rekonstrukci prsu. Neoadjuvantní chemoterapie není absolutní kontraindikací i k bezprostřední rekonstrukci.
(155,168)

11. Resekční okraje

Moderní vývoj v diagnostice a screeningu karcinomu prsu umožnil zachytit převážně časná stadia onemocnění. Konzervativní výkony spojené s radioterapií jsou tak v současnosti standardní terapií pro převážnou většinu karcinomů prsu. Prs zachovné výkony jsou však spojeny s rizikem lokálních recidiv. Vznik lokálních recidiv je možné ovlivnit větším rozsahem resekované tkáně, což však může způsobit neakceptovatelný kosmetický výsledek.

Byla vypracována řada postupů, aby resekce nádoru byla provedena v optimálním rozsahu, což znamená kompletní odstranění nádoru s minimálním odstraněním zdravé tkáně a s adekvátním kosmetickým výsledkem.



Obr. č. 42 Volný resekční okraj

Základním předpokladem kompletního odstranění nádoru je vedení resekční linie tak, aby byla bez nádorových buněk. Přestože konzervativní výkony na prsu jsou prováděny po desetiletí, přetrvává v praktickém procesu zajištění volných okrajů velká řada kontroverzí. **(171)**

Nádor by měl být resekován tak, aby byl zajištěn bezpečnostní lem. Povrch resekátu by měl vytvářet plochy, které by měly být pravidelné, bez nerovností (koule, válec), což následně umožňuje patologům snadnější a přesnější vyšetření resekčních okrajů. Výrazně je ztížené spolehlivé vyšetření okrajů resekátu, pokud je povrch resekátu nepravidelný. **(172)**

Manipulace s resekátem musí být šetrná, aby nedocházelo k deformaci povrchu. Po odstranění nádoru je nutné označit resekát tak, aby byla zajištěna přesná orientace okrajů na preparátu i pro patologa. Jednotlivé okraje jsou na operačním sále obvykle značeny stehy. Obr. č. 42 Před dalším zpracováním preparátu jsou okraje resekátu převážně označeny černým inkoustem a patolog při mikroskopickém vyšetření určuje, zda se okraj tumoru dotýká inkoustu či jaká je vzdálenost mezi linií označenou tuží a tumorem. Stehy jsou při krájení preparátu poměrně časně odstraněny, a proto může být svízelné následně určit přesnou lokalizaci pozitivního okraje. V tom případě je nutná reexcise celé kavity. **(173)**

Usnadnění trvalé orientace okrajů patologům umožňuje barvení resekátu více barvami. Povrch preparátu je rozdělen na plochy: superior, inferior, anterior, posterior, lateralis, medialis. Přes prokrájení resekátu k vyšetření můžeme trvale sledovat vztah nádoru k jednotlivým okrajům. **(173)** Další často používaný způsob resekce tumoru s přesným zajištěním resekčních okrajů je „shaving“ lůžka tumoru (kavity). Nádor je extirpován stejným způsobem jako bez shavingu tak, aby linie řezu byla vedena ve zdravé tkáni. Po odstranění nádoru následuje odděleně obloukovitá resekce jednotlivých stěn kavity, resekované části jsou označeny a vyšetřovány na přítomnost maligních buněk v resekátu. V případě positivity následuje reresekce pouze pozitivní stěny. **(162,174)** Následná reresekce je cílená. Otázku zda reresekovat celou kavitu či jen pozitivní části sledoval Gibson, který prokázal na 527 pacientkách, že po cílené reresekci byl stejný počet lokálních recidiv jako po reresekci kompletní kavity. **(173,174,175)** Cílená reresekce měla lepší kosmetický efekt.

Peroperační vyšetření resekátu na „zmrzlo“ bylo původně prováděno k určení diagnózy nebo potvrzení karcinomu. Převážná část karcinomů je v současnosti diagnostikována již předoperačně a ke stanovení diagnózy se vyšetření na „zmrzlo“ používá zřídka. Na mnoha pracovištích je však tato technika využívána k peroperačnímu vyšetření okrajů. Eventuální reresekce pozitivních okrajů je pak provedena jako součást již primárního výkonu a nečeká se až na definitivní vyšetření preparátu. **(171,176)** Přesnost vyšetření je poměrně vysoká s malým procentem falešně negativních a pozitivních pacientů. Klimberg udává 0-1,1% a 0,1-4,4% **(177)** Vyšetření na „zmrzlo“ však není vhodné u malých tumorů, kde může být ovlivněna přesnost vyšetření a způsobena ztráta dostatečného materiálu k definitivnímu vyšetření. Dolní hranice velikosti na mnoha pracovištích je 1,0 cm **(170)**. Aby výsledek byl validní, je třeba provést více řezů a vyšetření se tak stává finančně a časově náročné. **(172)**

Otisková cytologie okrajů je naopak vyšetření levné a rychlé. Celý postup zabere 2-3 minuty. Vyšetření musí provádět zkušený cytolog. Cox mezi jinými autory prezentoval vysokou přesnost vyšetření a doporučil jej do denní praxe. Přes svoji jednoduchost se však otisková cytologie jako peroperační vyšetření okrajů výrazněji nerozšířila. **(178,179)**

Zpřesnění peroperačního určení hranice nádoru a následně vedení řezu ve zdravé tkáni může usnadnit peroperační ultrasonografické vyšetření, popř. s doplněním i pooperačního značení tumoru vodícím drátem (World Congress Adelaide 2009).

Mamografie resekovaného nádoru, která je prakticky rutinně prováděna, nám dává jen orientační informaci o resekční linii. Avšak při zřetelně těsných okrajích, je možné provést

okamžitou reresekci a ušetřit tak pacientku následné operace. Mamografie s volnými okraji však nemůže garantovat histopatologicky volné resekcční okraje. **(2,41,42,43)**

Manipulace s nádorovou masou během výkonu a po výkonu stejně jako komprese resekatu při kontrolní mamografii může deformovat resekcční okraje. Je potřeba uvedené deformace pokud možno eliminovat nebo alespoň minimalizovat šetrnou operační technikou a s jemným zacházením s resekovanou tkání.

Vztah mezi pozitivními resekcčními okraji a vznikem lokálních recidiv byl předmětem množství studií. Pozitivní resekcční okraje jsou definovány jako výskyt maligních buněk přímo v resekovaném okraji preparátu. Dominantní množství studií zaměřených na resekcční okraje (30 studií z 34) prokazuje signifikantně vyšší podíl lokálních recidiv při pozitivních resekcčních okrajích. Nepříznivý vliv pozitivních okrajů na počet lokálních recidiv se projevuje zvláště při delší době sledování. Všeobecně tak nyní převládá shoda, že by mělo být vždy dosaženo volných resekcčních okrajů. **(89,171)**

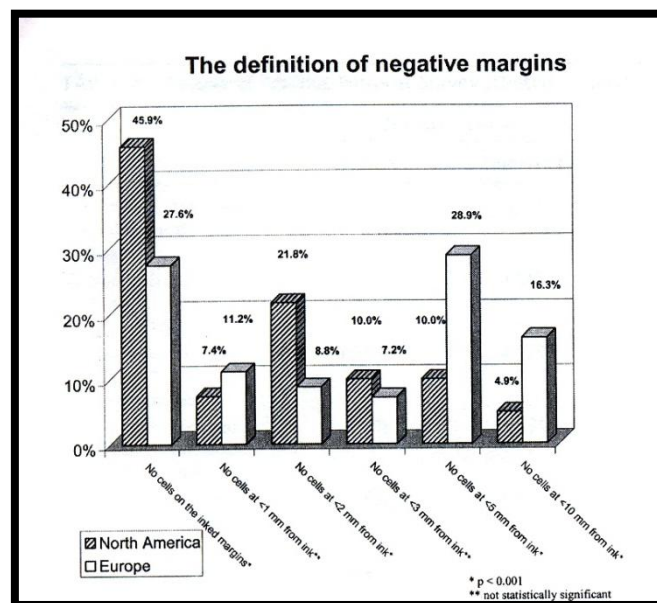
Na rozdíl od pozitivní resekcční linie, názor na minimální vzdálenost mezi linií řezu a tumorem se velmi různí. Výsledky studií již nejsou tak jednoznačné, aby přesně stanovily, jaká vzdálenost by měla být bezpečná. Pod termínem těsné a volné okraje jsou prezentovány různé vzdálenosti. Singletary v přehledu výsledků prezentovaných studií zaměřených na rozsah resekce prezentuje: vzdálenost 1 mm-recidivy v rozmezí 0-7% medián 3% a u vzdálenosti 2 mm 3%-10% medián 6%. **(171)** Závěry potvrzují nejistotu v určení bezpečného rozsahu volných okrajů a definici termínu „těsný“ okraj.

DCIS představuje v konzervativní chirurgii prsu speciální problém. Často jde velmi malé léze s postižením jednoho ductu, které se však mohou šířit větvemi až do vzdálených míst. Protože má tendenci být multifokální, je snaha zajistit při resekci širší okraje než u invazivního karcinomu. Silverstein prezentoval, že lokální recidivy, při vzdálenosti okraje od tumoru 1 mm dosahovaly 15% a při vzdálenosti 10 mm pouze 3% **(181)**. Meta-analýza 4,6 tisíc pacientek s DCIS považuje lem 2mm volné resekcční tkáně za dostatečný, což je také závěr Koncenzu odborníků z roku 2010. **(104)**

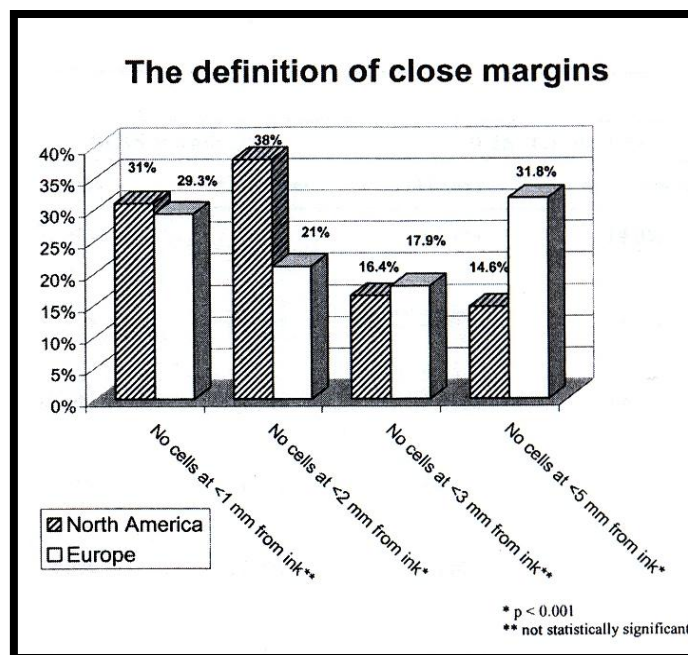
Rozporuplné názory na rozsah resekce a indikace k reresekci potvrzuje studie, která prezentuje výsledky dotazníkové akce mezi členy American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) a European Society for Therapeutic Radiation Oncology (ESTRO) zaměřené na definici volného, těsného okraje a dále za jakých okolností doporučují reresekci. Na dotazník odpovědělo 1137 respondentů: z USA 702 a 431 ze 45 států Evropy. Výsledky prokazují velké rozdíly v rámci USA a mezi státy Evropy - viz graf. 5,6. V USA převažuje vzdálenost 1 mm jako negativní i těsný okraj, na rozdíl od Evropy, kde je hranice

posunuta na 5 mm. Doporučení k reexcisi byla zaslána jen americkým respondentům a z výsledků vyplývá, že při vzdálenosti větší než 3 mm výrazně klesá počet reexcisí. Bylo by jistě zajímavé srovnání s evropskými názory i v oblasti reexcisí. (182)

Na konsensuálním setkání zaměřeném na konzervativní výkony v Miláně 2005 bylo potvrzeno doporučení NSABP, aby nebyl nádor v resekční linii. Potvrdili, že neexistuje definice bezpečné resekční vzdálenosti a shodli se, že větší („wide excision“) rozsah resekce snižuje riziko lokálních recidiv, ale bez jasného důkazu pro určitou hranici. Rozsáhlejší resekce zhoršuje kosmetický výsledek operace. Radiačními onkology je obvykle akceptována hranice 1-2mm. Účastníci konference nesouhlasili s dříve rozšířeným názorem, že rozsah extensivní intraduktální komponenty může ovlivnit rozhodování o volbě výkonu: konzervativní výkon x mastektomie. Stejně tak u centrálně uložených nádorů, pokud není přímo infiltrována bradavka, je možné provést konzervativní výkon se zachováním bradavky. Onkoplastické výkony jsou dle názoru panelistů vhodné k řešení nádorů této lokalizace. (89)



Graf č. 5 Taghian (182)



Graf č. 6 Taghian (182)

Diskuze na téma určení bezpečného resekcčního okraje dále pokračovala a v podstatě je stále předmětem všech významnějších kongresů a sympozií. Mezinárodní konsensus expertů z roku 2010 potvrzuje předchozí závěry s tím, že v případě pozitivních resekcčních okrajů se zvyšuje riziko lokálních recidiv a je to indikace k reoperaci. Negativní okraj definuje jako „tumor nedotýkající se okrajů“. **(104)** Následují významné meta-analýzy organizované N. Houssami z Austrálie a M. Morrow z MSKCC, rozebírající dosavadní studie zaměřené na resekcční okraje a na vznik lokálních recidiv. Meta-analýzy se staly v současnosti základem nynějších guideline. Meta-analýzy vycházejí z rozboru studií, které hodnotí 28 tisíc pacientek. Výsledky potvrdily, že pozitivní resekcční okraj dvakrát zvyšuje riziko vzniku lokální recidivy a současně nebylo prokázáno statisticky významné snižování rizika vzniku lokálních recidiv se širším resekcčním lemem. Tyto meta-analýzy se staly základem SSO-ASTRO guideline, které se zabývají konzervativními výkony u prvního a druhého stadia invazivního karcinomu prsu. Stejně závěry byly potvrzeny na St. Gallen konferenci, která se konala v roce 2015 ve Vídni.

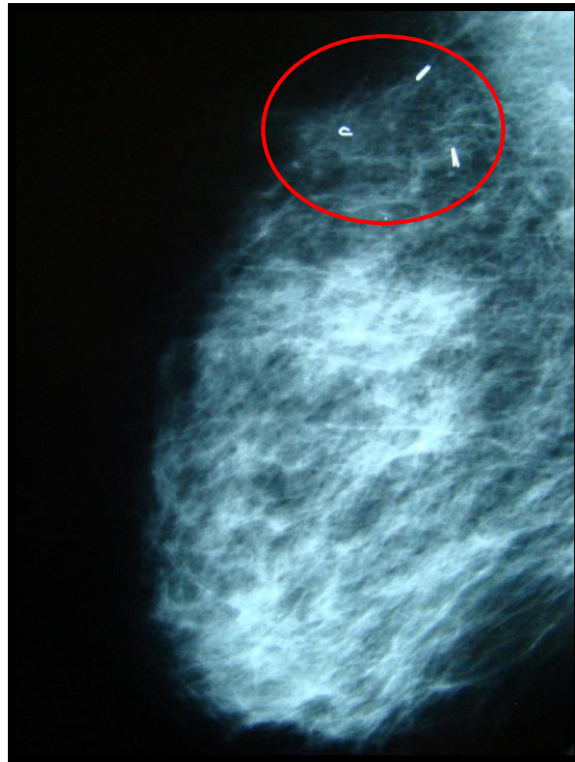
12. Lokální recidivy

Lokální recidivy po konzervativním výkonu jsou signifikantním selháním lokální chirurgické terapie karcinomu prsu. Kontroverzní je hodnocení vlivu lokálních metastáz v prsu po konzervativních výkonech na další vývoj onemocnění.

Přes rozdílné hodnocení vlivu lokálních recidiv na průběh onemocnění existuje obecná shoda, že by mělo být vyvinuto maximální úsilí, aby byl jejich počet redukován na minimum. Konsenzuální setkání v Miláně v roce 2005 se mimo jiné zabývalo také problematikou lokálních recidiv a jejich prevencí. Na základě výsledků studií byla stanovena maximální hranice výskytu lokálních recidiv a ta by neměla být překročena. Počet lokálních recidiv v desetiletém sledování by se měl pohybovat od 5 do 10% , tzn. pod 1% ročně. **(89)**. Dle konsenzu odborníků, zabývající se konzervativními výkony u karcinomu prsu z roku 2010 by cílem lokoregionální terapie měla být prevence lokálních recidiv a počet lokálních recidiv by měl indikátorem dobré kvality léčby. Výskyt lokálních recidiv by měl být menší než než 1% ročně. **(104)**

Bez ohledu na to, zda lokální recidiva v prsu ovlivňuje další průběh onemocnění nebo ne, představuje pro pacientky velké psychické trauma a mnohé z nich ztrácí naději a víru v konečné vyléčení. **(183)** Nepochybně neblahý vliv na psychiku postižených pacientek a s tím související dramatické zhoršení kvality života má i samotné chirurgické řešení recidiv. Jen výjimečně je prováděn další konzervativní výkon. Nejčastějším řešením je mastektomie, od které byly pacientky ušetřeny při primární operaci. **(184)**

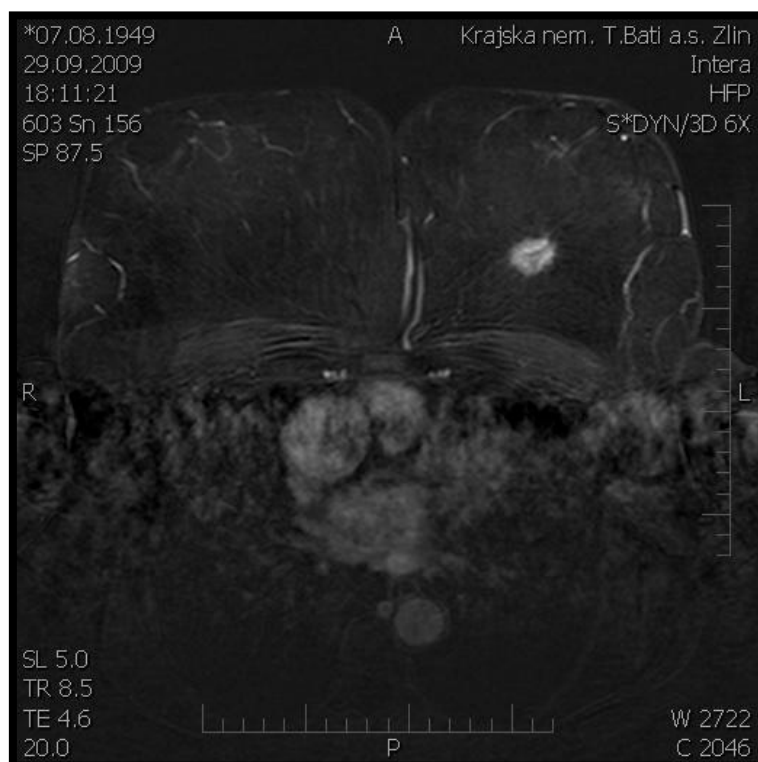
Na původ lokálních recidiv a jejich vliv na další vývoj onemocnění existují různé názory. Lokální recidivy v prsu jsou hodnoceny jako heterogenní skupina: Lokální recidiva je výsledkem reziduální choroby a růstem maligních buněk po primární operaci. Tato lokální recidiva je hodnocena jako pravá lokální recidiva. Pravá recidiva je spojována s velmi špatnou prognózou, je považována za předzvěst vzdálených metastáz, diseminace nemoci a je projevem zvýšené agresivity tumoru. Vlastní recidiva má již minimální vliv na další průběh onemocnění. **(185, 186)** Pravé recidivy jsou lokalizovány v místě nebo v blízkosti původního ložiska (do 3cm od původního místa nádoru), jsou stejného histologického typu a objevují se v kratším intervalu od původní operace. Takto charakterizoval lokální recidivy jako první Veronesi. **(187,188)**



Obr. č. 43 Mamografie po roce od výkonu



Obr. č. 44 Mamografie půl roku později - lokální recidiva



Obr. č. 45 Lokální recidiva na MRI MUDr. Latová KNTB

Lokální recidiva je také hodnocena jako nový primární nádor s prognózou srovnatelnou s původním nádorem stejného stadia, jehož vznik je geneticky predisponovaný. Tato lokální recidiva je považována za nepravou recidivu, jako nový nádor a je hodnocena jako izolovaná událost, kterou lze úspěšně lokoregionálně léčit. Událost nemá mít významný vliv na budoucnost pacientky. **(186)** Obě skupiny se liší nejen prognózou, ale i lokalizací v prsu. Nepravá recidiva je vzdálená primární lokalizaci.

Kontroverzní názor existuje na vliv lokálních recidiv na další průběh onemocnění a zda jsou lokální recidivy zdrojem další diseminace maligních buněk. **(34,35,36,186)** Původní randomizované studie neprokázaly nepříznivý vliv recidiv na další vývoj, což může být vysvětleno účinkem systémové terapie anebo studie neměly dostatečnou výpovědní sílu při nízkém počtu recidiv a krátké době sledování, aby prokázaly jejich nepříznivý vliv. **(189)** Názor, že lokální recidivy nepříznivě ovlivňují průběh onemocnění, vycházejí až z dlouhodobého hodnocení chování karcinomu prsu. Tyto závěry nebylo možné spolehlivě vysvětlit ani Halstedovou ani Fischerovou teorií. Vznikla nová „spektrální“ teorie, která polemizuje s původními teoriemi. Spektrální teorie považuje karcinom prsu za heterogenní onemocnění, které je v určité fázi onemocnění lokální, se sklonem k šíření z původního

ložiska. Metastázy považuje za výsledek růstu a progresu onemocnění. Lymfatické metastázy považuje nejen za indikátor biologické charakteristiky nádoru, ale také jako perzistující nemoc a zdroj metastáz. **(34,35,36)** Nový pohled na vývoj karcinomu vycházející ze spektrální teorie, podporují i výsledky screeningu a vlivu moderní multimodální terapie na průběh onemocnění. Po zavedení screeningu byla úmrtnost snížena o 30 %. Dlouhodobé výsledky po konzervativních výkonech a radioterapii jsou stejné jako en-block resekce. Subklinická stádia onemocnění jsou úspěšně léčena chemoterapií.

Institut Gustave Roussy hodnotil kinetiku karcinomu prsu u čtyř tisíc pacientek léčených v období 20 roků. Na souboru sledoval průběh onemocnění, lokální recidivy i vztah lokálních recidiv na vznik vzdálených metastáz. Časová distribuce vzniku vzdálených metastáz u lokálních recidiv má dva vrcholy na rozdíl od pacientek bez lokálních recidiv, kde jejich vznik je poměrně rovnoměrný. K podobným závěrům dospěl i Vicini při hodnocení jednoho tisíce pacientek. Registroval dva vrcholy vzniku vzdálených metastáz, a to ve 2,5 a 6,5 půl roku, na rozdíl od pacientek bez lokálních recidiv, které neměly význačná maxima. **(186)** Overgaard a Ragaz prokázali, že pooperační radioterapie snižuje nejen výskyt pooperačních lokálních recidiv, ale má následně i vliv na vznik vzdálených metastáz, což lze vysvětlit negativním vlivem lokálních recidiv na prognózu. **(190,192)** Ze závěrů vyplývá, že vznik lokálních recidiv v prsu nelze podceňovat a veškeré úsilí by mělo být zaměřeno na jejich prevenci.

Je prokázáno, že vznik lokálních recidiv významně ovlivňuje chirurgická technika a zvláště zajištění volných resekčních okrajů. **(164,175,192,193,194,195,196,197)** Odstraněním většího objemu tkáně a dosažením širšího lemu se zvyšuje bezpečnost výkonu, snižuje se počet lokálních recidiv, avšak zhoršuje se výsledný kosmetický efekt. **(70,171)**. Bezpečnost resekce ovlivňuje mimo jiné i velikost resekovaného tumoru. U větších tumorů se může na vzniku lokálních recidiv, mimo biologický charakter vlastního nádoru, podílet jeho objem a technické obtíže, které se vyskytnou při jeho odstranění. Snaha o zachování dobrého kosmetického efektu může vést ke snížení rozsahu resekce, a tím radikality výkonu. Odlišný počet lokálních recidiv byl také pozorován po dvaceti letech sledování u klíčových studií zaměřených na konzervativní výkony B-06 a Milánské studie. Soubory pacientek se lišily mimo jiné i velikostí primárního tumoru. Milánská studie registrovala po dvaceti letech 8,8% lokálních recidiv, při resekováních tumorech do 2 cm, na rozdíl od studie B-06, kdy počet lokálních recidiv dosáhl 14,3% s maximálním průměrem tumorů 4 cm. **(81,88)** Diskutována je také otázka vlivu přítomnosti extenzivní intraduktální komponenty na vznik lokálních recidiv. Ve II. milánské studii byl prokázán signifikantní vliv EIC na vznik lokálních recidiv na rozdíl

od studie B-06, kde nebyl prokázán. **(70,81,88)** Dalším velmi často prezentovaným rizikovým faktorem je angioinvasze. Nepříznivý vliv na vznik byl prokázán v Milánské i B 06 studii. Lobulární karcinom byl považován za rizikový faktor, avšak jeho vliv na vznik lokálních recidiv nebyl prokázán. Grading nádoru, pozitivita uzlin, stejně jako mladý věk, jsou považovány za výrazně rizikové faktory. Jednotlivé molekulární subtypy karcinomu prsu mají různou prognózu onemocnění a také různou pohotovost tvořit metastázy. **(32,81,88,198,199)**

V časně diagnostice lokálních recidiv v prsu po konzervativních výkonech mají klíčové postavení pooperační mamografie a klinické sledování. Lokální recidivy po konzervativních výkonech se objevují v ipsilaterálním i kontralaterálním prsu. Objevují se však také i po mastektomii. Obě metody sledování lokálního nálezu po chirurgickém výkonu jsou nezastupitelné, protože ve vysokém procentu jsou lokální recidivy diagnostikovány pouze mamografií nebo pouze při klinickém vyšetření, což potvrzují závěry mnohých studií. Chen uvádí, že lokální recidivy byly diagnostikovány pouze mamografií ve 42-47% a v 33-38% jen při klinickém vyšetření. Současně oběma metodami byla stanovena diagnóza lokální recidivy pouze ve 14-25%. **(200)** Zajímavé jsou výsledky sledování vztahu stanovení diagnózy primárního tumoru a jeho recidivy. Nebyla potvrzena přímá jednoznačná vazba, avšak přesto lze pozorovat jistou závislost mezi metodou stanovení diagnózy primárního tumoru a jeho následné lokální recidivy. Pokud je diagnóza primárního tumoru stanovena mamograficky, převažuje diagnostika recidivy opět převážně mamografií a stejně tak u klinicky diagnostikovaných primárních tumorů a jejich recidiv. **(200,201,202)** Význam sonografie v diagnostice primárních tumorů se zvyšuje a tento trend se jistě projeví i v diagnostice lokálních recidiv. **(45)** Obr. č. 43,44,45

Metodou volby k řešení lokálních recidiv po konzervativních výkonech je mastektomie. Pro indikaci mastektomie existují tři zásadní důvody. Počet dalších lokálních recidiv v prsu dosahuje až přes 30%. Následný konzervativní výkon je již mnohdy nemožný pro nepřijatelný kosmetický výsledek, který by po reresekci nastal. V neposlední řadě existuje výrazné riziko dalšího poškození měkkých tkání prsu opakovanou radiací, i když v této oblasti existují moderní přístroje, které jsou velmi šetrné. Přes uvedená rizika jsou v literatuře prezentované další konzervativní výkony po lokální recidivě v prsu. **(203,204)** Milánský onkologický ústav prezentoval největší počet pacientů ošetřených dalším konzervativním výkonem. Medián sledování byl 73 měsíců po druhé operaci. Pětileté přežití po druhé operaci bylo u 134 pacientek 70% po mastektomií ve srovnání s 85% po konzervativním výkonu. Sekundární lokální recidiva byla v 19% po konzervativním výkonu a pouze v 4% po mastektomii. Pacientky však nebyly randomizované.

13. Rereseckce

Cílem konzervativního výkonu u karcinomu prsu je kompletní odstranění nádoru. **(89)** Reziduální mikroskopická ložiska nádoru v lůžku po resekci zvyšují riziko lokálních recidiv. Proto v případě pozitivních nálezů v okrajích je doporučena reexcise. Reexcise znamená další chirurgický výkon, což může snížit důvěru pacientek ve vybraný konzervativní postup a zvýšit nejistotu z možnosti vyléčení. Následné operační výkony prodlužují hospitalizaci, zvyšují riziko infekce rány a oddalují následnou adjuvantní terapii. Každá následná reoperace zhoršuje výsledný kosmetický efekt. Při nemožnosti dosáhnout volných resekčních okrajů může opakovaná rereseckce vyústit až v mastektomii. Přes intenzivní snahu o zajištění volných okrajů pečlivou předoperační a peroperační diagnostikou, dosahuje v literatuře prezentovaný počet rereseckcí 30% až 60%. **(205)**

Bezprostřední důvody k rereseckci jsou buď přímý kontakt nádoru s resekční linií anebo těsný okraj tzn. nedostatečná vzdálenost mezi okrajem nádoru a resekční linií. Celosvětový konsensus v Miláně zabývající se konzervativní chirurgií prsu doporučuje: pokud jsou maligní buňky v resekční linii, je nezbytné dosažení volných okrajů rereseckcí nebo mastektomií a potvrzuje tak původní doporučení, které bylo stanoveno ve studii B-06. Tento závěr je také součástí závěrů z konsenzu z roku 2010, následných meta-analýz N. Houssami a současných guideline. **(89,104,194,195,196,197)** Druhým, daleko více kontroverzním důvodem rereseckce jsou definice tzv. „těsných okrajů“. U termínu těsné okraje je velká institucionální různost, a proto zde existuje značný rozptyl v indikacích k rereseckci. **(182)** Tento stav by současné guideline měly omezit a zamezit tak zbytečným reoperacím eventuelně mastektomiím.

