

Masarykova univerzita

Masarykův onkologický ústav

**SNIŽOVÁNÍ RADIKALITY
CHIRURGICKÉ LÉČBY KARCINOMU PRSU**

HABILITAČNÍ PRÁCE

MUDr. Oldřich Coufal, Ph.D.

Brno, 2015

PROHLÁŠENÍ AUTORA A PODĚKOVÁNÍ

Prohlašuji, že jsem habilitační práci vypracoval samostatně a uvedl v seznamu literatury všechny použité literární a odborné zdroje. Tato práce by však nevznikla bez osobností, které v minulých letech formovaly můj odborný vývoj v praktické onkochirurgii a inspirovaly mě v metodice vědecké práce a prezentaci jejích výsledků. Rovněž by nevznikla bez spolupracovníků, se kterými mám možnost diskutovat problematiku léčby mamárního karcinomu při jednáních mezioborové mamární komise. Nevznikla by především bez kolegů, spoluautorů, kteří se přímo podíleli na citovaných publikacích. A také by neměla stávající podobu bez cenných rad a připomínek zkušenějších. Bylo by možné pokusit se je všechny vyjmenovat, ovšem zřejmě bych některé opomněl a jiné ve výčtu nepatřičně upřednostnil. Proto děkuji všem, kteří do některé z výše uvedených skupin patří.

OBSAH

Abstrakt	4
Úvod	5
Cíle práce – dílčí témata	7
1) Adekvátní informovanost pacientů	8
2) Konzervativní výkony na prsu	11
3) Rekonstrukce prsu po mastektomii	18
4) Eliminace zbytečných primárních axilárních disekcí	26
5) Počet odebíraných axilárních sentinelových uzlin	31
6) Vynechání axilární disekce po pozitivní sentinelové biopsii	35
7) Predikce invazivity u preinvazivních karcinomů	41
Výhledy do budoucna	45
Literatura	46
Příloha – nejvýznamnější práce in extenso	51

ABSTRAKT

SNIŽOVÁNÍ RADIKALITY CHIRURGICKÉ LÉČBY KARCINOMU PRSU

Úvod a cíl: Zhoubné nádory prsu jsou u žen v ČR nejčastější malignitou. V souvislosti s rozvojem nechirurgických modalit a časnou diagnostikou dochází k pozvolnému snižování radikality chirurgické léčby tohoto onemocnění. Klinický výzkum je však orientován spíše na nová léčiva, nové metody a zvyšování účinnosti; průkaz non-inferiority není lehce dosažitelný a v praxi se obtížně prosazuje. Cílem práce bylo shrnout poznatky v několika dílčích tématických okruzích, jejichž společným jmenovatelem je právě redukce radikality a zvyšování „šetrnosti“ chirurgických zákroků při léčbě mamárních karcinomů.

Metody: Poznatky byly čerpány pomocí studia literatury, diskusí na odborných setkáních a prostřednictvím vlastní klinické a vědecké činnosti. Text práce vychází převážně z odborných prací publikovaných v minulosti našim autorským kolektivem. Některé z nich jsou připojeny in extenso.

Výsledky: Ačkoli většinu pacientek čeká primárně chirurgický výkon, pocítují potřebu informací týkajících se především celkového průběhu léčby. Při parciální mastektomii je nutné dosáhnout volných resekčních okrajů, požadavky na širší lem nepostižené tkáně dnes již nejsou opodstatněné. Ke zlepšení výsledného kosmetického efektu mohou pomoci tzv. onkoplastické techniky parciálních mastektomií. Je-li třeba odstranit prs celý, připadá v úvahu okamžitá rekonstrukce prsu. Ta se i na našich onkologických pracovištích stává pozvolna realitou a naprostá většina pacientek hodnotí její výsledky kladně. Postupně se daří eliminovat neracionální kontraindikace sentinelové biopsie, takže stále menší podíl léčených žen je zatěžován zbytečnou axilární disekcí. Při sentinelové biopsii je pak vhodné odstraňovat všechny sentinelové uzliny dle chirurgické definice. Novější data ukazují, že ani u pacientek s pozitivní sentinelovou uzlinou není disekce axily vždy přínosná. Při indikační rozvaze lze využít některých z dosud publikovaných nomogramů. U duktálních karcinomů in situ diagnostikovaných pomocí jeholové biopsie bychom měli v axile chirurgicky zasahovat jen v případech s vyšší pravděpodobností záchytu nádorové invaze v operačním resekátu.

Závěr: Trend snižování radikality chirurgické léčby karcinomů prsu lze předpokládat i do budoucna. Je třeba pokračovat v takto zaměřeném výzkumu a dosažené poznatky opakovaně zveřejňovat, aby se prosazovaly do klinické praxe, pokud možno s celoplošným dopadem na populaci našich pacientů a pacientek.

ÚVOD

Zhoubné nádory prsu jsou v České republice nejčastější malignitou u žen, nepočítáme-li nádory kůže (C44). Jejich incidence v posledních desetiletích průběžně narůstá, v roce 2010 bylo hlášeno 6498 případů tohoto onemocnění [1]. Vzhledem k závažným společenským a ekonomickým následkům je problematika mamárních karcinomů v popředí odborného i veřejného zájmu.

Novodobá éra chirurgické léčby mamárních karcinomů souvisí se zavedením celkové anestezie a antiseptiky a datuje se od devadesátých let 19. století, kdy William S. Halsted popsal tzv. radikální mastektomii [2]. Při operaci se odstraňoval celý prs s přiléhající kůží, velký prsní sval a axilární uzliny en bloc. I přes tento radikální postup však u většiny žen docházelo během několika let k rozvoji vzdálených metastáz s fatálním průběhem. Další zvyšování radikality, např. ve formě resekce vnitřních mamárních, supraklavikulárních, nebo mediastinálních uzlin se ukázalo neefektivní. Trvalo až do 80. let dvacátého století, než bylo definitivně prokázáno, že mutilující výkony nepřinášejí výhodu oproti tzv. radikální modifikované mastektomii (RAME) zahrnující pouze odstranění prsu s obsahem stejnostranné axily [3], a že tento výkon je z hlediska léčebné účinnosti maximum možného, co lze chirurgicky pacientkám nabídnout.

Karcinom prsu je totiž systémové onemocnění, jak vyplývá z prací detekujících cirkulující volné nádorové buňky nebo mikrometastázy v kostní dřeni již v případě klinicky časných stádií [4]. Tomu odpovídá skutečnost, že výraznějších posunů v účinnosti léčby mamárních karcinomů od dob Halstedových nebylo dosaženo zvyšováním chirurgické radikality, ale rozvojem nových léčebných modalit – radioterapie (počátek 20. století) a chemoterapie (50. léta 20. století). Vývoj nových léčiv v posledních letech lze označit za exponenciální. K dispozici jsou účinné a šetrné ozařovací techniky a plejáda přípravků pro systémové podání zahrnující hormonální léčbu, chemoterapii a novější léčiva založená na protilátkách. Moderní multimodální léčba karcinomu prsu je tak dnes v porovnání s chirurgicky orientovanou minulostí výrazně komplexnější a účinnější.

Nejpodstatnějším opatřením poslední doby z hlediska prognózy nemocných však nebyla modernizace léčebných metod, ale tzv. mamografický screening, tedy pravidelné vyšetřování bezpříznakových žen. V České republice byl národní program screeningu karcinomu prsu zahájen v roce 2002. Je zakotven v legislativě a určen pro ženy od 45 let bez horního

věkového omezení. Probíhá na akreditovaných screeningových pracovištích, kterých je v současnosti přibližně 70. Efektivita screeningu je monitorována pomocí informačního systému a průběžně vyhodnocována prostřednictvím pravidelných auditů používajících standardní mezinárodně používané indikátory [5].

Účast našich žen ve screeningu je v porovnání s ostatními zeměmi poměrně vysoká. V roce 2008 přesáhla polovinu cílové populace [6], při hodnocení roku 2012 činilo aktuální pokrytí již dokonce 56,6 % žen. V dosavadním průběhu bylo provedeno celkem cca 5 milionů screeningových mamografií a odhaleno přes 25 tisíc nádorů. Potěšitelným faktem je, že screeningu se účastní především ženy mladší, a že docházejí na vyšetření opakovaně. U žen účastnících se screeningu jsou více než ¾ případů onemocnění zachyceny v I. klinickém stádiu s výbornou prognózou. Tento fakt se příznivě projevuje i na zastoupení prvních stádií onemocnění v celé populaci, které v uplynulém desetiletí stoupl z 30,6 % (2000) na 42,5 % (2010) [7]. S potěšením tak můžeme sledovat, že i přes značný nárůst incidence začíná úmrtnost na karcinom prsu v České republice pozvolna klesat.

Kombinace časně diagnostiky a rozvoje nechirurgických terapeutických modalit má výrazný dopad na operační postupy. Chirurgie karcinomu prsu se tak dnes neubírá cestou zvyšování chirurgické radikality, otázka zní spíše naopak:

„Kam až můžeme zacházet s minimalizací chirurgických výkonů, aniž bychom snižovali celkovou účinnost kombinované (multimodální) léčby?“

Odpovědi se nehledají snadno. Výzkumné úsilí je soustředěno především na nové léčivé přípravky a zavádění nových, účinnějších léčebných postupů. Tyto se pak také poměrně rychle ujímají v praxi. Nepoměrně méně výzkumníků se zabývá otázkou, kde lze v léčbě polevit. A pokud už se k nějakým, daty podloženým, návrhům dojde, jejich prosazování do praxe bývá zpravidla nepatříčně pozvolné kvůli obavám z případného „podléčení“ (undertreatment). Své profesní úsilí v posledních letech jsem se rozhodl zaměřit právě na redukci chirurgické radikality, jinak řečeno směrem k šetrné léčbě, vědom si základního medicínského principu:

primum non nocere (především neškodit).

S karcinomem prsu se, vzhledem k jeho incidenci, nesetkávají pouze chirurgové vysoce specializovaných pracovišť. Změny v chirurgických přístupech je proto vhodné opakovaně zdůrazňovat, aby se dostávaly do povědomí i všeobecně orientovaných chirurgů, kteří se na léčbě nádorů časných stádií ve značné míře podílejí.

CÍLE PRÁCE – DÍLČÍ TÉMATA

Chirurgická léčba karcinomu prsu sestává obecně z výkonu na prsu a výkonu na spádových mízních uzlinách. Samozřejmým předpokladem je dobrá komunikace s pacienty. Obávaným dlouhodobým nežádoucím následkem mamárních operací je špatný kosmetický výsledek s psychickou traumatizací postižené ženy, po operacích na spádových lymfatických uzlinách je nejhorší komplikací lymfatický otok – sekundární lymfedém, který může ve své krajní formě vést až k invalidizaci. Bez nároku na kompletní pokrytí celé šíře problematiky lze „šetrnost“ v léčebných přístupech rozdělit do několika dílčích oblastí, kterým jsme se v minulých letech se svými spolupracovníky systematicky věnovali:

1. Dostatečná informovanost pacientů (pacientek). Co a jak sdělovat nemocným, abychom mírnili jejich obavy a nejistotu?
2. Konzervativní výkon na prsu. Jakou část prsu je skutečně nezbytné odstranit? Jak lze dosáhnout toho, aby kosmetický efekt parciální mastektomie byl co nejlepší?
3. Pokud je nutno odstranit celý prs, jaké jsou možnosti jeho rekonstrukce? Lze zvýšit dostupnost rekonstrukcí prsu našim pacientkám? A jak jsou její výsledky samotnými pacientkami vnímány?
4. Jsme úspěšní ve svém úsilí vyhnout se primární axilární disekci tam, kde nejsou axilární uzliny nádorově postiženy?
5. Máme i u biopsie sentinelové uzliny uvažovat nad radikalitou, resp. existuje horní hranice počtu odebraných sentinelových uzlin, nad kterou již nemá smysl zacházet?
6. Je v případě nádorové positivity sentinelové uzliny vždy nutno doplňovat disekci axily? Pokud ne, jak lze identifikovat pacientky, které z doplněné disekce axily nebudou mít léčebný prospěch?
7. Predikce invazivity u zdánlivě preinvazivních karcinomů – kdy je u nádorů in situ vhodné chirurgicky zasahovat i na spádových mízních uzlinách a kdy lze tento výkon vynechat?

Výše zmíněným tématickým okruhům budou odpovídat jednotlivé kapitoly této práce. Vycházejí převážně z odborných prací publikovaných v minulosti naším autorským kolektivem. Některé publikace, které považuji za nejvýznamnější, jsou přiloženy in extenso.

1) ADEKVÁTNÍ INFORMOVANOST PACIENTŮ

VÝCHODISKA

Léčba karcinomu prsu není jednorázovým úkonem. Prakticky vždy dochází k uplatnění několika léčebných modalit, které samy o sobě mohou trvat i řadu měsíců a navíc se individuálně různě kombinují. U většiny patientek s časně diagnostikovaným nádorem začíná léčba operačním výkonem. Chirurg se tak setkává s pacientkami, které jsou rozrušeny sdělením závažné diagnózy, a tak pochopitelně mívají jen mlhavé a mnohdy nereálné představy o tom, jak bude léčba probíhat. Jsou v obavách, nejisté.

V praxi jsme vysledovali, že chirurgové se v komunikaci s pacienty soustřeďují převážně na otázky bezprostředně spojené s chirurgickým výkonem. Tj. jaký bude mít operace rozsah, kdy pacientka půjde z nemocnice domů a kdy se, případně, budou vyťahovat stehy. Někdy máme tendenci opomíjet, že odchodem z nemocnice a vytažením stehů léčba nádoru prsu nekončí. Ženy tak mnohdy netuší, co bude následovat. Upínají se na útržkovité a mnohdy zkreslené informace od dříve léčených či nedostatečně kvalifikovaných osob.

CÍLE A METODY

Uspořádali jsme prospektivní dotazníkovou studii, jejímž cílem bylo zjistit, jak jsou pacientky informovány a jaké okruhy informací je nejvíc zajímaví před operací pro časný nádor prsu, tedy v době zahajování onkologické léčby. Výsledky byly publikovány v odborném časopise v roce 2011 pod názvem „*Co pacientky potřebují vědět před operací mamárního karcinomu*“ a práce je připojena in extenso [8].

Celkem 254 patientek s nově zjištěným mamárním karcinomem obdrželo dotazník s názvem „*Co potřebuji vědět o chirurgické léčbě nádoru prsu?*“ (obr. 1.1). Dotazník obsahoval, kromě základních údajů o respondentce, 20 tematických okruhů, u nichž ženy vybíraly, zda jsou v této oblasti informovány a dále pak, zda potřebují vědět více informací. Dotazník byl navržený na našem pracovišti ve spolupráci mamárního chirurga a klinického psychologa a jeho podrobné znění je uvedeno v příložené publikaci. Byl vydáván po účasti na mamární komisi, tedy ve fázi, kdy byla ambulantně dokončena předléčebná diagnostika a

pacientka obdržela termín operace s informací o typu plánovaného chirurgického výkonu. Vyplněné dotazníky byly sesbírány v den přijetí na chirurgické oddělení.

VÝSLEDKY

Většina pacientek věděla, že je jejich onemocnění zhoubné, že potřebují operaci a jaký bude rozsah zákroku na prsu. Výrazně menší podíl žen (47,1 %) se orientoval v otázce rozsahu operace na spádových uzlinách. Převážná většina pacientek nevěděla o délce a míře budoucího tělesného omezení, o tom, kdo je bude operovat, jak dlouhá bude celková onkologická léčba, jaké mají šance na vyléčení, jaká jsou bezprostřední rizika operace a jaký bude jejich životní styl po operaci.