Rozdílná je také technika vlastní rereseckce. Je možné resekovat celou stěnu kavity po odstranění původního nádoru anebo cíleně jen strany, které odpovídaly částem, které označil patolog jako pozitivní. Značení více barvami usnadňuje orientaci v případě nutnosti rereseckovat. Značení více barvami je výhodnější než barvení pouze jednou barvou, protože přesně a trvale určí patologické místo na resekátu. **(174)** Podobně výhodný je shaving kavity, protože z výsledků je zřejmé, ve které části kavity byly maligní buňky, a který resekční okraj je nedostatečný. Nevýhodou shavingu je ve výsledku rozsáhlá resekce **(172)** Pokud nejsme schopni přesně identifikovat místo pozitivního nebo těsného okraje, je nutné provést rereseckci celé kavity nebo mastektomii.

14. Klinická část

14.1. Cíl studie

Cílem prospektivní nerandomizované studie bylo:

1. Stanovit procento reoperací při resekční linii vedené:
 - a/ maligní buňky nebyly v kontaktu s okrajem resekátu (barvy okraje) - pozitivní okraj
 - b/ vzdálenost resekční linie od okraje nádoru byla do 2 mm
 - c/ vzdálenost resekční linie od okraje nádoru byla do 5 mm
2. Zjistit přítomnost reziduálních maligních buněk v reexcidované tkáni.
3. Stanovit rizikové faktory vedoucí reexcizi, aby byl dosažen resekční okraj bez nádorových buněk.
4. Sledovat počet reoperací při různém způsobu barvení okrajů (jedna barva x více barev).
5. Dlouhodobým cílem je sledování výskytu lokálních recidiv.

14.2. Metoda:

14.2.1. Charakteristika chirurgického výkonu.

Předmětem sledování byly konzervativní výkony provedené v nemocnici Atlas od 1. ledna 2004 do 31. prosince 2008. Studie byla schválena etickou komisí nemocnice Atlas.

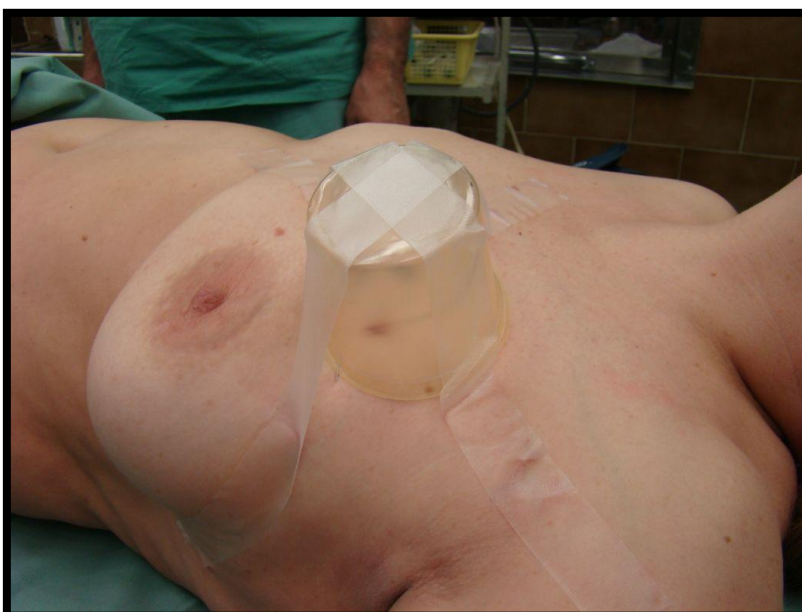
Předoperační diagnostika nádorů a příprava k operaci byla zaměřena na dosažení přesné histologické diagnózy tak, aby byl minimalizován počet diagnostických biopsií. Všechny prokázané karcinomy prsu byly představeny v mamární komisi, která se vyjádřila ke způsobu léčby. Se závěry mamární komise byly pacientky seznámeny a byl jim velmi podrobně vysvětlen způsob a rozsah navržené chirurgické léčby. Konzervativní výkony byly prováděny na chirurgickém oddělení nemocnice Atlas u karcinomů prsu velikosti T1-T2, což je v souladu s mezinárodními standardy. Před chirurgickým výkonem všechny pacientky podepsaly informovaný souhlas.

Konzervativní výkony pro karcinom prsu zahrnují výkony na prsu a v axile. Dle charakteru a rozsahu výkonu na prsu jsou definovány jako diagnostická biopsie, lumpektomie a kvadrantektomie. U diagnostické biopsie byla odstraněna patologická tkáň diagnostikovaná zobrazovacími metodami s tím, že rozsah bezpečnostního lemu byl posouzen individuálně s odhadem rizika malignity. Při lumpektomii byl odstraněn nádor s lemem 1,0- 1,5 cm makroskopicky volné tkáně. Lumpektomie byla provedena u tumorů převážně menší velikosti (T1) a u objemnějších prsů tam, kde byl vzhledem k velikosti nádoru a prsu, útvar lemován dostatečným množstvím zdravé tkáně a byl lokalizován v dostatečné vzdálenosti od kůže a od pektorální fascie. Kvadrantektomie byla rozsáhlejší resekce tkáně prsu se stejným lemem makroskopicky volné tkáně prsu jako u lumpektomie. U kvadrantektomie, vzhledem k velikosti a lokalizaci tumoru, byl u povrchních nádorů odstraněn lem tkáně až k přilehlé kůži nad nádorem. U nádorů uložených při basi prsu byla odstraněna pektorální fascie pod nádorem. Součástí všech konzervativních výkonů na prsu byl výkon v axile, kde byla provedena buď biopsie sentinelové uzliny, nebo disekce axily, pokud bylo z předoperačního vyšetření nepochybné, že se jednalo o metastázy v axilárních uzlinách. V případě nálezu pozitivních sentinelových uzlin následovala vždy disekce axily. Značení sentinelových uzlin bylo prováděno pomocí radiokolloidu 100 MBq ^{99m}Tc Nanocolu firmy Nycomed Amersham Sorin a 2 ml Patentblue.

Technika extirpace nádoru se lišila podle toho, zda byl nádor palpačně hmatný nebo nehmatný a jakou technikou byl předoperačně zobrazitelný. U hmatných nádorů byl kožní řez na prsu veden přímo nad nádorem, aby vzdálenost kožního řezu k nádoru byla co nejkratší. Pomocí palpce byla určena šíře bezpečnostního lemu. Pokud byl nehmatný nádor patrný při sonografickém vyšetření, bylo možné označit bod na kůži, kde byla vzdálenost k nádoru nejkratší - Obr. č. 46. U značení nádoru v prsu na RDO oddělení byl vždy přítomen operující chirurg, aby s vyšetřujícím diagnostikem detailně určil polohu nádoru v prsu. Pokud byl nádor patrný pouze na mamografii, tak byl pod stereotaktickou kontrolou zaveden k nádoru vodící drát. Při vyšetření byl opět přítomen operující chirurg, který si kontroloval hloubku zavedeného drátku, aby extirpace byla bezpečná s odstraněním pouze nezbytného množství tkáně prsu. Volná část drátku na prsu byla následně kryta kelímkem tak, aby při přesunu pacientky z RDO oddělení na operační sál nedošlo k jeho posunu - Obr. č. 47

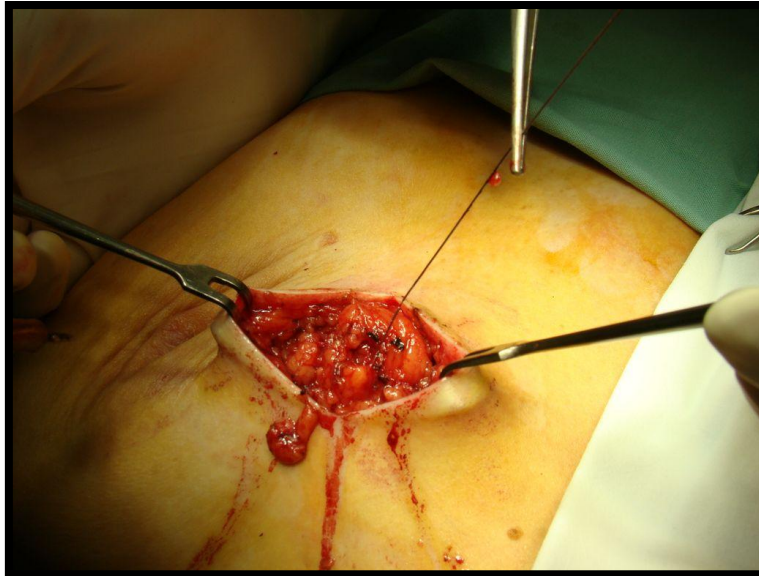


Obr. č. 46 Značení nádoru na kůži

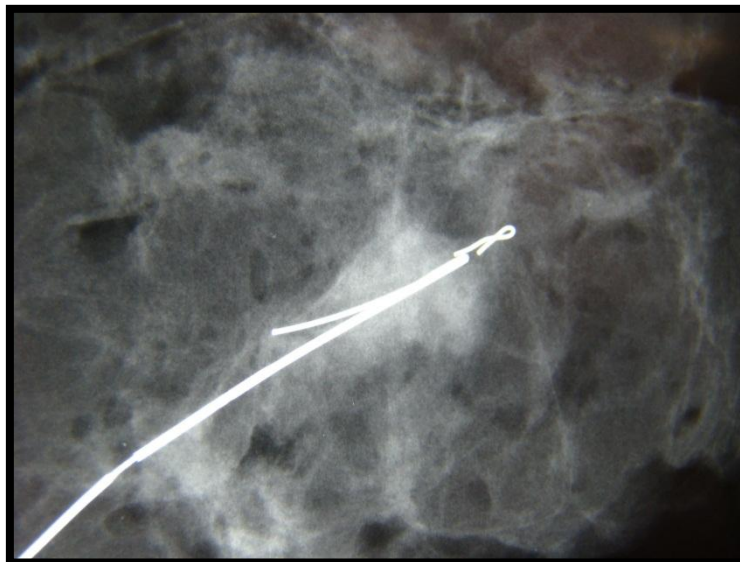


Obr. č. 47 Ochrana zavedeného drátku

Velikost a poloha nádoru určovaly délku a směr kožního řezu. Vlastní extirpace byla prováděna pomocí elektrokauteru tak, aby povrch resekátu vytvářel plochy bez výraznějších nerovností, které znesnadňují vyšetření resekčních okrajů. Snahou bylo odstranit nádor s makroskopicky volným resekčním okrajem 1,0-1,5 cm. U nádorů se stereotakticky zavedeným drátkem jsme sledovali drátek až k místu, kde se rozšiřuje. Zde jsme provedli vlastní resekci tkáně prsu tak, aby byl kompletně odstraněn tumor s bezpečnostním lemem i s drátkem - Obr. č 48, 49

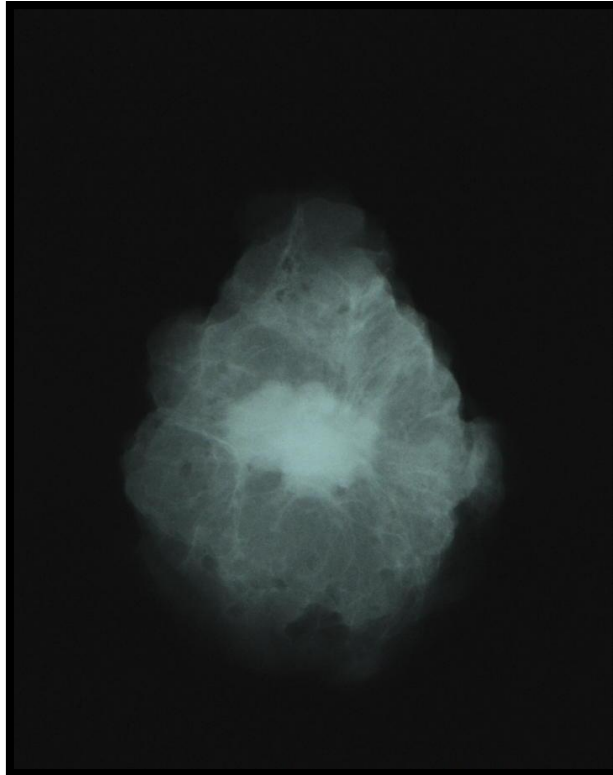


Obr. č. 48 Odstranění nádoru se zavedeným vodičem



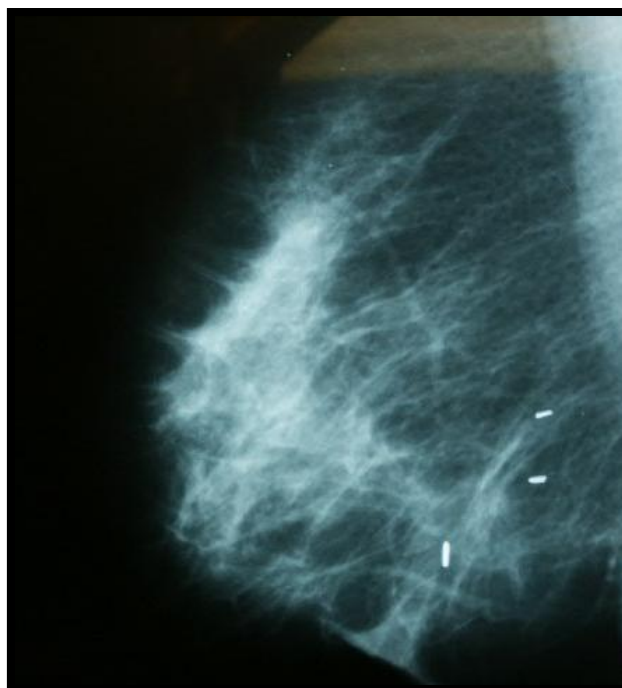
Obr. č. 49 Karcinom se zavedeným vodičem a klipem

Stěny dutiny po odstranění tumoru byly palpačně vyšetřeny, aby nebyla ponechána klinicky jasná rezidua nádoru. Resekát byl označen stehy dle schématu tak, aby byla nezpochybnitelná orientace nádoru. Resekát byl odeslán na mamografické vyšetření, aby bylo potvrzeno odstranění nádoru, zjištěna orientačně poloha nádoru v resekátu a vztah k okrajům - Obr. č. 49



Obr. č. 50 Mamografie resektátu

Do stěny kavity byly aplikovány 3 klipy firmy Ethicon k další přesné lokalizaci původní polohy nádoru. Rekonstrukce resekované tkáně prsní žlázy byla provedena adaptačními stehy. Sutura kůže byla provedena intradermálním stehem. Do dutiny po exstirpaci byl obvykle zaveden drén. Obr. č. 49,50



Obr. č. 49 Klipy po resekci nádoru



Obr. č. 50 Klipy po resekci nádoru

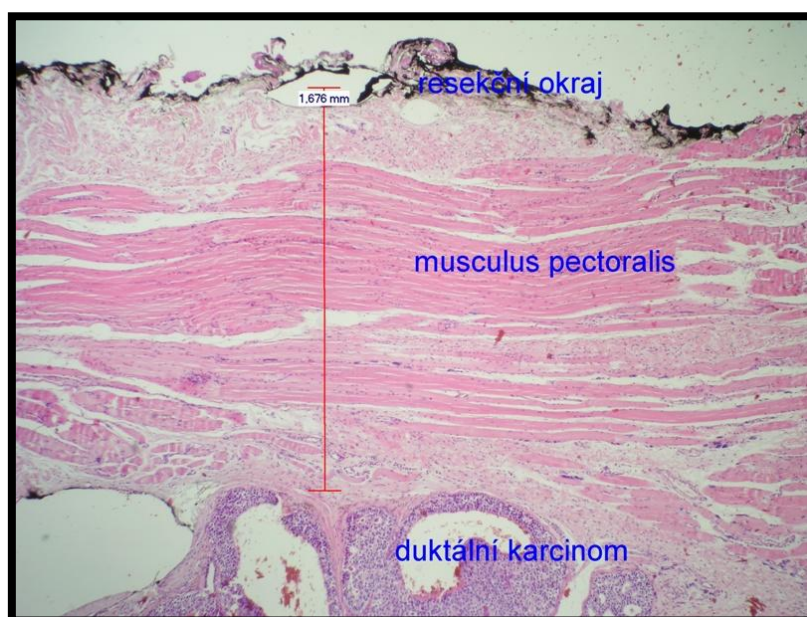
Pokud byla indikována reresekce, pokračovali jsme původní ranou do dutiny po odstranění nádoru. Reexcidován byl lem tkáně stěny kavity, která byla označena jako pozitivní-nedostatečné volný okraj. Cílem reresekce bylo odstranění části stěny, aby plátek tkáně dosahoval šíře 0,5-1,0 cm. Vnější strana reresekční linie byla značena stehem. Do stěny byl aplikován klip - Obr. č. 49,50

U všech invazivních a u převážné většiny in situ karcinomů byla nasazena zajišťující radioterapie. Minimální dávka na lůžko tumoru a na celý prs byla 50 Gy během 5-6 týdnů, po 2 Gy denně. Vždy byla do lůžka tumoru aplikována brachyterapie a optimální dávka se řídila charakterem nádoru po konzultaci s chirurgem. Obvykle bylo použito 9 jehel Ir-192. Adjuvantní terapie byla indikována dle charakteru nádoru a postižení lymfatických uzlin v souladu se standardy platnými pro léčbu karcinomu prsu stanovenými českou onkologickou společností.

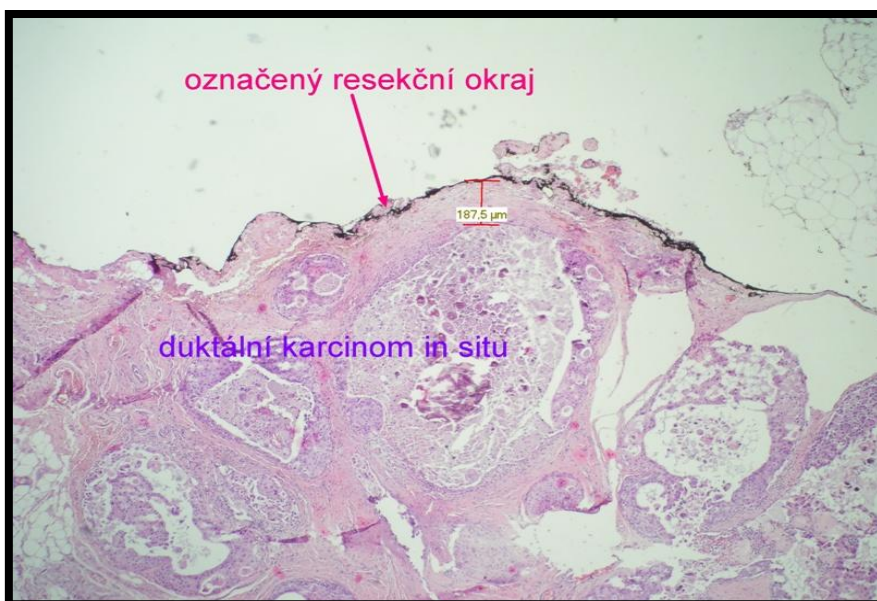
14. 2. 2. Patologicko anatomické zpracování resekátu

K histopatologickému zpracování přicházel resekát prsní žlázy s nádorem v čerstvém, nefixovaném stavu bezprostředně po chirurgickém výkonu. Okraje resekátu byly chirurgem označeny pomocí silonových stehů ve frontální rovině (superior-horní, zevní-laterální, dolní-inferior a vnitřní-mediální). Patolog nejprve provedl měření resekátu ve třech rovinách. Poté byl povrch celého resekátu nabarven tuží (komerční černá tuž, fy Koh-i noor, Czech republic)

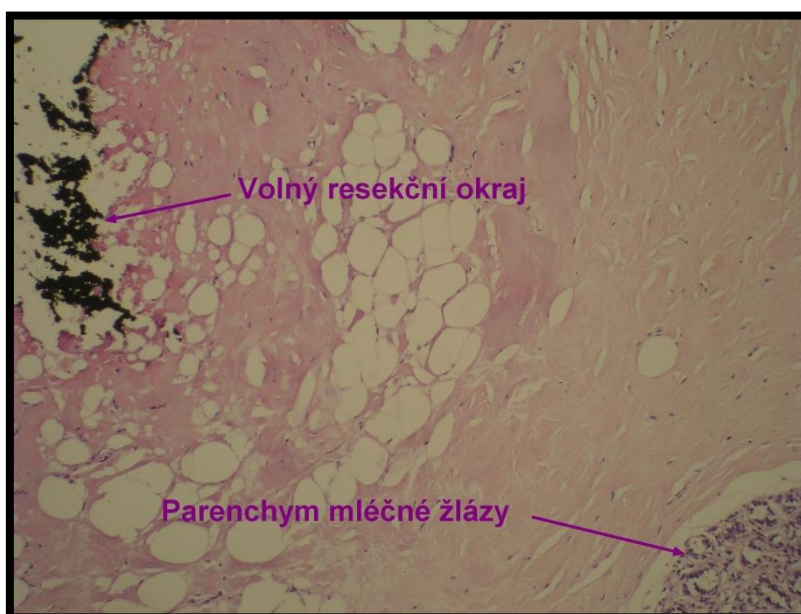
Obr. č. 51,52,53



Obr. č. 51 Barvení tuží s IDC



Obr. č. 52 Značení tuží a DCIS



Obr. č. 53 Volný resekcční okraj

Od června 2007 byl štětíčkou pomocí sady speciálních barev („The Davidsons Marking System“, fy Bradley Products, Inc., USA) resekát nabarven po celém obvodu, přičemž bylo využito stehů, které zavedl chirurg. Povrch resekátu byl rozdělen na šest ploch a nabarven dle prostorové orientace vycházející z neměnného schématu a chirurgem označené orientace. Každá plocha byla nabarvena jinou barvou a barevné odlišení okrajů bylo trvalé a zachovávalo prostorovou orientaci resekátu v jakékoliv další fázi zpracování. K vlastnostem

speciálních tkáňových barev patří vysoká přilnavost a barevnost vhodná pro mikroskopické hodnocení.