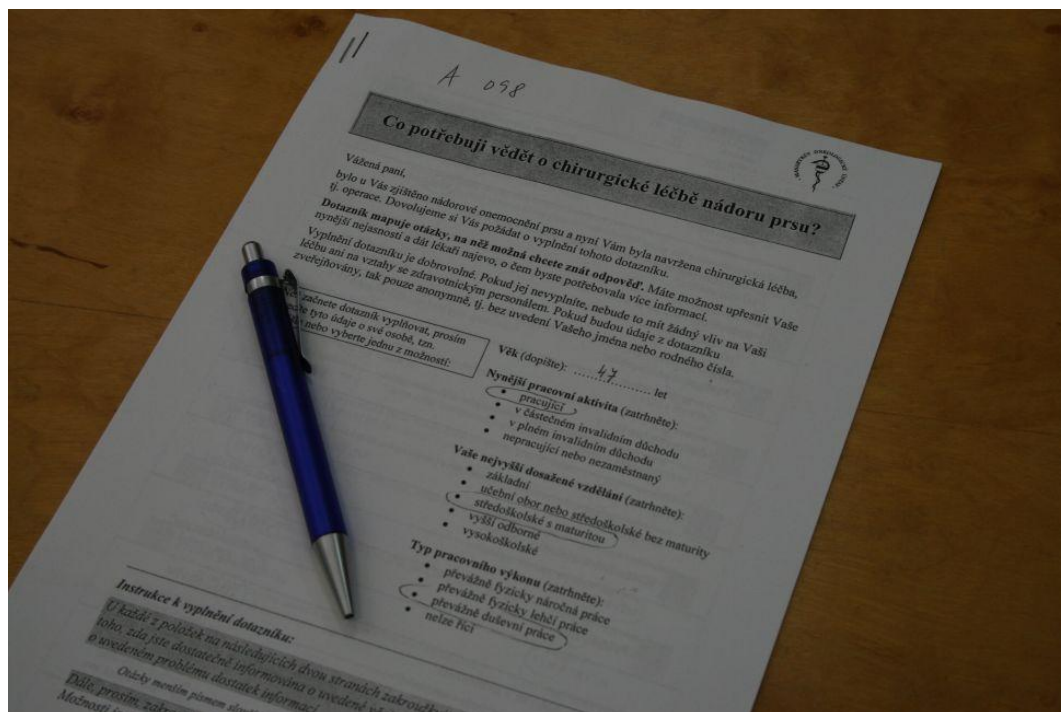
Nejvíce žen potřebovalo vědět údaje o svých dlouhodobých vyhlídkách, jako jsou délka celkové onkologické léčby (84,3 %), délka a míra tělesného omezení (82,7 %), šance na vyléčení (81,2 %), celkový plán léčby (77,0 %) a životní styl (72,8 %). Naproti tomu jen 10,5 % žen z celého souboru pociťovalo naléhavou potřebu (nutně ano) informace, kdo je bude operovat. Nutně potřebovaly být informovány především o svých šancích na vyléčení, o celkové délce onkologické léčby, jaký bude celkový léčebný plán a do jaké míry budou tělesně omezeny.

Některé otázky byly cíleny na specifické podskupiny pacientek. Tak jsme zjistili, že také 60leté a starší ženy potřebují vědět, jak budou po operaci vypadat. Informaci žádala více než polovina z nich. 70,8 % pracujících žen potřebovalo informaci o délce pobytu v nemocnici. Naprostá většina žen (89,9 %) mladších 60 let se zajímala o délku a míru svého budoucího tělesného omezení a tento údaj byl velmi podstatný i pro ženy starší (76,5 %). Informace o možnosti korekce kosmetických deformit požadovalo 60-70 % žen, a to bez ohledu na věk, dokonce i bez zřetelné souvislosti s tím, zda byla plánována parciální nebo totální mastektomie. Ve skupině žen mladších 60 let, u nichž byla v plánu totální mastektomie, poptávalo informaci o možnostech rekonstrukce prsu 76,2 % pacientek. Mezi staršími ženami byl tento podíl nižší (39,3 %).

DISKUSE A ZÁVĚR

Z literatury je známo, že ženy s karcinomem prsu mají obecně vyšší potřebu informací než pacienti s jinými zhoubnými nádory [9]. Dotazníkovou akcí jsme chtěli získat vodítko, jakým tématům se věnovat při přijímacím pohovoru na chirurgické oddělení nebo i v jiných situacích při komunikaci s našimi pacientkami. Ačkoli ženy přicházející na chirurgické oddělení čeká v první fázi operační výkon, akcentují potřebu informací spíše dlouhodobého

charakteru. Z toho vyplývá, že také chirurg by jim měl být schopen nastínit, jakou adjuvantní léčbu lze předpokládat a jak jim celkový léčebný proces zasáhne do života. Je nutné srozumitelně vyjasnit plánovaný rozsah operace na prsu i spádových uzlinách, nastínit vhodný pohybový režim po operaci a nevyhýbat se diskusi o možných pooperačních deformitách a možnostech jejich korekce. Mladší ženy před totální mastektomií by měly obdržet informace o mamární rekonstrukci. Věříme, že uspokojivé zodpovězení nejdůležitějších otázek před operací posiluje důvěru pacientek v lékaře a zdravotní péči vůbec, jakož i podporuje či akceleruje jejich proces adaptace v období onkologické léčby. I z důvodu správné informovanosti pacientek doporučujeme, aby ženy s karcinomem prsu byly operovány na pracovištích, jejichž chirurgové mají s léčbou tohoto onemocnění zkušenosti.



Obr. 1.1 Dotazník „Co potřebuji vědět o chirurgické léčbě nádorů prsu“.

PUBLIKACE AUTORA VZTAHUJÍCÍ SE K TOMUTO TÉMATU

- **Coufal O., Šporcrová I., Vrtělová P.** Co pacientky potřebují vědět před operací mamárního karcinomu. *Klinická onkologie*, 24, 2011, 5, 343-347.
 - **Autorský podíl:** Vytyčení cílů, stanovení metodiky, hlavní podíl na zpracování a interpretaci dat, podíl cca 80 % na sepsání článku.

2) KONZERVATIVNÍ VÝKONY NA PRSU

VÝCHODISKA

V současné době je spolehlivě známo, že při léčbě menších nádorů není nutné odnímat celý prs. Randomizované studie prokázaly, že pokud je nádor odstraněn s volným resekcčním okrajem a prs je zajištěn adjuvantní radioterapií, jsou výsledky z onkologického hlediska podobné jako po totální mastektomii [10, 11]. Od té doby je při léčbě méně objemných nádorů metodou první volby parciální mastektomie (synonyma: konzervativní výkon, záchovný výkon, BCS – breast conserving surgery). Za dostatečně radikální považujeme takové postupy, po nichž se četnost lokálních recidiv drží pod 1 % za rok nebo pod 10 % za 10 let. Neadekvátní lokální léčba zhoršuje i celkové výsledky ve smyslu zkráceného přežití. Lze orientačně vyvodit, že na každou čtvrtou lokální recidivu připadá jedno možné úmrtí v důsledku perzistujícího nádoru [12].

Ačkoli se autoři některých odborných textů snaží přesněji vymezit indikační kritéria parciální mastektomie, za nejlepší považujeme sice poněkud vágní, ale praxi nejlépe reflektující definici:

Parciální mastektomii lze zvolit, pokud:

- můžeme odstranit celý nádor s volnými resekcními okraji,
- kosmetický efekt bude pro ženu přijatelný a
- ponechaný prs bude možné zajistit adjuvantní radioterapií [13].

Základním předpokladem pro adekvátní rozvahu je tedy, pokud možno, co nejpřesnější předoperační stanovení polohy a velikosti nádorové léze. Dostatečnost resekce musí být po výkonu cíleně ověřena histologickým vyšetřením resekcčních okrajů. Pro dosažení kosmetické přijatelnosti je třeba uvážlivě ctít základní estetické požadavky. V posledních letech dochází k rozvoji tzv. onkoplastických metod, které umožňují odstranit relativně větší objem tkáně prsu při dosahování lepších kosmetických výsledků než u klasických postupů. Jejich běžné používání na chirurgických pracovištích v České republice však bylo dosud spíše výjimečné.

CÍLE A METODY

Cílem vlastní práce bylo zjistit přesnost používaných základních zobrazovacích metod v předoperačním odhadu velikosti nádoru. Dále prostřednictvím diskusí s patologií a literárního přehledu zjistit praktické aspekty histopatologického vyšetřování a nejnovější požadavky na chirurgickou radikalitu vyjádřenou minimální šířkou resekcčního okraje. Dalším cílem v této oblasti bylo teoreticky i prakticky se seznámit s nejčastějšími onkoplastickými postupy a získané zkušenosti literárně zpřístupnit české odborné veřejnosti.

VÝSLEDKY

Přeoperační stanovení velikosti nádoru

Z výsledků naší studie vyplynulo, že přibližně u tří nádorů ze čtyř odhadneme jejich velikost na podkladě mamografie (MG) a ultrasonografie (USG) s přesností $\pm 0,5$ cm [14]. Jsou však situace, kdy je odhad rozsahu nádoru před operací velmi nepřesný. Zejména lobulární karcinomy a některé ductální karcinomy in situ jsou tím do jisté míry typické. V některých případech se může uplatnit magnetická rezonance prsů (MRM), její praktická role je však zatím poněkud méně vyjasněna. Metoda se vyznačuje vysokou senzitivitou, ale poměrně nízkou specificitou. Z metaanalýzy publikované v roce 2008 vyplynulo, že MRM v 16 % případů odhalila dodatečné léze, což vedlo u 5,5 % pacientek ke zvýšení radikality chirurgického výkonu [15]. Není však zřejmé, zda se toto zlepšení diagnostických možností a zvyšování radikality na základě MRM promítá i do zlepšování léčebných výsledků. Proto je třeba do určité míry varovat před nekritickým užíváním MRM v praxi.

Vyšetřování resekcčních okrajů – možnosti a limitace

Onkologická dostatečnost parciální mastektomie je tradičně posuzována mikroskopickým vyšetřováním resekcčních okrajů. Při parciální mastektomii usilujeme o vyjmutí nádoru s neporušeným lemlem nepostižené tkáně šířky přibližně 1 cm. Při dalším zpracování resekátu a jeho mikroskopickém vyšetření pak bývá minimální šířka resekcčního okraje většinou vyhodnocena jako poněkud nižší.

Ať už chirurg odesílá resekát na patologii v nativním stavu, nebo fixovaný, je nezbytné, aby označil nejméně dvě jeho strany pro možnost správné stranové orientace při histopatologickém vyšetření. Nadbytečné zasahování do resekátu, v typickém případě jeho rozříznutí nebo i jen výraznější stisknutí během operace, může snižovat objektivitu histopatologického posouzení. Při interpretaci závěrů vyšetření resekcčních okrajů je nutno

vzít v úvahu způsob, jakým se vyšetření uskutečňuje. Nejčastěji se okraje resektátu pokryjí vrstvou tuše, z jednotlivých okrajů jsou zhotoveny řezy, které jsou následně mikroskopicky vyhodnoceny. Vyšetřují se pouze makroskopicky vytipované oblasti, není reálné mikroskopicky prohlédnout okraje kompletně. Zejména u objemných, multifokálních či makroskopicky neviditelných lézí tak musíme závěry o šířce nejbližšího resekčního okraje posuzovat s určitou rezervou. Také je třeba vnímat, že negativní resekční okraj neznamena absolutní nepřítomnosti reziduální nádorové tkáně v prsu. Spíše naznačuje, že rezidua jsou dostatečně malá na to, aby mohla být zlikvidována adjuvantní radioterapií a případnou systémovou léčbou.

Minimální šířka resekčního okraje

Otázkou minimální šířky volného resekčního okraje – ve vztahu k četnosti lokálních recidiv – se zabývaly desítky až stovky různých studií a dodnes neexistuje v tomto ohledu konsenzus. Předpokládáme, že ho ani nebude dosaženo, neboť riziko lokální recidivy je determinováno multifaktoriálně. Kromě radikality resekcce vyjádřené při parciální mastektomii zjednodušeně šířkou nejbližšího (nejužšího, minimálního, kritického) volného resekčního okraje mají zásadní vliv rovněž biologické vlastnosti nádoru a pacientky. Z některých studií vyplývá, že vyšší riziko lokální recidivy existuje u větších či multicentrických nádorů [16], u nádorů některých fenotypů (triple-negativní karcinom) [17], ale také např. u žen mladších 35 (40) let [18]. Není překvapením, že značný vliv mají kromě chirurgické léčby i ostatní léčebné modality. V otázce lokálních recidiv je to nejen radioterapie, ale i aplikovaná systémová léčba, ať už hormonální terapie, chemoterapie, nebo podání monoklonálních protilátek [19-21].

Hodnocení vlivu šíře resekčního okraje na riziko lokální recidivy se však ještě dále komplikuje. Takzvaná „lokální recidiva“ nemusí být totiž návratem choroby v pravém slova smyslu, ale může jít o vznik choroby nové, v tomtéž prsu. Jev se označuje jako sekundární duplicita, *de novo* karcinom apod. Vodítkem pro rozlišení mezi skutečnou recidivou a novým primárním nádorem je především oblast výskytu v prsu a fenotyp, ačkoli i při nesouhlasném fenotypu nelze vyloučit přerůstání původně minoritního klonu. Předpokládá se, že až u poloviny lokálních recidiv se ve skutečnosti jedná o sekundární duplicitní karcinom, aniž by to ve všech studiích zaměřených na recidivy bylo podrobněji rozlišováno. Stejně tak je nutno mít na paměti, že lokální recidivy se vyskytují i po totálních mastektomiích, a to nikterak ojediněle. Je tedy zřejmé, že šířkou resekčního okraje lze četnost lokálních recidiv ovlivnit jen do určité míry.

Zajímavé zjištění učinili Blair a spol. v dotazníkové akci publikované v roce 2009, z níž vyplynula výrazná nejednotnost mezi americkými chirurgy. Zatímco 15 % z nich považovalo za dostatečné, pokud resekční okraj byl pouze negativní (bez jakéhokoli požadavku na šíři lemu nepostižené tkáně), 28 % chirurgů požadovalo nejméně milimetrový lem, 50 % chirurgů dvoumilimetrový, 12 % chirurgů pětimilimetrový a 3 % dotázaných považovala za adekvátní dokonce lem o minimální šíři 1 cm! [22] S podobnou nejednotností se lze setkat nejen v USA, ale i v České republice, jak vyplývá z diskusí na odborných konferencích. K objektivizaci nároků na šíři resekčního lemu zmiňme novější metaanalýzu publikovanou v roce 2010. Vyplývá z ní, že riziko lokální recidivy je přibližně 2,5krát vyšší při pozitivním okraji, než pokud je resekční okraj negativní. Slabé jsou však důkazy pro to, že by zvětšování šířky resekčního okraje, pokud nebyl vyloženě pozitivní, zlepšovalo léčebné výsledky [23].

Onkoplastické parciální mastektomie

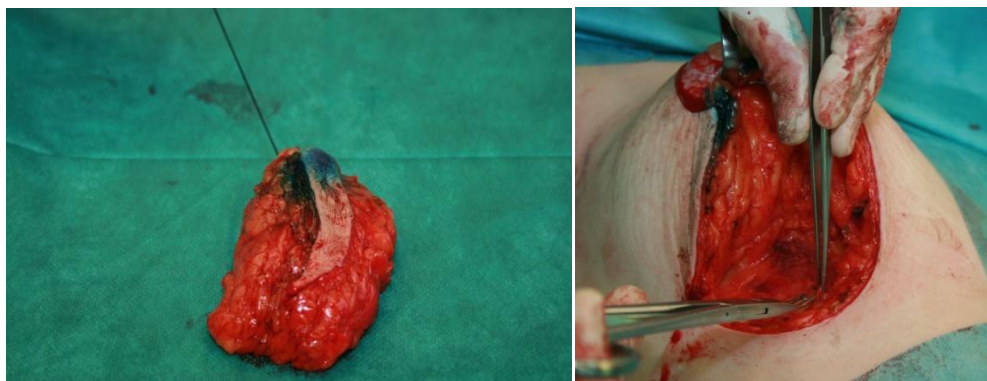
Předchozí odstavce pojednávaly převážně o rozsahu resekce, tedy co je nutné odstranit a co může být při konzervativním výkonu ponecháno, nezabývaly se konkrétní chirurgickou technikou. Onkoplastické parciální mastektomie nám, oproti klasickému postupu při parciální mastektomii, poskytují možnost zvýšit rozsah resekce při dosažení dobrého kosmetického výsledku. Tedy umožňují odstranit více, aby to nevypadalo hůře. Principem je použití metod původně vyvinutých v plastické chirurgii, které se označují se jako „methods of volume displacement“, tedy přesouvání objemu tkáně prsu. Zpravidla objemná poresekční dutina je vykryta sousední tkání tak, aby nevznikl lokalizovaný defekt a prs vypadal tvarově přijatelně, ačkoli jeho celkový objem je nezbytně resekci zmenšen.

„Onkoplastická chirurgie“ je v léčbě karcinomu prsu poměrně novým přístupem, o němž v posledních letech vznikají samostatné učebnice či texty, některé z nich jsou uvedeny v seznamu literatury [24-26]. Byla vyvinuta řada konkrétních operačních postupů doporučených pro resekci objemnějších nádorů ve specifických lokalitách. I přesto, že v indikovaných případech tyto metody umožňují resekovat větší objemy tkáně s velmi dobrými kosmetickými výsledky v porovnání s přístupy klasickými, jejich používání na chirurgických pracovištích v České republice je poměrně výjimečné, jak vyplývá z osobních diskusí na odborných fórech. Náš autorský kolektiv se proto v minulých letech na toto téma zaměřil, jednak teoretickým studiem, dále zahraniční stáží autora a nakonec osobní realizací mnoha desítek až stovek těchto výkonů. Téma jsme literárně zpracovali do samostatné kapitoly „*Onkoplastické chirurgické techniky*“ v publikaci „*Chirurgická léčba karcinomu prsu*“ [27]. Podrobný popis jednotlivých metod je, včetně fotografií a nákresů, uveden v této

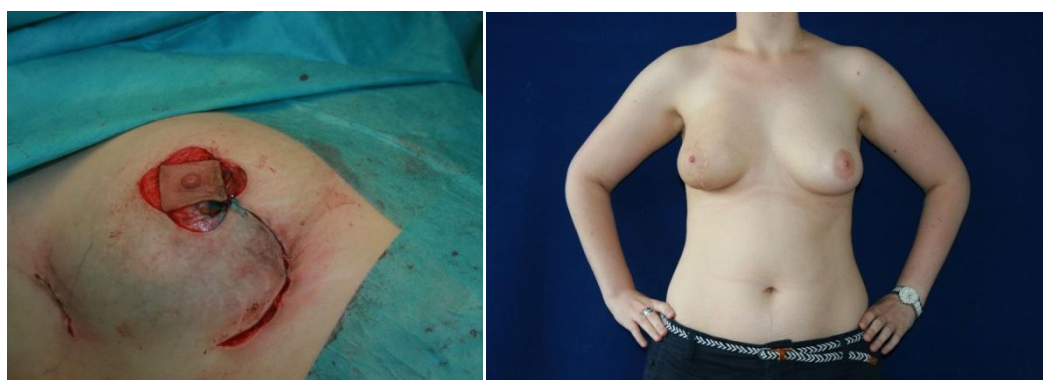
publikaci, kterou přikládám k habilitační práci. Zde uvádím pro ilustraci postup nazývaný „comma-shaped“ resekce (obr. 2.1-2.3).



Obr. 2.1 Primární nádor označený v rozhraní dolních kvadrantů pravého prsu (vlevo) a rozměrná dutina po jeho resekci (vpravo).



Obr. 2.2 Parciální mastektomický resekát orientovaný ventrálně proužkem kůže a kranálně stehem (vlevo) a značení okrajů poresekční dutiny titanovými klipy pro cílení dosycovací dávky radioterapie (vpravo).



Obr. 2.3 Průběžný stav při sutuře operační rány (vlevo) a výsledný kosmetický efekt s časovým odstupem po operaci a adjuvantní radioterapii (vpravo).

DISKUSE A ZÁVĚR

Předoperační rozvaha týkající se rozsahu chirurgického výkonu na prsu a konkrétní chirurgické taktiky a techniky zůstává zcela nutně přísně individuální. Chirurg musí vycházet z možností a limitací klinického vyšetření a používaných zobrazovacích metod. Při operaci je nezbytně nutné postupovat tak, aby bylo umožněno nezkreslené cílené vyšetření resekcího okraje patologem. Hodnocení dostatečnosti radikality chirurgického výkonu by mělo být činně na podkladě EMB (evidence-based medicine), neopodstatněné zvyšování nároků na minimální šíři resekcího okraje se nejeví účelně a nutně povede ke zhoršení kosmetických výsledků operace. Při resekci objemnějších nádorů ve specifických oblastech prsu lze s výhodou používat onkoplastických metod parciální mastektomie.

PUBLIKACE AUTORA VZTAHUJÍCÍ SE K TOMUTO TÉMATU

- **Coufal O.** Otázky adekvátní chirurgické radikality v léčbě mamárního karcinomu. Farmakoterapie, 2013, roč. 9, Speciální příloha: Léčba pokročilého karcinomu prsu, s. 13-18. ISSN 1801-1209.
- **Coufal O.** Onkoplastická chirurgie karcinomu prsu. Česká lékařská komora, kurz 7/13 – Chirurgie I., Onkochirurgické aktuality. Praha 19. ledna 2013.
- **Coufal O.** Spektrum chirurgických výkonů u nádorových onemocnění prsu – změna managementu operativy Ca prsu při existenci MG screeningu. VI. ročník odborné konference Mamodiagnostika z pohledu radiologického asistenta. Brno, 5. dubna 2013.
- **Coufal O.** Současné možnosti chirurgické léčby nádorů prsu. Konference: 13. Omyly v mamární diagnostice, Hotel Skalský dvůr, 30. - 31. 5. 2013.
- **Coufal O.** Aktuální témata v chirurgii karcinomu prsu. Multioborový seminář: Aktuální problémy v léčbě karcinomu prsu. Dříteč, 4. 12. 2013.
- **Coufal O., Hýža P., Fait V., Vrtělová P., Gabrielová L., Chrenko V.** Onkoplastická chirurgie v léčbě karcinomu prsu. 13. Celoštatná pracovní konference SEKCAMA s mezinárodní účastí, Bratislava 23. - 25. 4. 2008.
- **Fait V., Coufal O., Gatěk J.** Chirurgie karcinomu prsu v České republice. Klinická onkologie. 22, 2009, č. 6, 294-5.
- **Fait V., Coufal O., Gatěk J.** Chirurgie karcinomu prsu v České republice. Rozhledy v chirurgii, roč. 89, č. 4, str. 229-230. ISSN 0035-9351.
- **Vrtělová P., Coufal O., Fait V., Chrenko V.** Přesnost předoperačního stanovení velikosti invazivního mamárního karcinomu ultrasonografií a mamografií. Rozhledy v chirurgii, roč. 89, č. 10, 2010, str. 599-603. ISSN 0035-9351.
- **Foltinová V., Coufal O., Fait V., Chrenko V.** Estetická hlediska konzervativní chirurgie karcinomu prsu. 11. mamologické sympozium, Praha 21. – 23. listopadu 2007. Abstrakt v: Vybrané otázky onkologie XI., Galén Praha 2007, str. 176. ISBN 978-80-7262-527-7.
- **Fait V., Coufal O., Gabrielová L., Veselý J., Chrenko V.** Onkoplastická chirurgie prsu aneb o prolínání přístupů. XXXII. Brněnské onkologické dny, Brno, 2008, Edukační sborník, str. 250, ISBN 978-9780-86793-11-5.

- Vrtělová P., **Coufal O.**, Hýža P., Foltinová V., Gabrielová L., Fait V. Klasické a onkoplastické parciální mastektomie. XXXII. Brněnské onkologické dny, Brno, 2008, Edukační sborník, str. 250, ISBN 978-9780-86793-11-5.
- Fait, V., **Coufal, O.**, Vrtělová, P.: Onkoplastické operace prsu. Poster, Onkologická symposia: 13. mammologické symposium, Praha, 20.11.2009.
- Fait V., **Coufal O.**, Vrtělová P., Chrenko V. Karcinom v centrálním segmentu prsu. XXXIV. Brněnské onkologické dny, Brno, 2010, Edukační sborník, str. 45-47, ISBN 978-80-86793-15-3.
- Fait, V., **Coufal, O.**, Chrenko, V. Centrálně uložený tumor prsu - možnosti chirurgického řešení. 15. ročník symposia Onkologie v gynekologii a mammologii. Brno, 8.1.2010. Sborník přednášek. s 29-32.
- Vrtělová P., **Coufal O.**, Fait V. Přesnost předoperačního stanovení velikosti invazivního mamárního karcinomu ultrasonografií a mamografií. 14. mammologické symposium, Praha, 2010. Abstrakt ve: Abrahámová J. (ed): Vybrané otázky z onkologie, Galén, Praha 2010, str. 117-118. ISBN 978-80-7262-708-0.
- Vrtělová P., **Coufal O.**, Fait V. Spektrum chirurgických výkonů u nádorů prsu. XXXV. Brněnské onkologické dny, Brno, 2011, Edukační sborník, str. 82-83, 978-80-86793-17-7.
- Fait V, **Coufal O**, Krsička P. Estetika v konzervativní chirurgii prsu – onkoplastiky jako jedna z cest. XXXVII. Brněnské onkologické dny a XXVII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky, Brno 18. – 19. dubna 2013. Č. abstraktu 051, Sborník abstrakt, s. 52, ISBN 978-80-904596-9-4.

3) REKONSTRUKCE PRSU PO MASTEKTOMII

VÝCHODISKA

I přes pokroky v systémové léčbě a radioterapii je přibližně u 1/3 pacientek s časným mamárním karcinomem nutné chirurgicky odstranit celý prs, jak vyplývá z vyhodnocení údajů na našem pracovišti [28]. Ztráta prsu nepochybně mnohé ženy traumatizuje. Jeho náhrada (mamární rekonstrukce) vede podle literárních pramenů k vyšší spokojenosti léčených se svým zevnějškem i k celkově lepšímu bio-psycho-sociálnímu rozpoložení [29].

Technická realizace mamární rekonstrukce spadá v ČR výhradně do kompetence plastických chirurgů, kteří však jen málokdy participují na primární chirurgické léčbě žen s mamárními karcinomy. I z toho důvodu probíhala v naší zemi naprostá většina mamárních rekonstrukcí po terapeutických mastektomiích až s časovým odstupem, odloženě. Dalším důvodem malé dostupnosti okamžitých rekonstrukcí jsou obavy z ovlivnění účinnosti onkologické léčby a také z možné interference rekonstrukce prsu a radioterapie.

CÍLE A METODY

Cílem naší práce – věnující se rekonstrukcím prsu – bylo seznámit se prostřednictvím literatury a stáže na zahraničním pracovišti s jejich technickou realizací a podrobně se zabývat její „onkologickou bezpečností“. Dále ve spolupráci s radiačními onkology zpřehlednit problematiku interference rekonstrukčních a radioterapeutických postupů. Získané poznatky měly umožnit zahájení a rozvoj programu okamžitých rekonstrukcí u žen s karcinomem prsu léčených v Masarykově onkologickém ústavu. Zajímalo nás též subjektivní hodnocení spokojenosti operovaných pacientek.

VÝSLEDKY

Technická realizace a onkologické aspekty

Prs lze nahradit buď použitím vlastní tkáně (autologně), nebo pomocí umělé, nejčastěji silikonové náhrady (aloplasticky), případně kombinací obou způsobů. Autologní rekonstrukce moderními mikrochirurgickými metodami představuje náročný výkon jak pro pacientku, tak

pro operátora. Operace klade vysoké požadavky rovněž na materiální a organizační vybavení (mikroskop, nástroje, možnost nepřetržité intenzivní péče a neustálá dostupnost kvalifikovaného operačního týmu pro případné revize). Alostické rekonstrukce představují v tomto ohledu postup poněkud jednodušší, snáze realizovatelný v podmínkách onkochirurgického pracoviště. Podrobnější technický popis používaných metod přesahuje rámec této práce a je dostupný např. v kapitole „*Rekonstrukce prsu*“ naší knižní publikace [27].

Onkologická hlediska jsme podrobněji shrnuli v konferenčním příspěvku „*Onkologické aspekty okamžité mamární rekonstrukce*“. Zde uvádíme výčet nejčastěji diskutovaných témat:

- riziko lokálních recidiv po kůži šetřící mastektomii,
- diagnostika lokálních recidiv (zamaskování recidivy rekonstruovaným prsem),
- obtížnost bioptické verifikace suspektních ložisek v rekonstruovaném prsu,
- léčba lokálních recidiv (a případná nutnost odstranit rekonstruovaný prs),
- škodlivost či nebezpečnost silikonových implantátů,
- rekonstrukce prsu a radioterapie.

V souhrnu lze říci, že rekonstrukce prsu je zatížena, jako každá chirurgická metoda, určitým rizikem komplikací. Nicméně pokud se při léčbě pacientky ctí onkochirurgické zásady a v případě kolize se upřednostní onkochirurgické hledisko, není okamžitá rekonstrukce prsu onkologicky nebezpečná a prakticky tak pro okamžitou mamární rekonstrukci neexistují „onkologické“ kontraindikace [30].

Rekonstrukce prsu a radioterapie

Samostatnou zmínku zasluhuje interference rekonstrukčních plasticko-chirurgických postupů s případnou radioterapií na oblast hrudní stěny a spádových uzlin (PMRT – postmastectomy radiation therapy). U okamžitých mamárních rekonstrukcí je problém poněkud akcentován tím, že v době mastektomie většinou ještě nevíme, zda bude radioterapie nutná. Její indikační kritéria totiž vycházejí až z definitivního histopatologického vyšetření operačního resektátu.

Literární přehled na toto téma jsme shrnuli v odborném článku „*Rekonstrukce prsu a radioterapie*“ publikovaném v roce 2008. Jednoznačně z něj vyplývá, že okamžitá mamární rekonstrukce a radioterapie spolu nepříznivě interferují. Hlavním problémem není nemožnost adekvátně ozářit hrudní stěnu za přítomnosti rekonstruovaného prsu. Významnější je spíše

negativní vliv radioterapie na dlouhodobé výsledky rekonstrukce. Z nežádoucích účinků radioterapie jsou pro rekonstrukci důležitější účinky pozdní. Ve tkáni prsu rekonstruovaného lalokem se projevují poměrně výrazně, protože je zde malý buněčný obrat. Většina používaných rekonstrukčních laloků je nízkoprůtoková, laloky sestávají převážně z kůže a podkožního tuku. S odstupem několika let po radioterapii mají tendenci k fibróze a svažování. Dlouhodobé výsledky rekonstrukce implantátem závisí do značné míry na vrstvě tkáně, která implantát (a jeho fibrózní kapsulu) překrývá a na její odolnosti vůči ozáření [31].

Vcelku bezproblémová je tedy okamžitá rekonstrukce u žen, kde můžeme nutnost adjuvantní radioterapie dopředu vyloučit, těchto případů však v praxi není mnoho. Většinou můžeme na nutnost PMRT usuzovat pouze nepřímo, z klinického vyšetření, výsledků zobrazovacích vyšetření a klinické intuice, kdy k přesnějšímu posouzení může sloužit některý z publikovaných modelů [32]. Zvažovanou možností je i biopsie sentinelové uzliny před mastektomií (premastectomy SLNB) [33]. Byla navržena i metoda tzv. „odloženě-okamžitá rekonstrukce“ spočívající v provizorním vložení tkáňového expandéru při mastektomii s následnou modifikací dalšího postupu po obdržení výsledku histologického vyšetření [34], nicméně postup má v našich podmínkách také některá úskalí.

Nejracionálněji se jeví nedoporučovat okamžitou lalokovou rekonstrukci ženám, u nichž existuje určitá pravděpodobnost nutnosti PMRT. Radioterapie by totiž v tomto případě vedla k ozáření tkáně laloku, což je z onkologického hlediska neúčelné a rekonstruovaný prs by se tím mohl poškodit. Zatímco odložená rekonstrukce bude představovat transfer nepostižené tkáně do ozařované oblasti, což je logicky příznivější. Aloplastickou rekonstrukci lze naproti tomu realizovat i při následné radioterapii, neboť její nepříznivý efekt by se stejně tak (a pravděpodobně ještě výrazněji) projevil i u odložené rekonstrukce.

Rozvoj programu okamžitých aloplastických rekonstrukcí

Získané teoretické poznatky a spolupráce navázaná s pracovištěm plastické chirurgie umožnily zahájit v Masarykově onkologickém ústavu program okamžitých mamárních rekonstrukcí po terapeutických mastektomiích. Pro účely informovanosti pacientek jsme vytvořili recenzovanou informační brožuru „*Rekonstrukce prsu při léčbě nádorových onemocnění*“ [35] (viz obr. 3.1).