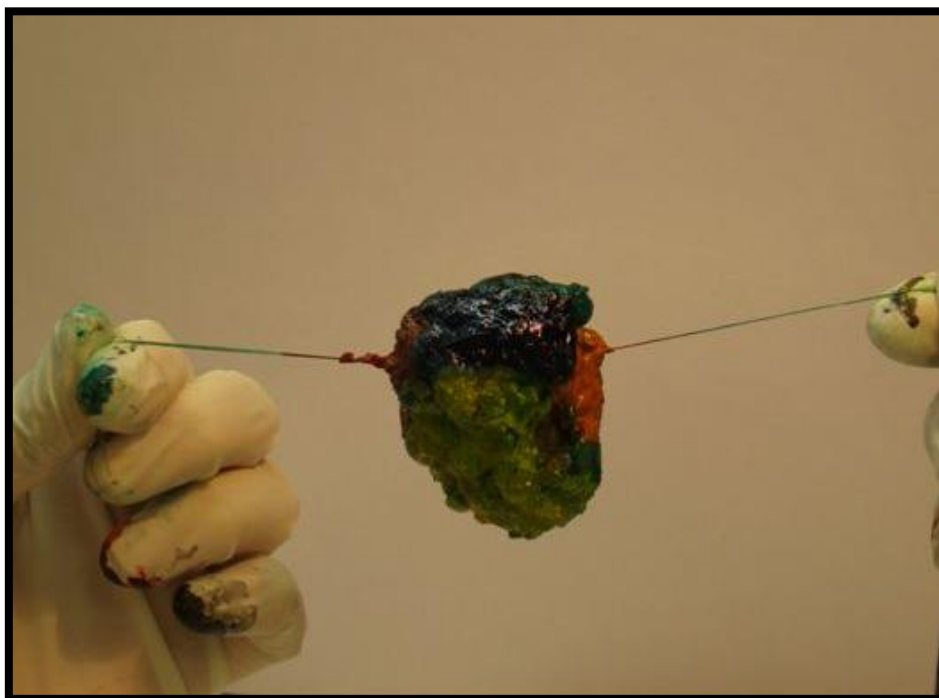
Barvení šesti barvami Obr. č. 54-59



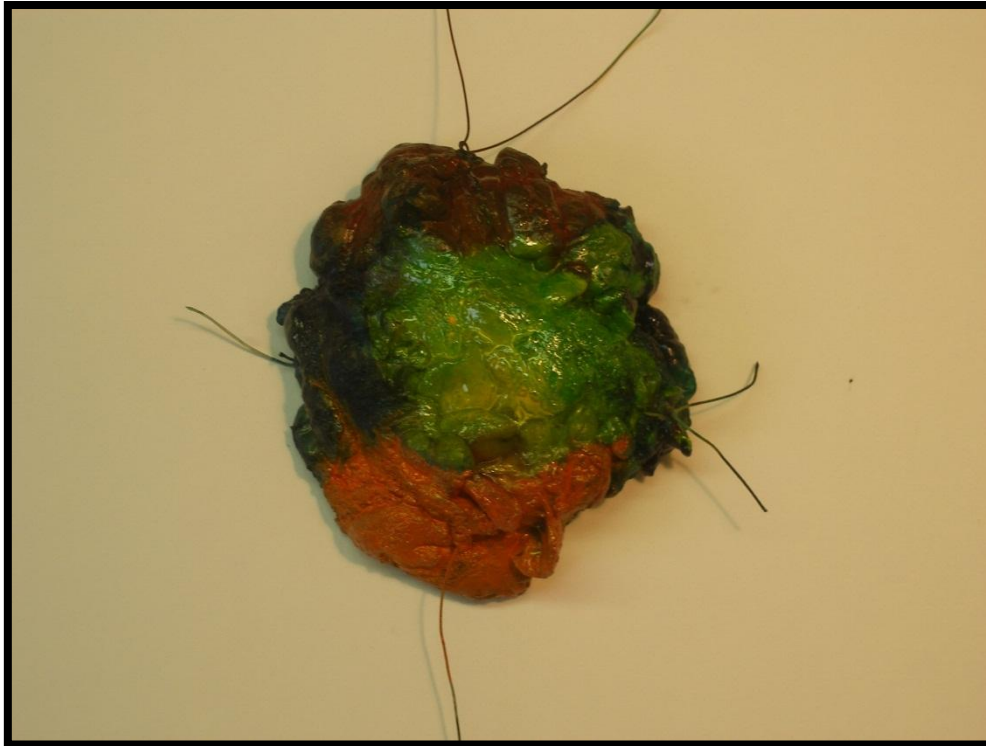
Obr. č. 54 Značení okrajů barvami



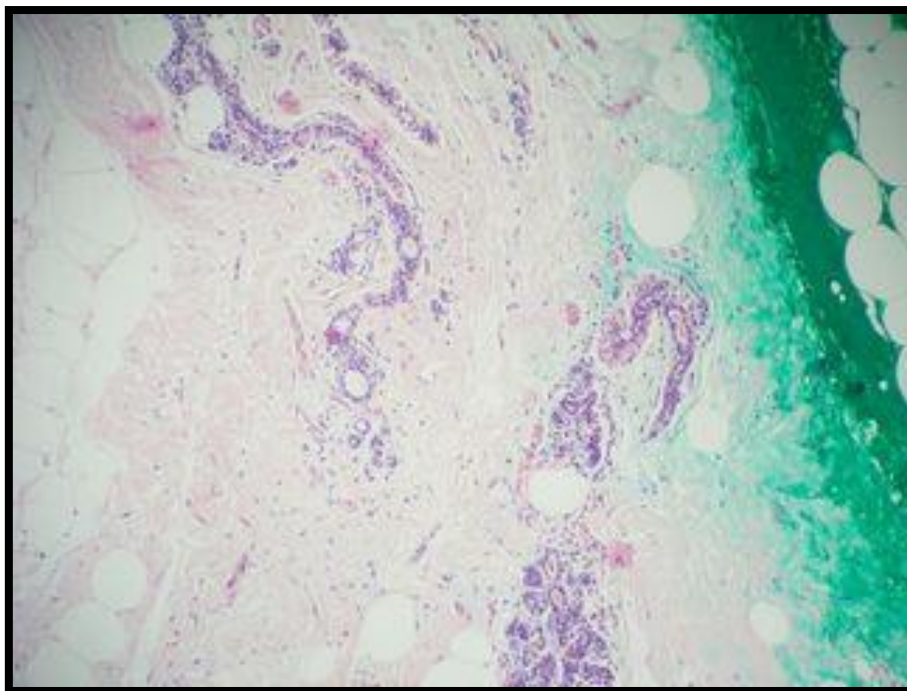
Obr. č. 55 Značení okrajů barvami



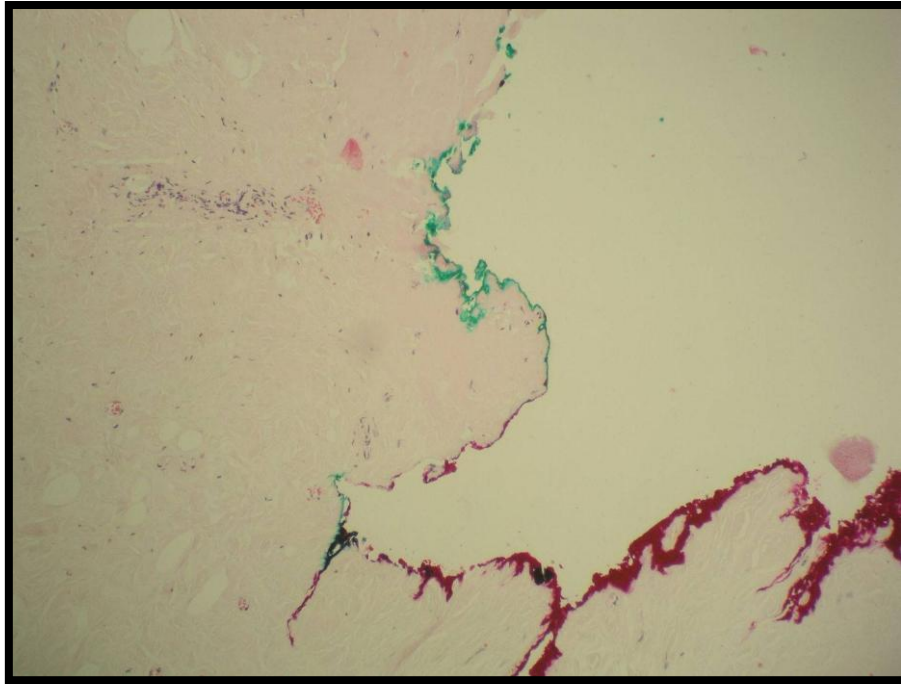
Obr. č. 56 Značení barvami



Obr. č. 57 Značení barvami

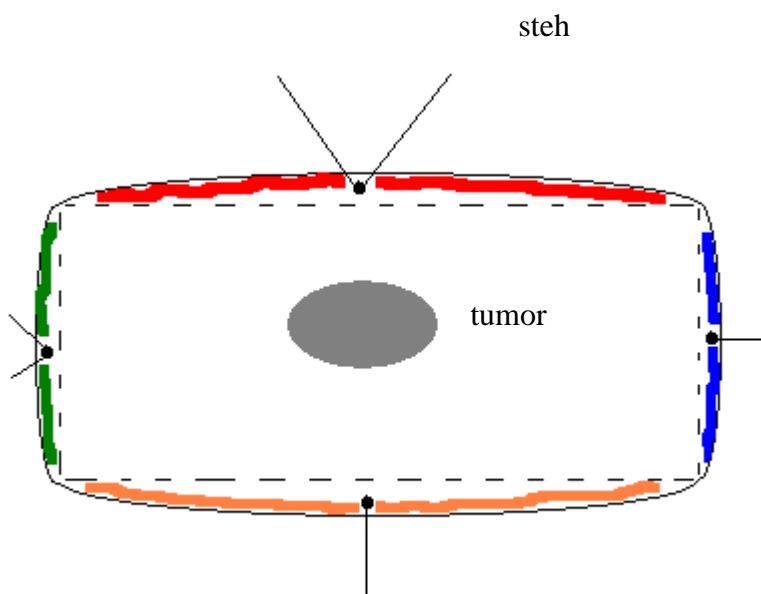


Obr. č. 58 Značení barvami



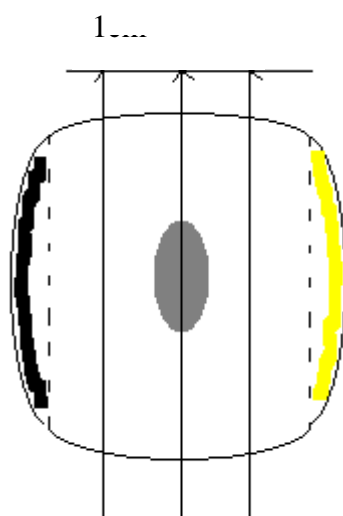
Obr. č. 59 Značení barvami

Schéma č. 1 Resekát s nádorem, stehy označenými a nabarvenými okraji



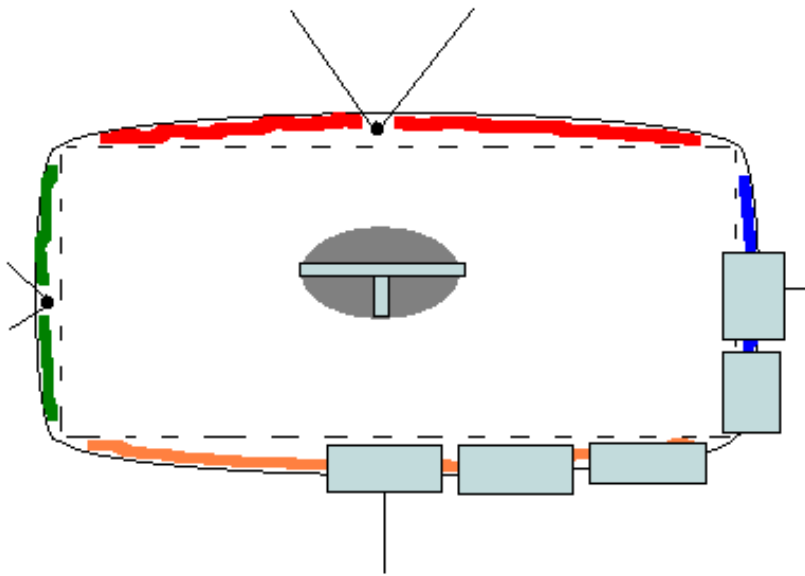
Resekát prsu následně patolog krájel v rovině označených okrajů (kolmo na povrch a spodinu). Řezy byly vedeny od centra dle potřeby směrem periferně v intervalu 1cm. Cílem bylo zachytit nádor v rovině jeho největšího průměru. Na řezu resekátem provedl patolog změření nádoru v největším průměru a makroskopicky zhodnotil vzdálenost okrajů nádoru od barvou označených okrajů resekátu.

Schéma č. 2 Resekát s rovinami řezu



Z nádoru dostatečné velikosti (zpravidla nad 10mm) byl odebrán vzorek k peroperačnímu vyšetření. Materiál byl poté fixován v roztoku 10% formaldehydu do druhého dne. Následný den patolog odebral z fixovaného materiálu vzorky k mikroskopickému vyšetření. Odebralo se několik vzorků z nádoru k histopatologické klasifikaci (barvení hematoxylin-eosinem) a imunohistochemickému vyšetření (standardně vyšetřujeme hormonální receptory – estrogen, progesteron, proliferační aktivitu-Ki-67 a onkoprotein HER-2 neu). Dále odebral vzorky z nabarvených okrajů po celém obvodu resekátu k zhodnocení jejich vzdálenosti od nádoru tj. dostatečnosti excize.

Schéma č. 3 odběr vzorků okraje schematicky

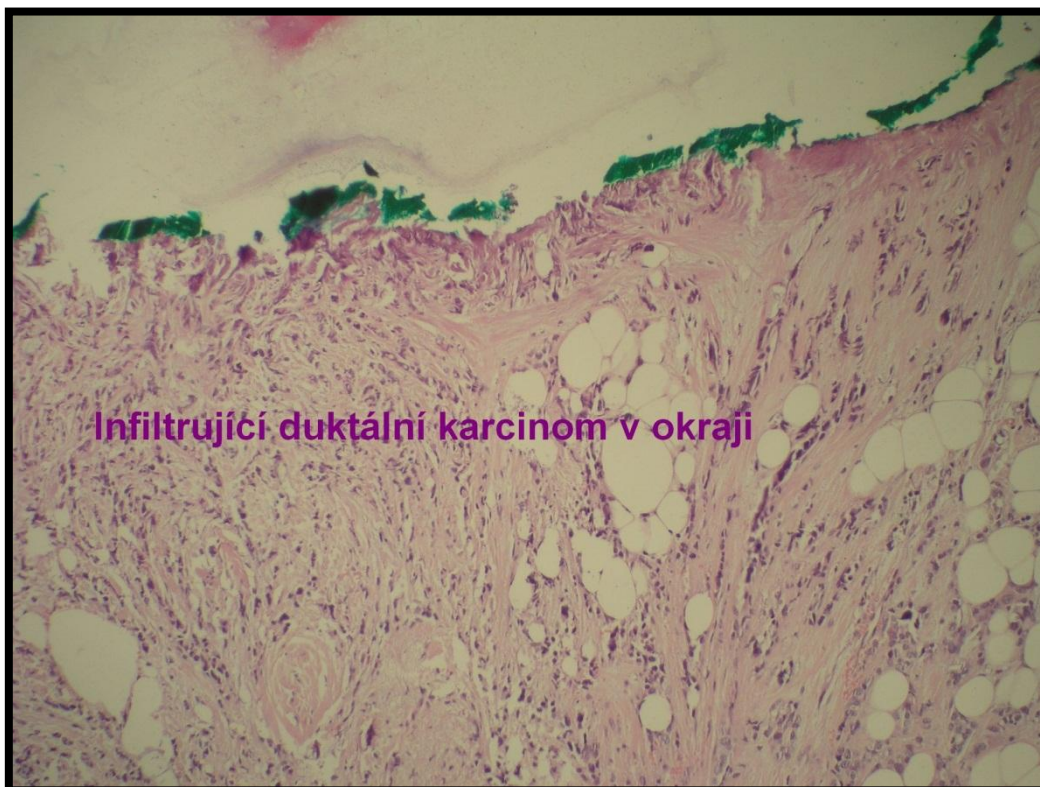


14.2.3. Resekční okraje

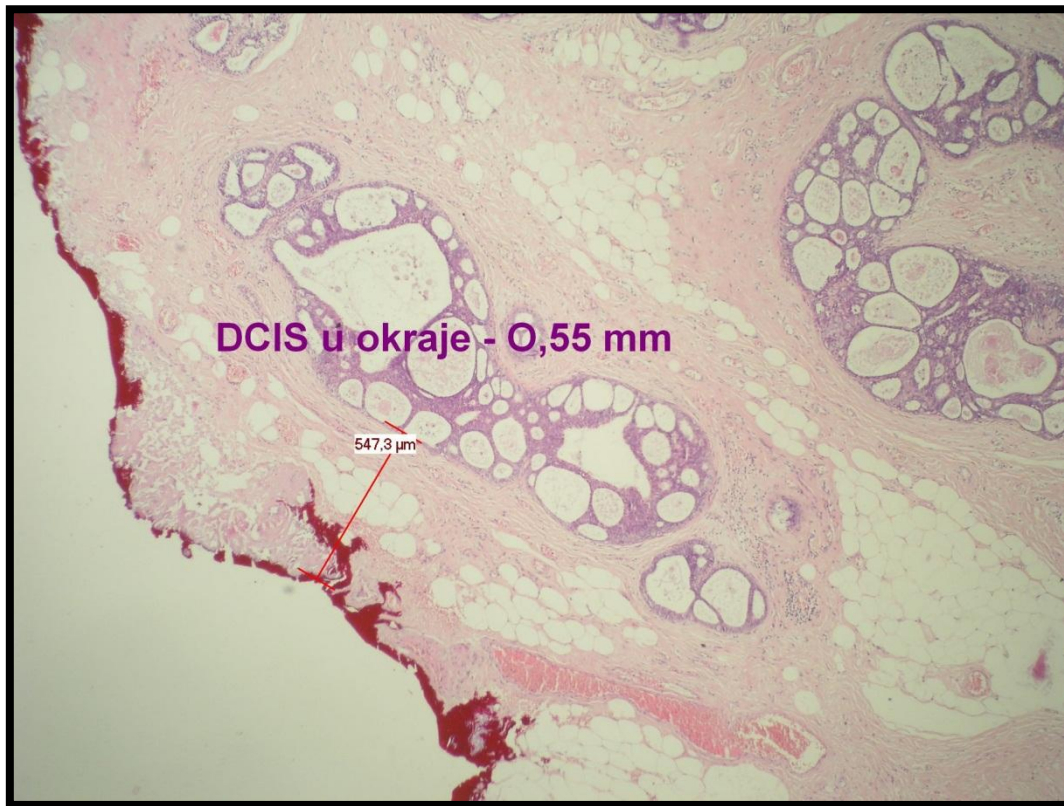
Dle protokolu studie, volné resekční okraje nevyžadující další chirurgický výkon, byly v případě, že vzdálenost mezi resekční linií a okrajem nádoru byla minimálně 5mm. Jako pozitivní okraj byl hodnocen nále, kdy v resekční linii byly přítomny maligní buňky. Vzdálenost linie řezu od nádoru do 2 mm byla hodnocena jako „nádor v dotyku“ (odpovídá vzdálenost 1-2mm, která byla považována dle konsenzu z roku 2005 za dostatečnou). V obou případech dle protokolu studie provádíme vždy reresekci. Vzdálenost resekční linie od nádoru mezi 2-5mm hodnotíme jako „těsnou“. U resekční vzdálenosti mezi 2-5mm jsme také vždy prováděli reresekci v souladu s protokolem studie. V případě nedostatečné excize změnil patolog vzdálenost nádoru od okraje. Po histologickém vyšetření jsou okraje hodnoceny jako **1.** volný okraj (5mm), **2.** těsný okraj (2-5mm), **3.** nádor v dotyku (do 2mm), **4.** nádor v okrajipozitivní okraj. Obr. 60-65



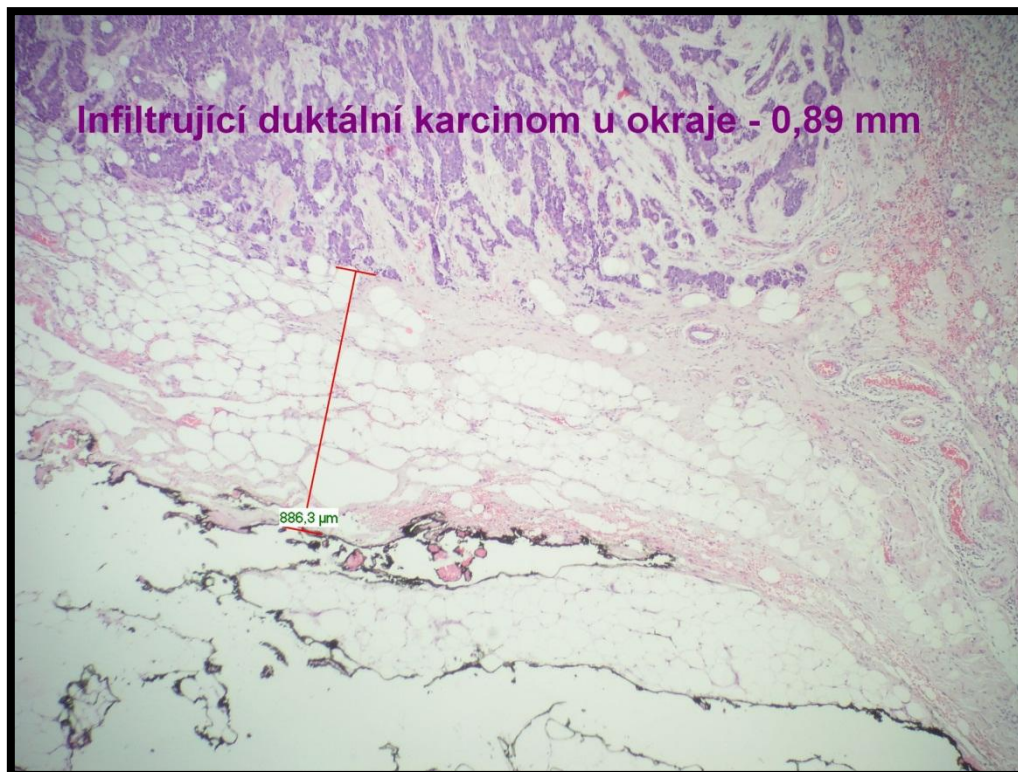
Obr. č. 60 DCIS pozitivní okraj



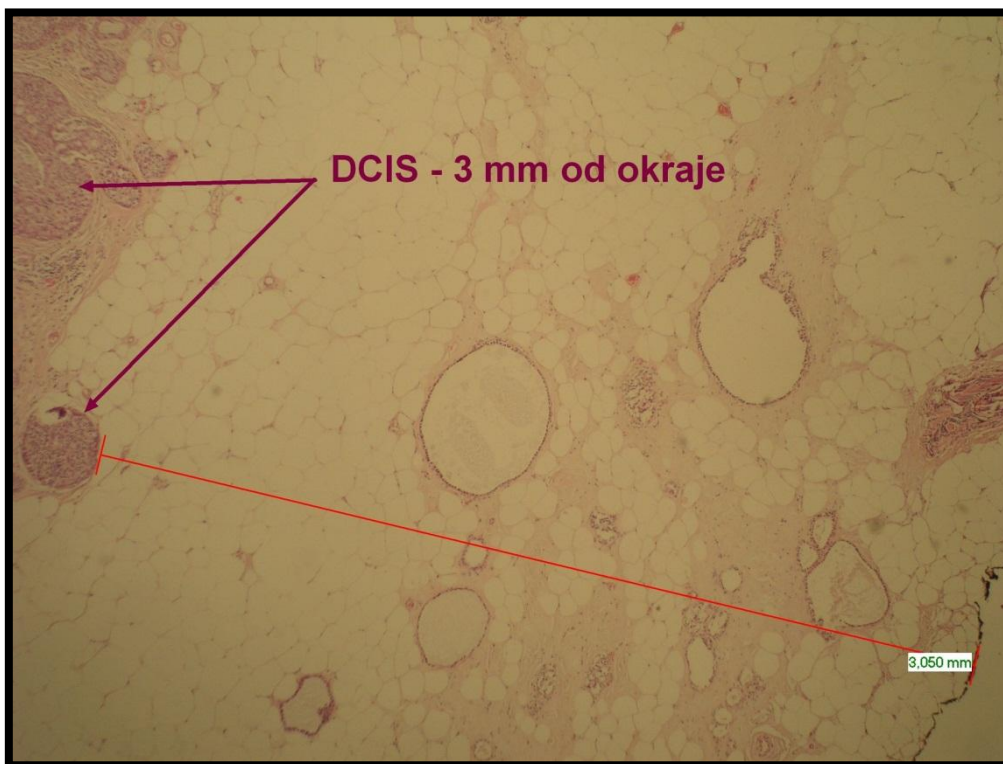
Obr. č. 61 IDC pozitivní okraj



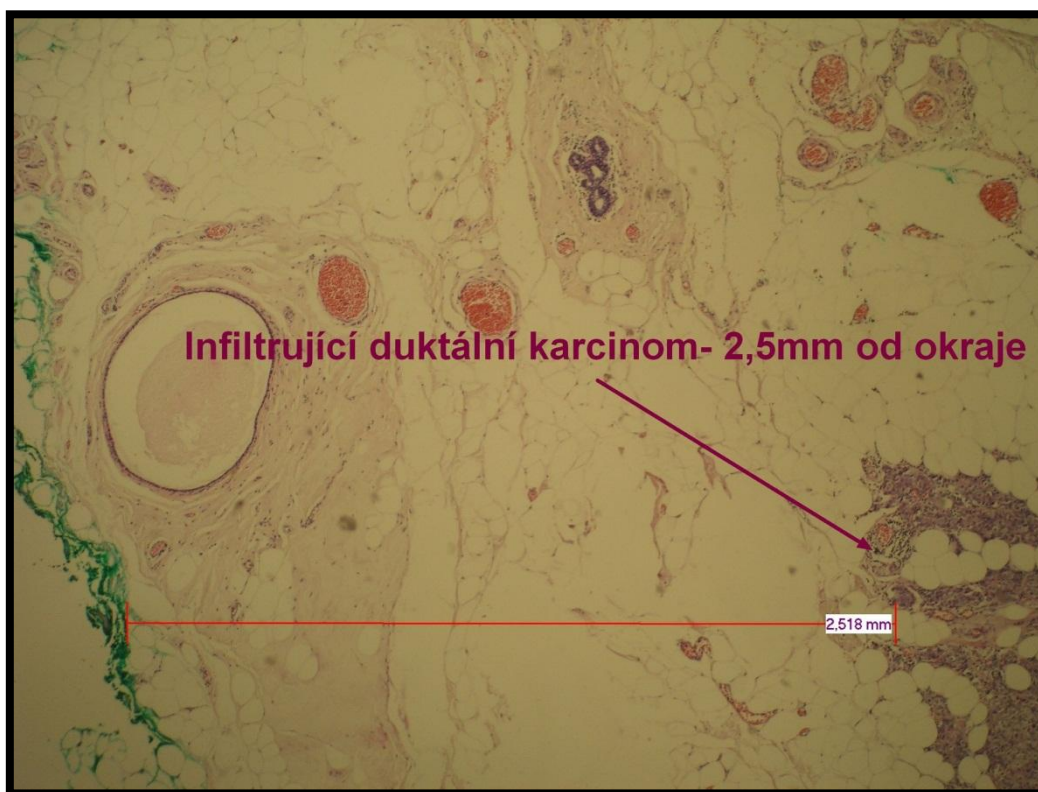
Obr. č. 62 DCIS „v dotyku“



Obr. č. 63 IDC „v dotyku“



Obr. č 64 DCIS „těsný okraj“



14. 3. Metodologie použitých statistických testů

1) Test o rovnosti dvou relativních četností

Testujeme hypotézu $H: \pi_1 = \pi_2$ proti alternativě $A_{1,2,3}$

Testovým kritériem je statistika

$$U = \frac{P_1 - P_2}{\sqrt{P^* (1 - P^*) \left(\frac{1}{n} + \frac{1}{m}\right)}}, \text{ kde } P^* = \frac{P_1 n + P_2 m}{n + m}$$

U má normované normální rozdělení.

Alternativa	Kritický obor
$A_1: \pi_1 \neq \pi_2$	$ U \geq u_{1-\alpha/2}$
$A_2: \pi_1 > \pi_2$	$U \geq u_{1-\alpha}$
$A_3: \pi_1 < \pi_2$	$U \leq -u_{1-\alpha}$

2) χ^2 test dobré shody

Testujeme hypotézu H : základní soubor má rozdělení určitého typu proti A : základní soubor nemá rozdělení určitého typu.

Test vychází z tříděných dat a předpokládá výběr velkého rozsahu. Empirické četnosti se porovnávají s teoretickými četnostmi $n\pi_j$, to znamená s četnostmi, které očekáváme v případě, že platí hypotéza H . Rozsah výběru má být takový, aby ve všech třídách byly teoretické četnosti větší než 5. Statistika

$$\chi^2 = \sum_{j=1}^k \frac{(n_j - n \pi_j)^2}{n \pi_j} = \sum_{j=1}^k \frac{n_j^2}{n \pi_j} - n,$$

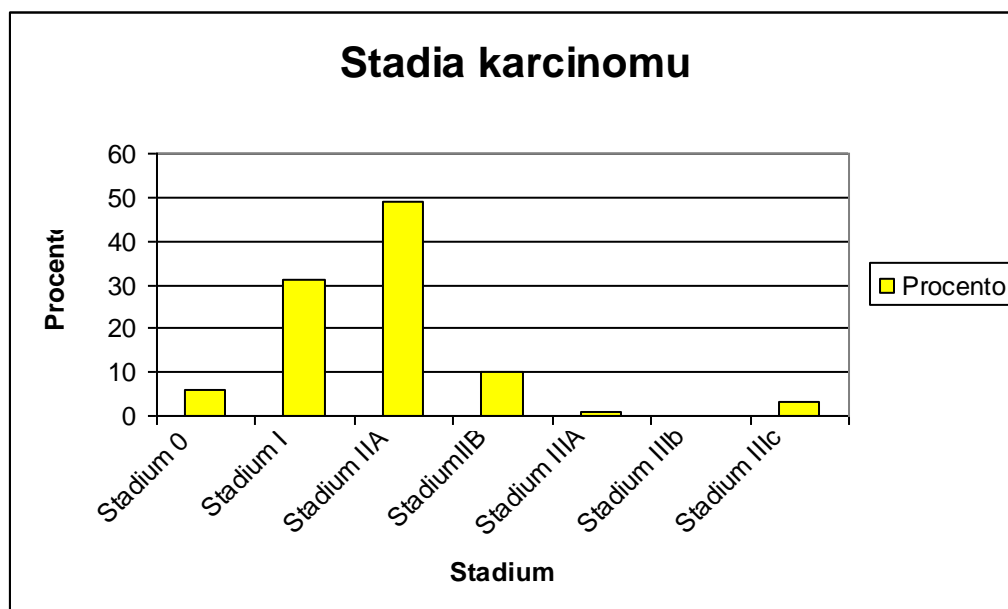
která má za předpokladu správnosti hypotézy H asymptoticky Chí-kvadrát rozdělení s $n = k - c - 1$ stupni volnosti, kde k je počet tříd a c je počet neznámých parametrů ověřovaného rozdělení. Hypotézu H zamítneme na hladině významnosti α ve prospěch alternativy A , jestliže $\chi^2 \geq \chi_{1-\alpha/2}^2(k - c - 1)$.

15. Výsledky

V uvedeném období bylo provedeno v nemocnici Atlas 398 chirurgických výkonů na prsu pro karcinom. Průměrný věk žen byl 59 let (min. 25 max. 88). V souboru byl primárně indikován konzervativní výkon 330x, což představuje 82,9% všech výkonů. Průměrný follow-up byl 39,6 měsíců (minimum 12 měsíců, maximum 70 měsíců) a medián sledování byl 38 měsíců.

Charakteristika nádoru.

Ke konzervativním výkonům byla určena časná stadia onemocnění a karcinomy po neoadjuvantní chemoterapii s odpovědí na léčbu umožňující konzervativní výkon: rozložení jednotlivých stádií v souboru konzervativních výkonů: stadium 0 19x, I 101x, IIA 163x, IIB 33x, IIIA 5, IIIB 0, IIIC 9. Graf č. 7



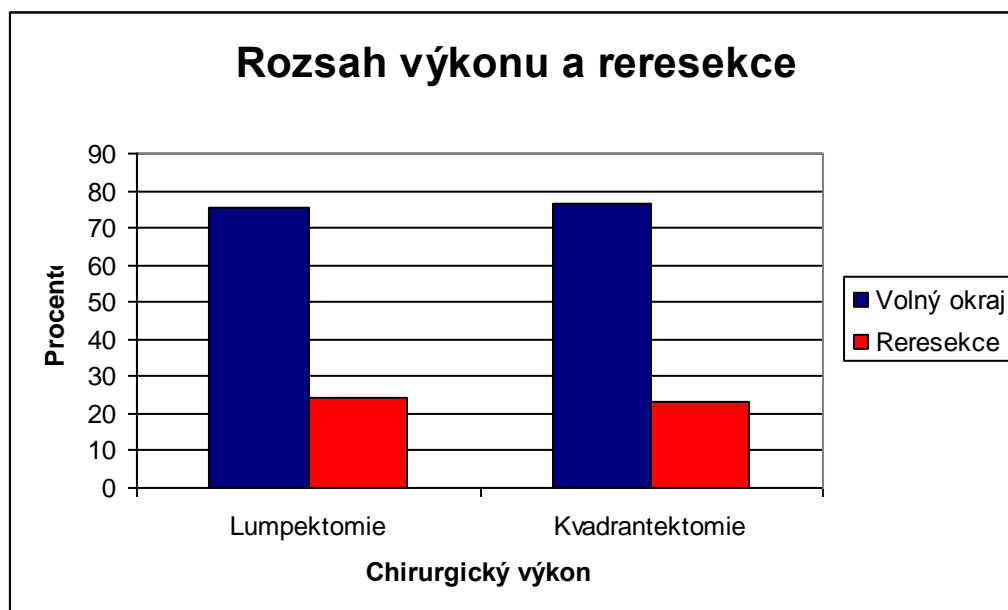
Graf č. 7

Rozsah resekce

Podle rozsahu resekované tkáně prsu byly konzervativní chirurgické výkony rozděleny na lumpektomie a kvadrantektomie. Pokud nebylo reálné dosáhnout volných okrajů, následovala mastektomie. Lumpektomie byla provedena 111x a kvadrantektomie 219x. Celkem konzervativní výkon jako konečné řešení byl proveden 311x a pouze 19x byla definitivním výkonem mastektomie, což představuje 5,7% z primárně indikovaných prszáchovných výkonů.

Volných okrajů bylo po primárním výkonu dosaženo 84x u lumpektomie. Následná reresekce 20x zajistila volné okraje a výkon tím byl ukončen. Lumpektomie 7x skončila mastektomií. U kvadrantektomie bylo dosaženo volných okrajů při primární operaci 168x, následná reresekce byla konečným výkonem 39x a mastektomie 12x. Frekvence reresekcí se prakticky nelišila u lumpektomie a kvadrantektomie. Objem primárního výkonu neovlivnil počet reresekcí.

Graf č. 8

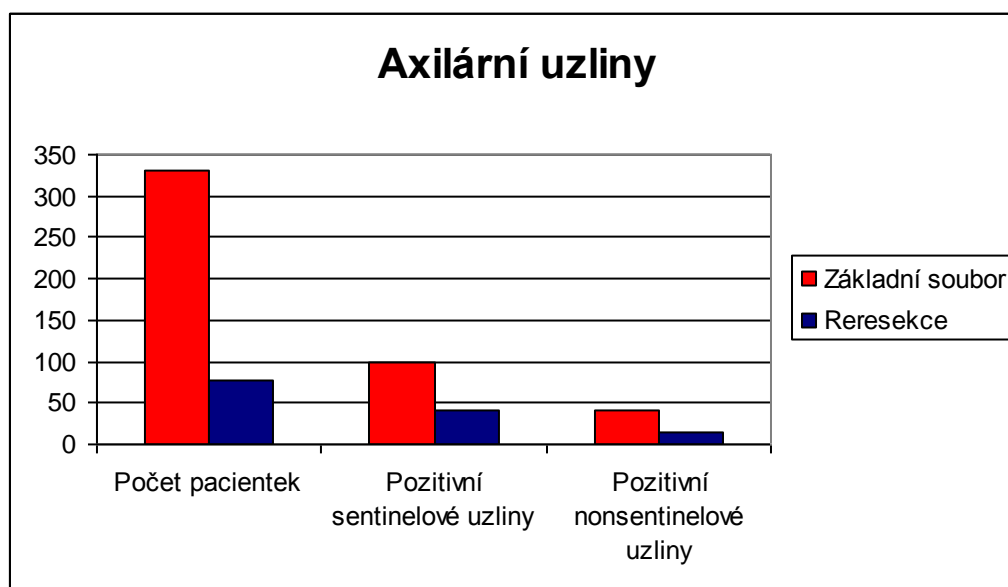


Graf č. 8

Resekce a axilární uzliny

Součástí konzervativních výkonů na prsu je vyšetření axilárních uzlin. Primárně byla provedena biopsie sentinelové uzliny. Pouze 2x bylo bez předchozí biopsie sentinelové uzliny součástí výkonu na prsu odstranění uzlin axily I. a II. etáže. V případě pozitivní sentinelové

uzliny vždy následovala disekce axily. V celém souboru mělo pozitivní axilární uzliny 98 pacientek, což představuje 29.6%. U 40 pacientek s pozitivní sentinelovou uzlinou byly pozitivní i nonsentinelové uzliny. V sestavě reresekovaných 78 pacientek byla sentinelová uzlina pozitivní 39 x tzn. a 2x byla primárně provedena disekce axily pro klinicky pozitivní uzliny, což bylo potvrzeno při histologickém vyšetření. Celkem pozitivní axilární uzliny byly 41x tzn. 52,6% a u 15 pacientek byly metastázou postiženy i nonsentinelové uzliny. Graf č. 9



Graf. č. 9

V souboru reresekovaných pacientek je významně vyšší procento (52,6%) pozitivních uzlin než v celém souboru (29,6%). Rozdíl je statisticky významný.

Reresekce a axilární uzliny při různém barvení

U barvení resekátu tuží, byla biopsie sentinelové uzliny provedena 43x, to je 95,5% všech výkonů. Z toho byla 23x pozitivní sentinelová uzlina a 2x byly primárně pozitivní axilární uzliny. Celkem pozitivní uzliny byly v 55,5% .U barvení resekátu rozdílnými barvami byla biopsie sentinelové uzliny provedena 33x to je 100% všech konzervativních výkonů. Z toho byla 16x sentinelová uzlina pozitivní tzn. 48% všech výkonů.

Rereseke (způsob barvení resekčních okrajů resekatu)

Rereseke (excise okrajů kavity- po konzervativním výkonu, eventuelně následující mastektomie pro nemožnost dosáhnout volné okraje) je definována jako chirurgický výkon, který následuje po konzervativním výkonu s nedostatečně volnými okraji. Soubor hodnotíme jako celek (veškeré rereseke) a dále samostatně hodnotíme dvě skupiny souboru dle způsobu barvení okrajů. Celkem bylo provedeno 78 rereseke z 330 výkonů, tzn. 23,6%. Zřetelně vyšší je počet rereseke u metody barvení více barvami. Rereseke při barvení okraje tuží, byla provedena 45x z 212 konzervativních výkonů, což představuje (21,2%) a u barvení 6 barvami 33x ze 118 (27,9 %).

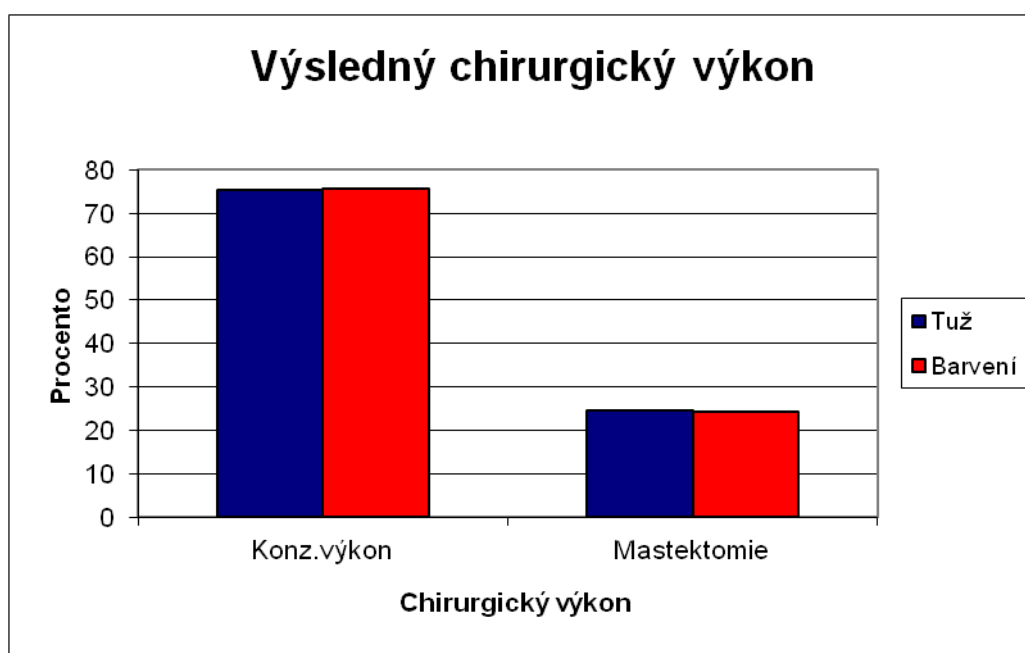
Rozdíl mezi barvením tuží a 6 barvami je statisticky nevýznamný na hladině významnosti $\alpha = 0,05$, ale už pro hladinu 0,10 významný je (p-value testu je 0,084738).

Výsledný chirurgický výkon:

V souboru reexcidovaných pacientek byl výsledný konzervativní výkon proveden 59x tzn. 76% pacientek a mastektomie 19x tzn. 24%. Graf č. 10

Tuží: konzervativní výkon 34x/ 75,5% , mastektomie 11x/24,5%. Barvením: konzervativní výkon 25x/75,7%, mastektomie 8x/ 24,3%

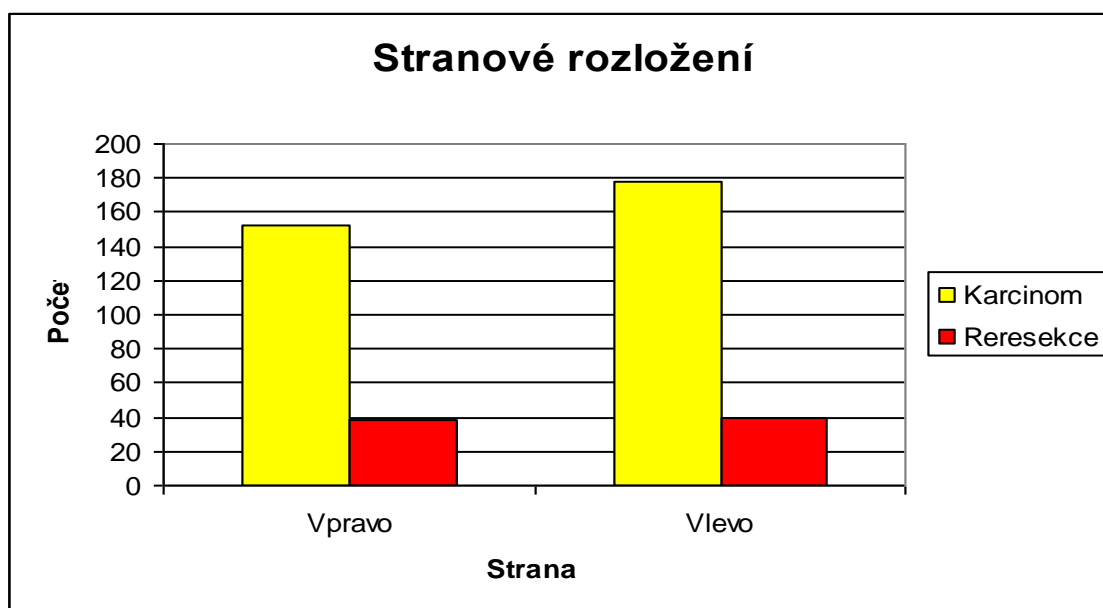
Výsledný chirurgický výkon nebyl ovlivněn způsobem barvení



Graf č. 10

Stranové rozložení reresekcí

Stranové rozložení karcinomů bylo prakticky rovnoměrné v základním souboru pacientek i v souboru reresekcí. Vpravo bylo diagnostikováno 152 nádorů a 178 vlevo. Tomu odpovídalo stranové rozložení reresekcí. Celkem bylo provedeno reresekcí 38 vpravo a 40 vlevo. *Vpravo 22 tuží/16 barvami, vlevo 23 tuží / 17 barvami.* Graf č. 11



Graf č. 11

Rozložení reresekcí na prsu dle kvadrantů

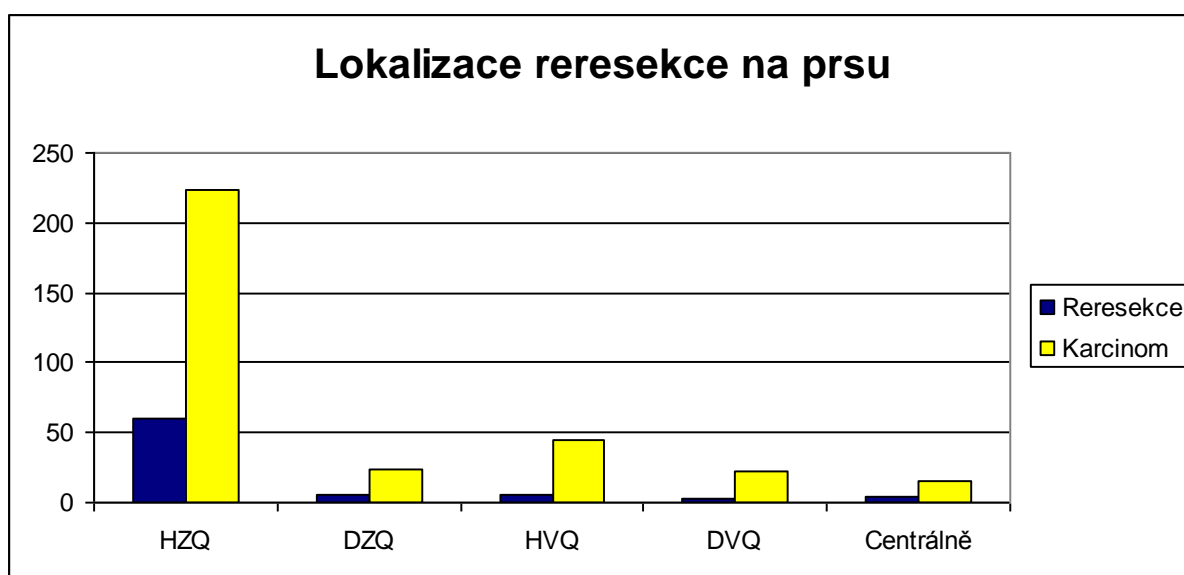
Největší počet karcinomu se vyskytoval v HZQ 223x 67%, dále byl DZQ 24x 7%.

V HVQ 45x 14%, DVQ 23x 7%, centrálně 15x 5%. Absolutní počet reresekcí na prsu odpovídal výskytu karcinomu. Maximum bylo v horním zevním kvadrantu, kde je také největší výskyt vlastního karcinomu v souboru.

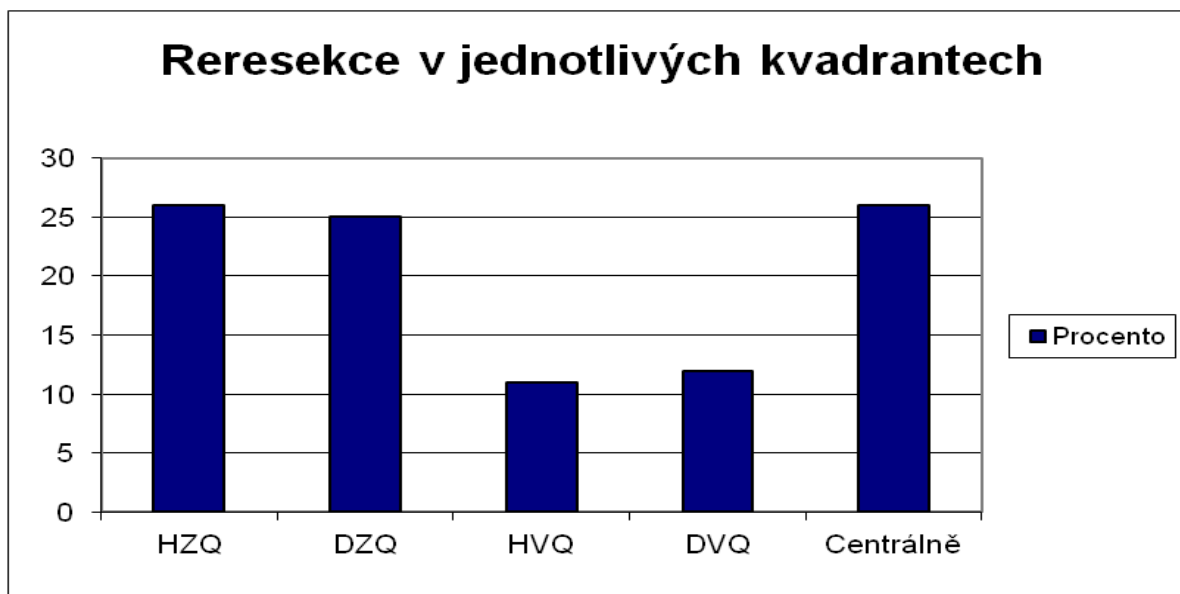
Tab č. 1 Rozložení reresekcí na prsu dle kvadrantů dle barvení

	HZQ	DZQ	HVQ	DVQ	Centrálně
Celkem	60/223 26%	6/24 25%	5/45 11%	3/23 12%	4/15 26%
Tuž	39	1	1	2	2
Barvy	21	5	4	1	2

Procento reresekcí v rámci jednotlivých kvadrantů se vyskytovalo v HZQ 60x/ 26%, DZQ 6x/25% HVQ 5x/11% DVQ 3x/12% centrálně 4x/26% ukazuje, že největší procento reresekcí bylo v horním zevním kvadrantu , dolním zevním kvadrantu a u centrálně uložených nádorů, prakticky ve stejném procentu. Graf č. 12,13



Graf č. 12

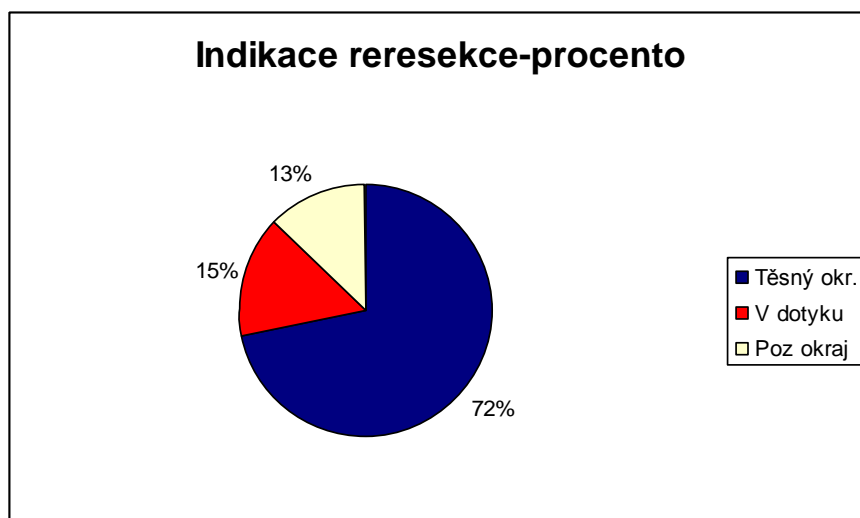


Graf č. 13

Vlastní indikace k reresekci – rozsah lemu volné tkáně

Indikace k reresekci byly dle protokolu studie rozděleny do tří skupin dle vzdálenosti nádoru od resekčního okraje (pozitivní okraj, do 2mm, 2-5mm). V celém souboru konzervativních výkonů byla pozitivní resekční linie 10x což, představuje pouze 3% výkonů. Resekční linie byla ve vzdálenosti do 2mm 12x/3,6% a u těsného okraje 56x/16,9%. Podíl jednotlivých skupin v souboru reresekcí byl u pozitivní resekční linie 13%, do 2mm 15% a u 2-5mm 72%. Indikace k reresekci ve studii dle vzdálenosti resekční linie od okraje tumoru dramaticky převažuje u kategorie těsného okraje, což je vzdálenost mezi 2-5mm a dosahuje dohromady 72% všech reresekcí. Malý rozdíl je mezi kategorií tumor v dotyku (do 2mm) 15% a pozitivní (řez nádorem) 13%. Graf č. 14

Pozitivní resekční okraj (linie řezu vedená nádorem) tvoří pouze 3% všech provedených konzervativních výkonů.



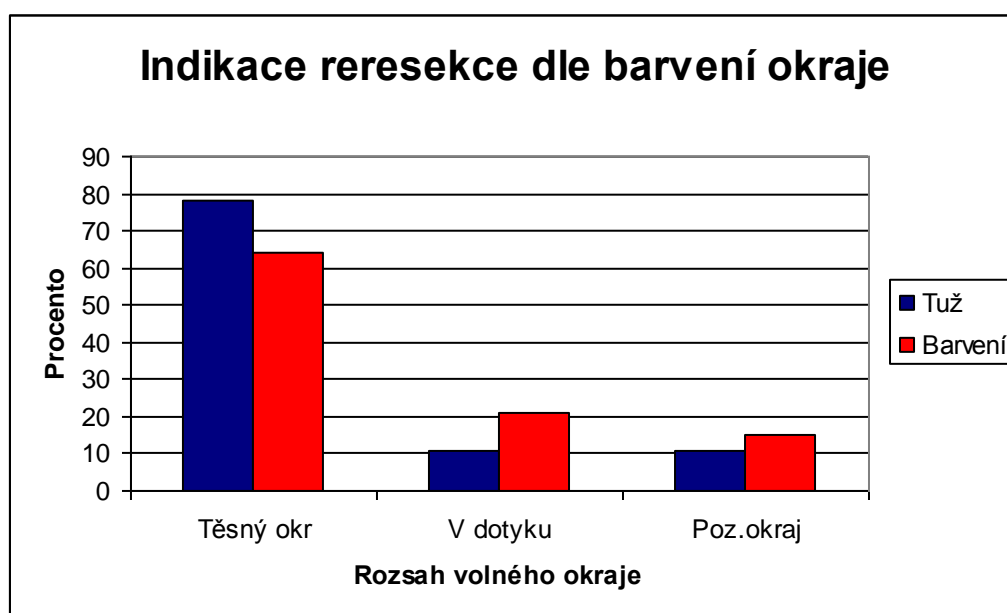
Graf č. 14

Při hodnocení rozsahu volného okraje jako příčiny reresekce se obě skupiny s různým barvením výrazně liší u skupiny do 2mm a pozitivního okraje s převahou značení více barvami. Rozložení příčiny reresekce v jednotlivých skupinách barvení:

Graf č. 15 a Tab č. 2

Tab. č. 2 Indikace k reresekci dle barvení

	Těsný okraj	Nádor v dotyku	Pozitivní okraj
Tuž	35/78%	5/11%	5/11%
Barvy	21/64%	7/21%	5/15%



Graf č. 15

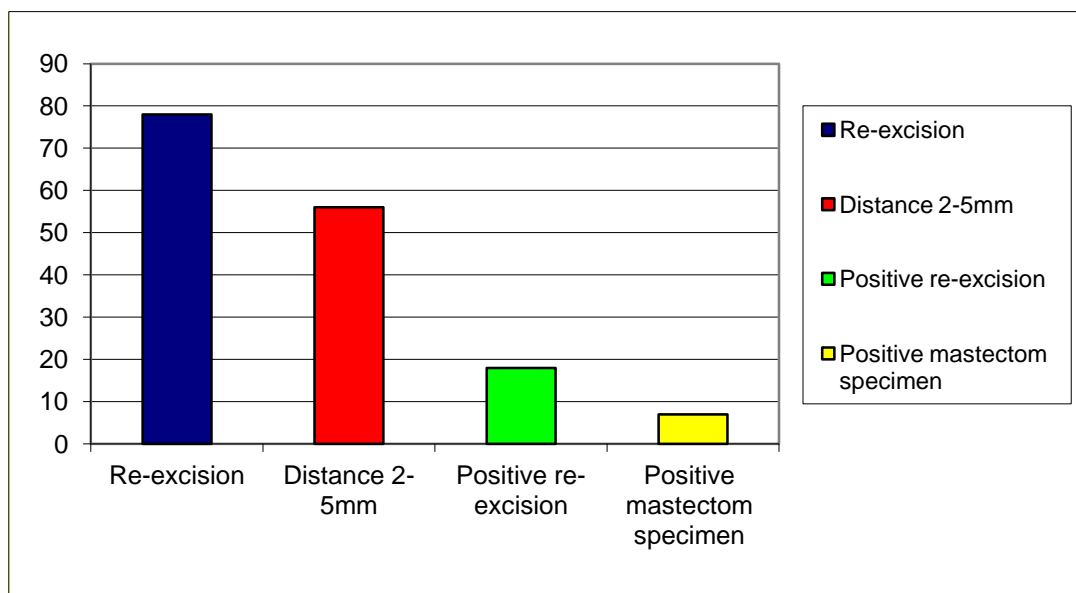
Přítomnost maligních buněk v reexcidované tkáni (v prsu po mastektomii)

Z celkového počtu reresekcí byl nález maligních buněk v reexcidované tkáni 31x, což představuje 39,7% všech pacientek. Prs u všech 19 pacientek po mastektomii vždy obsahoval maligní buňky.

Reresekce pro pozitivní okraj, tzn. nádor v linii řezu, byla provedena 10x, u všech byl pozitivní nález v reresekátu tzn. v 100% a konečným výkonem byla mastektomie, která vždy obsahovala rezidua nádoru.

Reresekce pro nádor v dotyku tzn. vzdálenost linie řezu od tumoru do 2 mm, byla provedena 12x a 3x byl reresekát pozitivní tzn. 25%. U dvou pacientek byla provedena mastektomie vždy s pozitivním nálezem.

Pro těsný okraj, tzn. vzdálenost řezu od nádoru 2-5mm: byla provedena reexcise 56x a u 18 pacientek byl pozitivní nález v reexcidované tkáni, což představuje 32,1% reresekátů pro těsný okraj. U 7 pacientek byla konečným výkonem mastektomie a resekovaný prs vždy obsahoval nádor.



Graf č. 16

Podrobný rozbor pozitivních nálezů, kdy resekční okraj byl těsný (2-5mm) 18x.

Přítomnost maligních buněk v reresekátech celkem:

- 11x byl reresekát prsu pozitivní, ale bylo dosaženo 5mm tkáně bez tumoru
- 2x byl pozitivní i následný reresekát a také pozitivní výsledný prs po mastektomii.
- 5x pozitivní prs po mastektomii, která následovala bezprostředně po konzervativním výkonu při těsných okrajích. Graf č. 16

Reresekce u barvení tuží pro těsný okraj, byla provedena 35x ze 45 reresekcí.

Reresekát byl 7x pozitivní (20%)

- 1x byl pozitivní i následný reresekát a také pozitivní prs po mastektomii (2,8%)
- 4x pozitivní prs po mastektomii, která následovala při těsných okrajích (11,4%)

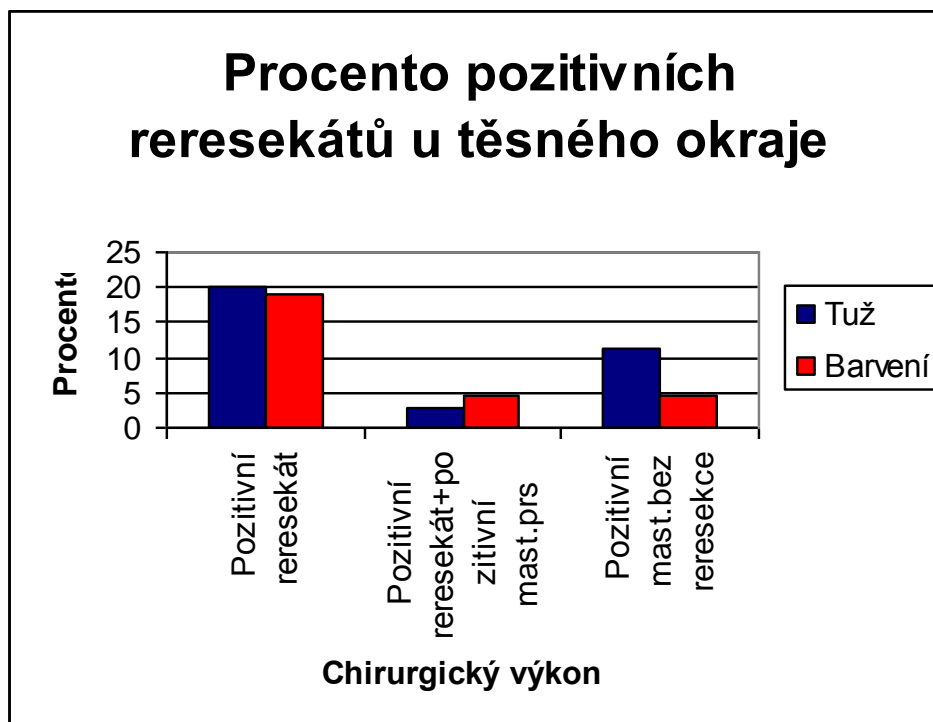
Celkem z 35 reresekcí byl následný reresekát pozitivní u 12 pacientek, což představuje 34,2%.

Reresekce u barvení více barvami byla provedena 21x z 33 reresekcí.

Resekát byl 4x byl pozitivní (19%)

- 1x pozitivní i následný resekát a také prs mastektomii (4,7%)
- 1x a pozitivní prs bez předchozí reresekce (4,7%) .

Celkem byly pozitivní reresekáty 6x, což představuje 28,5%. Graf č. 17

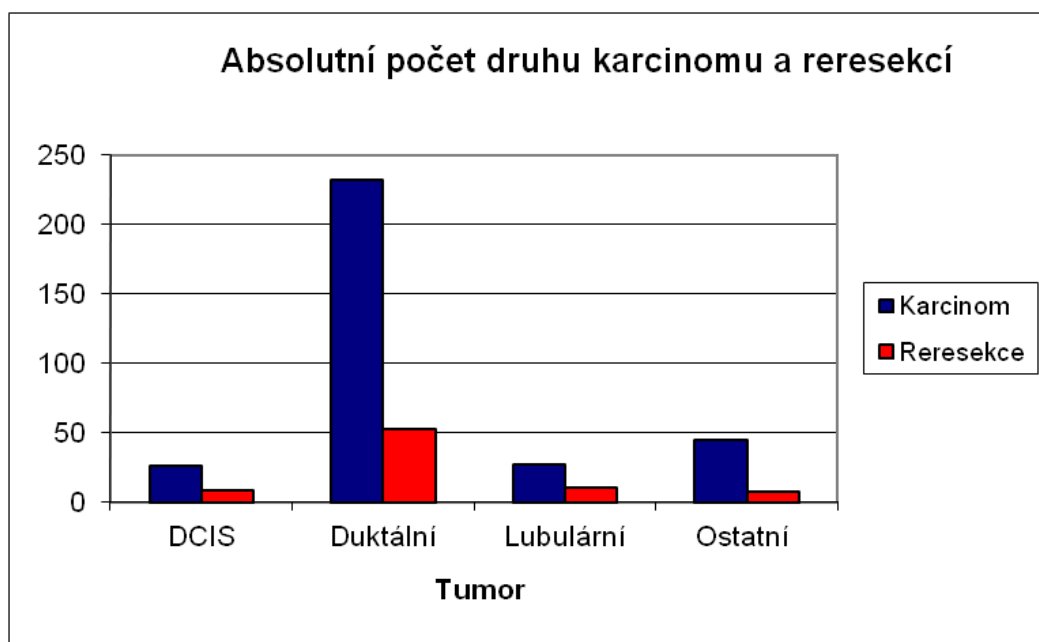


Graf č. 17

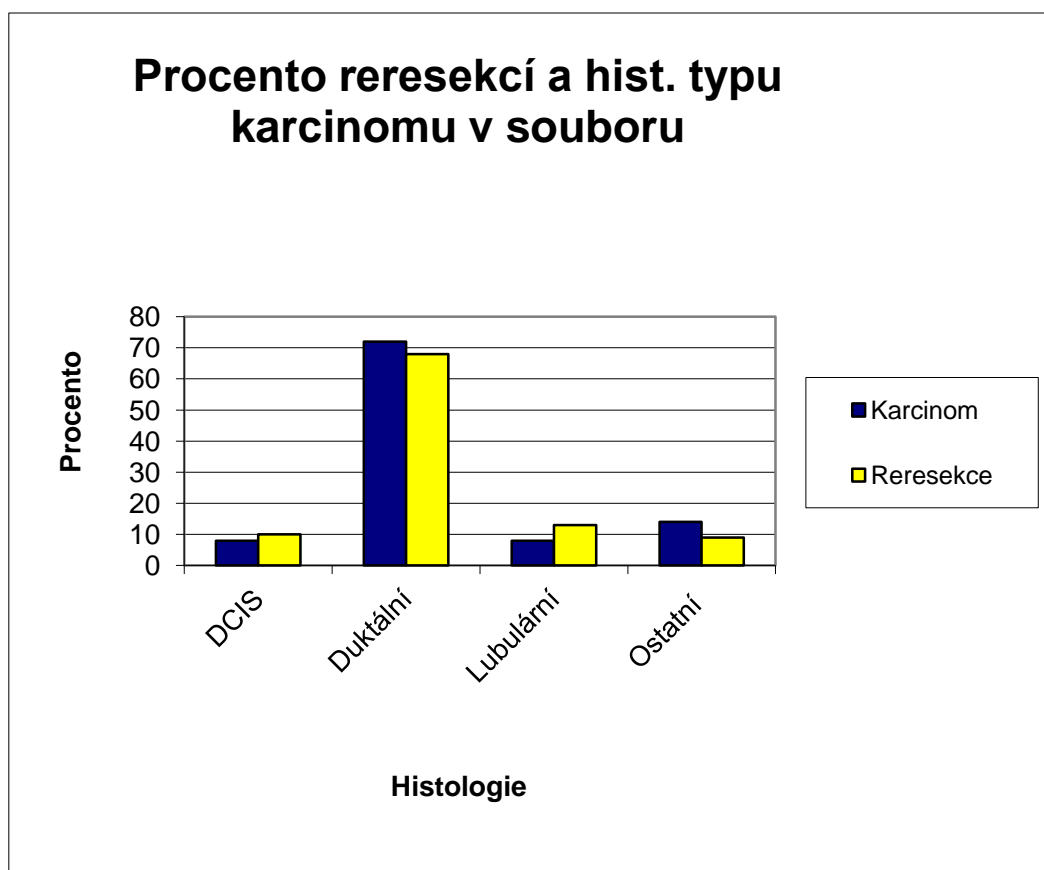
Rereseke a histologický typ karcinomu

Histologická charakteristika souboru je v soulase s obecným výskytem jednotlivých nádorů v populaci. Karcinom: duktální 232x/70%, DCIS 26x/8%, lobulární 27x/8%, ostatní 45x/14%. Největší skupinu nádorů tvoří duktální invazivní karcinom.