Naše sedmileté zkušenosti s okamžitými rekonstrukcemi, včetně fotodokumentace, jsme publikovali ve vyžádané práci „*Okamžitá rekonstrukce prsu u onkologických pacientek: naše zkušenosti*“, která vyšla v recenzovaném odborném časopisu v roce 2014 [36]. Používáme

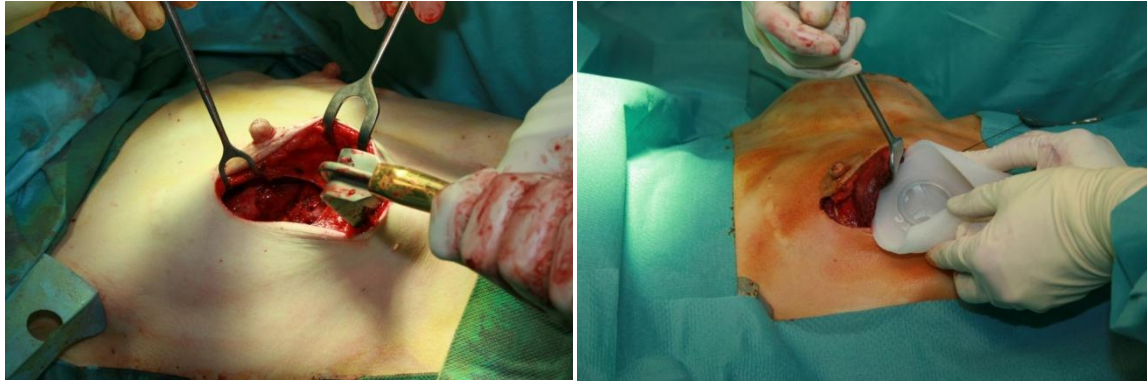
převážně metodu dvoudobé aloplastické rekonstrukce s použitím mamárního tkáňového expandéru s pozdější výměnou za implantát. Metoda byla podrobněji popsána ve specializované literatuře [37]. Postup je ilustrován na obrázcích 3.2-3.5.



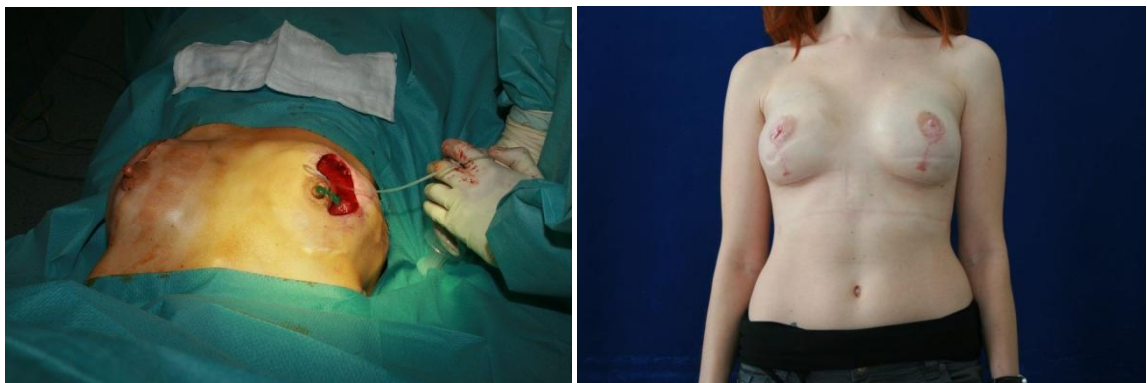
Obr. 3.1 Informační brožura pro pacientky.



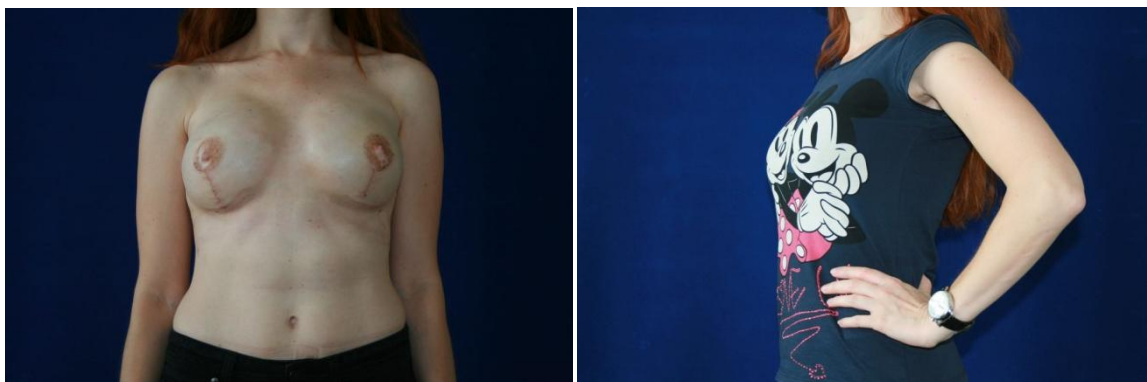
Obr. 3.2 Stav po nedostatečné konzervativní operaci nádorů obou prsů (vlevo) a peroperační stav po doplnění oboustranné subkutánní mastektomie (vpravo).



Obr. 3.3 *Demonstrace vytvořené submuskulární kapsy (vlevo), do níž je vkládán mamární tkáňový expandér (vpravo).*



Obr. 3.4 *Částečné naplnění tkáňových expandérů při operaci (vlevo) a časný pooperační stav s ischemickou erozí v oblasti pravé areoly (vpravo).*



Obr. 3.5 *Definitivní kosmetický výsledek po výměně tkáňových expandérů za anatomické implantáty u svlečené (vlevo) a oblečené pacientky (vpravo).*

Na základě našich údajů není možné činit závěry o onkologické bezpečnosti používaného postupu nebo o vlivu rekonstrukce prsu na kvalitu života nemocných. Předpokládáme však, že výsledky se příliš neliší od opakovaně publikovaných dat, z nichž

vyplývá, že rekonstrukce prsu není onkologicky nebezpečná. Věříme, že postupem času budeme ve své snaze následování i ostatními pracovními týmy, k čemuž by jistě přispěla zamýšlená koncentrace pacientek s mamárními karcinomy na specializovaná pracoviště.

Hodnocení spokojenosti pacientek s mamární rekonstrukcí

Jak bylo uvedeno výše, na našem pracovišti jsme schopni vhodným pacientkám i po terapeutické mastektomii nabízet okamžitou dvoudobou aloplastickou rekonstrukci prsu. S jejími výsledky bývá, dle referencí, spokojena velká většina pacientek [38]. Přesto jsme v rámci zpětné vazby považovali za nezbytné zjistit konkrétní úroveň spokojenosti žen operovaných na našem pracovišti. Výsledky jsme publikovali v původní práci „*Spokojenost onkologických pacientek s okamžitou dvoudobou aloplastickou rekonstrukcí prsu*“, která je přiložena in extenso.

Do studie jsme zahrnuli pouze ženy s terapeutickou mastektomií a pouze ty, které již měly dokončenou rekonstrukci tzv. prsního valu, tedy voperovaný definitivní silikonový implanát. Nebyly zahrnuty ženy po oboustranné mastektomii pouze z profylaktických důvodů. Hodnocený soubor tak tvořilo 62 žen ve věkovém rozmezí 24-70 let, časový odstup od zahájení rekonstrukce byl 1-7 let (průměr = 3,0; medián = 3). Po předchozím telefonickém avízu jsme jim jmenovitě zaslali poštou k vyplnění krátký, námi vytvořený dotazník „*Hodnocení výsledků mamárních rekonstrukcí*“. Otázky v dotazníku jsme zaměřili na oblasti, které považujeme z hlediska subjektivního hodnocení výsledku mamární rekonstrukce za relevantní.

Z rozeslaných 62 dotazníků jsme jich zpět obdrželi 57 (návratnost 92 %). 98 % pacientek uvedlo, že pokud by se vrátily do minulosti a znovu se měly rozhodnout, tak by se rozhodly stejně, tj. pro okamžitou rekonstrukci prsu nebo prsů. Ve skupině jednostranné mastektomie s rekonstrukcí většina žen mladších než 50 let (8/14) udávala, že pokud by se mohly znovu rozhodnout, nechaly by si současně preventivně odstranit a případně rekonstruovat i druhý prs. Naproti tomu z osmi žen 50letých a starších by sedm (88 %) znovu zůstalo pouze u jednostranného výkonu. Mezi pacientkami, které se rozhodly k současné kontralaterální profylaktické mastektomii s oboustrannou rekonstrukcí, by toto své rozhodnutí nezopakovaly pouze dvě (7 %) [39].

DISKUSE A ZÁVĚR

Okamžitá rekonstrukce prsu po terapeutické mastektomii je v podmínkách České republiky dosud spíše ojedinělým postupem. Na našem pracovišti jsme v minulých letech

rozvinuli program dvoudobých aloplastických rekonstrukcí, který vyžaduje úzkou spolupráci onkochirurga s plastickým chirurgem, nicméně je i v podmínkách onkochirurgického pracoviště schůdný. Rekonstrukční a onkologické postupy spolu mohou v některých případech kolidovat, tehdy je nezbytné upřednostnit onkologické hledisko. Při dodržení této zásady okamžitá rekonstrukce prsu téměř nemá onkologické kontraindikace. Problémem je negativní vliv radioterapie na chirurgické výsledky, nicméně není-li pacientka vhodnou kandidátkou na lalokovou plastiku, tak ani předpokládaná radioterapie na oblast hrudní stěny nevylučuje možnost okamžité náhrady prsu.

Naprostá většina námi operovaných patientek svého rozhodnutí nelituje. Celkově je s výsledkem rekonstrukce spokojeno 84 % žen. Tato hodnota je plně v souladu s výsledky dosahovanými na jiných pracovištích, ačkoli dotazníková šetření většinou neprobíhají standardizovanou formou a srovnání je tedy jen orientační. Většina operovaných žen hodnotí vzezření svého těla před zrcadlem v oblečení výborně nebo velmi dobře. Rekonstruovaný prs či prsy přispívají k dobrému pocitu v běžných životních situacích i žen samotných před sebou. Pomocí implantátu však není možné dokonale napodobit přirozený prs. Projevuje se to poněkud nižším sebehodnocením svlečených žen i horšími pocity v erotickém kontaktu s druhou osobou. Po jednostranné operaci je také prs méně často vnímán jakou součást vlastního těla. Většina patientek mladších 50 let by tak namísto jednostranné operace zvolila oboustrannou, kdyby se mohly znovu rozhodnout. Překvapivě častá je bolest rekonstruovaných prsou, i když nejsme schopni odlišit, do jaké míry je ovlivněna vlastní rekonstrukcí a do jaké míry jde o projev tzv. posmastektomického algického syndromu známého i u patientek bez rekonstrukce [40]. Bezmála polovinu žen někdy rekonstruované prsy omezují při tělesných aktivitách. Z literárních údajů i našich zkušeností vyplývá důležitost dostatečné informovanosti patientek před operačním výkonem. Jen dostatečně informovaná žena může mít realistické očekávání a učinit stran rekonstrukce prsu rozhodnutí, o němž bude přesvědčena, že pro ni bylo tím nejlepším.

PUBLIKACE AUTORA VZTAHUJÍCÍ SE K TOMUTO TÉMATU

- **Coufal O**, Gabrielová L, Justan I, Zapletal O, Selingerová I, Krsička P. Spokojenost onkologických patientek s okamžitou dvoudobou aloplastickou rekonstrukcí prsu. *Klinická onkologie* 2014;27(5):353-60.
- **Coufal O**, Justan I, Gabrielová L, Zapletal O, Krsička P. Okamžitá rekonstrukce prsu u onkologických patientek: naše zkušenosti. *Praktická gynekologie* 2014; 18(1): 35-40.
- **Coufal O.**, Gabrielová L., Zapletal O., Krsička P., Justan I. Rekonstrukce prsu u onkologických patientek z pohledu onkochirurga. 19. ročník sympózia Onkologie v mammologii, gynekologii a urologii (onkologie v praxi), Černá Hora 26. – 28. 2. 2014, abstrakt na CD.

- **Coufal O**, Zapletal O, Gabrielová L, Justan I, Hýža P. Okamžité rekonstrukce prsu v MOÚ Brno – dosavadní zkušenosti. XX. Jihočeské onkologické dny, Český Krumlov 17. – 19. října 2013. Č. abstraktu 33.
- **Coufal O.**, Fait V., Chrenko V., Macková D. Onkologické aspekty okamžité mamární rekonstrukce. XXXII. Brněnské onkologické dny, Brno, 2008, Edukační sborník, str. 257, ISBN 978-9780-86793-11-5.
- **Coufal O.** Okamžité rekonstrukce prsu v MSKCC. Klinická onkologie 2007, roč. 20, č. 3, str. 277 - 278.
- Růžičková J., **Coufal O.** Okamžitá rekonstrukce prsu a radioterapie. Klinická onkologie, 21, 2008, 4, 154-159.
- Dražan L., Veselý J., Hýža P., Kubek T., Foretová L., **Coufal O.** Chirurgická prevence karcinomu prsu u pacientek s dědičným rizikem. Klinická onkologie, roč. 25, Supplementum Hereditární nádorová onemocnění III, 2012, str. S78-S83. ISSN 0862-495X.
- Hýža P., Veselý J., Dražan L., **Coufal O.**, Choudry U. Jednoczasowa rekonstrukcja piersi u pacjentek z rakiem piersi. (Immediate breast reconstructions in breast cancer patients). Polski przeglad chirurgiczny 2008, 80, 10, 975-987.
- Veselý J., Dražan L., Hýža P., Justan I., Stupka I., Dvořák Z., **Coufal O.**, Fait V., Foretová L., Pačovský Z. Primární rekonstrukce prsu u pacientek s karcinomem prsu. XXXII. Brněnské onkologické dny, Brno, 2008, Edukační sborník, str. 260, ISBN 978-9780-86793-11-5.
- Růžičková J., Čoupek P., Komínek L., Čoupková I., Šlampa P., **Coufal O.** Rekonstrukce prsu a radioterapie. XXXII. Brněnské onkologické dny, Brno, 2008, Edukační sborník, str. 262, ISBN 978-9780-86793-11-5.
- Dražan L., Kubek T., Hýža P., Foretová L., Veselý J., Spurná Z., **Coufal O.** Chirurgická prevence karcinomu prsu u žen s dědičným rizikem. XXXVI. Brněnské onkologické dny, Brno, 2012. Edukační sborník, str. 22, ISBN 978-80-86793-23-8.

4) ELIMINACE ZBYTEČNÝCH PRIMÁRNÍCH AXILÁRNÍCH DISEKCÍ

VÝCHODISKA

Nedílnou součástí léčby karcinomů prsu je i operace spádových mízních uzlin. Původně dominoval kurativní význam axilární disekce, zejména pokud nebyly k dispozici účinné nechirurgické léčebné modalitty. Později – v souvislosti s rozvojem radioterapie a systémové cytostatické léčby – vystoupil do popředí význam zákroku na regionálních uzlinách pro upřesnění stádia onemocnění, od něhož se odvíjela volba či „agresivita“ lokální a systémové adjuvantní terapie. Je známo, že stav postižení mízních uzlin je u karcinomů prsu jedním z nejdůležitějších prognostických faktorů.

Nyní jsme svědky dalšího posunu, kdy indikace systémové adjuvantní léčby vychází především z histologicky a molekulárně stanoveného nádorového fenotypu. Prediktivní hodnota samotného počtu metastatických uzlin zůstává důležitá především jako indikační kritérium pro adjuvantní radioterapii. Kurativní význam regionální lymfadenektomie předpokládáme i dnes, ale jen při masivnější uzlinové metastatické infiltraci.

Tradičním zákrokem na lymfatických uzlinách bývala dříve u všech pacientek disekce axily, tedy kompletní odstranění axilárních uzlin. Jde o operaci zatíženou značným rizikem trvalých dlouhodobých nežádoucích následků v čele se sekundárním lymfedémem, jak ukazuje klinická zkušenost a objektivizují některé studie [41, 42]. U přibližně jedné až dvou třetin operovaných však zákrok sloužil pouze k tomu, abychom se dozvěděli, že lymfatické uzliny nejsou postiženy.

Následoval koncept biopsie sentinelové uzliny (Sentinel Lymph Node Biopsy, SLNB). Sentinelová uzlina (SLN) je první uzlinou, do které odtéká míza z oblasti primárního nádoru. SLNB byla navržena koncem 20. století jako operace první volby u žen, které před operací nemají klinické známky axilárních metastáz a jejichž primární nádory vykazují příznivé charakteristiky [43]. Odstranění pouze sentinelové uzliny je šetrnější než disekce axily, s výrazně nižším rizikem dlouhodobých komplikací [41]. Negativní sentinelová uzlina vyloučí postižení dalších, tzv. nesentinelových uzlin v axile (Non-Sentinel Lymph Nodes, NSLN) a

ženy mohou být ušetřeny disekce. Jen pokud je v sentinelové uzlině metastáza, doplníme disekci, neboť i další uzliny by mohly obsahovat nádorová ložiska.

V minulém desetiletí se připouštělo, aby žena s časně zachyceným invazivním karcinomem prsu bez klinických známek postižení axilárních uzlin (cN0) měla jako primární výkon na uzlinách buď SLNB, nebo disekci axily. Data o dlouhodobé onkologické účinnosti sentinelové biopsie se nepovažovala za natolik průkazná, aby SLNB představovala absolutní standard. V roce 2010 však byly randomizovanou studií NSABP B-32 potvrzeny srovnatelné parametry u obou výkonů jak z hlediska lokálních recidiv, tak celkového přežití [44]. Ačkoli je sentinelová biopsie tedy již jendoznačnou metodou první volby, přesto se i dnes můžeme setkat s pacientkami, které prodělají disekci axily, aniž by v odstraněných uzlinách byly metastázy přítomny, resp. zachyceny patologem. Jedná se o ženy, u nichž je SLNB z různých důvodů považována za nevhodnou (kontraindikovanou). Tyto prodělají disekci axily primárně, jako iniciální a jediný zákrok na mízních uzlinách. Mezi nejčastěji diskutované kontraindikace SLNB, a tedy důvody pro primární disekci axily, patří: klinické podezření na axilární metastázy, rozsáhlý primární nádor, multifokalita či multicentricita, neoadjuvantní terapie, předchozí chirurgický zákrok na prsu nebo axilárních uzlinách, vysoký věk, inflamatorní karcinom, eventuálně jiné. V posledních letech se však ukazuje, že mnohé z uvedených „kontraindikací“ SNB nemají racionální podklad a je od nich postupně upouštěno [45-48].

CÍLE PRÁCE A METODY

Cílem naší práce v této oblasti bylo zjistit, zda praxe na našem pracovišti odpovídá popsanému trendu snižování počtu primárních disekcí axily, blíže rozebrat jednotlivé diskutované kontraindikace sentinelové biopsie a jejich podíl na zbytečných disekcích axily a v neposlední řadě diskutovat možnosti praktického klinického přístupu. Metodicky jsme postupovali cestou literárního přehledu a retrospektivního vyhodnocení vlastních dat na souboru 407 pacientek. Literární poznatky jsme prezentovali formou přehledové práce „*Operace mízních uzlin u karcinomů prsu – současný pohled*“ [49], která je přiložená in extenso, a vyhodnocená vlastní data jsme přednesli, mimo jiné, na zahraniční odborné konferenci v roce 2010 pod názvem „*Disekce axily u pacientek bez uzlinových metastáz – důvody a současné trendy v Masarykově onkologickém ústavu*“ [50].

VÝSLEDKY

Při porovnání dvou časových období (před rokem 2006 a po roce 2006) jsme potvrdili trend ústupu od primárních disekcí axily z cca 49 % na 37 %. U primárně disekovaných žen pak klesl podíl těch, které byly později klasifikovány jako pN0 (z 39 % na 22 %). Celkově tak došlo k eliminaci zbytečně disekovaných pacientek z 19 % na 8 % ze všech operovaných. Všechny zmíněné rozdíly byly hodnoceny jako statisticky významné. Nejčastějšími důvody primární disekce axily byly v obou obdobích: klinické podezření na axilární uzlinové metastázy (cN1) a předchozí neoadjuvantní terapie. Zaznamenali jsme relativní mírný pokles multicentricity primárního nádoru jako jediného důvodu k primární disekci axily, k čemuž mohlo přispět i naše předchozí literární zpracování tohoto tématu publikované v přehledovém článku v roce 2007 „*Biopsie sentinelové uzliny u multifokálních a multicentrických karcinomů prsu*“ [51]. Do značné míry se nám po roce 2006 podařilo eliminovat některé kontraindikace sentinelové biopsie, které z dnešního pohledu nepovažujeme za zcela racionální, zejména pak diagnózu karcinomu až pomocí peroperačního vyšetření, karcinom prsu u mužů, vyšší věk, nádorovou multiplicitu apod.

DISKUSE A ZÁVĚR

Přísný pohled na domnělé kontraindikace sentinelové biopsie vede k nepřijatelně vysokému podílu zbytečných disekcí axily. Na základě dosavadní klinické zkušenosti a moderních literárních údajů se v případech pochybnosti o stavu axilárních uzlin kloníme v první době k biopsii sentinelové uzliny, nikoli k disekci axily. K opodstatněným (racionálním) kontraindikacím sentinelové biopsie řadíme z dnešního pohledu inflamatorní karcinom, předoperační jednoznačnou detekci uzlinových metastáz a neúspěšnou identifikaci SLN. Diskutabilní je multicentricita primárního nádoru a stav po neoadjuvantní terapii. Za převážně neopodstatněné, nebo v praxi odstranitelné, kontraindikace považujeme pozdní (peroperační) diagnózu invazivního karcinomu, karcinom prsu u mužských pacientů, různé charakteristiky primárního nádoru (především invazi do kůže, předpokládaný větší rozměr nádoru, rozsah mikrokalcifikací, fenotypovou agresivitu apod.), vyšší věk a jiné, mnohdy vskutku bizarní důvody, s nimiž se lze v praxi tu a tam setkat.

PUBLIKACE AUTORA VZTAHUJÍCÍ SE K TOMUTO TÉMATU

- **Coufal O.** Jistoty a nejistoty v detekci sentinelových uzlin. Česká lékařská komora, kurz 7/13 – Chirurgie I., Onkochirurgické aktuality. Praha 19. ledna 2013.
- **Coufal O., Vrtělová P., Krsička P.** Operace mizních uzlin u karcinomů prsu – současný pohled. Postgraduální medicína, roč. 14, č. 4, 2012, str. 376-383. ISSN 1212-4184.

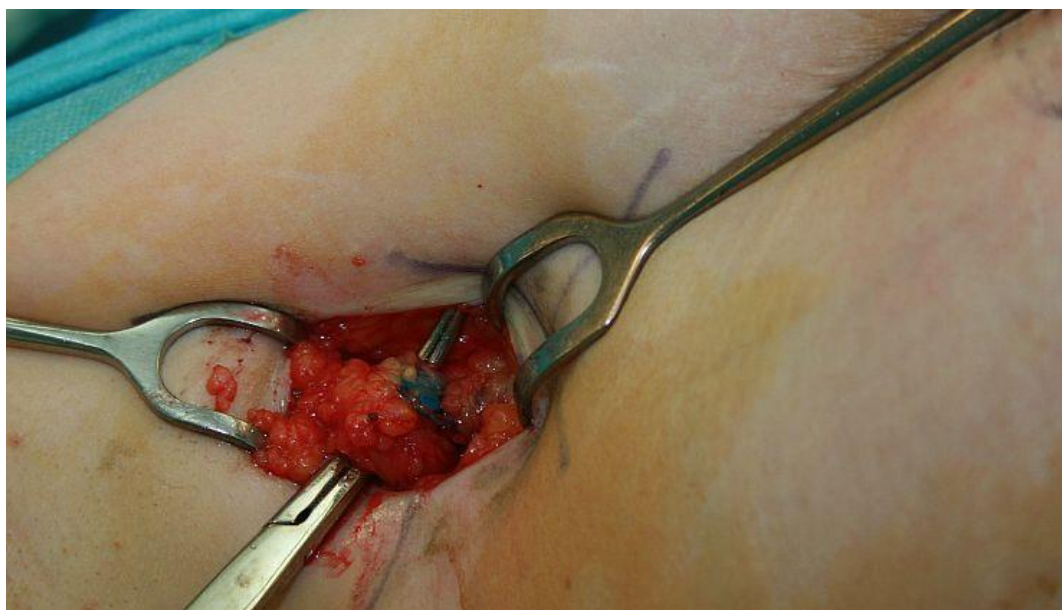
- **Coufal O.**, Vrtělová P., Gabrielová L., Fait V. Chirurgická léčba karcinomu prsu v MOÚ – kam jsme se posunuli za posledních 10 let? XXXV. Brněnské onkologické dny, Brno, 2011, Edukační sborník, str. 80-81, 978-80-86793-17-7.
- **Coufal O.**, Fait V., Vrtělová P., Gabrielová L., Fabian P. Možnosti eliminace přilíši radikálních chirurgických zákroků v axile u pacientek s mamárními karcinomy. XXXIV. Brněnské onkologické dny, Brno, 2010, Edukační sborník, str. 49-51, ISBN 978-80-86793-15-3.
- **Coufal O.**, Gabrielová L., Fait V. Disekce axily u pacientek bez uzlinových metastáz – důvody a současné trendy v Masarykově onkologickém ústavu. 15. Celoštatná pracovní konference s mezinárodní účastí SEKCAMA, Bratislava, SR, 6. a 7. mája 2010.
- **Coufal O.**, Fait V., Foltinová V., Vrtělová P., Gabrielová L., Chrenko V. Chirurgická léčba karcinomu prsu v MOÚ. Rozhledy v chirurgii 2007, roč. 86, č. 10, str. 540-547.
- **Coufal O.** Biopsie sentinelové uzliny u multifokálních a multicentrických karcinomů prsu. Klinická onkologie 2007, roč. 20, č. 4, str. 283-286.
- Fiala L., **Coufal O.**, Fait V., Foretová L. Karcinom prsu u mužů – naše zkušenosti. Rozhledy v chirurgii, roč. 89, č. 10, 2010, str. 612-618. ISSN 0035-9351.
- Fait, V., Chrenko, V., **Coufal, O.**, Jandáková, E., Staníček, J. Sentinelová biopsie u karcinomu prsu, krátkodobé výsledky. XXVII. Brněnské onkologické dny, 22.-24.května 2003. - Edukační sborník s.180.
- Fait, V., Chrenko, V., **Coufal, O.**, Jandakova, E., Stanicek, J. Sentinel node biopsy in the breast cancer, short term results. ESS 7th Annual Meeting, Prague, November 20-22, 2003. Bulletin HPB, 2003, roč. 11, č. 4, s.170.
- Fait V., Chrenko V., Foltinová V., **Coufal O.** Výsledky sentinelových biopsií u karcinomu prsu v souboru 1160 pacientů. 11. mamologické sympozium, Praha 21. – 23. listopadu 2007. Abstrakt v: Vybrané otázky onkologie XI., Galén Praha 2007, str. 169-170. ISBN 978-80-7262-527-7.
- Fiala L., **Coufal O.**, Fait V., Chrenko V. Karcinom prsu u mužů. XXXIII. Brněnské onkologické dny, Brno, 2009, Edukační sborník, str. 247, ISBN 978-80-86793-12-2.
- Vrtělová P., **Coufal O.**, Fait V. Srovnání pooperační morbidity u výkonů na regionálních mízních uzlinách u pacientek s karcinomem prsu. XXXV. Brněnské onkologické dny, Brno, 2011, Edukační sborník, str. 85-86, 978-80-86793-17-7.
- Fait V., **Coufal O.**, Vrtělová P., Chrenko V. Primární disekce axily u karcinomu prsu. XXXV. Brněnské onkologické dny, Brno, 2011, Edukační sborník, str. 86-87, 978-80-86793-17-7.
- Fait V., Chrenko V., **Coufal O.** Přístup ke sporným otázkám v plánování chirurgických výkonů u karcinomu prsu. XXXVI. Brněnské onkologické dny, Brno, 2012. Edukační sborník, str. 78 - 79, ISBN 978-80-86793-23-8.
- Krsička P., **Coufal O.**, Fait V. Operace uzlin u karcinomů prsu – MOÚ 2011, přehled. XXXVI. Brněnské onkologické dny, Brno, 2012. Edukační sborník, str. 89 - 91, ISBN 978-80-86793-23-8.
- Fait V., Krsička P., Fabian P., **Coufal O.** Pragmatický přístup k peroperačnímu hodnocení sentinelových uzlin u karcinomu prsu. XXXVI. Brněnské onkologické dny, Brno, 2012. Edukační sborník, str. 91 - 92, ISBN 978-80-86793-23-8.
- Krsička P, Vrtělová P, **Coufal O.** Sekundární lymfedém v mamární chirurgii – stále aktuální problém. XXXVII. Brněnské onkologické dny a XXVII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky, Brno 18. – 19. dubna 2013. Č. abstraktu 057, Sborník abstrakt, s. 55, ISBN 978-80-904596-9-4.
- Fait V, **Coufal O**, Krsička P. Změny v přístupu k chirurgii axilly. XX. Jihočeské onkologické dny, Český Krumlov 17. – 19. října 2013. Č. abstraktu 08.

- Fait V., Chrenko V., **Coufal O.**, Vrtělová P., Foltinová V., Gabrielová L. Sentinel node biopsy in breast cancer, experience in 1200 patients. 1st Central European Congress of Surgery 2008, Prague, April 23-26, 2008. Abstract in: European Surgery, ACA Acta Chirurgica Austriaca, Vol. 40, Suppl 223/08, A31, page 12, ISSN 1682-8631.
- Žaloudík J., Chrenko V., Fait V., **Coufal O.** Surgical oncologist facing the earlier diagnosis of breast cancer. 1st Central European Congress of Surgery 2008, Prague, April 23-26, 2008. Abstract in: European Surgery, ACA Acta Chirurgica Austriaca, Vol. 40, Suppl 223/08, A34, page 13, ISSN 1682-8631.
- Vrtělová P., **Coufal O.**, Fait V. Nežádoucí účinky axilárních operací – předběžné výsledky prospektivní studie. 17. Celoštátní pracovní konference SEKCAMA, Bratislava, 17. – 18. Května 2012.

5) POČET ODEBÍRANÝCH AXILÁRNÍCH SENTINELOVÝCH UZLIN

VÝCHODISKA

V minulé kapitole byla uvedena tzv. fyziologická definice sentinelové uzliny jako první uzliny, do které odtéká míza z oblasti primárního nádoru. V chirurgické praxi však vycházíme z její definice chirurgické. SLN je při operaci identifikována pomocí tzv. indikátorů. Zlatým standardem je použití kombinované metody, kdy jeden indikátor je značený radioizotopem a druhý je barevný. Podle chirurgické definice je pak za sentinelovou považována každá uzlina, která je buď významně radioaktivní, nebo zbarvená (viz obr. 5.1), nebo palpačně či vizuálně suspektní. Za významnou radioaktivitu se zpravidla považuje 1/10 aktivity nejaktivnější uzliny.



Obr. 5.1 Modře zbarvená sentinelová uzlina v pravé axile

Definice SLN je tedy poměrně široká a posouzení jednotlivých kritérií do značné míry subjektivní. Při chirurgickém výkonu tak často bývá odstraněna více než jedna uzlina. Dle literárních údajů se počty odebraných sentinelových uzlin pohybují v rozmezí 1-10, průměrný počet kolísá mezi 1,5 až třemi uzlinami. Lze však nalézt i práce s větším počtem odebíraných uzlin, a to až do počtu 21 [52].

Ačkoli je biopsie sentinelové uzliny považována za poměrně šetrný výkon, neobjede se zcela bez nežádoucích následků. Z dosavadních studií zaměřených na morbiditu vyplývá, že určitý podíl pacientek má i po SLNB dlouhodobé problémy: parestezie (2-30 %), lymfedém (0-5 %), nebo serom (0-1,5 %) [53 – 58]. Se vzrůstajícím počtem odebraných sentinelových uzlin vzrůstá riziko některých komplikací, jako jsou seromy a lymfedém [59]. Je tedy žádoucí odstraňovat pouze takové množství SN, které povede ke správnému posouzení stavu axilárních uzlin, ale nebude zbytečně navyšovat pooperační morbiditu.

Tématu minimálního počtu odebraných sentinelových uzlin při zachování diagnostické přesnosti se již dříve věnovalo několik prací s rozdílnými výsledky. Podle některých autorů je dostatečné odstraňovat uzliny jen do určitého maximálního počtu [60, 61], jiné pracovní skupiny dospěly k závěru, že horní hranice neexistuje, s každou další odstraněnou uzlinou se snižuje riziko falešné negativity, a mají tak být odstraňovány vždy všechny sentinelové uzliny dle jejich chirurgické definice [62, 63].

Chirurg tak při sentinelové biopsii často čelí otázce, zda výkon ukončit po získání 2-3 nejvýraznějších sentinelových uzlin, nebo se snažit o hledání dalších, zejména pokud v axile stále přetrvává aktivita a je patrné modré zbarvení. S dlouhodobě narůstajícím počtem pacientek, které mají SLNB jako primární výkon, nabývá toto téma na aktuálnosti. Rozhodli jsme se proto retrospektivně vyhodnotit data od pacientů operovaných na našem pracovišti. Informace zde uvedené jsou výtahem z článku naší autorské skupiny „*Počet odebíraných axilárních sentinelových uzlin a jeho vliv na diagnostickou přesnost sentinelové biopsie u karcinomu prsu*“, publikovaného v roce 2013 [64].