Počet rereseckí dle histologického typu nádoru odpovídá procentuálnímu zastoupení jednotlivých karcinomů v souboru. Počet rereseckí u jednotlivých typů nádorů v celém souboru a v obou skupinách barvení kopíruje prakticky zastoupení v základním souboru s dominancí invazivního duktálního karcinomu. Celkem 78 rereseckí se podílí duktální invazivní 53x tzn. 68%, DCIS 8 x tzn. 10%, lobulární 10x nádorů tzn. 13%, ostatní tumory 7x 9%. Graf č. 18, 19



Graf č. 18



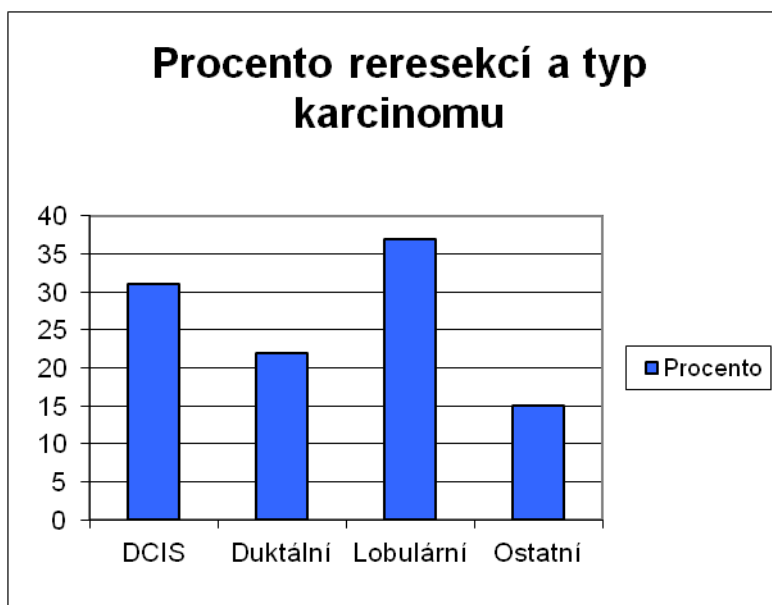
Graf č. 19

Tab. č. 3 Reresekce dle typu barvení

Barvení	DCIS	Duktální	Lobulární	Ostatní
Tuží	5x	33x	6x	2x
Barvami	3x	20x	4x	5x

Rozlišné je však procento reresekcí v rámci jednotlivých nádorů a ukazuje na riziko nezbytnosti reresekce. DCIS 8 reresekcí z 26 tzn. 31%, duktální invazivní 53x z 232 tzn. 23%, lobulární 10x 27 tzn. 37%, ostatní tumory 7x ze 45 tzn. 9%.

Lobulární karcinom jsme rereskovali v 37%. U DCIS registrujeme obdobně vysoké procento reresekcí, které je 31%. Graf č. 20



Graf č. 20

Duktální karcinom

Zde nebyl prokázán rozdíl (p-value 0,729787).

DCIS

Zde nebyl prokázán rozdíl (p-value 0,566487).

Lobulární karcinom

Zde nebyl prokázán rozdíl (p-value 0,164287).

Ostatní karcinomy

Zde nebyl prokázán rozdíl (p-value 0,238318).

Zde neexistuje statisticky významný rozdíl ve vztahu k jednotlivým typům nádoru.

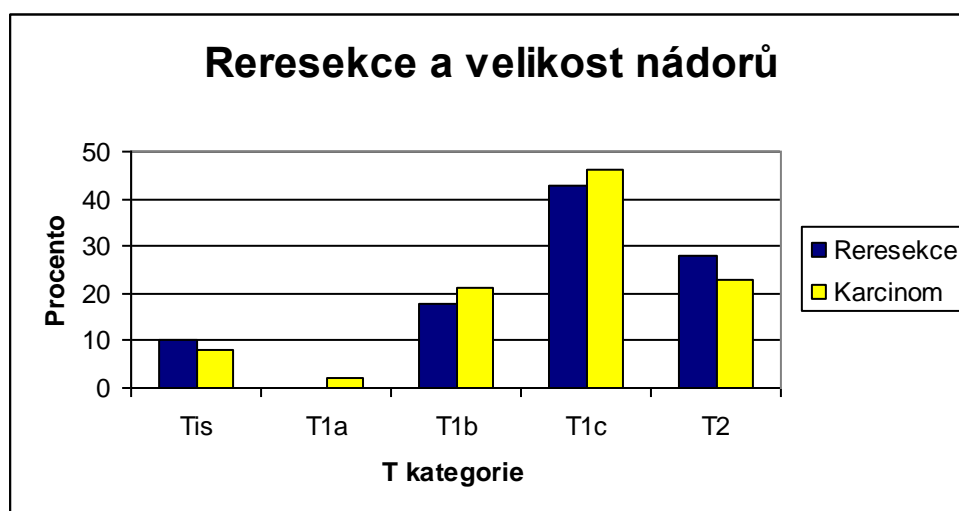
Reresekce a velikost nádoru:

Velikost vlastního nádoru může ovlivnit rozsah resekce, a tím počet reresekcí. Počet reresekcí ve vztahu k velikosti nádoru:

V celém souboru je zastoupení karcinomu dle velikosti: Tis 24x tzn. 7%, T1mic 2x 0,6%, T1a 7x/ 2%, T1b 69x/21%, T1c 151x/46%, T2 76x/23% T3 1x/ 0,4%.

Absolutní počet reresekcí: Tis 8 /10%, T1a 0/ 0%, T1b 14/18%, T1c 34 /44%, T2 22x/ 28%.

Největší počet reresekcí byl u nádoru T1c kategorie a dosahoval téměř poloviny všech reresekcí, což odpovídá zastoupení T1c karcinomů v sestavě. Graf č. 21

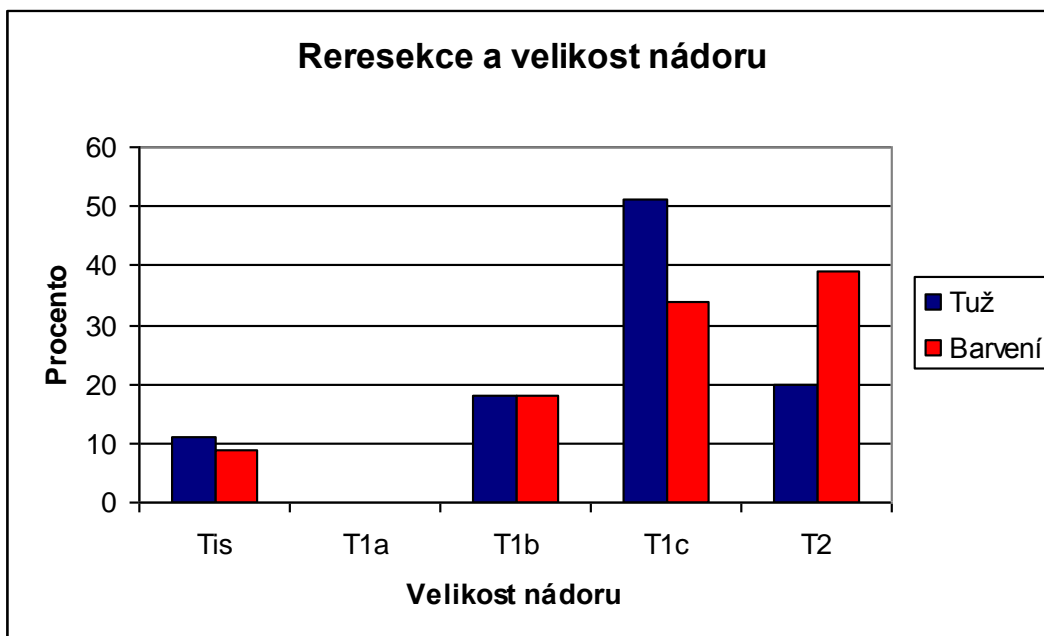


Graf č. 21

Srovnání počtu reresekcí u barvení tuží a různými barvami ve vztahu k velikosti nádoru ukazuje, že podíl reresekcí v kategorii Tis a T1b je stejný u obou druhů barvení. Rozdíl je v kategorii T1c a T2 s tím, že u T1c převažují reresekce u barvení tuží a T2 barvení více barvami. Maximální podíl reresekcí je u barvení tuží u velikosti 1,0-2,0 cm u druhé skupiny u nádorů nad 2 cm. Graf č. 22 Tab. č. 4

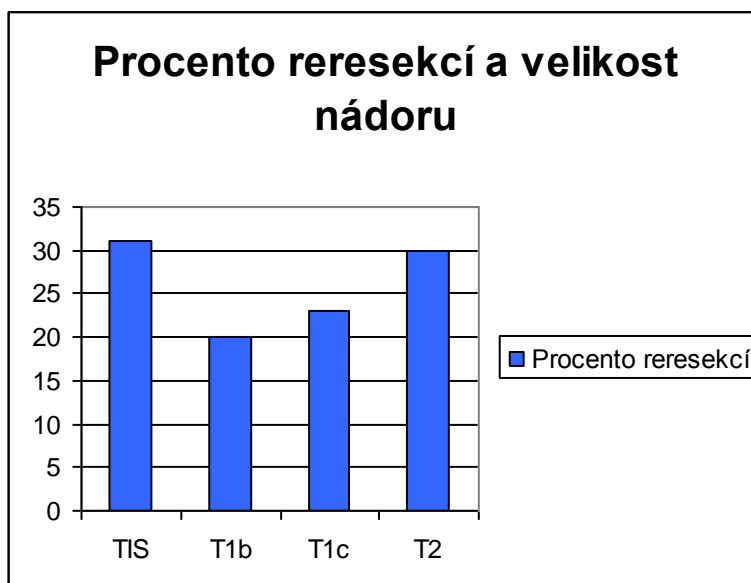
Tab. č. 4 Reresekce dle velikosti a barvení

	Tis	%	T1a	%	T1b	%	T1c	%	T2	%
Tuž	5	11%	0		8	18%	23	51%	9	20%
Barvy	3	9%	0		6	18%	11	34%	13	39%



Graf č. 22

Procento reresekcí u jednotlivých velikostí nádoru: Tis 30,7%; T1b 20,2%; T1c 22,5%; T2 28%. Graf č. 23



Graf č. 23

Statistika

Tis

Zde nebyl prokázán rozdíl (p-value 0,368326).

T1a

Zde nebyl prokázán rozdíl (p-value 0,207955).

T1b

Zde nebyl prokázán rozdíl (p-value 0,554812).

T1c

Zde nebyl prokázán rozdíl (p-value 0,749983).

Zde neexistuje statisticky významný rozdíl ve vztahu k jednotlivým velikostem nádoru.

Rereseke a neoadjuvantní chemoterapie.

Pacientky po neoadjuvantní chemoterapii byly v naší oblasti obvykle indikovány k mastektomii a konzervativní výkon byl prováděn výjimečně. V základním souboru všech konzervativních výkonů bylo také provedeno pouze 9 prs-záchovných výkonů po neoadjuvantní chemoterapii. Proto byl také absolutní počet reresekcí minimální. Ve skupině barvení tuží byla provedena rereseke 2x a ve druhé skupině ani jedna po neoadjuvanci. Dvě pacientky tvoří 22% všech karcinomů řešených konzervativním výkonem po neoadjuvanci. Celkový počet je ale tak malý, že nelze spolehlivě stanovit odpovědné závěry.

Statistika

Zde neexistuje statisticky významný rozdíl. Neoadjuvance není statisticky významný rizikový faktor.

Rereseke a multicentrický, multifokální karcinom.

Podstatně větší procento reresekcí bylo zaznamenáno u multicentrického a multifokálního nádoru. Multifokálních v celém souboru nádorů bylo 7 a multicentrických 9; celkem 16 pacientek. Rereseke u multicentrických a multifokálních nádorů jsou zastoupeny u obou subtypů nádorů a v obou skupinách barvení. Celkový počet reresekcí je 12 (multifokální- 7x (3/4x) a multicentrický 5x (4/1x), což představuje 75% všech karcinomů s více ložisky a 15,3% všech reresekcí.

Statistika

Zde byl nalezen statisticky významný rozdíl.

Reresekece a věk do 35 roků

V souboru s konzervativními výkony bylo operováno 6 pacientek ve věku do 35 roků (min. 25, max. 34). Histologicky se jednalo 5x o duktální invazivní a 1x medulární karcinom. Velikost nádoru se pohybovala od 4mm do 33mm, průměr 18mm. Nádory byly 5x lokalizovány do HZQ a jedenkrát do HVQ. Reresekece byla provedena u 3 pacientek, tzn. v 50%. Důvodem reresekece byla resekční linie do 2mm 2x a pozitivní okraj 1x. U jedné pacientky byly pozitivní tři okraje resekátu, 1x byly pozitivní dva a 1x jeden okraj resekátu. Pozitivní uzliny u dvou pacientek. Výkony na prsu byly ukončeny 2x mastektomií a jedenkrát konzervativním výkonem. Podrobná charakteristika nádorů Tab. č. 5.

Tab. č. 5 Charakteristika nádorů u pacientek do 35 roků

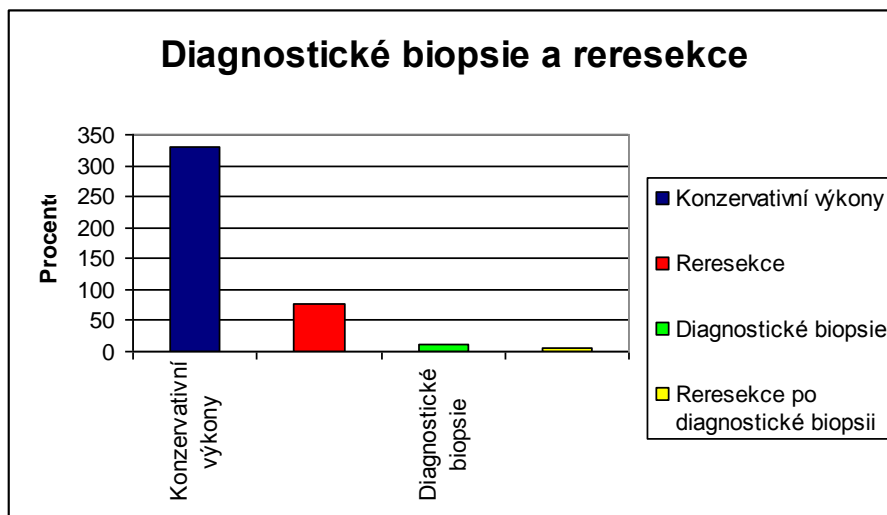
Lymfangioinvaze	Pozitivní	2x
	Negativní	4x
Estrogen	Pozitivní	2x
	Negativní	4x
Progesteron	Pozitivní	2x
	Negativní	4x
Her 2 neu	Pozitivní	1x
	Negativní	5x
Grade	Grade 1	0
	Grade 2	4x
	Grade 3	2x

Statistika

Rozdíl je sice statisticky nevýznamný na hladině významnosti $\alpha = 0,05$, ale už pro hladinu 0,10 významný je (p-value testu je 0,066932). To je mimo jiné způsobeno malým rozsahem druhého souboru.

Rereseke a předoperační biopsie

Předoperačně stanovená diagnóza výrazně ovlivňuje rozsah resekčního výkonu. V případě, že předoperačně je potvrzena maligní diagnóza, primárním cílem je odstranění nádoru s bezpečnostním lemem. Pokud je prováděn pouze diagnostický výkon, pak úkolem je odstranit patologické ložisko a stanovit diagnózu. Rozsah resekce se řídil odhadem rizika předpokládané malignity nálezu. V našem souboru byl počet diagnostických výkonů s konečnou maligní diagnózou minimální (diagnóza karcinomu byla stanovena již předoperačně). V souboru 330 konzervativních výkonů pro maligní onemocnění byla pouze 11x stanovena diagnóza karcinomu až na základě peroperační biopsie. U jedenácti biopsií byla 4x nezbytná rereseke, což představuje 36,4%. U jedné pacientky byla po diagnostické biopsii provedena rereseke pro jeden těsný okraj resekátu a za dva roky se objevila lokální recidiva v místě odstranění nádoru. Graf č. 24



Graf č. 24

Statistika

Zde nebyl prokázán statisticky významný rozdíl.

Reresekované části kavity

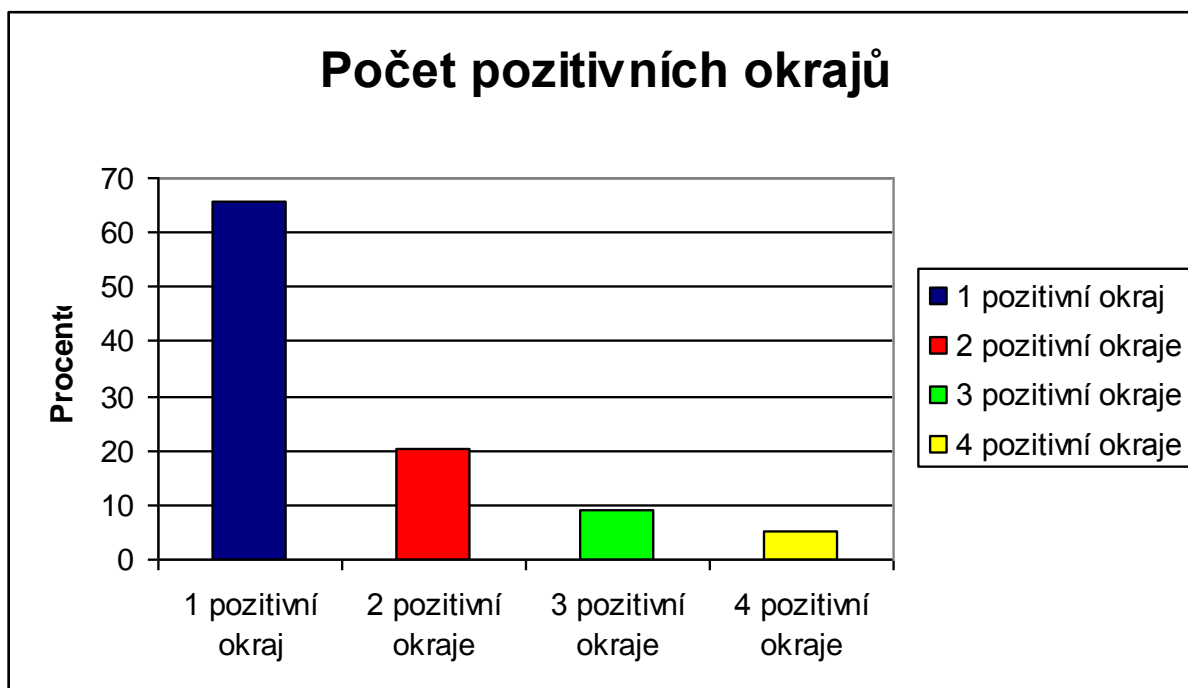
Reresekce byla prováděna cíleně. Reresekována byla pouze ta část kavity, kterou doporučil patolog na základě vyšetření resekátu. V souboru jsme sledovali počet pozitivních okrajů, které vedly k reresekci a jaký byl konečný chirurgický výkon.

Jeden okraj s nedostatečně volným lemem tkáně byl registrován u 51 pacientek, 2 okraje u 16 pacientek, 3 okraje u sedmi pacientek a 4 okraje u čtyř pacientek. Graf č. 24

Konečný chirurgický výkonu tří a čtyř resekčních okrajů nedostatečným lemem:

Tři okraje: 4x reresekce a 3x mastektomie.

Čtyři okraje: 1x reresekce a 3x mastektomie.



Graf č. 25

Chirurgické výkony po neuspokojivém rozsahu resekce

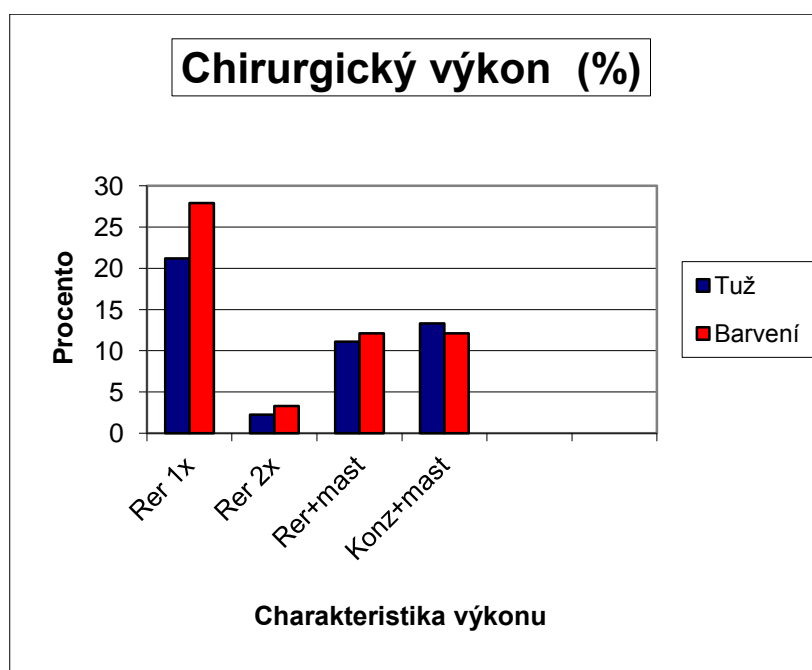
Pokud histologický nález potvrdil vzdálenost resekční linie menší než 5 mm, následovala reresekce, až bylo dosaženo volného okraje, tzn. minimální vzdálenosti 5mm, eventuálně následovala mastektomie. Z celkového počtu reresekcí byla nedostatečná vzdálenost u barvení tuží 45 a barvami 33

Chirurgické výkony v celém souboru, které následovaly po konzervativním výkonu při nedostatečně volném okraji: Graf č. 25, Tab. č. 6

1x reresekce	57 pacientek	73%,
2x reresekce	2 pacientky	2,5%
Reresekce + mastektomie	9 pacientek	11,5%,
Konzervativní výkon + mastektomie	10 pacientek	13%.

Tab. č. 6 Chirurgické výkony po neuspokojivém rozsahu resekce dle barvení

	Reresekce 1x%		Reresekce 2x%		Reresekce+mast.%		Konz.výkon+mast.%	
Tuž	33	73,3%	1	2,3%	5	11,1%	6	13,3%
Barvy	24	72,6%	1	3,2%	4	12,1%	4	12,1%



Graf č. 26

Podrobné histologické a imunohistochemické vyšetření nádorů a rresekce

Podrobné histologické a imunohistologické vyšetření nádorů v celém souboru a v sestavě, u kterých byla provedena rresekce. Srovnání ukazuje na vyšší procento ve skupině rresekcí u lymfangioinvaze a grade 2. V ostatních parametrech se skupiny liší minimálně. Tab. č. 7

Tab. č. 7 Podrobné histologické a imunohistochemické vyšetření sestavy

	Konz. výkony	%	Rresekce	%
Lymfangioinvaze	Pozitivní 75	22,7	22	28,2
	Negativní 255	77,3	56	71,8
Estrogen	Pozitivní 195	59	47	60,2
	Negativní 135	41	31	39,8
Progesteron	Pozitivní 204	61,8	54	69,2
	Negativní 126	38,2	24	30,3
Her 2 neu	Pozitivní 42	12,7	8	10,3
	Negativní 288	87,3	70	89,7
Grade	Grade 1 64	19,4	12	15,3
	Grade 2 185	56	52	66,7
	Grade 3 81	24,6	14	18
EIC	0%-90%	11,6%	0%-90%	18,9

Lymfangioinvaze

Zde nebyl prokázán statisticky významný rozdíl.

Estrogen

Zde nebyl prokázán statisticky významný rozdíl.

Progesteron

Zde byl prokázán statisticky významný rozdíl.

Her 2 neu

Zde nebyl prokázán statisticky významný rozdíl.

Grade 1

Zde nebyl prokázán statisticky významný rozdíl.

Grade 2

Zde byl prokázán statisticky významný rozdíl

Grade 3

Zde byl prokázán statisticky významný rozdíl

EIC

Zde byl prokázán statisticky významný rozdíl

Lokální recidivy

V souboru se objevilo pět lokálních recidiv po konzervativních výkonech. Dvě lokální recidivy byly prvními známkami generalizace procesu, která se projevila prakticky současně s diagnózou lokální recidivy. Rozvoj základního onemocnění byl tak rychlý, že i přes intenzivní onkologickou terapii ve specializovaném centru, pacientky v krátkém období umírají. Zbylé tři lokální recidivy byly v těsné blízkosti původní rány jako solitární uzly 8 až 20 mm bez známek generalizace.

U jedné pacientky byla registrována regionální recidiva v axile bez průkazu recidivy v prsu. Při primární operaci měla masivní maligní postižením uzlin (15), a tím lze také vysvětlit recidivu axily bez postižení prsu.

Rozbor lokálních recidiv prsu

1. Pacientka K. L. 1944. Při diagnostické biopsii pro nehmotnou lézi na hranici axily prokázán dobře diferencovaný invazivní karcinom 8mm s extenzivní intraduktální komponentou EIC 30%. Resekční okraje byly volné. Vzhledem k poloze nálezu suspektnímu nálezu na uzlinách byla provedena disekce axily. Vyšetřeno bylo 14 axilárních uzlin, z toho dvě s mikrometastázami. Nasazena adjuvantní chemoterapie a již během podávání, za 6 měsíců od primární operace, se objevují na prsu lentikulární metastázy s infiltrací prsu. Odeslána k další terapii do specializovaného onkologického centra, kde přes nasazenou intenzivní terapii dochází k rychle generalizaci nádoru, prakticky k rozpadu prsu, který je stráven

karcinomem. Od další cílené terapie postupně ustoupeno, podávána pouze symptomatická léčba a 23 měsíců po primárním výkonu zemírá.

2. Pacientka N. I. 1972. Karcinom diagnostikován předoperačně. Středně invazivní duktální karcinom, velikosti 33 mm, s intraduktální komponentou přes 50% a s negativními sentinelovými uzlinami. Provedena kvadrantektomie a biopsie sentinelových uzlin. Resekční okraje volné. V adjuvantní terapii: chemoterapie a radioterapie s boostem. Po 12 měsících od operace se objevil erytém prsu. Léčena ambulantně ATB u ošetřujícího lékaře pro podezření na zánět. Nedochozí k ústupu erytému. Odeslána na chirurgické oddělení, kde nápadně rychle dochází ke zhoršení lokálního nálezu až charakteru zánětlivého karcinomu, počínající exulcerace, prokázán nález na druhém prsu a metastázy na plících. Pacientka byla odeslána do onkologického centra. Umírá za 17 měsíců od primární operace.

3. Pacientka T.M. 1957. Při diagnostické biopsii prokázán středně diferencovaný invazivní karcinom se dvěma nodularitami 13 a 8 mm. Vnitřní resekční okraj je těsný - vzdálenost 3 mm. Provedena reresekce. Reresekát obsahoval residuální DCIS, volný resekční lem ve vzdálenosti 5 mm od okraje resekátu. Původní nádor lokalizován v HZQ na hranici axily, se suspektními uzlinami, proto provedena přímo disekce axily. Vyšetřeno 12 uzlin, z toho 2 obsahovaly makrometastázy. Nasazena adjuvantní chemoterapie a radioterapie s boostem. Za 28 měsíců od primární operace potvrzena lokální recidiva. Provedena mastektomie. Recidiva karcinomu velikosti 10 mm. Pacientka dále sledována bez známek základního onemocnění.

4. Pacientka K.L. 1947 Karcinom diagnostikován předoperačně. Špatně diferencovaný invazivní duktální karcinom 20 mm s extenzivní intraduktální komponentou 50%. Sentinelová uzlina pozitivní-makrometastáza. Resekční okraje volné. Celkem 23 vyšetřených uzlin, z toho dvě uzliny s makrometastázou. Nasazena chemoterapie, radioterapie a boost. Po 20 měsících při klinickém vyšetření zjištěna resistance. Provedena mamografie, sonografie, core cut a verifikována lokální metastáza. Nebyly prokázány známky generalizace. Provedena mastektomie. Recidivující tumor byl velikosti 12 mm.

5. Pacientka Š.V. 1958 Karcinom prokázán předoperačně. Špatně diferencovaný duktální karcinom velikosti 15mm s extenzivní intraduktální komponentou do 20%. Resekční okraje volné. Sentinelové uzliny negativní. Chemoterapie. Radioterapie, boost. Po 42 měsících

při klinickém vyšetření zjištěna infiltrace pooperační jizvy. Mamografie potvrdila zvýšené sycení jizvy. Core cut prokázal recidivu. Provedena mastektomie. Recidivující tumor byl velikosti 17 mm.

Regionální recidivy

Pacientka R.B. 1934. Karcinom diagnostikován předoperačně. Špatně diferencovaný invazivní duktální karcinom s EIC komponentou do 5%. Dolní okraj těsný. Sentinelové uzliny pozitivní. Provedena reresekce a exenterace axily. Vyšetřeno 25 uzlin z toho 15 uzlin s metastázami. Nasazena chemoterapie + radioterapie s boostem. V pooperačním období sledována. Za 24 měsíců po sonograficky prokázané recidivě v axile, bez průkazu recidivy provedena modifikovaná radikální mastektomie. Byly potvrzeny metastázy v axile, avšak i po důkladném prokrájení prsu nebyla nalezena lokální recidiva v prsu. Zemřela na základní chorobu za čtyři roky od primárního chirurgického výkonu.