CÍLE A METODY

Cílem naší práce bylo zjistit počet odebíraných sentinelových uzlin u pacientů léčených pro karcinom prsu v MOÚ a analyzovat faktory, které mohou tento počet ovlivňovat. Dále pak vyhodnotit, zda existuje hranice maximálního počtu odebraných sentinelových uzlin, nad kterou se již dále nezvyšuje diagnostická přesnost SLNB. Data jsme sbírali retrospektivně v souboru 440 pacientů a výsledky vyhodnotili pomocí popisných charakteristik a pomocí statistických testů.

VÝSLEDKY

Počet odebíraných sentinelových uzlin se pohyboval v rozmezí 0-9; v jednom případě se sentinelovou uzlinou nepodařilo identifikovat. Průměr byl roven 1,7; medián = 1. Zjistili jsme, že některé faktory mají statisticky významný vliv na počet odebíraných sentinelových uzlin.

Vyšší počet uzlin byl zaznamenán u pacientek věku 50 let a mladších (průměr 1,93) než u pacientek nad 50 let (průměr 1,67). Rovněž byly zaznamenány rozdíly mezi jednotlivými operátéry. V rozporu s očekáváním byl v našem souboru statisticky významný rozdíl mezi operacemi na pravé a levé straně, pro který nemáme zřejmé vysvětlení. U ostatních zkoumaných faktorů jsme statisticky významný vliv na počet odebraných sentinelových uzlin nezjistili. Při hodnocení stavu sentinelových uzlin jsme za rozhodující faktor považovali „nejvyšší formu postižení“ SLN v kategoriích: ITC (izolované nádorové buňky) / mikrometastáza / makrometastáza. Ve 275 případech (62,5 %) byly všechny SLN zcela negativní. V 17 případech (3,9 %) byly maximálním postižením ITC, ve 46 případech (10,5 %) mikrometastáza a ve 101 případě (23,0 %) makrometastáza. Nějaká forma postižení byla tedy celkově zjištěna u 164 pacientek (37,3 %). Z toho ve všech případech, až na jeden, se nejvíce postižená uzlina nacházela mezi prvními třemi odebranými.

DISKUSE A ZÁVĚR

Z dosažených výsledků a některých předchozích literárních prací by bylo možné usuzovat, že po získání 3 axilárních sentinelových uzlin, resp. tří vzorků tkáně, může operátor výkon v podpažní jamce ukončit bez rizika významného zvyšování falešné negativity sentinelové biopsie. Nedomníváme se však, že by takové doporučení mělo v obecné rovině zaznít. Především proto, že pořadí odebíraných sentinelových uzlin není pevně dáno a postupy jednotlivých chirurgů se mohou výrazně lišit. Výše zmíněné doporučení by mohlo svádět zejména méně zkušené chirurgy k odstranění jakýchkoli tří axilárních uzlin bez bližšího individuálního vyhodnocení konkrétní situace. Jednalo by se pak o návrat k necílenému axilárnímu samplingu, který není považován za dostatečně přesný [65] a v praxi nedoznal všeobecného rozšíření. Není výjimkou, že nejvyšší aktivitu nebo nejsytější zbarvení ex vivo nevykazuje první odebraná uzlina, ale až některá z dalších, zejména pokud byla uložena v netypickém místě nebo měla malé rozměry.

Na základě našich výsledků a literárního přehledu uzavíráme, že nelze stanovit obecně platný maximální počet odebíraných sentinelových uzlin, nad který se již nezvyšuje diagnostická přesnost sentinelové biopsie. Doporučujeme ctít dlouhodobě platnou chirurgickou definici SLN. Zdá se pravděpodobné, že zkušenější operátoři mohou v jednotlivých případech po individuálním vyhodnocení situace omezit počet odebraných sentinelových uzlin na tři, aniž by tím pacientku a sebe vystavovali riziku zvyšování falešné negativity SLNB. Ovšem paušalizovat toto omezení nelze, vzhledem k různorodosti klinických situací a individuálních postupů při sentinelové biopsii [64].

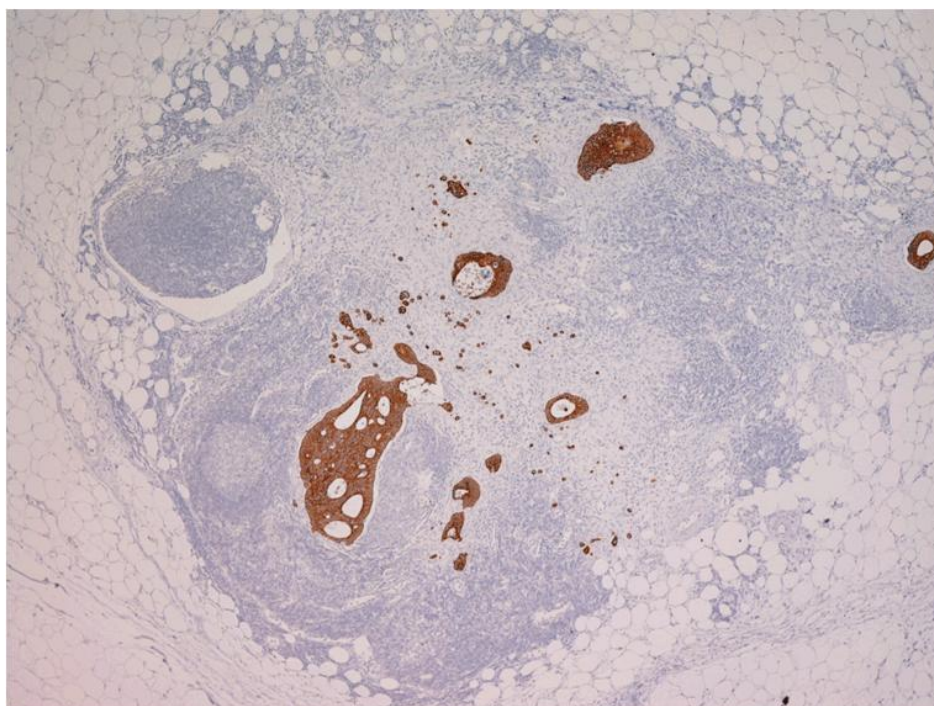
PUBLIKACE AUTORA VZTAHUJÍCÍ SE K TOMUTO TÉMATU

- Zapletal O, Coufal O, Selingerová I, Krsička P, Vrtělová P. Počet odebíraných axilárních sentinelových uzlin a jeho vliv na diagnostickou přesnost sentinelové biopsie u karcinomu prsu. *Rozhledy v chirurgii*, 2013, roč. 92, č. 1, s. 21-26.
 - ***Autorský podíl:*** *Vytyčení cílů, stanovení metodiky, hlavní podíl na interpretaci výsledků, cca 50% podíl na sepsání článku.*

6) VYNECHÁNÍ AXILÁRNÍ DISEKCE PO POZITIVNÍ SENTINELOVÉ BIOPSI

VÝCHODISKA

Podle původního konceptu sentinelové biopsie bylo vždy nutné doplnit axilární disekci, pokud byla sentinelová uzlina nádorově postižena. Koncentrace histopatologického vyšetření na pouhou jednu nebo několik málo sentinelových uzlin však začalo být spojováno se zhotovováním sériových řezů a používáním imunohistochemických, nebo dokonce molekulárních metod detekce nádorových buněk. V důsledku těchto citlivých vyšetření dnes nenalzáme v SLN pouze typické metastázy, ale velmi často i tzv. „minimální formy nádorového postižení“. Klasifikace se ustálila na pojmech: ITC (izolované nádorové buňky, Isolated Tumor Cells), mikrometastáza a makrometastáza (viz obr 6.1) [66]. Klinický význam minimálních forem postižení není historicky příliš ověřen, protože před érou sentinelové biopsie nebyly ve větší míře diagnostikovány.



Obr. 6.1 Multifokální karcinomová metastatická infiltrace mízní uzliny; imunohistochemický průkaz cytokeratinů (CK AE1/AE3), zvětšení 40x; snímek poskytnut laskavostí prim. MUDr. Pavla Fabiana, Ph.D.

Přibližně u jedné poloviny až dvou třetin žen následný axilární disekát po pozitivní SLNB už žádné další metastázy neobsahuje, přesněji řečeno nebývají tam patologem nalezeny. Nabídl se proto otázka, zda je doplňování disekce skutečně vždy nutné. Již před lety se začaly objevovat práce podporující myšlenku, že u žen s minimální pravděpodobností postižení dalších uzlin lze disekci axily vynechat bez přílišného rizika pozdějšího regionálního relapsu. I pokud by se relaps objevil, je možné disekci axily doplnit v druhé době, aniž by toto prodlení nutně muselo zapříčinit zhoršení vyhlídek na vyléčení. Vývoj se tedy koncentroval na predikci rizika postižení dalších non-sentinelových uzlin (NSLN) po pozitivní sentinelové biopsii. Někteří autoři považovali za jediný podstatný prediktor pouze rozsah nádorového postižení sentinelové uzliny. Např. v doporučení ASCO z roku 2005 zaznělo, že v případě pouhých ITC je riziko postižení NSLN výrazně pod 10 %, blíží se tak tolerované úrovni falešné negativity SLNB a opravňuje k vynechání axilární disekce [67]. Ostatně ani pro účely klasifikace podle TNM systému se uzliny obsahující pouze ITC nezapočítávají do počtu pozitivních uzlin [66].

Velká skupina autorů zdůraznila, že nejen rozsah postižení sentinelové uzliny, ale i ostatní faktory mají potenciální prediktivní význam z hlediska postižení NSLN a měly by být při rozhodování o disekci zohledněny. Jedná se především o charakteristiky primárního nádoru, jako je velikost, multicentricita, angioinvasze apod. Byla zveřejněna řada vícerozměrných prediktivních modelů, z nichž nejznámější je tzv. nomogram MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), publikovaný v roce 2003 [68]. Použití takového modelu po pozitivní sentinelové biopsii spočívá ve výpočtu pravděpodobnosti postižení NSLN. K vypočtené pravděpodobnosti lze potom přihlédnout při rozhodování, zda disekci doplnit, či ne.

Používání nomogramů v praxi má ovšem dvě velká úskalí. Jednak není možné přebírat pro jakoukoli populaci jakýkoli model. Existuje řada důkazů, že pro některé populace některé modely „neplatí“, tj. že jejich přesnost je pod hranicí klinické únosnosti. Druhým úskalím je neexistence všeobecně přijímané pravděpodobnostní hladiny (tzv. „cut-off“), pod kterou lze disekci axily vždy bezpečně vynechat. Přesnost nomogramů se zpravidla posuzuje prostřednictvím hodnoty tzv. plochy pod křivkou (Area Under the Curve, AUC), která může nabývat hodnot v rozmezí 0,5-1,0. Čím vyšší je hodnota AUC, tím vyšší je přesnost příslušného nomogramu. V případě hodnoty 1,0 je přesnost nomogramu ideální, v případě hodnoty 0,5 je použití nomogramu zcela nepřínosné, analogické hodů mincí.

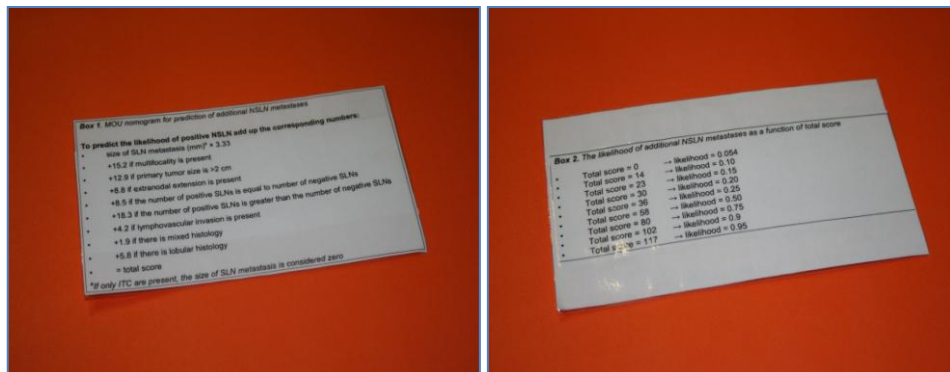
CÍLE A METODY

Vzhledem k výše uvedené skutečnosti, že přesnost nomogramů v odlišných populacích může být nedostatečná, jsme koncipovali vlastní práci. Jejím cílem bylo ověřit přesnost dvou dříve publikovaných nomogramů (nomogramu MSKCC [68] a stanfordského nomogramu [69]) na populaci pacientek léčených na našem pracovišti. Dalším cílem bylo vytvořit nomogram vlastní, s co možná největší přesností v našich podmínkách. Studii jsme realizovali na dvou nezávislých populacích označených jako „základní“ a „testovací“. Základní populaci tvořilo 330 pacientek s nádorovým postižením sentinelové uzliny a následně doplněnou axilární disekcí, které byly operovány v MOÚ v letech 2001-2007. Testovací populaci představovalo 383 pacientek operovaných v období 1997-2008 v Bács-Kiskun County Teaching Hospital, Kecskemét, Maďarsko. Dosažené výsledky byly publikovány pod názvem „*Predicting Non-Sentinel Lymph Node Status After Positive Sentinel Biopsy in Breast Cancer: What Model Performs the Best in a Czech Population*“ v roce 2009 v zahraničním odborném časopisu s IF, práce je přiložena in extenso a byla dosud mnohokrát citována zahraničními autory v impaktovaných časopisech [70].

VÝSLEDKY

Hlavními faktory, které v multivariační analýze provedené na základní populaci našich pacientek vykazovaly významnou souvislost s metastatickým postižením nesentinelových uzlin, byly: velikost metastázy v sentinelové uzlině, velikost primárního nádoru a multifokalita primárního nádoru. Velmi překvapivým zjištěním bylo, že ve skupině 27 pacientek, jejichž sentinelová uzlina obsahovala pouze izolované nádorové buňky, byly v 6 případech nalezeny další metastázy v axilárním disekátu (22,2 %). Při hodnocení přesnosti dříve publikovaných nomogramů jsme dospěli k hodnotám AUC = 0,68 pro nomogram MSKCC a AUC = 0,66 pro stanfordský nomogram. Při konstrukci vlastního modelu jsme zvažovali všechny dostupné klinicko-patologické parametry. Některé z nich jsme použili i přesto, že samostatně nevykazovaly asociaci s pravděpodobností postižení NSLN, ale i tak přispěly ke zvýšení přesnosti. Výsledný model tak obsahuje sedm proměnných: rozměr největší metastázy v SLN, přítomnost multifokality primárního nádoru, velikost primárního nádoru, extrakapsulární šíření metastázy v SLN, podíl pozitivních sentinelových uzlin ze všech odebraných sentinelových uzlin, lymfovaskulární invazi a histologický typ nádoru. Na základě výsledného modelu byl sestrojen nomogram, označený jako nomogram MOÚ (MOU nomogram). Jeho plocha pod křivkou v základní populaci dosáhla hodnoty 0,76. Praktická

podoba nomogramu je pro ilustraci ukázána na obrázku 6.1, jeho podrobnější charakteristiky jsou dostupné ve výše uvedené přiložené publikaci [70].



Obr. 6.1 Nomogram MOÚ (MOU nomogram) pro predikci rizika metastatického postižení nesentinelových uzlin (NSLN) – ilustrační foto pomůcky, kterou používáme v klinické praxi.

Na testovací populaci jsme následně ověřili přesnost dříve publikovaného stanfordského nomogramu a přesnost námi vyvinutého nomogramu MOÚ (nomogram MSKCC nemohl být testován, protože používá faktory, které nebyly u testovací populace k dispozici, konkrétně metodu detekce metastázy v SLN a jaderný grade). Plocha pod křivkou pro stanfordský nomogram dosáhla hodnoty 0,66, plocha pod křivkou pro nomogram MOÚ dosáhla při validaci velmi příznivé hodnoty 0,74.

DISKUSE A ZÁVĚR

Naše studie podporuje myšlenku zmiňovanou některými autory, že rozlišení mezi izolovanými nádorovými buňkami a mikrometastázou je často obtížné. S přihlédnutím k interpretaci definice uvedené TNM systému tak může incidence metastáz v NSLN u pacientek s ITC pacientek překračovat 10 % [71]. Vzhledem k tomu je při zvažování axilární disekce vhodné přihlížet kromě velikosti či objemu postižení SLN i k jiným faktorům.

Dva uvedené dříve publikované nomogramy vykazovaly v naší populaci srovnatelnou přesnost, která však byla výrazně horší, než jejich přesnost v populacích na kterých byly zkonstruovány. Navrhli jsme nomogram, který je u pacientů MOÚ podstatně přesnější. Nomogram MOÚ byl od svého zveřejnění testován již na řadě populací s poměrně dobrými výsledky. Při nedávném testování 7 modelů v populaci britských pacientek dopadl ve srovnání s ostatními modely nejlépe, s analogickou hodnotou AUC jako v naší testovací populaci (0,74) [72].

V posledních letech se problematika doplňování axilární disekce posouvá ještě do poněkud jiné roviny. Shrnuli jsme ji ve vyžádaném přehledovém článku publikovaném v roce 2013 „*Změna pohledu na nutnost axilární disekce po pozitivní sentinelové biopsii; co vyplývá ze studií ACOSOG Z0011 a IBCSG 23.01?*“ [73]. V první jmenované studii se ukázalo, že u pacientek léčených parciální mastektomií (primární nádor do velikosti 5 cm) a klinicky negativními axilárními uzlinami není disekce axily léčebně přínosná ani v případě, že mají makrometastázu v jedné či dvou axilárních sentinelových uzlinách [74], tedy za nepřítomnosti extrakapsulárního šíření. Předpokládá se, že k léčebnému ovlivnění případně postižených nesentinelových uzlin může přispívat radioterapie na oblast prsu, která je po parciální mastektomii standardní součástí léčby a do jisté míry zasahuje i oblast podpaží. Z druhé studie vyplývá neúčelnost axilární disekce u pacientek s mikrometastázami, i pokud absolvují totální mastektomii a nejsou zajištěny adjuvantní radioterapií [75]. Výsledky zmíněných randomizovaných studií lze označit do jisté míry za převratné. Možná právě proto nejsou odbornou veřejností přijímány bez výhrad. Námitky směřují především k nejasnému vlivu adjuvantní radioterapie, neboť tato nebyla ve studii Z0011 hlavním předmětem zájmu a její průběh není u řady pacientek detailně zdokumentován. Dále se poukazuje na předčasné ukončení náboru, kdy nebylo dosaženo plánované velikosti souboru a také možného bias při výběru pacientek. Většina těchto námitek je diskutována v článku M. Morrow a A. E. Giuliana, tedy dvou spoluautorů studie Z0011. Místo zpochybňování výsledků spíše naznačují prostor, které otázky by bylo žádoucí vyjasnit v blízké budoucnosti. Týkají se především žen nesplňujících vstupní kritéria studie – pacientek s totální mastektomií a makrometastázou v SLN, žen po neoadjuvantní léčbě, nebo při parciální mastektomií, která by nebyla doplněna radioterapií na oblast celého prsu [76].

I přes výrazné poznatky podložené randomizovanými klinickými studiemi se však nezdá, že by modely pro predikci postižení NSLN přestaly být relevantní. Jejich role se však pozvolna vyvíjí. Od původní snahy identifikovat pacientky s minimálním rizikem metastáz v dalších uzlinách může být naopak nyní přínosné identifikovat ženy, které mají toto riziko vysoké a které by tedy mohly z axilární disekce nejspíše profitovat. Použití modelů nalézá uplatnění i v situacích, kdy se z nějakého důvodu obáváme spolehnout na závěry výše uvedených randomizovaných studií, nebo u žen, na něž jejich výsledky nelze aplikovat z důvodu odlišné klinické situace.

PUBLIKACE AUTORA VZTAHUJÍCÍ SE K TOMUTO TÉMATU

- **Coufal O**, Pavlík T, Fabian P, Bori R, Boross G, Sejben I, Maráz R, Koca J, Krejčí E, Horáková I, Foltinová V, Vrtelová P, Chrenko V, Eliza Tekle W, Rajtár M, Svěbis M, Fait V, Cserni G. Predicting non-sentinel lymph node status after positive sentinel biopsy in

breast cancer: what model performs the best in a Czech population? *Pathol Oncol Res* 2009 Dec;15(4):733-40.

- **Autorský podíl:** *Vytyčení cílů, návrh metodiky, vedení kolektivu pro sběr dat našeho pracoviště, komunikace se zahraničními partnery, spolupodíl při tvorbě modelu, hlavní podíl na interpretaci výsledků, cca 80% podíl na sepsání článku.*
- **Coufal O.** Změna pohledu na nutnost axilární disekce po pozitivní sentinelové biopsii – co vyplývá ze studií ACOSOG Z0011 a IBCSG 23-01? *Breast Cancer News*, roč. 3 (2013), č. 2, s. 11-16.
- **Coufal O.**, Fait V., Vrtělová P. Kontroverzní otázky v chirurgické léčbě karcinomu prsu. XXXV. Brněnské onkologické dny, Brno, 2011, Edukační sborník, str. 89-90, 978-80-86793-17-7.
- **Coufal O.**, Fabian P., Pavlík T., Foltinová V., Vrtělová P., Chrenko V., Fait V., Cserni G. Vynechání axilární disekce u patientek s pozitivní sentinelovou uzlinou. 13. mammologické sympozium, Praha, 20. listopadu 2009. Abstrakt ve: Abrahámová J. (ed): *Vybrané otázky z onkologie*, Galén, Praha 2009, str. 192-196. ISBN 978-80-7262-646-5.
- Krsička P, **Coufal O**, Zapletal O. Pozitivní sentinelová uzlina u karcinomu prsu – kdy a proč doplňovat axilární disekci? *Rozhl. Chir.*, 2013, roč. 92, č. 12, s. 684-689.

7) PREDIKCE INVAZIVITY U PREINVAZIVNÍCH KARCINOMŮ

VÝCHODISKA

Se zavedením mamografického screeningu stoupá počet nádorů preinvazivního stádia, tzv. duktálních karcinomů in situ (DCIS). V roce 2012 představovaly 10,9 % všech zachycených nádorů [7]. Jde o léze nepronikajících přes bazální membránu, tedy by neměly metastazovat. U žen s diagnózou DCIS stanovenou na podkladě jehlové biopsie je však poměrně často v definitivním chirurgickém resekátu nalezen invazivní karcinom. Četnost tohoto jevu (tzv. „up-staging“) není nepodstatná, obvykle mezi 15 a 40 procenty s mediánem 26,0 % [77]. Vzhledem k tomu je i u pacientek s DCIS diskutována vhodnost primárního chirurgického zákroku na spádových lymfatických uzlinách. Sentinelová biopsie sice není považována za náročný výkon, přeci jen je však spojena s určitými finančními náklady a rizikem lymfedému, dle subanalýzy studie NSABP B-32 dokonce až osmiprocentním [78]. Proto není vhodné doporučovat SLNB všem ženám s biopsickou diagnózou DCIS. Pokud bychom však SLNB neindikovali, bylo by nutné doplnit výkon na uzlinách formou samostatné operace v druhé době v těch případech, kdy byla při histopatologickém vyšetření invaze nalezena. Tak bychom přibližně jednu třetinu nemocných zatížili nutností druhé operace. Z toho důvodu se jeví vhodné rozdělit pacientky před operací podle rizika pozdějšího přehodnocení na invazivní karcinom a SLNB nabízet pouze ženám rizikové skupiny.

Zahraniční autoři se již dříve snažili identifikovat faktory, které by mohly být statisticky významně spojeny s vyšší pravděpodobností nálezu invazivního karcinomu v definitivním resekátu, a tedy sloužit jako tzv. „prediktory invazivity“. Některé práce byly v tomto ohledu neúspěšné [79], ve většině ostatních se však podařilo určit prediktory najít, např. věk pacientky, palpabilitu primární léze, charakteristiky nádoru při vyšetření zobrazovacími metodami, velikost primární léze, typ provedené biopsie a histologický nález při vyšetření biopsického vzorku. Obsažná přehledová práce na toto téma byla publikována v roce 2011 a citovali jsme ji již v prvním odstavci [77]. Závěry jednotlivých studií však nejsou příliš konzistentní a v některých případech nejsou nalezené prediktory, z různých důvodů, klinicky použitelné.

V naší klinické praxi, výrazně vedené snahou „nepodléčit“, byl za nejvýznamnější rizikový faktor považován histologicky stanovený grade, ovšem přihlíželo se i k jiným potenciálně rizikovým skutečnostem. Tak jsme dospěli k situaci, kdy byla sentinelová biopsie doporučována naprosté většině pacientek s bioptickou diagnostickou DCIS, což se nejevilo zcela optimální.

CÍLE A METODY

Cílem naší práce bylo vyhodnotit skutečné prediktory invazivity v našich podmínkách. Základní populaci retrospektivního souboru tvořilo 349 pacientek operovaných pod diagnózou DCIS stanovenou na podkladě punkční jehlové biopsie v období let 2006-2011. Do databáze byly zaneseny všechny faktory, které bývají dostupné ve zdravotnické dokumentaci a mohly by souviset s pozdějším přehodnocením léze na invazivní karcinom. Data byla statisticky vyhodnocena pomocí univariační i multivariační analýzy. Byl sestrojen prediktivní model, který byl posléze zjednodušen pro možnost komfortního užívání v klinické praxi. Přesnost zjednodušeného modelu byla otestována na validační populaci pacientek (v počtu 71) operovaných od ledna 2012 do března 2013. Výsledky byly publikovány v letošním roce (2014) v impaktovaném zahraničním časopise pod názvem „*A simple model to assess the probability of invasion in ductal carcinoma in situ of the breast diagnosed by needle biopsy*“, práce je přiložena in extenso [80].

VÝSLEDKY

Invazivní karcinom byl při definitivním histologickém vyšetření zjištěn u 118 pacientek základního souboru (33,8 %). Pomocí multivariační analýzy byly potvrzeno, že statisticky významnou souvislost se záchytem invaze ze sledovaných parametrů vykazuje 1) patologem vyjádřená suspekce na invazivitu při vyšetření punkčního vzorku (hodnoceno pomocí trabekulárních buněčných formací v kontextu se stromální odpovědí), 2) viditelnost primární léze při ultrasonografickém vyšetření, 3) velikost léze na mamografickém snímku větší než 30 mm a 4) klinická palpabilita léze. Na základě těchto skutečností byl sestrojen model pro predikci záchytu invaze. AUC modelu dosáhla v základní populaci hodnoty 0,76. Model byl následně zjednodušen pro praktické klinické použití:

Hlavní rizikový faktor: suspektní invaze v punkčním bioptickém vzorku

Vedlejší rizikové faktory:

- léze je viditelná ultrasonograficky,

- mamografický obraz léze je větší než 30 mm,
- léze je klinicky hmatná.

Pokud je přítomen nejvýše jeden vedlejší rizikový faktor, pak pacientku řadíme do skupiny s nízkým rizikem invaze. Pokud je přítomen hlavní rizikový faktor nebo alespoň dva vedlejší rizikové faktory, řadíme pacientku do skupiny s vysokým rizikem invaze.

Přesnost zjednodušeného modelu jsme otestovali na pacientkách validační populace. Ve skupině žen s nízkým rizikem (43 pacientek) byla léze přehodnocena na invazivní karcinom pouze 3krát (7,1 %), zatímco ve skupině s vysokým rizikem (29 pacientek) se tak stalo 14krát (48,3 %). Model tak vykázal poměrně dobrou předpovědní hodnotu [80].

DISKUSE A ZÁVĚR

Naše studie vycházela z údajů od celkem 420 pacientek, čímž je jednou z největších dosud publikovaných studií na toto téma. Potvrdila prediktivní hodnotu některých faktorů z hlediska pozdějšího přehodnocení léze na invazivní karcinom. V porovnání s dosavadními pracemi jsme navrhli jednoduchý model použitelný bez speciálních pomůcek, pomocí něhož lze pacientku rychle zařadit do skupiny s nízkým či vysokým rizikem invaze. Model pracuje s faktory zjišťovanými na většině pracovišť i v rámci běžné klinické praxe, jeho použití tak nevyžaduje žádná speciální vyšetření. U pacientek ve skupině s nízkým rizikem nepovažujeme za nutné či vhodné primárně chirurgicky zasahovat na axilárních uzlinách, zatímco pacientkám rizikovým doporučujeme již primárně biopsii sentinelové uzliny.

Pochopitelně, i námi navržený model má určité limitace. Jeho použití komplikuje zejména interindividuální variabilita lékařů při hodnocení některých parametrů. Tato situace je však pro medicínu, a zejména pro chirurgii, typická. Až praktické používání modelu spojené s kýženou validací v jiných populacích ukáže, do jaké míry je klinicky přínosný.

PUBLIKACE AUTORA VZTAHUJÍCÍ SE K TOMU TÉMATU

- **Coufal O**, Selingerová I, Vrtělová P, Krsička P, Gabrielová L, Fabian P, Stískalová K, Schneiderová M, Poprach A, Justan I. A simple model to assess the probability of invasion in ductal carcinoma in situ of the breast diagnosed by needle biopsy. *Biomed Res Int.* 2014;2014:480840. doi: 10.1155/2014/480840. Epub 2014 Jul 8.
 - **Autorský podíl:** Vytyčení cílů, návrh metodiky, vedení kolektivu pro sběr dat, spolupodíl při tvorbě modelu, hlavní podíl na interpretaci výsledků, cca 90% podíl na sepsání článku.
- Vrtělová P., **Coufal O.**, Pavlík T., Bažout M., Fait V. Viditelnost na ultrasonografii jako nejsilnější prediktor invazivity u duktálních karcinomů in situ v retrospektivní studii. *Klinická onkologie.* 22, 2009, č. 6, 278-83.

- Bažout M., **Coufal O.**, Vrtělová P., Gabrielová L., Fait V., Chrenko V. DCIS – chirurgické postupy a jejich význam pro diagnostiku invazivních mamárních karcinomů. XXXIII. Brněnské onkologické dny, Brno, 2009, Edukační sborník, str. 342, ISBN 978-80-86793-12-2.
- Vrtělová P., **Coufal O.**, Selingerová I. Sentinelová biopsie u mamárních intraduktálních karcinomů. XXXVI. Brněnské onkologické dny, Brno, 2012. Edukační sborník, str. 92 - 93, ISBN 978-80-86793-23-8.
- Vrtělová P., **Coufal O.**, Pavlík T., Bažout M., Fait V. Indikace biopsie sentinelové uzliny u duktálního karcinomu in situ prsu. XI. dni mladých chirurgov Prof. MUDr. Stanislava Čárskeho, DrSc., Bratislava, 9. - 10.6.2011. In Suplementum: Slovenská chirurgia, 2011, roč. 8, s. 19.

VÝHLEDY DO BUDOUČNA

Proces redukce radikality chirurgické léčby karcinomů prsu nekončí, *the show must go on*. Nejaktuálněji se jeví téma využití neoadjuvantní terapie k další redukcí výkonů v axile. Akceptujeme-li parciální mastektomii na podkladě „dowsizingu“ primárního nádoru, není důvod odmítat biopsii sentinelové uzliny po regresi původně metastatických axilárních uzlin. Výsledky dosud provedených studií [81, 82] dávají tušit intenzivní klinický výzkum v průběhu dalších let. Rovněž nové technologie mohou přispět k léčebné šetrnosti ať již komfortem pro pacientku, či redukcí dávek radioaktivity při identifikaci sentinelové uzliny [83], nebo možností přesnějšího peroperačního hodnocení rozsahu výkonu na prsu [84]. V souvislosti se stále sofistikovanější molekulární klasifikací jednotlivých forem mamárních karcinomů můžeme do budoucna očekávat i vliv fenotypové specifikace na volbu chirurgických postupů. To ovšem předpokládá ještě intenzivnější prohloubení mezioborové spolupráce a specializace, než je dosud na většině pracovišť běžné. Kromě úsilí čistě medicínského nelze zapomínat na opatření vzdělávací a organizační. Jednoduše řečeno je třeba také přispívat k tomu, aby se známé skutečnosti prosazovaly do klinické praxe, pokud možno s celoplošným dopadem na populaci našich pacientů a pacientek.