Tab. č. 8 Podrobné imunohistochemické vyšetření lokálních recidiv

Pacient	Grade	Estrogen	Progesteron	Lymfangioinvaze	KI-67	C-ercB-2
č.1	1	negativní	negativní	-	negat	negat
č.2	2	negativní	negativní	-	25%+	negat
č.3	3	negativní	negativní	-	95%+	negat
č.4	3	negativní	negativní	+	50%+	2+
č.5	3	negativní	pozitivní	-	20%+	2+
Reg.recidiva	3	negativní	negativní	+	80%+	negat

Vzdálené metastázy

Osm pacientek je onkologicky léčeno pro vzdálené metastázy základního onemocnění.

U žádné nebyla současně prokázána lokální recidiva.

Úmrtí na karcinom

Deset pacientek zemřelo na základní onemocnění bez lokální recidivy v prsu a jedna bez lokální recidivy v prsu, ale po regionální recidivě v axile.

Srovnání dvou souborů

Srovnání dvou souborů pacientek, které byly operovány na chirurgickém oddělení nemocnice Atlas v různém období a zaměřeni na výskyt lokálních recidiv po konzervativních výkonech s podobnou dobou sledování (32/38 měsíců):

Soubor č. 1: Období od 1. 12. 1998 do 30. 06. 2004 bylo léčeno 143 pacientek s karcinomem prsu, které podstoupily konzervativní výkon. U všech následovala radioterapie prsu a boost. Medián sledování byl 32 měsíců. Lokální recidiva v prsu se objevila 5x, (3, 49%), což představuje 1,16% ročně. Vzdálené metastázy byly registrovány 6x (4,1%). Na základní onemocnění zemřely 3 pacientky (2,09%).

Soubor č. 2: Období od 1. 1. 2004 do 31. 12. 2008 bylo léčeno 330 pacientek s karcinomem prsu, které podstoupily konzervativní výkon. U všech pacientek následovala radioterapie prsu a boost. Medián sledování byl 38 měsíců. Lokální recidiva v prsu se objevila 5x (1,51%), což představuje 0,5% ročně. Vzdálené metastázy byly diagnostikovány 8x (2,4%). Na základní onemocnění zemřelo 10 pacientek (3,03%).

Soubor byl opět hodnocen v časovém odstupu s mediánem sledování 70 měsíců. Z původní sestavy 330 pacientek bylo možné přesně dohledat aktuální stav u 286 pacientek. Počet lokálních recidiv se zvýšil na sedm - 2,4%, tzn. o dvě nové lokální recidivy. Regionální recidivy byly registrovány dvě - 0,7% (zvýšení o jednu recidivu). Ve 13 případech byly diagnostikovány vzdálené metastázy.

Statistické srovnání studií:

Byl použit chi-kvadrát test dobré shody, porovnání souboru č. 2 proti referenčnímu souboru č. 1.

Zde byl prokázán na hladině významnosti 0,05 (p-value je 0,025) rozdíl mezi oběma soubory.

16. Diskuse

Konzervativní výkony na prsu byly všeobecně přijaty jako alternativa mastektomie v léčbě časného karcinomu. Dlouhodobé studie potvrdily, že doba přežití po konzervativních výkonech a období bez relapsu jsou srovnatelné s mastektomií, přičemž prs je zachován (69). Konzervativní výkony jsou šetrné a jejich rozsah vychází z individuálního nálezu. Konečný kosmetický efekt je nesrovnatelný s mastektomií, což dramaticky zvyšuje kvalitu života nemocných žen. Ve vyspělých zemích, včetně České republiky, je záchyt stále časnějších stadií onemocnění výsledkem zvýšeného úsilí v propagaci samovyšetření prsu, mamografického vyšetření a mamárního screeningu. Zvyšující se počet diagnostikovaných časných karcinomů prsu umožňuje i vyšší podíl konzervativních výkonů v chirurgickém léčení.

V souladu s obecným trendem také na chirurgickém oddělení nemocnice Atlas v současnosti převažují na prsu konzervativní výkony. Ve sledovaném období dosáhl podíl konzervativních výkonů v našem souboru 82,9%. Procento konzervativních výkonů je vysoké a vyplývá mimo jiné i z charakteru chirurgického pracoviště, které je zaměřeno na všeobecnou elektivní chirurgii a specializuje se na karcinom prsu se zaměřením na miniinvazivní výkony. Mimo karcinomy prsu, které byly diagnostikovány v nemocnici Atlas, jsou v ústavu ošetřovány pacientky i z jiných diagnostických pracovišť Zlínského kraje. Profil pacientek byl ovlivněn dlouhodobou spoluprací se screeningovým centrem ve Zlíně, kde byla diagnostikována převážně časnější stadia onemocnění. Mamární screeningové centrum v nemocnici Atlas neovlivnilo skladbu pacientek, protože bylo zřízeno až po ukončení studie.

V současnosti ve Zlíně pracuje pouze jedno screeningové pracoviště v nemocnici Atlas.

Konzervativní výkony na prsu mají stejnou dobu přežití jako mastektomie. U konzervativních výkonů však existuje zvýšené riziko vyššího počtu lokálních recidiv, které jsou určitým selháním lokální terapie a jsou zklamáním pro pacientku i ošetřující tým. (70) Převažuje názor, že existuje nepříznivý vliv lokálních recidiv na další průběh onemocnění, proto je zvýšená snaha riziko jejich vzniku minimalizovat. Počet lokálních recidiv je ovlivněn mimo jiné faktory také délkou sledování. Doba sledování je v našem souboru časově omezená, avšak zahrnuje období s předpokládaným vysokým rizikem vzniku lokálních recidiv. V odstupu bylo provedeno nové hodnocení výsledků studie se zaměřením na lokální recidivy. Následná adjuvantní léčba, která byla podávána v časovém období studie

u pacientek ve sledovaném souboru se zásadně nelišila, takže nedošlo k ovlivnění vzniku lokálních recidiv odlišnou terapií. V publikovaných prezentacích, které hodnotí vztah resekčních okrajů, reresekcí a výskyt lokálních recidiv často uvádí srovnatelnou dobu sledování od 23-60 měsíců (**205,206,207,208,209**). Při delším follow-up lze předpokládat postupné zvyšování počtu lokálních recidiv a bude možné srovnávat výsledky studie v dlouhodobém horizontu.

Konzervativní výkony u pacientek ve studii byly indikovány na základě komplexního předoperačního vyšetření, indikace mamární komise a přání pacientek. Všechny ženy podepsaly informovaný souhlas. Z celkového počtu 330 pacientek indikovaných ke konzervativnímu výkonu byl definitivním výkonem prs zachovný výkon u 311 pacientek. Pro nemožnost zajistit volné okraje byla výsledným výkonem 19 x mastektomie, což představuje 5,7% (5%-**210**, 10%-**211**, 14%-**206**, 22%-**213**). Výsledné procento mastektomií u plánovaných konzervativních výkonů je nízké a koreluje s odpovědnou předoperační indikací nádorů ve vztahu k typu chirurgického výkonu. Počet mastektomií je ještě zvýšený o pacientky, které měly hraniční nález z hlediska konzervativního výkonu, a které i přes podrobné seznámení s rozsahem nálezu vyžadovaly konzervativní výkon. Nereálnost bezpečného odstranění nádoru se zachováním prsu byla konzervativním chirurgickým výkonem potvrzena. Ženy se však následně lépe smířily s mastektomií, než kdyby byla mastektomie provedena primárně, pod určitým tlakem na pacientku při výběru typu výkonu. Jedná se zvláště o skupinu pacientek, u kterých mastektomie následovala bezprostředně po prvním konzervativním výkonu a vyšším počtu pozitivních okrajů resekátu.

Chirurgický výkon s kompletním odstraněním nádoru a se zajištěním volných okrajů resekátu je považován za velmi důležitou podmínku v prevenci vzniku lokálních recidiv. Není možná resekční linie vedená nádorem. Při nálezu maligních buněk v linii řezu je nezbytná reoperace. Definice bezpečného volného okraje a zvláště definice těsného okraje je však stále kontroverzní. V současnosti indikací k reresekci, jako výkonu zajišťujícího volné okraje, je pozitivní resekční linie. (**182, 205 doplnit**). Z nejistoty jasné definice rozsahu bezpečného resekčního lemu vyplynula také různá procenta indikací k reresekci prezentované v literatuře, vyplývající z vlastních protokolů. Výsledkem je udávaný počet reresekcí s velkou šíří od 25% do 60% (**208, 209, 211, 212, 213, 214, 215,216**). V písemnictví jsou však také prezentovány studie s nižším počtem reresekcí. Nízký podíl reoperací je dosažen pečlivým peroperačním vyšetřením okrajů resekátu. Camp uvádí pouze 5,8% reresekcí, což se podařilo podrobným peroperačním vyšetřením resekátů stěny kavity „na zmrzlo“ po odstranění tumoru. Peroperační vyšetření resekátu v 27% indikovalo reresekci již během primárního

výkonu, která by byla jinak provedena až v druhé době (217). Chagpar z MD Anderson prezentuje, že pečlivým peroperačním vyšetřením u DCIS snížil počet rresekcí o 34% na výsledných 22% (115).

Vyšetření resekčních okrajů, aby byl spolehlivě a bezpečně vyšetřen povrch resekátu, je však časově i finančně náročné. Barthelmes uvádí, že řez o síle 6 mikrometrů přes největší obvod 2 cm velkého nádoru zahrnuje pouze 1% povrchu. Kompletní vyšetření povrchu by vyžadovalo 3000 takových řezů. Proto je stále diskutováno, jak nejbezpečněji zajistit volné okraje s cílem minimalizovat počet rresekcí (172).

Základním chirurgickým postupem je kompletní odstranění nádoru s bezpečnostním lemem. Cílem je již při primárním zákroku zajistit volné okraje. Okraje resekátu jsou následně vyšetřovány peroperačně nebo až při definitivním vyšetření. (69) Druhým typem výkonu je odstranění pouze vlastního nádoru na jeho okraji. Následuje bezprostřední resekce stěny celé kavity anebo resekce jednotlivých stěn, které jsou pak histologicky vyšetřeny (172, 205, 206, 207, 212, 216). V nemocnici Atlas je používán první způsob, kdy se snažíme odstranit nádor tak, aby byly zajištěny volné okraje již při prvním výkonu. Resekát je standardně histologicky vyšetřen pooperačně. Dle literárních údajů resekce stěn kavity zhoršuje výsledné hodnocení rozsahu resekčního lemu a ve svém důsledku je odstraněno více tkáně prsní žlázy a tím horší kosmetický efekt. (89).

Reresekce v našem souboru byla provedena u 78 pacientek z 330 pacientek, což představuje 23,6% konzervativních výkonů. Podmínkou však bylo dosáhnout volného resekčního lemu v šíři 5 mm. Protože většina studií, které se zabývaly resekčním okrajem, sledovala vzdálenost 1-2 mm a pouze tři studie hodnotily vzdálenost 5 mm, byla zvolena vzdálenost 5 mm. Vzdálenost 5 mm byla určena jako minimální volný resekční lem.

Rutinní peroperační vyšetření resekátu „na zmrzlo“ jsme neprováděli pro časovou a finanční náročnost. Otiskovou cytologii okrajů jsme dříve přechodně zavedli, avšak naše výsledky neodpovídaly literárním údajům o spolehlivosti vyšetření. Počet rresekcí otisková cytologie neovlivnila, a proto jsme od vyšetření upustili (171,212). Rutinně jsme prováděli a provádíme peroperační mamografické vyšetření resekátu, které má však jen orientační význam z hlediska hodnocení okrajů. Na základě pooperační mamografie jsme reoperovali výjimečně jen na základě jasných nálezů tumoru v okraji resekátu. (171) Reresekci jsme obvykle rozhodli až na základě definitivního histologického vyšetření. Současně jsme čekali na výsledek definitivního histologického vyšetření sentinelových uzlin. V případě pozitivních sentinelových uzlin jsme potom provedli při jednom výkonu rresekci kavity a disekci axily.

U pacientek určených k reresekci byly sentinelové uzliny pozitivní v 50%, takže počet reoperací jen za účelem reresekce pozitivních okrajů je výrazně nižší.

V nemocnici Atlas se dlouhodobě věnujeme rozsahu resekce i u ostatních maligních onemocnění. Ve spolupráci s diagnostiky a patologi jsme se snažili zkvalitnit nejen chirurgický výkon, ale i vyšetření okrajů. Výsledky byly pravidelně a nepřetržitě vzájemně hodnoceny. Pro zlepšení kvality histologického vyšetření okrajů a zajištění trvalé nezpochybnitelné orientace resekatu pro patology byla provedena změna způsobu barvení okrajů resekatu u karcinomu prsu. Od června 2007 jsou okraje resekatu barveny ne černou tuží, ale šesti různými speciálními barvami. V současné prospektivní studii jsme mimo jiné sledovali, zda a jak se změna barvení projevila v počtu a profilu reresekcí. Přestože barvení různými barvami je zaměřeno na zkvalitnění cílené reresekce okraje, který nesplňuje požadavky na volný resekcí okraj, registrovali jsme zvýšený počet reresekcí. Zvýšení absolutního počtu reresekcí je na hranici statické významnosti a vysvětlujeme jej snadnějším hodnocením okrajů díky kvalitní barvě a zvýšenou pozorností patologů věnovanou resekcím okrajům v souvislosti se změnou metodiky barvení. Nelze také vyloučit rozdílný průnik povrchem resekatu, protože maximální rozdíl se projevil u pozitivní okrajů a do vzdálenosti 2mm. Nepozorovali jsme však zásadní rozdíly mezi různým způsobem barvení a počtem reresekcí u sledovaných rizikových faktorů.

Indikace k reresekci prochází neustálým vývojem. Smyslem reresekce je zajištění volných okrajů jako prevence jako prevence lokálních recidiv. První studie zamerané na konzervativní výkony na prsu se vyjadřovaly k resekcím okrajům vágně. Pouze studie B-06 stanovila resekcí okraj tak, aby se nedotýkala inkoustu. Významnější diskuze se odehrála až na konsenzuální konferenci v Miláně v roce 2005, kde minimální tolerovaná vzdálenost nádoru od resekcí linie byla doporučena 1-2mm. Širší resekcí lem byl hodnocen jako bezpečnější, avšak na úkor kosmetického výsledku. Větší rozsah resekce proto nebyl odborníky doporučován. **(89)** Mezinárodní konsensus z roku 2010 souhlasí s předchozími závěry, které potvrzují konzervativní výkony u časných karcinomů prsu jako alternativu mastektomie. Negativní okraj definuje „jako tumor nedotýkající se okrajů“ a konstatuje, že chybí potřebné studie k průkazu přínosu širších resekcí okrajů ke snížení počtu lokálních recidiv. Linie řezu vedená nádorem je vždy indikací k reoperaci. Nebyla doporučena širše volného okraje. **(104)** Významné meta-analýzy prezentované kolektivem autorů pod vedením N. Houssami z Austrálie a M. Morrow z MSKCC se staly základem současných guideline. Meta-analýzy vycházejí z rozboru studií, které hodnotí 28 tisíc pacientek. Meta-analýzy potvrdily, že pozitivní resekcí okraj dvakrát zvyšuje riziko vzniku

lokální recidivy a současně však nebylo prokázáno statisticky významné snižování rizika vzniku lokálních recidiv se širším resekcčním lemem. **(195,196)** Tyto meta-analýzy, jsou základem SSO-ASTRO guideline, které se zabývají konzervativními výkony u prvního a druhého stadia invazivního karcinomu prsu. Stejně závěry byly potvrzeny na St. Gallen konferenci, která se konala v roce 2015 ve Vídni. **(195,196,197,198)**

Rozsah resekcčního lemu v naší studii byl stanoven na základě výsledků dřívějších studií s tím, že vzdálenost 5 mm byla studována pouze ve třech studiích. Rozsah resekcčního lemu byl rozdělen do tří skupin (pozitivní okraj, do 2mm a 2-5mm okraj bez maligních buněk). Na chirurgickém oddělení nemocnice Atlas před zahájením studie nebyla přesně stanovena minimální tolerovaná vzdálenost nádoru od resekcční linie.

V čase studie byly poměrně značné rozdíly v hodnocení resekcčních okrajů. Milánský onkologický institut prokázal výrazný rozdíl ve výskytu lokálních recidiv po lumpektomiích a kvadrantektomiích **(70)**. Holland vyšetřil prsy u 282 pacientek po mastektomii, které by teoreticky byly vhodné k prs zachovnému výkonu a zjistil, že 59% mělo residuální maligní ložiska ve vzdálenosti 1,0 cm, 42% ve vzdálenosti 2cm, 17% ve vzdálenosti 3cm a 10% ve vzdálenosti 4cm od primárního nádoru. **(218,219)** Ulrich-Schmidt, potvrdil, že u nádorů průměru 2 cm a více je velmi obtížné zajistit volné okraje v šíři 5mm. U nádorů velikosti 2cm a více 71% reresekcí pro pozitivní okraje obsahovalo maligní buňky. **(192)** Taghian na základě rozsáhlé dotazníkové akce (1137 respondentů z USA a Evropy) zjistil, že v evropských zemích je za dostatečnou vzdálenost resekcčního lemu považována u třetiny respondentů až pěti milimetrová vzdálenost. **(182)**

Celkový počet reresekcí ve sledovaném souboru byl u 78 žen, což představuje 23,6%. Při podrobném rozboru indikací k reresekcím, dle protokolu ke studii, nalzáme prakticky stejný podíl „pozitivního okraje“ a „nádoru v dotyku (do 2mm)“, které se podílí na počtu reresekcí 10x/13% resp. 12x/15%. Počet reresekcí pro uvedenou vzdálenost tvoří pouze 3,0/3,6% tzn. 6,6% všech konzervativních výkonů. Potvrzuje to tvrzení, že hodnocení výhodnosti resekcční linie 1 mm nebo 2mm ve vztahu k lokálním recidivám je velmi obtížné. Pro „těsné okraje“ tzn. vzdálenost resekcční linie od nádoru 2-5 mm byla provedena reresekce 56x/72%, což představuje 17% všech konzervativních výkonů. Pokud bychom dodržovali minimální tolerovanou vzdálenost 1-2mm, poklesl by počet reresekcí o 72% z 23,6% všech reresekcí na celkových 6,6%. Ze studie vyplývá, že pokud bychom chtěli zajistit 5 mm volné tkáň v resekcčním lemu významně se zvyšuje počet reresekcí se všemi důsledky.

Přítomnost nádorových buněk v reresekátech prakticky zdůvodňuje nezbytnost následné adjuvantní terapie, zvláště radioterapie, která musí eliminovat reziduální maligní

buňky. V celém souboru jsme našli residua v reresekátech ve 39,7%. Se zvyšujícím se rozsahem lemu se snižovala přítomnost nádoru v reresekátu. V našem souboru zjištěné procento pozitivních reresekátů se pohybuje ve středu údajů, které jsou prezentovány v literatuře: 17,3%, 30,5%, 63%, 70%. **(172, 206, 207, 208)**

Cílem studie bylo mimo jiné zjistit přítomnost nádorových buněk v reresekátu ve vztahu k rozsahu resekcčního lemu, se zvláštním zaměřením na přítomnost maligních buněk v reresekátech u vzdálenosti 2-5mm, tzn. v případech zvýšené radikality. Z dlouhodobého hlediska jsme sledovali vliv uvedené zvýšené radikality výkonu na výskyt lokálních recidiv.

Pozitivní okraj jsme zaznamenali pouze 10x, což představuje jen 3% z celého souboru 330 pacientek. Reresekáty však vždy obsahovaly maligní buňky tzn 100%. Konečným výkonem byla pak vždy mastektomie a prs obsahoval také vždy nádorová residua. Pozitivní okraj v těchto případech vyjadřuje typ nádoru, který nebyl vhodný ke konzervativnímu výkonu.

U reresekcí s lemem do 2 mm byl pozitivní reresekát v 25%. S větší vzdáleností resekcční linie se snížil počet pozitivních reresekátů. Ze tří pozitivních reresekátů byla u dvou žen provedena mastektomie opět s pozitivním nálezem v resekovaném prsu. Počet mastektomií je zřetelně nižší než u pozitivního okraje a při resekcční vzdálenosti do 2mm výrazně vzrostl podíl výkonů s finálním konzervativním výkonem. Indikace ke konzervativnímu výkonu v této skupině nádorů byla reálná, protože nelze předpokládat stoprocentní definitivní proveditelnost konzervativního výkonu.

Reresekce pro lem od 2-5mm byla provedena 56x a pozitivní reresekát byl 18x/32,1%, což je vyšší podíl než u reresekcí do 2mm. Mastektomie byla konečným výkonem 7x a vždy s residuem nádoru, což představuje 12,5%. Počet pozitivních nálezů v reresekátu a je však stále vysoké dosahuje 30% a významně se neliší od šíře resekcčního lemu 2mm. Nález pravděpodobně odpovídá výsledkům současných meta-analýz, že s dalším omezeným rozšiřováním rozsahu resekce nedochází k zásadnímu snížení výskytu maligních buněk a v reexcidované tkáni a tak významnému snížení počtu lokálních recidiv a mohou být indikovány zbytečné mastektomie.

Prakticky 100% výskyt reziduálního karcinomu v prsu po mastektomii v literatuře není obvyklý a může svědčit pro upřednostňování konzervativního výkonu tam, kde byla již indikována mastektomie. V případě nepřítomnosti maligního residua v prsu, může pacientka považovat radikální výkon za zbytečný, na což je třeba vždy ženu upozornit. Negativní nález v prsu po mastektomii jsme zaznamenali 1x, avšak pacientka nebyla součástí uvedeného souboru.

V literatuře, negativní nález v prsu po mastektomii, jako výsledek neúspěšného dosažení volných okrajů u konzervativního výkonu, není neobvyklý. Papa uvádí 18% a Keskek 34% negativních nálezů residuálního tumoru v prsu po mastektomii. **(211, 215)**

Rereseke zvyšuje morbiditu a náklady. Je spojena s vyšším výskytem infekce v ráně, což také zvyšuje náklady. Snahou je proto minimalizovat počet rereseke. Jednou z možností jak toho dosáhnout, je identifikovat typy nádorů, u kterých je zvýšené riziko rereseke a upravit rozsah resekce již během chirurgického výkonu. Výsledky studií se však v identifikaci rizikových faktorů velmi liší. Nejčastěji je jako rizikový faktor nedostatečné resekce prezentována velikost nádoru, EIC složka, věk, diagnostická biopsie, grade, multifokalita, lobulární karcinom, neoadjuvance a jiné. **(172, 206, 207, 208, 209, 210, 211,212, 213, 214, 215, 216, 220, 222, 223)**

Riziko rereseke je velmi často spojováno s velikostí nádoru, a to zvláště s narůstající velikostí nádorů. Ovlivnění rozsahu resekce velikostí nádoru s ohledem na velikost prsu je logická. U narůstajícího nepoměru vzniká obava z nepříjemného kosmetického výsledku a při výkonu se mohou vyskytovat i technické obtíže. Onkoplastické operace mohou dosažení volných okrajů výrazně usnadnit. Valje rozdělil velikosti prsou na 4 skupiny. U kategorie A-nejmenšího prsu, byla rereseke v 70,2% a postupně se snižovala 56,8% - 52,0% až na 47,2% u největších prsů **(222)**. Resekční lem je u větších nádorů a menších prsů obvykle těsnější. S narůstající velikostí nádoru se také zvyšuje procento residuálních maligních nálezů. Cellini uvádí zvyšující se počet residuálního tumoru od velikosti 2cm **(212,215)**. Tartter paradoxně uvádí vyšší počet reexcisí u tumorů menších rozměrů (1,4cm/1,7cm). **(214)**

V našem souboru byl maximální počet karcinomů velikosti T1c, což je velikosti od 1-2cm a tomu odpovídá i maximální počet rereseke v této kategorii. Podíl rereseke narůstá s velikostí a největší je u tumorů T2, u kterých dosahuje 30%. Procento rereseke je prakticky stejné jako u kategorie DCIS (31%) Riziko rereseke ve vztahu k velikosti nebylo statisticky významné, a tak není velikost nádoru v našem souboru rizikovým faktorem.

V souboru z hlediska histologického typu převažuje v sestavě invazivní duktální karcinom, což odpovídá jeho obecnému výskytu v populaci. Podíl DCIS je nízký. Přestože spolupracujeme se screeningovým centrem, počet DCIS dosahuje pouze 8%. Procento je nejen pod světovým průměrem, ale také pod celostátním průměrem, který se v současnosti pohybuje kolem 10%. Stav svědčí o tom, že screening ve Zlínském kraji se v době studie ještě plně nerozvinul. Absolutně největší počet rereseke byl u invazivního duktálního karcinomu,

což odpovídalo jeho podílu v souboru. Výrazně vyšší procento reresekcí v rámci jednotlivých typů nádoru je u DCIS, které dosahuje 31%. Lobulární karcinom byl druhým nejčastějším nádorem. U lobulárního karcinomu je procento reresekcí vyšší a dosahoval 37%. Oba typy karcinomů jsou hodnoceny jako rizikové typy ve více studiích. Duktální karcinom in situ je považován za rizikový faktor, zvláště pokud je spojen vyšší extenzivní intraduktální komponentou. V našem souboru byl také výrazný rozdíl v EIC v základním souboru průměr 11,6% (0-90%) a u reresekcí 18,9% (0-90%), který je statisticky významný. **(207,208,213,215,222)**. Vyšší EIC zvyšuje nejen počet reresekcí, ale také zvýšený výskyt residuální choroby v reresekované tkáni. **(205)** Vyšší EIC byla v minulosti také i relativní kontraindikací konzervativních výkonů, avšak konsenzuální konference v Miláně to nepotvrdila. **(89)** Lobulární karcinom má sklon k multicentricitě a okraje lobulárního karcinomu nejsou často tak zřetelné jako u duktálního karcinomu, což ztěžuje peroperační určení okrajů. Výsledkem jsou častější reresekce. V literatuře je lobulární karcinom a DCIS velmi často označen jako rizikový faktor z hlediska reresekce. V našem souboru máme podobné zkušenosti, avšak rozdíl není statisticky významný. **(205,210,215,222)**

Prognóza žen s karcinomem prsu v mladém věku je obecně považována za nepříznivou s tím, že diagnóza je zjištěna obvykle později a převažují biologicky agresivnější typy nádoru. Hranice mladého věku je však v literatuře udávána velmi nepravidelně. V souboru jsme si pro mladý věk určili hranici 35 roků v soulase s iniciativou Eva 35. **(221)** Reresekce byla provedena ze šesti u třech pacientek, tzn. v 50% s tím, že 2x byla finálním výkonem mastektomie. Přímou indikací k reresekci byla dvakrát vzdálenost do 2mm a jedenkrát přímo pozitivní okraj. Podrobné vyšetření resekčních okrajů potvrzuje závažnost nálezů: jedenkrát byly tři pozitivní okraje a jedenkrát dva pozitivní okraje. Definitivním výkonem byla dvakrát mastektomie, což je u třetiny pacientek. Počet pozitivních okrajů a mastektomií ukazuje na ne zcela ideální typy nádorů, které byly ke konzervativnímu výkonu indikovány. Při podrobném histologickém vyšetření nádorů také převažují „triple negativní“ pacientky, což je v soulase s literárními údaji o karcinomech v mladém věku. Počet reresekcí ve věku do 35 byl na hranici statistické významnosti, ale výsledek byl ovlivněn malým počtem případů. Mladší pacientky se podstatně více dožadují konzervativních výkonů, přestože rozsah a typ nádorů k tomuto výkonu není vhodný. Mimo sledované období, a tím i mimo soubor, jsme se setkali s pacientkou s karcinomem ve věku 25 let, která si vyžádala konzervativní výkon a dokonce odmítla jakoukoli následnou adjuvantní terapii, včetně radioterapie. Léčbu odmítla i přes vyčerpání všech přesvědčovacích metod o její nezbytnosti. Za dva roky po výkonu se objevila lokální recidiva. Mladý věk jako

rizikový faktor reresekcí je také uváděn v literatuře jako rizikový faktor reresekcí, i když věková hranice mladého věku zvláště v těchto studiích je uváděna velmi rozdílně. **(172,214,216)**

S narůstajícím věkem těhotných žen se zvyšuje počet karcinomů prsu, které jsou diagnostikovány v graviditě a stávají se tak léčebným problémem. Obvykle jsou pozdě diagnostikovány. V souboru se však nevyskytuje karcinom prsu ve spojení s graviditou. V ústavu jsme se ale dvakrát setkali s karcinomem prsu v graviditě. U obou pacientek byl karcinom diagnostikován pozdě a můžeme tak potvrdit řídké literární zkušenosti. V prvním případě byl proveden pouze paliativní výkon, při kterém byl odstraněn pouze nádor. Pacientka se odstranění nádoru dožadovala, i když výkon měl jen psychologický význam, protože karcinom byl již generalizován. U druhé pacientky pro nemožnost dosáhnout volných okrajů byla jako definitivní výkon provedena mastektomie. Následná rekonstrukce prsu u pacientky kompenzovala ztrátu prsu.

Riziko vzniku lokálních recidiv po neoadjuvanci je všeobecně považováno za vyšší. Studie B-18 uvádí počet lokálních recidiv 10,7% a u pacientek s kompletní patologickou odpovědí 7,6%. Avšak u žen, kde byla původně plánovaná mastektomie a byl po neoadjuvanci proveden konzervativní výkon, poměr lokálních recidiv byl 16% ku 6,9% u pacientek primárně indikovaných k prs zachovnému výkonu. **(156)** Bonnadona však uvádí srovnatelný počet lokálních recidiv s nádory bez neoadjuvance. Prezentuje pouze 7% lokálních recidiv. Veronesi registroval po neoadjuvanci u konzervativních výkonů 5,9% a u velkých nádorů, kde byla provedena mastektomie 21% lokálních recidiv. **(21,164)** Dlouhodobě výborné výsledky jsou prezentovány ve studiích z MD Anderson centra. Riziko lokálních recidiv při volbě výkonu je však třeba hodnotit také s ohledem, že se jedná o ženy s velkým rizikem vzniku lokálních recidiv i po mastektomii a se závažným rizikem generalizace onemocnění.

Určení objemu a okraje residuálního tumoru, který má být odstraněn, je po neoadjuvatní terapii výrazně obtížnější než určení objemu tumoru a jeho okrajů bez neoadjuvance. Z toho vyplývá výrazně ztížené zajištění volných okrajů. Chagspar prezentoval výsledky retrospektivní studie zaměřené na určení rozsahu residuálního tumoru po neoadjuvanci. Výsledky klinického vyšetření, sonografie a mamografie se lišily od výsledného patologického vyšetření. Tři čtvrtiny pacientek mělo odchylku do 1cm. Nepříjemné pak bylo zjištění, že po kompletní patologické odpovědi sonografie diagnostikovala tumory od 1cm do 4 cm. **(147)** MRI má přednosti vůči ostatním diagnostickým metodám. S dynamickým kontrastem se jasně vykreslí nádor, avšak vyšetření

má také limity u kompletní patologické odpovědi. Chen prezentoval pouze 75% přesnou korelaci s patologií. Spolehlivost MRI vyšetření má limit zvláště u rozptýlených ostrůvků a trsů maligních buněk, což je zvláště důležité u konzervativních výkonů. Při hodnocení nálezů je nutné vycházet z výsledků všech diagnostických metod včetně klinického vyšetření. **(160,165)** V našem souboru bylo pouze 9 pacientek po neoadjuvantní chemoterapii, počet představuje jen 3% všech nádorů. Konzervativní výkony po neoadjuvantní terapii se u nás prosazují velmi zvolna. U lékařů i pacientek přetrvává nedůvěra v tyto výkony. Se zvyšujícím počtem pozitivních odpovědí na terapii a také vyšším počtem kompletní patologické odpovědi paradoxně neklesá počet mastektomií u nás i ve světě. Stále často je indikována a požadována mastektomie jako bezpečný výkon. V našem souboru byla dvakrát po neoadjuvantní terapii provedena reresekce. Vždy byl dosažen volný okraj. Mastektomie nebyla indikována a po neoadjuvanci nebyla registrována lokální recidiva. Počet pacientek je však malý, a tak nelze stanovit odpovědné závěry. Podíl reresekcí po neoadjuvanci odpovídá průměrnému počtu reresekcí a nevytváří statisticky významný rozdíl, takže neoadjuvanci nelze hodnotit jako výrazně rizikový faktor. Waljee dospěl ke stejnému závěru. **(222)**

Hodnocení multicentricity a multifokality nádoru je mnohdy obtížné i pro patologa. V předoperační přípravě je třeba se zaměřit na podrobné vyšetření všech suspektních ložisek v prsu, aby byla diagnóza stanovena velmi přesně a chirurgický výkon byl vybrán odpovědně. V naší sestavě byl víceložiskový karcinom léčený konzervativním výkonem 16x, což představuje téměř 5% souboru. Reresekce byla provedena 12x, tzn., ve velmi vysokém procentu (75%). Současně víceložiskový karcinom má výrazný podíl 15,3% na celkovém počtu reresekcí v souboru. Z pěti lokálních recidiv se jedna objevila u duplicitního karcinomu. Resekční okraj byl těsný a byla provedena reresekce. Multicentricita a multifokalita byly společně hodnoceny statisticky a byl prokázán statisticky významný rozdíl. Naše zkušenosti odpovídají i literárním údajům, kde vícečetná ložiska jsou hodnocena jako rizikový faktor ve více pracích. **(172, 208, 211, 213)**

S rozvojem moderní diagnostické techniky se výrazně zvyšuje podíl karcinomů diagnostikovaných před zahájením léčby a je možné tak stanovit individuální léčebný plán, který odpovídá typu karcinomu a celkovému stavu pacientky. S předoperační biopsií, která vyloučí malignitu, se také výrazně snížil počet výkonů na prsu pro benigní onemocnění. U diagnostických chirurgických výkonů, zvláště pokud se potvrdí benigní charakter léze, má ev. výsledný nepříznivý kosmetický efekt jistě závažnější dopad než u terapeutických postupů u karcinomu prsu. Diagnostická biopsie je obecně považována za rizikový faktor z hlediska reresekcí, protože primárním cílem je stanovit diagnózu,

ne provést definitivní kurativní výkon. Ke každému takovému výkonu je třeba proto přistupovat individuálně dle výše podezření na maligní onemocnění. V našem souboru jsme také jedenkrát zaznamenali konverzi diagnózy. Core-cut nález byl benigní a následná excise diagnostikovala DCIS. V souboru byla diagnóza stanovena na podkladě bioptické excise pouze 11x, což je jen 3,3% všech karcinomů, avšak 4x jsme rerezekovali (36,4%). Bohužel u jedné lokální recidivy byla nepříznivá kombinace rizikových faktorů: bioptické excise, dvě ložiska a okolní DCIS. Přestože procento reresekcí je vysoké, statisticky diagnostická biopsie nebyla potvrzena jako rizikový faktor. **(211, 214)**

Muži s karcinomem prsu byli na chirurgickém oddělení nemocnice Atlas léčeni jen velmi omezeně. Celkový počet ošetřených mužů neodpovídá zastoupení karcinomu prsu u mužů v populaci. V období od roku 2004 do 2008 byl ošetřen pouze jeden muž pro karcinom prsu, u kterého však byla provedena modifikovaná radikální mastektomie a není tak v sestavě konzervativních výkonů. Do roku 2004 byli s karcinomem ošetřeni další čtyři pacienti, u kterých byla provedena také modifikovaná radikální mastektomie, z toho 1x ze dvou samostatných řezů, což lze hodnotit i jako konzervativní výkon. Lokální výkon pouze na prsu jsme neprovedli, což se shoduje i ve světových sestavách, kde se vyskytuje výjimečně. V Milánské sestavě 170 mužů byla široká excise provedena 9x, což představuje pouze 5,2%, ve zbylých případech byla provedena mastektomie. MD Anderson v retrospektivní studii za dvacetšest let uvádí 156 pacientů s karcinomem prsu. Výkonů pouze na prsu bylo 19 (8%), modifikovaná radikální mastektomie 74x(55%) a radikální mastektomie 42x (31%). **(224,225)**

Zkušenosti s inflamatorním karcinomem potvrdily literární údaje o jeho nepříznivé prognóze. Inflamatorní karcinom není častý a v našem souboru jsme jedenkrát prováděli mastektomii. Vzhledem k rozsahu nálezu nebylo možné ani uvažovat o konzervativním výkonu. U dvou žen byla nasazena intenzivní onkologická terapie, a přesto průběh onemocnění byl tak rychlý, že chirurgická terapie nebyla do plánu ani zařazena.

Dle protokolu studie, u kvadrantektomie jsme rezekovali u objemných povrchně uložených nádorů tkáň až naléhající kůži. Kůže byla rezekována pouze v případě kontaktů s kůží. U nádorů lokalizovaných při basi byla rezekována pektorální fascie (bez infiltrace m.pectoralis). V obou případech byl povrch a spodina resekátu hodnoceny jako dostatečné a nebyly tyto resekční lemy resekátu histologicky vyšetřovány. Hodnoceny byly pouze zbylé okraje. U lumpektomie byly vyšetřovány kompletně všechny stěny resekátu tzn. 6. Více jak čtyři pozitivní okraje resekátu jsme nezaznamenali. U 51 pacientek (65%) jsme byli nuceni rerezekovat pouze jeden okraj, takže nedošlo k výraznému zhoršení

kosmetického výsledku. Nedostatečný rozsah resekce u tří a čtyř okrajů byl registrován pouze u 11 pacientek a u šesti z nich byla provedena mastektomie. Více jako čtyři pozitivní stěny nebyly registrovány. Indikace ke konzervativnímu výkonu v případě nálezu tří a čtyř pozitivních stěn byly hraniční, a proto následným výkonem byla mastektomie.

V úvaze o rozsahu následujícího chirurgického výkonu při neuspokojivém resekčním lemu jsme postupovali individuálně dle typu konkrétního histologického nálezu nádoru a stavu resekčních okrajů. Pokud byl nález příznivý, snažili jsme se další reresekcí dosáhnout volných okrajů. Pokud opět nebyl dosažen volný okraj, velmi jsme zvažovali druhý konzervativní výkon a po pohovoru s pacientkou byl proveden pouze dvakrát. Ve zbylých případech jsme přistoupili k mastektomii. Druhou reresekci jsme považovali a považujeme za rizikovou z hlediska radikality a kosmetického výsledku konečného výkonu, přestože v literatuře je druhá reresekce prezentovaná jako úspěšný finální výkon. **(205,222)** V těchto případech dáváme přednost mastektomii s rekonstrukcí prsu.

Agresivnější typy nádorů s pozitivními uzlinami, vyšším gradíngem lymfangioinvasí, triple negativní nádory jsou považovány za nálezy, u kterých je zajištění volných okrajů obtížnější a jsou častější reresekce. **(171,207,212)** Naopak jiné práce tento vztah nepotvrdily. **(216)** V našem souboru byl statisticky potvrzen jako rizikový faktor pouze vyšší grade a progesteronové receptory. Negativní estrogenové receptory, Her 2 neu, lymfangioinvasze nebyly prokázány jako statisticky významné rizikové faktory vedoucí k častější reresekci.

Cílem reresekcí je zajistit volné okraje, což je velmi důležitý faktor v prevenci lokálních recidiv. Pozitivní okraje mají v dlouhodobém sledování až dvojnásobný počet lokálních recidiv **(171)**. Otázka zda nutnost reresekce zvyšuje riziko vzniku lokální recidivy není zcela vyřešena. Barthelmes uvádí počet 2,8% lokálních recidiv u pacientek s volnými okraji při primární operaci na rozdíl od případů s reresekcí, u kterých se vyskytovaly v 6,5%. Prezentovaný soubor je srovnatelný s naším a zahrnuje 351 pacientek s 61 reresekcemi a době sledování 55 měsíců. **(171)** Ramajan také pozoroval vyšší podíl lokálních recidiv u reresekovaných pacientek 6% k 1%. **(208)** V naší sestavě byl počet lokálních recidiv v obou skupinách prakticky stejný 1,5% a 1,2%, což koresponduje s dalšími literárními údaji. **(214, 215, 216)**

Počet lokálních recidiv v prsu je velmi důležitým ukazatelem správné indikace ke konzervativnímu výkonu a výrazem kvality vlastního chirurgického výkonu s následnou adjuvantní terapií. Procento lokálních recidiv v našem souboru i s ohledem na limitovanou dobu sledování je nízké a dosahuje 1,51%, což představuje pouze 0,5%

recidiv ročně, a to včetně nálezů, kdy došlo současně ke generalizaci onemocnění. Výsledek je nižší než doporučený počet lokálních recidiv v konsenzu z roku 2010, který je 1%. **(104)** Keskek prezentuje velmi podobný soubor 248 pacientek s dobou sledování 38 měsíců a počtem lokálních recidiv 2,8%. **(205)** Při podrobnějším rozboru jednotlivých nálezů je patrné, že 2x byla lokální recidiva v prsu prvním příznakem rychlé progresse onemocnění a jeho generalizace. Lokální nález na prsu vzhledem k celkovému stavu obou pacientek nebyl ani řešen. Tři recidivy v prsu měly charakter lokální recidivy s typickými známkami residuální choroby. Recidivy se objevily v období od 20 do 42 měsíců a všechny byly lokalizovány v místě původního ložiska. Tyto tři lokální recidivy byly řešeny mastektomií. Lokální výkon jsme neprováděli a pacientky jej ani nevyžadovaly. Opakovaný konzervativní výkon je zatížený 30% rizikem vzniku lokální recidivy. **(184)** Konzervativní výkony pro lokální recidivu jsme provedli pouze na přání u pacientek, léčených mimo sledované období, takže nebyly zařazeny do souboru.

Pro naši vlastní klinickou praxi a hodnocení konzervativních výkonů je významné srovnání současného souboru s dříve publikovanou sestavou zaměřenou na lokální recidivy u konzervativních výkonů léčených radioterapií a boostem. Oba soubory mají velmi podobnou dobu sledování a adjuvantní onkologická terapie se prakticky nelišila. V současném souboru byl důsledně, na rozdíl od minulé sestavy, přísně dodržován resekcční lem minimálně 5mm. V prvním souboru bylo 143 pacientek s mediánem sledování 32 měsíců a zaznamenali jsme pět: tzn. 3,49% lokálních recidiv. V nynější sestavě byl medián sledování podobný, 38 měsíců, počet sledovaných pacientek je výrazně vyšší 330 a počet lokálních recidiv je stejný: pět tzn. 1,51%. Rozdíl je statisticky významný a výsledek potvrzuje zjištění, že rozsáhlejší resekce se projevila nižším počtem lokálních recidiv.

Soubor byl nově hodnocen v časovém odstupu s mediánem sledování 70 měsíců. Z původní sestavy 330 pacientek bylo možné přesně dohledat aktuální stav u 286 pacientek. Počet lokálních recidiv se zvýšil na sedm - 2,4%, tzn. o dvě nové lokální recidivy. Regionální recidivy byly registrovány dvě - 0,7% (zvýšení o jednu recidivu). Ve 13 případech byly diagnostikovány vzdálené metastázy. Celkové dlouhodobé výsledky potvrzují předchozí závěry, kdy počet lokální a regionálních recidiv byl podprůměrný.**(226)**

17. Závěr

Úkolem konzervativního výkonu u karcinomu prsu je při primárním výkonu odstranit nádor a určit stav spádových uzlin s odstraněním pozitivních uzlin. Obecně všechny reoperace prodlužují hospitalizaci, zvyšují náklady na chirurgický výkon, narůstá riziko infekcí a jsou zřetelným diskomfortem pro pacienty. Nejčastější příčinou reoperace u konzervativních výkonů na prsu je neschopnost dosáhnout volně resekcí okraje.

Cílem prospektivní nerandomizované studie bylo stanovit procento reresekcí při resekcí linii vedené nádorem, resekcí lemlem tkáně bez nádorových buněk do 2mm, do 5mm a přítomnost maligních buněk v reexcidované tkáni po reresekci.

Studie prokázala, že počet reoperací u vzdálenosti do 2 mm, včetně pozitivní resekcí linie, je nízký a dosáhl pouze 6,6% (3,0/3,6%). Pokud je však cílem dosáhnout volný resekcí okraj v šíři 5mm, počet reexcisí prudce vzrůstá a dosahuje dalších 17%.

Přítomnost maligních buněk v reexcidované tkáni u pozitivních resekcí okrajů byla 100%, což potvrzuje povinnost reexcidovat stěny kavity. U resekcí lemu do 2mm byla prokázána přítomnost nádorových buněk v 25% a u 5mm 32,1%. Detekce maligních buněk v obou skupinách je významně nižší než u pozitivních okrajů, ale významně se neliší s narůstající vzdáleností. Rozdíl je minimální, protože zvláště u vzdálenosti 2 mm je jedná o malý počet pacientek. Stav koresponduje se současným názorem, že s narůstající vzdáleností resekcí lemu dochází jen malému poklesu výskytu lokálních recidiv, který není statisticky významný.

Výsledek studie potvrzuje názor, že u resekcí lemu, který se nedotýká okraje, ale je menší než 5mm, je nutné předpokládat přítomnost nádoru až v 30%. Tyto nádorové buňky musí být zničeny radioterapií a systémovou adjuvantní terapií. Následná terapie musí být koncipována tak, aby rezidua nebyla základem lokální recidivy.

Při podrobném rozboru nádorů, u kterých byla provedena reoperace, byly sledovány faktory, které zvyšují riziko reexcise. Vysoký počet reresekcí, který byl i statisticky významný, jsme zaznamenali u nádorů s pozitivními uzlinami, u multicentrických nádorů, vysokým podílem EIC a vyšším gradingem. Nižší věk byl na hranici statistické významnosti a výsledek byl ovlivněn malým počtem případů. U nádorů diagnostikovaných při peroperační biopsií byl vysoký počet reresekcí, ale statisticky nevýznamný, stejně jako u DCIS a lobulárních karcinomů. Uvedeným faktorům a zvláště v případech, kdy se objevuje jejich

kombinace, by rozsah chirurgického výkonu měl být přizpůsoben zvýšenému riziku reresekce.

Zvýšený počet rerekci při barvení okrajů speciálními různými barvami byl vyšší, ale nebyl statisticky významný. Rozdíl lze vysvětlit snadnějším a přesnějším odečítáním vzdálenosti okraje resekatu od nádoru. U jednotlivých rizikových faktorů nebyl zásadnější rozdíl.

Lokální recidivy se v souboru objevily pětkrát, z toho dvakrát byly součástí generalizace onemocnění, při mediánu sledování 38 měsíců. Srovnání výskytu lokálních recidiv u souboru s přísně dodržovaným resekcčním lemem 5mm byl nižší než v souboru, u kterého nebyla hranice přesně dodržována a reoperace byly prováděny důsledně, jen u pozitivních okrajů. Rozdíl byl statisticky významný. Bylo potvrzeno pravidlo, že širší bezpečnostní lem je spojen s nižším výskytem lokálních recidiv. Sledování v delším časovém horizontu potvrdilo nízký počet lokálních recidiv.

Dosažení 5 mm volného resekcčního lemu však vyžadovalo významně vyšší počet reoperací. Nejednalo se o randomizovanou studii, takže nelze také vyloučit, že nižší počet recidiv je nejen výsledkem vyšší radikality výkonu, ale také modernější adjuvantní terapií, zvláště radioterapií ve srovnání s naší původní sestavou.

Současný směr komplexní léčby nádorů je její přísná individualizace. Terapie karcinomu prsu včetně chirurgického výkonu na prsu není výjimkou. Znalost rizikových faktorů při zajištění volného okraje může být využita u všech pacientek, ale zejména u skupin se zvýšeným rizikem vzniku lokální recidivy. Jedná se o skupinu se zvláštními nároky na individuální přístup, jako jsou například mladé pacientky, u karcinomu v těhotenství a seniři.

18. Summary

Aim of the study:

The risk of local recurrence is increased if surgical margins are positive. There is no consensus which margin is negative and safe. Aim of the study was to assess risk of positive margin, free margin in distance 2mm and 5mm by conservative surgery in breast cancer. Secondary aim of the study was to find out risk factor of re-excision. Presence malignant cells in resected tissue were additional aim of the study. We have used different type of staining

resected tissue and we wanted to know if there is some difference in results. Presence of the local recurrence was the final aim of the study.

Methods:

In prospective study included were 330 patients undergoing conservative surgery from 1.1. 2004 to 31. 12. 2008 at Atlas hospital in Zlin with T1 and T2 breast cancer. Conservative surgery was performed and patients were divided in three groups according to resection margins (positive margin, free margin 2mm and 5mm). In all patients with distance resection line from tumor less than 5mm re-excision was made. Resection margins were stained by black ink and from 1.7.2000 different colors were used. Presences of loco regional recurrences were studied.

Results:

Reexcision was made in 78 patients of 330 patients. Positive margins were present 10 x, margins less than 2mm 12x and less than 5mm 56x. Residual malignant cells were diagnosed in 100% by positive margin, 25% and 32,1% by free distance 2 and 5mm. Final conservative procedure was made in 221 patient. Unsatisfactory margins appeared in 19 cases and mastectomy was performed. Risk factors for re-excision were tumors with positive lymph node, multicentricity, high EIC and high grade. There were difference in number re-excisions in age under 35 years, in tumor size and type of tumor but results was not statistical significant. There were five local recurrences and one regional recurrence.

Conclusion:

There is more than 30% risk of presence of malignant cells in surrounding tissue by 5 mm clear margin. Residual tumor cells must be cured by adjuvant therapy mainly by radiotherapy. Following therapy must be organized to eliminate constitution of the local recurrence.

19. Prezentace vztahující se k předmětu habilitační práce ve vědeckých člancích a na kongresech

Impaktované časopisy

Gatek, J.; Vrana, D.; Melichar, B.; et al. Significance of the resection margin and risk factors for close or positive resection margin in patients undergoing breast-conserving surgery
JOURNAL OF BUON Volume: 17 Issue: 3 Pages: 452-456 Published: JUL-SEP 2012

Gatek J, Vrana D, Lukesova L, Pospiskova M, Vazan P, Melichar B Significance of resection margin as a risk factor for local control of early stage breast cancer. Biomedical Papers 2013;(3) 209-213

Recenzované časopisy

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 ISSN 0035-9351

Mezinárodní konference

Re-excision after Breast Conserving Surgery for Cancer Gatek J, Vazan P., Kotoc J, Kotocova K, Hnatek L, Duben J, Dudesek B. Department of Surgery Atlas Hospital Zlin, University Tomas Bata in Zlin Czech Republic 43rd World congress of the International Society of Surgery 6. -10.9.2009 Adelaide Australia

Residual Malignant Cells in the Re-excision Tissue after Breast Conserving Surgery for Cancer Gatek J, Vazan P, Kotoc J, Kotocova K, Hnatek L, Dudesek B, Duben J, Department of Surgery Atlas Hospital Zlin, University Tomas Bata in Zlin Czech Republic International surgical week/ISW 2011 28 August – 1 September 2011 Pacifico Yokohama, Japan



Tuzemské konference

Gatěk J, Hnátek L, Hradská K, Kotoč J, Duben J, Dudešek B, Musil T, Vážan P. Význam resekční linie v prevenci lokálních recidiv při konzervativním léčení karcinomu prsu 9. celostátní konference o nemocech prsu. 29. 3. 2008 – Velká posluchárna 2. LF UK FN Motol

Gatěk J, Vážan P, Hnátek L, Hradská K, Kotoč J, Duben J, Dudešek B, Musil T Resekční okraje u konzervativních výkonů s karcinomem prsu XXII. Brněnské onkologické dny. Brno 17-19.4.2008 Vyzvaná přednáška

Gatěk J, Vážan P, Kotoč J, Kotočová K, Hnátek L, Duben J, Dudešek B Resekční linie u konzervativních výkonů pro karcinom prsu 15. ročník symposia Onkologie v gynekologii a mammologii Brno 8.1.-9.1.2010

Gatěk J, Vážan P, Kotoč J, Kotočová K, Hnátek L, Duben J, Dudešek B. Reoperace u prszáchovných výkonů pro karcinom prsu Gatěk J, Vážan P, Kotoč J, Kotočová K, Hnátek L, Duben J, Dudešek B. XXIII. Petřivalského - Rapantův den a 56. Mezinárodní kongres českých a slovenských dětských chirurgů Olomouc 29.-30. 4. 2010

Gatěk J, Vážan P, Kotoč J, Kotočová K, Hnátek L, Duben J, Dudešek B. Rozsah resekce u konzervativních výkonů pro karcinom prsu Chirurgické oddělení nemocnice Atlas, Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně XXXIV. Brněnské onkologické dny Brno 22.-24. dubna 2010

Gatěk J, Vrána D, Kotoč J, Kotočová K, Krátká A, Dudešek B, Duben J Konzervativní výkony na prsu u seniorů bez adjuvantní radioterapie 18. ročník sympózia Onkologie v gynekologii a mammologii 11. 1. 2013 - 12. 1. 2013 Hotel Sladovna, Černá Hora u Brna

Gatěk J¹, Vrána D², Kotoč J¹, Vážan P³, Krátká A¹, Dudešek B¹, Duben J¹ Vliv resekčních okrajů na vznik lokálních recidiv - dlouhodobé sledování Chirurgické oddělení nemocnice Atlas Zlín, Univerzita Tomáše Bati Zlín¹ Onkologické oddělení fakultní nemocnice Olomouc, Lékařská fakulta Palackého univerzity Olomouc²·Bioptická laboratoř VELAB Zlín³
21. onkologicko-urologické sympozium a 17.mamologické sympozium
Praha 21.- 22.listopadu 2013

Gatěk J. Resekční okraje u konzervativních výkonů na prsu 10. sympozium a workshop molekulární patologie a histocytochemie 24.- 26. dubna 2014 Olomouc

19. Literatura

1. Colditz G. Epidemiology and prevention of breast cancers. Cancer Epidemiology Biomarkers Prev. 2005;(14):768 - 772
2. Singletary E. Rating risk factors for breast cancer. Ann Surg. 2003; (237):474-482
3. Abrahámová Jitka Atlas nádorů prsu Grada 2000 str. 14 ISBN 80-7169-771-0
4. Ellison RC, Zhang Y, Mc Lennan CE, et al. Exploring the relation of alcohol consumption to risk of breast cancer. Am J Epidemiol. 2001;(154):740-747

5. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and women without breast cancer. *Lancet*. 1997;(350):1047-1059.
6. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: Scientific review *JAMA*. 2002;(288):872-881
7. Trichopoulos D, MacMahon B et al. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 1972;(48):605-613
8. Clemons M, Loijens L, et al. Breast cancer risk following irradiation for Hodgkin s disease. *Cancer Treatment Review*. 2000;(26):291-302
9. Dupont WD, Park FF et al. Breast cancer risk associated with proliferate breast disease and atypical hyperplasic Cancer. 1993;(71):1258-1265
10. Singletary SE. Lobular carcinoma in situ of the breast a 31-year experience an the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center *Breast Dis*. 1994;(7):157-163
11. Kelsey L, Gammon D. Epidemiology of breast cancer. *Epidemiol Rev*. 1990;(126):228-240
12. Brody L, Biesecker BB. Breast cancer susceptibility genes: BRCA1 and BRCA2. *Medicine*. 1998;(77):208-226
13. Gail MH, Brinton LA et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J. Natl Cancer Inst*. 1989; (811):879-1886
14. Norton J. *Surgery Basic Science and Clinical Evidence* 2001 Springer Verlag 1699-70
15. Tanner JM. *Wachstum und Reinigung des Menschen*. Stutgard Germany: Georg Theime Verlag 1962
16. Čihák R. *Anatomie 3 Grada* 1997 571-572
17. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the Brest. *Cancer*. 2008;(113):1511-20.
18. Fischer E, Land S, Fischer B et al. Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast and bowel project twelve-year observation concerning lobular carcinoma in situ *Cancer*. 2004;(100):238-44
19. Samson A, Fowble B, Hanion A et al: Lobular carcinoma in situ increases the risk of local recurrence in selected patients with stages I and II Breast carcinoma treated with conservative surgery and radiation. *Cancer*. 2001; (91):1862-9
20. Abrahámová J, Povýšil C, Horák J et al. *Atlas nádorů prsu Grada*. 2000; 126 – 209 ISBN 80-7169-771-0

21. Way W.L. Současná chirurgická diagnostická a léčba. Grada Publishing 1998
379-402
22. Bonadona G, Hortobagyi G, Gianni M, Martin Dunintz Textbook of Breast Cancer
a clinical guide to therapy 1997 17-35
23. Singletary S. E. Breast Cancer. Springer 1998 155-224
24. Bijker N, Rutgers E, Duchateau L et al: Breast - Conserving Therapy for Paget
Disease of the Nipple. Cancer. 2001; (91):472-477
25. Kothari A, Beechey-Newman N, Hamed H, et al. Paget Disease of the Nipple.
Cancer.2002;(95):1-7
26. Lagios M, Westdahl P, Rose M, et al. Paget's Disease of the Nipple.
Cancer. 1984;(54):545 - 551
27. Paone J., Baker R.: Pathogenesis and Treatment of Paget's disease of the Breast.
Cancer. 1981;(46): 825 - 829
28. Dixon A, Galea M, Ellis I et al. Paget's disease of the nipple.Br J Surg.
1991;(78):722 - 723
29. Gatěk J. Dizertační práce Detekce sentinelové uzliny a její význam v chirurgické
léčbě karcinomu prsu. Masarykova univerzita 2003
30. Tavassoli F.A., Devilee P. – Pathology and genetics of tumors of the breast and female
genital organs, IARC Press, Lyon, 2003, Chapter 1, Tumors of the breast: 13-80
31. Rosai J. – Rosai and Ackerman's Surgical pathology, Mosby 2004, Chapter 20, Breast:
1795-1818
32. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al. Strategies for subtypes-dealing with the
diversity of breast cancer highlights of the St Gallen International Expert
Concensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. Ann of Surg. 2011
Advance Acces 1-12 St.Galen)
33. Vicini F, Kestin L, Huang R et al. Does local Recurrence affect the rate of distant
metastases and survival in patients with early-stage breast carcinoma treated with breast
conserving therapy.Cancer. 2003;(97):910-919
34. Hellman S. Natural History of Small Breast Cancers. J Clin Oncol. 1994;(12): 2229-2234
35. Tubiana M, Koscielny S. Natural history of human breast cancer: Recent data and clinical
implications. Breast Cancer Research and Treatment.1991;(18):125-140
36. Koscielny S, Tubiana M. The link between local recurrence and distant metastases in
human breast cancer I. J. Radiation Oncology Biol. Phys.1999;(43):11-24

37. Overgaard M, Hansen P, Overgaard J, Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal woman with breast cancer who receives adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 1997;(337):949-55
38. Ragaz J, Jackson S, Le S et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node – positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med.* 1997;(337): 956-62.
39. Nurko J, Edwards M : Image-guided breast surgery *Am J Surg.* 2005;(190): 221-227
40. Daneš J. a kol.: Základy mamografie 2002 X-Egem str. 9-11 ISBN 80-7199-062-0
41. Daneš J. a kol.: Základy mamografie 2002 X-Egem str. 35-52 ISBN 80-7199-062-0
42. Daneš J. a kol.: Základy mamografie 2002 X-Egem str. 102-124 ISBN 80-7199-062-0
43. Skovajsová M. Včasný záchyt karcinomů prsů u seniorek Pilotní projekt vzp 2007-2008 Sborník přednášek Onkologie v gynekologii a mammologii 2009 19-21.
44. Pavlišta D, Tesařová P, Janoušek M et al; Intraduktální přístupy v mammární diagnostice *Čes Gynek.* 2007;(3):213-215
45. Daneš J. Základy ultrasonografie prsu 1996 Maxdorf str. 11 ISBN 80-85800-34-9
46. Mann R, Hoogeveen Y, Blickman J et al. MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma on the breast: a review of existing literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;(107):1-14
47. Kuhl C., Braun M. Preaoperatives Staging mit der Mamma-MRT : Pro und Kontra *Radiologe.* 2008;(48): 358-366
48. Fisher U, Kopka L, Grabbe E Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhance MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology.* 1999;(213): 881-888
49. Fischer U, Zachariaer Obaum F et al. The influence of praeoperative MRI of the breast on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur radiol.* 2004;(14):1725-1931
50. Pengel K, Loo C, Teertstra H, et al. The impact of preoperative MRI on breast – conserving surgery of invasive cancer : a comparative cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;(116):161-169
51. Mechera R, Viehl C, Oertli D. Factors predicting in-breast tumor recurrence after breast – conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;(116):171-177.
52. Gorechlad J, Mc Cabe E, Higgins J., et al. Screening for Recurrences in Patients Treated with Breast-Conserving Surgery: Is there a Role for MRI? *Ann Surg Oncol.* 2008;(15):1703-1709

53. Dillon M, Hill A, Quinn C, The Accuracy of Ultrasound, Stereotactic, and Clinical Core Biopsies in the Diagnosis of Breast Cancer, With an Analysis of False- Negative Cases *Ann Surg.*2005;(242): 701-707
54. Verkooijen H, Peeters P, Buskens E. at al. Diagnostic accuracy of large-core needle biopsy for nonpalpable Breast disease: a meta – analysis. *Br J Can.* 2000;(82):1017-1021
55. Shah V, Raju U, Chitale D, et al. False negative core needle biopsies of the breast. *Cancer.*2003;(97):1824-1831
56. Winzer K. Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms. *Chirurg.* 2005;(76): 803-818
57. International Consensus Conference Committee: Image-detected breast cancer: State of the art diagnosis and treatment. *Am College Surg.* 2001;(193): 297-302
39. Nurko J, Edwards M. Image-guided breast surgery *Am J Surg.* 2005;(190): 221-227
58. Heerden J, Farley D. Operative Techniques in general surgery.Surgical management of Benign and malignant breast disease. 2000; 2 (87):165
59. Leodenus M., Radioguided occult lesion localization (ROLL) in surgery of impalpable Breast tumors *Breast. Cancer on line.* 2005;(8): 6
60. Paganelli G, Luini A, Veronesi U, Radioguided occult lesion localization (ROLL) in breast cancer: maximizing efficacy, minimizing mutilation. *Ann Oncol.* 2002;(13):1839-1840
61. Gray R,Dauway G et al. Radioguidance for nonpalpable primary lesion and sentinel nodes. *Am J Surg.* 2001;(182): 404-406
62. Ramesh H, Anguille S, Chagla L et al. Reccurence after roll lumpectomy for invazive breast cancer *The Breast* 2008 17 637-639
63. Sobin L.H. Wittekind Ch., TNM klasifikace zhoubných novotvarů 7. vydání 2009 Česká verze 2011 150-158
64. Singletary E. Breast cancer management: The road to today. *Cancer.* 2008;(113): 844-9
65. Balch CM, Singletary SE, Blan KI. Clinical decision-making in early breast cancer, *Ann Surg.* 1993, 217(3), 207-225
66. Eberlein T Current management of carcinoma of the Breast. *Ann Surg.* 1994;(220): 121-136
67. Černý Ján. Špeciálna chirurgia I-III Osveta 2. vydání 1996 ISBN 80-88824-25-7
68. Heerden J, Farley D. Operative Techniques in general surgery. Surgical management of benign and malignant breast disease. 2000; 2 (87): 165

69. NIH Consensus Conference Treatment of Early-Stage Breast Cancer
JAMA. 1991;(16): 391-395
70. Veronesi U, Volterani F, Luini A et al., Quadrantectomy versus lumpectomy for small
Size breast cancer Eur J Cancer. 1990;(26): 671-673
71. Urban C. New classification for oncoplastic procedures in surgical practice.
The Breast. 2008; (17): 321-322
72. Kaur N, Petit J, Rietjens M, et al. Comparative study of surgical margins in oncoplastic
surgery and quadrantectomy in breast cancer. Ann Surg Oncol. 2006;(12): 1-7
73. Clough K, Lewis J, Couturaud B, et al Oncoplastic Techniques allow extensive resections
for breast-conserving therapy of breast carcinoma Ann Surg. 2003;(237): 26-34
74. Faith V, Chrenko V. Sentinel node biopsy in breast cancer: short time result show
appropriate regional control Neoplasma. 2007 54 256-261
75. Gatěk J, Bakala J, Dudešek B, Duben J, Hnátek L, Dvořáčková J. Sentinelová uzlina
v chirurgické léčbě karcinomu prsu-prospektivní studie, Čes.Gynek.2003;(1): 6-10
76. Fisher B, Redmond C, Poisson R et al., Eight-year results of a randomized clinical trial
comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment
of breast cancer. N Engl J Med. 1989; (320): 822-828
77. Jacobson J, Danforth D, Cowan K et al. Ten-year results of the National Cancer Institutes
randomized trial of breast conservation versus mastectomy for stage I and II breast
cancer. N Engl J Med. 1995;(332): 907-911.
78. Von Dongen JA, Bartelink H., Fentiman IS et al. Randomized clinical trial to asses the
value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORT 10801 trial,
In Consensus Development Conference on the Treatment of Early-Stage Breast Cancer,
Monogr. Natl, Cancer Inst. 1992, 11, 15-18 (NIH publication No 90-3187)
79. Blichert-Toth M, Rosen C, Anderson A et al Danish randomized trial comparing breast
conservation with mastectomy: Six years of life table analysis J Natl Cancer Inst Monogr.
1992;(11): 19-26
80. Arriagada R, Le MG, Rochard F, et al. for the IGR Breast Cancer Group. Conservative
treatment versus mastectomy in early breast cancer: pattern of failure with fifteen years of
follow up. J Clin Oncol. 1996;(14): 1558-1564
81. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty year of follow up of a randomized
study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast
cancer N Engl J Med. 2002;(347): 1227-1232

82. Veronesi U, Salvadori B et al., Conservative treatment of early breast cancer,
Ann Surg. 1990;(3): 250-259
83. Duda M, Hartl P et al. Záchovné operace karcinomu prsu Rozhl Chir 1997;(12): 605-608
84. Sarasin D., Le MG, Arrogate R et al., Ten-year results of a randomized trial comparing
a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer.
Radioth Oncol 1989;(14):177-184
85. Spitalier JM, Gambarelli J, Brandone H, et al, Breast conserving surgery with radiation
therapy for operable mammary carcinoma, a 25 year experience,
World J Surg. 1986;(10): 1014-1020
70. Veronesi U, Volterani F, Luini A et al. Quadrantectomy versus lumpectomy for small
size breast cancer Eur J Cancer. 1990;(26): 671-673
86. Veronesi U, Banff A, Salvadori B. Et al., Breast conservation is the treatment of choice in
small breast cancer. Long term results of a randomized trial. Eur J Cancer. 1990;(26):
668-670
87. Veronesi U. Luini A, Galimberti V et al., Conservation approaches for the management of
stage I/II carcinoma of the breast : Milan Cancer Institute Trials, World J Surg. 1994;(18):
70-75
88. 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
89. Schwartz G, Veronesi U, Clouhg K et al. Proceedings of the Consensus Conference on
Breast Conservation, April 28 to May 1,2005, Milan, Italy Cancer. 2006;(107):242-250.
90. Cox Ch., Nguyen K., Gray R., et al: Importance of lymphatic mapping in ductal
carcinoma in Situ (DCIS): Why map DCIS? Am Surg 2001;(67):513-521
91. Boland G., Chan K., Roberts S., Value of the Van Nuys Prognostic index in prediction of
recurrence of ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery: Br J Surg. 2003;
(90):426-432
92. Nakamura S., Woo C., Silberman H., Breast-conserving therapy for ductal carcinoma in
situ: 20- year experience with excisio plus radiation therapy Am J Surg. 2002;(184): 403-
409
93. Adamovich T., Simmons R., Ductal carcinoma in situ with microinvasion Am J
Surg. 2003; (186): 112-116

94. Silver S., Tavassoli F., Mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion
Cancer. 1998; (82): 2382-90
95. Fleming I., Cooper J., Henson D., et al. American joint committee on the classification of
ductal carcinoma in situ 5th ed. Philadelphia Lippincott-Raven 1997.
96. Silverstein M, The University of Southern California / Van Nuys prognostic index for
ductal carcinoma in situ of the breast Am J Surg. 2003; (186): 337-343
97. Gatěk J, Duben J, Dudešek B, Schon J. Výsledky konzervativní terapie u časného
karcinomu prsu. Rozhl. Chir. 2000;(5): 201-205
98. Fisher E, Dingam, Wolmark N et al. Lumpectomy and radiation therapy for the
treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast
and Bowel Project B-17 J Clin Oncol. 1998; (16): 441-52
99. Julien J, Bijker N, Fentiman I, Radiotherapy in breast conserving treatment for ductal
carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase 3 trial 10853 Lancet.
2000; (335):528-33
100. UK Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) Ductal Carcinoma in situ
(DCIS) Working Party: Lancet. 2003; (338):95-102
101. Solin J., Fourquet A., Vicini F., et al. Salvage treatment for local recurrence after breast
conserving surgery and radiation as initial treatment for mammographically detected
ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer. 2001; (91): 1090-7
102. Gatěk J, Duben J, Hnátek L et al; Chirurgická terapie duktálního karcinomu in situ
Rozhl Chir. 2004; (11): 597-603
103. Schwartz G, Solin L, Olivotto I et al. Consensus conference on the treatment of in situ
ductal carcinoma of the breast April 22-25 1999. Cancer. 2000;(88):246-254
104. Kaufmann M, Morrow M, Minckwitz G. Locoregional Treatment of Primary Breast
Cancer. Cancer. 2010; (1): 184-91
105. Schwartz G, Giuliano A, Veronesi U. Proceedings of the consensus conference on the
role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19-22, 2001
Philadelphia Pennsylvania Cancer. 2002; (94): 2542-2551
106. Pendas S, Dauway E, Giuliano R et al: Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in
situ patients Ann Surg Oncol. 2000; (7):15-20
107. McMasters K, Chao C, Wong S, Sentinel lymph node in patients with ductal
carcinoma in situ. Cancer. 2002; (95):15-20

108. Julian T, Land S, Fourchette V, et al. Is Sentinel Node Biopsy Necessary in Conservatively Treated DCIS? *Ann Surg Oncol.* 2007; (14) 2202-2208
109. Cody H. Sentinel Lymph Node Biopsy for DCIS: Are We Approaching Consensus ? *Ann Surg Oncol.* 2007; 14(8): 2179-5181
110. Lara J, Young S, Velilla R. The relevance of occult micrometastases in ductal carcinoma in situ (DCIS)“ a clinico-pathological study with long-term follow-up. *Cancer.* 2003; (98): 2105-2113
111. Weaver D, Occult „ micrometastasis“ in ductal carcinoma in situ *Cancer* 2003 15 2083- 2087
112. Riveradeneira D, Simmons R, Christos P at al. Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinomas: analysis in more than 900 patients *J Am Coll Surg.* 2000; (191): 1-8
113. Zavotsky J, Hansen N, Brennan M et al. Lymph node metastasis from ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Cancer.* 1999; (85): 2439-43
114. Klauber-DeMore N, Tan L, Liberman L, at al. Sentinel node biopsy: is it indicated in patients with high risk ductal carcinoma in situ and ductal carcinoma in situ with microinvasion? *Am Surg Oncol.* 2000; (7): 636-42
115. Meijnen P, Oldenburg H, Loo C et al. Risk of invasion and axillary lymph node metastasis in ductal carcinoma in situ diagnosed by core- needle biopsy. *Br J Surg.* 2007; (94): 952-956.
116. Liberman L, Percutaneous imaging-guided core breast biopsy: state of the art at the millennium *AJR Am J Roentgen.* 2000; (174): 1191-1199
117. Silverstein M, Poller D, Waisman J at al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma- in-situ *Lancet.* 1995; (345): 1154-57
118. Silverstein M, Lagios M, Craig P at al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer.* 1996; (77): 2267-74
119. Neuschatz A, DiPetrillo T, Steinhoff M, The value of breast lumpectomy margin assessment as predictor of residual tumor burden in ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer.* 2002; (94): 1917-24
120. Chagpar A., Yen T., Sahin A., Intraoperative margin assessment reduces reexcision rates in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery. *Am J Surg.* 2003; (186): 371-377
121. Speirs V, Shaaban A. The raising incidence of male breast cancer *Breast Cancer Res Treat.* 2008;112(3):595-6

122. Abrahámová J, Dušek L. (eds). (2003): Metody včasného záchytu karcinomu prsu. GRADA Publishing a.s., Praha 2003 227 ISBN 80-247-0499-4.
123. Vetto J, Jun S, Padduch D et al.: Stages at Presentation, Prognostic Factors, and Outcome of Breast Cancer in Males. *Am J Surg.* 1999;(117): 379 - 383
124. Giordano S, Cohen D, Buzdar A. Breast carcinoma in men. A population-based Study. *Cancer.* 2004; (101): 51-57
125. Borgen P, Wong G, Vlamis V et al. Current Management of Male Breast Cancer *Ann Surg.* 1992; (215): 451-459
126. Nagel M., Holtkamp B., Hagemüller E. et al; Das Mammakarzinom des Mannes *Akt Chir.* 1993; (28): 20-23
127. Guinee V, Olsson H, Moller T et al. The Prognosis of Breast Cancer in Males. *Cancer.* 1993; (71): 154-161
128. Evans G, Anthony T, Appelbaum A The diagnostic accuracy of mammography the evaluation of male breast disease. *Am J Surg.* 2001; (181): 96-100
129. Port E, Fey J, Cody H, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy Patients with Male Breast Carcinoma. *Cancer.* 2001; (91): 319-323
130. Puckridge P. Breast cancer and pregnancy: a diagnosis and management dilemma. *ANZ J Surg.* 2003; (73): 500-503
131. Lee MC, Larogna Ch, The pregnant Breast Cancer Patients: Are We failing Our Most Vulnerable Population *Ann Surg Oncol* 2014 21 2474-24
132. Loibl S, Minckwitz G, Gwyn K et al. Breast Carcinoma during Pregnancy. International Recommendation from an Expert Meeting *Cancer* 2006 15 237-246
133. Molckovski A. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; (108): 333-338
134. Kuerer H, Cunningham J, Bleiweiss I et al. Conservative Surgery for Breast Carcinoma Associated with Pregnancy. *Breast.* 1998; (4): 171-176
135. Annane K. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal Deign Ther.* 2005; (20):442-444
136. Gropper A, Zabicky K, Dominici L et al Sentinel Lymph Node Biopsy in Pregnant Woman with Breast Cancer *Ann Surg Oncol* 2014 21 2506-2511
137. Maggard M, O'Connell J, Lane K. Do young Breast Cancer patients Have Worse Outcomes? *J Surg Research.* 2003; (113): 109-113

138. Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J et al. Effect of Breast-Conserving Therapy versus Radical Mastectomy on Prognosis for Young Woman with Breast Carcinoma. *Cancer*. 2004; (100): 688-93.
139. Borg M. Breast-conserving therapy in young woman with invasive carcinoma of the breast. *Australian Radiology* 2004 48 376-3823.
140. Shannon C. Smith. Breast cancer in adolescent and young woman. *Eur J Cancer*. 2003; (39): 2632-2642
141. Miles R, Gullerund R, Lohse Ch et al. Local Recurrence after Breast-Conserving Surgery: Multivariate Analysis of Risk Factors and the Impact of Young Age *Ann Surg Oncol* 2012; (19) 1153-1159
142. Tienhoven G, Voogdt A, Nielsen et al. Prognosis after treatment for locoregional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomized trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). *Eur J Cancer*. 1999; (35): 32-38
143. Voogdt A, Nielsen M, Peterse J et al: Difference on Risk Factors for Local and distant recurrence after breast conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized Trials. *J Clin Oncol*. 2001; (19): 1688-1697
144. Kell M, Morrow M. Surgical aspects of inflammatory breast cancer. *Breast diseases*. 2005; (22): 67-73
145. Hance K, Anderson W, Devesa S et al Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology and end results program at the National Cancer Institute, *J Natl Cancer Inst*. 2005; (07): 966-975
146. Lee B, Tannenbaum N, Inflammatory carcinoma of the breast. *Clin Radiol*. 1924; (39): 580-595
147. Knight C, Martin J, Welch J et al. Surgical consideration after chemotherapy and radiation therapy for inflammatory breast cancer *Surgery*. 1986; (99): 385-391
148. Akay C, Ueno N, Christholm G et al. Primary Tumor Resection as a Component of Multimodality Treatment May Improve Local Control and Survival in Patients With Stage IV Inflammatory Breast Cancer *Cancer* 2014; (120): 1319-28
149. Thoms W, Mc Neese J, Fletcher G et al. Multimodal treatment for inflammatory breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989; (17): 739-745.
150. Coufal O. Biopsie sentinelové uzliny u multifokálních a multicentrických karcinomů Prsu. *Klinická onkologie*. 2007; (20): 283-286

151. Rezo A, Dahlstrom J, Shadbolt B et al Tumor size and survival in multicentric and multifocal cancer *The Breast* 2011;(20):259-263
152. Schwartz G, Hortobagyi G, Proceedings of the Consensus Conference on Neoadjuvant Chemotherapy in Carcinoma of the Breast April 26-28 2003 Philadelphia Pennsylvania. *The Breast*. 2004; (10): 273-294
153. Singletary S. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of stage II and III breast Cancer. *Am J Surg*. 2001; (182): 341-346
154. Chagpar A, Middleton L, Sahin A. et al. Accuracy of Physical Examination, Ultrasonography and Mammography in Predicting Residual Pathologic Tumor Size in Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg*. 2006; (243): 257-264
155. Buchholz T, Hunt K, Whitman G. et al. Neoadjuvant Chemotherapy For Breast Carcinoma. *Cancer*. 2003; (98): 1150-60
156. Fisher B, Brown A, Momounas E et al. Effect of preoperative chemotherapy on local – regional disease in women with operable breast carcinoma : findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B – 18. *J. Clin Oncol* . 1997; (15): 2483-2493.
157. Fisher ER. Wang J, Bryant J et al. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer*. 2002; (95): 681-695
158. Van der Hage JA, Cornelis JH, van de Velde CJ, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer : results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902 . *J Clin Oncol*. 2001; (19): 224 – 4237
159. Kuerer H, Singletary S, Buzdar A et al. Surgical conservation planning after neoadjuvant chemotherapy for stage II and operable stage III breast carcinoma. *Am J Surg*. 2001; (182): 601- 608
160. Chen J, MD, Feig B, Agrawal G et al. MRI Evaluation of Pathologically Complete Response and Residual Tumors in Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancer* 2000; (112): 17-26
161. Chen A, Meric-Bernstam F, Hunt K et al. Breast Conservation after Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancer*. 2000; (103): 689-95.
162. Peintinger F, Symmans W, Gonzales- Angulo A et al., The Safety of Breast – Conserving Surgery in Patients Who Achieve a Complete Pathologic Response After Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancer*. 2006; (107): 1248-54

163. Ataseven B, Lederer B, Blohmwer J et al Impact of Multifocal or Multicentric disease on Surgery and Locoregional, Distant and Overall Survival of 6134 Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy *Ann Surg Oncol* 2015; (22): 1118-1127
164. Kümme S, Holtsschmidt J, Loibl Surgical treatment of primary breast cancer in the neoadjuvant setting *B J Surg*. 2014; (101) 912-924
165. Pilewskie M, Ho A, Orell E et al Effect of margin width on local recurrence in triple-negative breast cancer patients treated with breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2014; (21) 1209-1214
166. Chen J, Feig B, Agrawal G. et al. MRI Evaluation of Pathologically Complete Response and Residual Tumors in Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancer*. 2008; (112): 17 – 26
167. Balu-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A et al. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment : benefits of MRI. *Breast Cancer. Res Treat*. 2002; (72): 145-152
168. Kurosumi M. Significance of histopathological evaluation in primary therapy for breast cancer- recent trends in primary modality with pathological complete response(pCR) as endpoint. *Breast Cancer*. 2004; (11): 139-147
169. Chen A, Bernstam F, Hunt K et al; Breast Conservation after neoadjuvant chemotherapy The MD. Anderson Cancer Center Experience. *J Clin Oncol*. 2004; (22): 2303-2312
170. Singletary E. *Breast Cancer* Springer 1998 202
171. Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated conservation therapy. *Am J Surg*. 2002; (184): 383-393
172. Barthelme L, Awa A, Cradford D. Effect of cavity margins shaving to ensure completeness of excision on local recurrence rates following breast conserving surgery. *ESJO*. 2003; (29): 644-648
173. Guidi AJ, Connolly JL, Harris JR, et al. The relationship between shaved and inked margin status in breast excision specimens. *Cancer*. 1997; (79): 1568-73
174. Gibson G, Lesnikowski et al A comparison of ink directed and traditional whole cavity reexcision for Breast lumpectomy specimens with positive margins. *Ann Surg Oncol*. 2001; (8): 693-704
175. DiBiase S, Komarnicky LT, Schwartz GF, et al. The number of positive margins influences the outcome of women treated with breast preservation for early stage breast carcinoma. *Cancer*. 1998; (8): 2212-2220

176. Chagpar A, Yen T, Sahin A, et al. Inoperative margin assessment reduces reexcision rates in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery. *Am J Surg.* 2003; (186): 371-377
177. Klimberg VS, Harms S, Korourian S, et al. Assessing margin status *Surg Oncol.* 1999; (8): 77-84
178. Klimberg VS, Westbrook KC, Korourian S. Use of touch preps for diagnosis and evaluation of surgical margins in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 1998; (5): 220-6
179. Saarela AO, Paloneva TK, Rissanen TJ, et al. Determinants of positive histologic margins and residual tumor after lumpectomy for early breast cancer a prospective study with special reference to touch preparation cytology. *J Surg Oncol.* 1997; (66): 248-53
180. Schnitt S, Abner A, Gelman R et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Cancer.* 1994; (74): 1746-1751
181. Silverstein M, Lagios M, Groshen S et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the Breast. *N Engl J Med* 1999; (340):1455-61
182. Taghian A, Mohiudin M, Reshma j et al. Current perception regarding surgical margin status after breast-conserving therapy Results of a Survey. *Ann Surg.* 2005; (241): 629-639
183. Voogd A, Nielsen M, Peterse J, et al. Differences in Risk Factor for Local and Distant Recurrence After Breast-Conserving Therapy or Mastectomy for Two Large European Randomized Trials *J Clin Oncol.* 2001; (19): 1688-1697
184. Kuerer H, Douglas W. Arthur, Bruce G. Haffy. Repeat Breast-Conserving Surgery for In-Breast Local Breast Carcinoma Recurrence. *Cancer.* 2004; (100): 2269-80.
185. Tienhoven G, Voogd A, Peterse et al. Prognosis after Treatment for Loco – regional Recurrence after Mastectomy or Breast Conserving Therapy in Two Randomized Trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). *Eur J Cancer.* 1999; (35): 32 – 38.
186. Vicini F, Kestin L, Huang R et al. Does local Recurrence affect the rate of distant metastases and survival in patients with early-stage breast carcinoma treated with breast conserving therapy? *Cancer.* 2003; (97): 910-919
187. Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events: *J Natl Cancer Indy.* 1995; (87): 19-27

188. Huang E, Bucholz T, Meric F et al (2002) Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology : new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences.
Cancer 2002 95 2059-2067.
189. Bock G, Putter Bonnema J. The impact of loco-regional recurrences on metastatic progression in early-stage breast cancer: multistate model
Breast Cancer Res Treat. 2009; (117): 401-408
190. Overgaard M, Hansen P, Overgaard J, Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal woman with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy.
N Engl J Med. 1997; (337): 949-55
191. Ragaz J, Jackson S, Le S et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node – positive premenopausal women with breast cancer.
N Engl J Med. 1997; (337): 956-62
192. Schmidt-Ullrich R, Wazer D, Tercilla O, et al. Tumor margin assessment as a guide to optimal conservation surgery and irradiation in early stage breast carcinoma.
J Radiation Oncology. 1989; (17): 733-738.
193. Meric F, Mirza N, et al. Positive Surgical Margins and Ipsilateral Breast Tumor Recurrence Predict Disease-Specific Survival after Breast –Conserving Therapy.
Cancer. 2003; (97): 926-33.
194. Leong C, Boyages J, Jayasinghe U. Effect of Margins on Ipsilateral Breast Tumor Recurrence after Breast Conservation Therapy for Lymph Node – Negative Breast Carcinoma. Cancer. 2004; (100): 1823-32
195. Houssami N, Macaskill P, Marinovich L et and Morrow M. The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Woman with Early-Stage Invasive Breast Cancer Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis
Ann Surg Oncol 2014;(21) 717-730
196. Houssami N, Macaskill P, Marinovich L et al. Meta-Analysis of the impact of surgical margine on local recurrence in woman with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. European J Cancer 2010;(46) 3219-3232
197. Hunt K, Smith B, Mitterndorf . The Controversy Regarding Margin Width in Breast Cancer:Enough is Enough Ann Surg Oncol 2014; (21): 701-703

198. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1507–1515.
199. Komoike Y, Akiyama F, Iino Y et al. (2006) Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast conserving treatment for early breast cancer : risk factors and impact on distant metastases. *Cancer*. 2006; (106): 35-41
200. Chen Ch, Orel S, Harris E. Relation between the Method of Detection of Initial Breast Carcinoma and the Method of Detection of Subsequent Ipsilateral Local Recurrence and Contralateral Breast Carcinoma. *Cancer*. 2003; (98): 596-602
201. Dershaw D, Cormick B, Osborne M. Detection of Local Recurrence After Conservative Therapy for Breast Carcinoma. *Cancer* 1992 70 493-496
202. Smith T, Davidson N, Schapira D et al. American Society of Clinical Oncology 1998 Update Of Recommended Breast Cancer Surveillance Guidelines. *J Clin Oncol*. 1999; (17): 1080-182
203. Macmilian R., Purushotham A George W. Local recurrence after breast-conserving surgery for breast cancer. *B J Surg*. 1996; (83): 149-155
204. Salvadori B, Marubini E, Miceli et al. Reoperation for locally recurrent breast cancer in patient previously treated with conservative surgery. *Br J Surg*. 1999; (86): 84-97
205. Keskek M, Kothari M, Ardehali B et al; Factors predisposing to cavity margin positivity following conservation surgery for breast cancer. *EJSO*. 2004; (30): 1058-1064
206. Malik H, Purushotham A, Mallon A et al Influence of tumour bed assessment on local Rrecurrence following breast conserving surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1999; (25): 265-268
207. Rubin P, O'Hanlon, Browel D. et al. Tumor bed biopsy detects the presence of multifocal disease in patients undergoing breast conservation therapy for primary breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 1996; (22): 23-26
208. Ramanah R, Pivot X, Sautiere J et al. Pedictors of re-excision for positive or close margins in breast-conservation therapy for pT1 tumors. *Am J Surg*. 2008; (195): 770-774
209. Moorthy K, Asopa V, Wiggins E et al. Is the reexcision rate hegher if breast conservation surgery is perfomed by surgical trainees? *Am J Surg*. 2004; (188):45-8.

210. Mullenix PS, Cuadrado DG, Steele SR et al. Secondary operations are frequently required to complete the surgical phase of therapy in the era of breast conservation and sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg.* 2004;(187): 643-6
211. Papa M, Zippel d, Koller M et al. Positive margins of breast biopsy: Is reexcision always necessary? *Surg Oncol.* 199; (70):167-171
212. Cellini C, Hollenbeck T, Christos P at al. Factor associated with residual breast cancer after re-excision for close or positive margins. *Ann Surg Oncol.* 2004;(11): 915-920
213. Landheer MLEA, Klinkenbijn JHG, Pasker-De jong PCM , et al. Residual disease after excision of non-palpable breast tumours: analysis of tumour characteristics. *Eur J Surg Oncol.* 2004; (30): 824-8
214. Tarteer PI, Kapla J, Bleiweis I et al. Lumpectomy margins, reexcision, and local recurrence of breast cancer. *Am J Surg.* 2000; (179): 81-5
215. Luu HH, Otis CN, Reed SP et al. The unsatisfactory margin in breast cancer surgery, *Am J Surg.* 1999; (178): 362-6
216. Heves L. Imkampe A. Haji A, T Bares T.; Importance of routine cavity sampling in breast conservation surgery. *B J Surg.* 2009; (96): 47-53
217. Camp ER, McAuliffe PF, Gilroy JS et al. Minimizing local recurrence after breast conserving therapy using intraoperative shaved margins to determine pathologic tumor clearance. *J Am Coll Surg.* 2005; (6): 855-61.
218. Holland R, Veiling S, Mravunac M, et al. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas: Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer.* 1985; (56): 979-990
219. Holland R, Connolly J, Gelman L et al; The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol.* 1990; (8): 113-118
220. Al-refaie W, Kuerer HM, Khuwaja A et al. Determinants of mastectomy in breast conservation therapy candidates. *Am J Surg.* 2005; (190): 602-5
221. Gatěk J. Zvláštnosti přístupu k chirurgické léčbě karcinomu prsu žen do 35 let *Časopis EVA 35 info,* 2007; (2): 2
222. Waljee J, Hu E, Newman L et al Predictors of Re-excision among Woman Undergoing Breast-Conserving Surgery for Cancer *Ann Surg Oncol.* 2008; (15): 1297-1303
223. Swanson G, Rynearson K, Symmonds R. Significance of margins of excision on breast cancer recurrence. *Am J Clin Oncol.* 2002; (25): 438-41

224. Salvadori B, Saccozzi A, Manzari S et al. Prognosis of breast cancer in males: an analysis of 170 cases Eur J Cancer. 1994; (30): 930-935
225. Giordano S, Perkins G, Broglio K et al; Adjuvant systemic therapy for male breast. Cancer. 2005; (104): 2359-64
226. Gatek J, Vrana D, Lukesova L, Pospiskova M, Vazan P, Melichar B Significance of resection margin as a risk factor for local control of early stage breast cancer. Biometrical Papers 2013;(3) 209-213