PUBLIKACE AUTORA VZTAHUJÍCÍ SE K TOMU TÉMATU

- **Coufal O**, Zapletal O, Palácová M, Krsička P, Gabrielová L, Vrtělová P, Fait V. Operace karcinomů prsu po neoadjuvantní chemoterapii – MOÚ 2013, přehled. XXXVIII. brněnské onkologické dny 2014, Sborník abstrakt, str. 49, ISBN 978-80-86793-32-0.
- **Coufal O**, Fait V. Problematické otázky v chirurgické léčbě karcinomu prsu po neoadjuvatní chemoterapii. XXXVII. Brněnské onkologické dny a XXVII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky, Brno 18. – 19. dubna 2013. Č. abstraktu: 048, Sborník abstrakt, s. 51, ISBN 978-80-904596-9-4.
- Svoboda M, Palácová M, Navrátil J, Fabian P, Petráková K, Krásenská M, Macková D, **Coufal O**, Fait V, Schneiderová M, Procházková M, Vyzula R. Neoadjuvantní terapie triple-negativního karcinomu prsu: výsledky z jednoho pracoviště a výhled do budoucna s možnostmi multicentrické spolupráce. XXXVIII. brněnské onkologické dny 2014, Sborník abstrakt, str. 52, ISBN 978-80-86793-32-0.

LITERATURA

1. ÚZIS: Aktuální informace Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky, č. 5/2013, Praha 18. 3. 2013. Citováno 18. 10. 2014 z: www.uzis.cz/system/files/ai_2013_05.pdf
2. Halsted WS I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 1894 Nov;20(5):497-555.
3. Maddox WA, Carpenter JT Jr, Laws HL, Soong SJ, Cloud G, Urist MM, Balch CM. A randomized prospective trial of radical (Halsted) mastectomy versus modified radical mastectomy in 311 breast cancer patients. *Ann Surg* 1983 Aug;198(2):207-12.
4. Engel H1, Kleespies C, Friedrich J, Breidenbach M, Kallenborn A, Schöndorf T, Kolhagen H, Mallmann P. Detection of circulating tumour cells in patients with breast or ovarian cancer by molecular cytogenetics. *Br J Cancer* 1999 Dec;81(7):1165-73.
5. Majek O, Danes J, Skovajsova M, Bartonkova H, Buresova L, Klimes D, Brabec P, Kozeny P, Dusek L. Breast cancer screening in the Czech Republic: time trends in performance indicators during the first seven years of the organised programme. *BMC Public Health* 2011 May 10;11:288.
6. Skovajsová M. Screening nádorů prsu v České republice potřebuje součinnost chirurgů. *Rozhl Chir*, 2012, roč. 91, č. 3, s. 121-131.
7. Daneš J, Bartoňková H, Skovajsová M. Oficiální výsledky Národního programu mamografického screeningu v roce 2012. Prezentace dostupná z www.mamo.cz, citováno 1.11.2014 z adresy: <http://www.mamo.cz/res/file/prednasky/datovy-audit/2013/01-danes.pdf>
8. Coufal O, Šporcrová I, Vrtělová P. Co pacientky potřebují vědět před operací mamárního karcinomu. *Klin Onkol* 2011;24(5):343-7.
9. Nagler RH, Gray SW, Romantan A, Kelly BJ, DeMichele A, Armstrong K, Schwartz JS, Hornik RC. Differences in information seeking among breast, prostate, and colorectal cancer patients: results from a population-based survey. *Patient Educ Couns* 2010 Dec;81 Suppl:S54-62.
10. Veronesi U, Cascinelli L, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2002;347(16):1227-32.
11. Fisher B, Anderson J, 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. *New England Journal of Medicine* 2002;347(16): 1233-41.
12. Rutgers EJT. Who should not undergo breast conservation? Primary therapy of early breast cancer - 13th international conference St. Gallen, Switzerland, 13-16 March 2013, abstracted in: *The Breast* 2013;22(Suppl 1):S13.
13. Coufal O. Otázky adekvátní chirurgické radikality v léčbě mamárního karcinomu. *Farmakoterapie* 2013, speciální příloha Léčba pokročilého karcinomu prsu. Farmakon Press, spol s.r.o., ISSN: 1801-1209.
14. Vrtělová P, Coufal O, Fait V, et al. Přesnost předoperačního stanovení velikosti invazivního mamárního karcinomu ultrasonografií a mamografií. *Rozhledy v chirurgii* 2010;89(10):599-603.
15. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3248-58.
16. Margenthaler JA, Gao F, Klimberg VS. Margin index: a new method for prediction of residual disease after breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol* 2010;17(10):2696-701.

17. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2008;26(14):2373-8.
18. Arvold ND, Taghian AG, Niemiierko A, et al. Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2011;29(29):3885-91.
19. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(21):1529-42.
20. Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: eight-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996; 14(7):1982-92.
21. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1673-84.
22. Blair SL, Thompson K, Rococco J, et al. Attaining negative margins in breast-conservation operations: is there a consensus among breast surgeons? *J Am Coll Surg* 2009;209(5):608-13.
23. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 2010;46(18):3219-32.
24. Della Rovere GQ, Benson JR, Breach N, Nava M (Eds.) *Oncoplastic and Reconstructive Surgery of the Breast*. Taylor and Francis, 2004, ISBN 1-84184-351-2.
25. Masseti R, Di Leone A, Franceschini G, et al. Oncoplastic techniques in the conservative surgical treatment of breast cancer: an overview. *Breast J*, 2006, 12(5), suppl. 2, p. 174-180.
26. Nahabedian MY (Ed.) *Oncoplastic Surgery of the Breast*. Saunders Elsevier, 2009, ISBN 9-780-70203-181-6.
27. Coufal O, Fait V et al. *Chirurgická léčba karcinomu prsu*, Grada Publishing, Praha 2011, 416 stran. ISBN 978-80-247-3641-9.
28. Coufal O., Vrtělová P., Gabrielová L., Fait V. *Chirurgická léčba karcinomu prsu v MOÚ – kam jsme se posunuli za posledních 10 let? XXXV. Brněnské onkologické dny*, Brno, 2011, Edukační sborník, str. 80-81, ISBN 978-80-86793-17-7.
29. Eltahir Y, Werners LL, Dreise MM et al. Quality of life outcomes between mastectomy alone and breast reconstruction: comparison of patient reported BREAST Q and other health related quality of life measures. *Plast Reconstr Surg* 2013; 132(2): 201e 209e.
30. Coufal O., Fait V., Chrenko V., Macková D. *Onkologické aspekty okamžité mamární rekonstrukce. XXXII. Brněnské onkologické dny*, Brno, 2008, Edukační sborník, str. 257, ISBN 978-9780-86793-11-5.
31. Růžičková J., Coufal O. *Okamžitá rekonstrukce prsu a radioterapie. Klinická onkologie*, 21, 2008, 4, 154-159.
32. Chagpar AB, Scoggins CR, Martin RC 2nd, et al. Predicting patients at low probability of requiring postmastectomy radiation therapy. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):670-677.
33. Pomahac B, Recht A, May W, et al. New trendst in breast cancer management: Is the era of immediate breast reconstruction changing? *Ann Surg* 2006;244:282-288.
34. Kronowitz SJ, Hunt KK, Kuerer HM et al. Delayed-Immediate Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2004;113(6):1617-1628.
35. Informační brožura pro pacientky (recenzovaná): Coufal O. *Rekonstrukce prsu při léčbě nádorových onemocnění. Masarykův onkologický ústav*, Brno, 2007.

36. Coufal O, Justan I, Gabrielová L, Zapletal O, Krsička P. Okamžité rekonstrukce prsu u onkologických pacientek: naše zkušenosti. *Prakt Gyn* 2014; 18(1): 35-40.
37. King TA, Borgen PI (eds). *Atlas of procedures in breast cancer surgery*. CRC Press 2005.
38. Cordeiro PG, McCarthy CM. A single surgeon's 12-year experience with tissue expander/implant breast reconstruction: part II. An analysis of long-term complications, aesthetic outcomes, and patient satisfaction. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118(4): 832-839.
39. Coufal O, Gabrielová L, Justan I, Zapletal O, Selingerová I, Krsička P. Spokojenost onkologických pacientek s okamžitou dvoudobou aloplastickou rekonstrukcí prsu. *Klin Onkol* 2014;27(5):353-60.
40. Henderson JR, Tao A, Kirwan CC et al. Immediate breast reconstruction does not increase postmastectomy pain. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(1): 113-117.
41. Mansel RE1, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, Yiangou C, Horgan K, Bundred N, Monypenny I, England D, Sibbering M, Abdullah TI, Barr L, Chetty U, Sinnott DH, Fleissig A, Clarke D, Ell PJ. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006 May 3;98(9):599-609.
42. Vrtělová P., Coufal O., Fait V. Nežádoucí účinky axilárních operací – předběžné výsledky prospektivní studie. 17. Celoštátní pracovní konference SEKCAMA, Bratislava, 17. – 18. Května 2012.
43. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*, 1997, 349, p. 1864-1867.
44. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2010, 11, p. 927-933.
45. Specht MC, Fey JV, Borgen PI, Cody HS 3rd. Is the clinically positive axilla in breast cancer really a contraindication to sentinel lymph node biopsy? *J Am Coll Surg*, 2005, 200, p. 10-14.
46. Spillane AJ, Brennan ME. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in large and multifocal/multicentric breast carcinoma – a systematic review. *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37, p. 371-385. Epub 2011 Feb 3.
47. Javan H, Gholami H, Assadi M et al. The accuracy of sentinel node biopsy in breast cancer patients with the history of previous surgical biopsy of the primary lesion: Systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2012;38(2):95-109.
48. Valero V 3rd, Kong AL, Hunt KK, et al. Sentinel lymph node dissection is technically feasible in older breast cancer patients. *Clin Breast Cancer*, 2010, 10, p. 477-482.
49. Coufal O., Vrtělová P., Krsička P. Operace mizních uzlin u karcinomů prsu – současný pohled. *Postgraduální medicína*, roč. 14, č. 4, 2012, str. 376-383. ISSN 1212-4184.
50. Coufal O., Gabrielová L., Fait V. Disekce axily u pacientek bez uzlinových metastáz – důvody a současné trendy v Masarykově onkologickém ústavu. 15. Celoštátní pracovní konference s mezinárodní účastí SEKCAMA, Bratislava, SR, 6. a 7. mája 2010.
51. Coufal O. Biopsie sentinelové uzliny u multifokálních a multicentrických karcinomů prsu. *Klinická onkologie* 2007, roč. 20, č. 4, str. 283-286.
52. Chagpar AB, Carlson DJ, Laidley AL, et al. Factors influencing the number of sentinel lymph nodes identified in patients with breast cancer. *Am J Surg* 2007;194(6):860-4; discussion 864-5.
53. Del Bianco P, Zavagno G, Burelli P et al.: Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients results of the sentinella-GIVOM Italian randomised clinical trial. *Eur J Surg Oncol*, 2008;34:508-13.
54. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al.: A randomised comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer, *N Eng J Med*, 2003;349:546-53.

55. Swenson KK, Nissen MJ, Ceronsky C, et al.: Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary lymph node dissection for breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 2002;9:745-53.
56. Burak WE, Hollenbeck ST, Zervos EE, et al.: Sentinel lymph node biopsy results in less postoperative morbidity compared with axillary lymph node dissection for breast cancer. *Am J Surg*, 2002;183:23-7.
57. Mansel RE, Goyal A, Newcombe RG, et al.: Objective assessment of lymphedema, shoulder function and sensory deficit after sentinel node biopsy for invasive breast cancer: ALMANAC trial. *Breast Cancer Res Treat*, 2004;88:S12.
58. Giuliano AE, Haigh PI, Breannan MB, et al.: Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*, 2000;18:2553-9.
59. Wilke LG, McCall LM, Posther KE, et al.: Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol*, 2006;13:491-500.
60. Boileau J-F, Easson A, Escalon JM, et al. Sentinel nodes in breast cancer: relevance of axillary level II nodes and optimal number of nodes that need to be removed. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1710-6.
61. Yi M, Meric-Bernstam F, Ross MI, et al. How many sentinel lymph nodes are enough during sentinel node dissection for breast cancer? *Cancer* 2008;113:30-7.
62. McCarter MD, Yeung H, Fey J, Borgen PI, Cody HS 3rd. The breast cancer patient with multiple sentinel nodes: when to stop? *J Am Coll Surg* 2001;192(6):692-7.
63. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: impact of the number of sentinel nodes removed on the false-negative rate. *J Am Coll Surg* 2001;192:684-9.
64. Zapletal O, Coufal O, Selingerová I, Kršička P, Vrtělová P. Počet odebíraných axilárních sentinelových uzlin a jeho vliv na diagnostickou přesnost sentinelové biopsie u karcinomu prsu. *Rozhl. Chir*, 2013, roč. 92, č. 1, s. 21-26.
65. Kissin MW, Thompson EM, Price AB, Slavin G, Kark AE.: The inadequacy of axillary sampling in breast cancer. *Lancet*, 1982 (8283): 1210-2.
66. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind CH. TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 7. vydání 2009, česká verze 2011. Ústav zdravotnických informací a statistiky, Praha 2011.
67. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American society of clinical oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23, p. 7703-7720.
68. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*, 2003, 10, p. 1140-1151.
69. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, Goodson WH, Wood DJ, Henry S, Rouse RV, Bailey L, Philben VJ, Dirbas FM, Dunn JJ, Johnson DL, Wapnir IL, Carlson RW, Stockdale FE, Hansen NM, Jeffrey SS; Bay Area SLN Study. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2008 Mar 4;8:66.
70. Coufal O, Pavlík T, Fabian P, Bori R, Boross G, Sejben I, Maráz R, Koca J, Krejčí E, Horáková I, Foltinová V, Vrtělová P, Chrenko V, Eliza Tekle W, Rajtár M, Svěbis M, Fait V, Cserni G. Predicting non-sentinel lymph node status after positive sentinel biopsy in breast cancer: what model performs the best in a Czech population? *Pathol Oncol Res*. 2009 Dec;15(4):733-40. Epub 2009 May 15.

71. Cserni G, Bianchi S, Vezzosi V et al. Variations in sentinel node isolated tumour cells/micrometastasis and non-sentinel node involvement rates according to different interpretations of the TNM definitions. *Eur J Cancer* 2008;44:2185-2191.
72. Nadeem RM1, Gudur LD2, Saidan ZA3. An independent assessment of the 7 nomograms for predicting the probability of additional axillary nodal metastases after positive sentinel lymph node biopsy in a cohort of British patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2014 Aug;14(4):272-9.
73. Coufal O. Změna pohledu na nutnost axilární disekce po pozitivní sentinelové biopsii – co vyplývá ze studií ACOSOG Z0011 a IBCSG 23-01? *Breast Cancer News*, roč. 3 (2013), č. 2, s. 11-16.
74. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomised clinical trial. *JAMA* 2011 Feb 9;305(6):569-75.
75. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013 Apr;14(4):297-305.
76. Morrow M, Giuliano AE. To cut is to cure: can we really apply Z11 in practice? *Ann Surg Oncol* 2011 Sep;18(9):2413-5.
77. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, Marinovich ML, French JR, Macaskill P, Houssami N. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. *Radiology* 2011;260(1):119-128.
78. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, Julian TB, Anderson SJ, Brown AM, Skelly JM, Harlow SP, Weaver DL, Mamounas EP, Costantino JP, Wolmark N; Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol* 2010;102(2):111-118.
79. Lee CH, Carter D, Philpotts LE, Couce ME, Horvath LJ, Lange RC, Tocino I. Ductal carcinoma in situ diagnosed with stereotactic core needle biopsy: can invasion be predicted? *Radiology* (2000) 217(2):466-470.
80. Coufal O, Selingerová I, Vrtělová P, Krsička P, Gabrielová L, Fabian P, Stískalová K, Schneiderová M, Poprach A, Justan I. A simple model to assess the probability of invasion in ductal carcinoma in situ of the breast diagnosed by needle biopsy. *Biomed Res Int*. 2014;2014:480840. doi: 10.1155/2014/480840. Epub 2014 Jul 8.
81. Kuehn T1, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, Lebeau A, Liedtke C, von Minckwitz G, Nekljudova V, Schmatloch S, Schrenk P, Staebler A, Untch M. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013 Jun;14(7):609-18.
82. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Leitch AM, Kuerer HM, Bowling M, Flippo-Morton TS, Byrd DR, Ollila DW, Julian TB, McLaughlin SA, McCall L, Symmans WF, Le-Petross HT, Haffty BG, Buchholz TA, Nelson H, Hunt KK; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013 Oct 9;310(14):1455-61.
83. Thill M, Kurylcio A, Welter R, van Haasteren V, Grosse B, Berclaz G, Polkowski W, Hauser N. The Central-European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. *Breast*. 2014 Apr;23(2):175-9.
84. Butler-Henderson K1, Lee AH2, Price RI3, Waring K4. Intraoperative assessment of margins in breast conserving therapy: a systematic review. *Breast*. 2014 Apr;23(2):112-9.

PŘÍLOHA – NEJVÝZNAMNĚJŠÍ PRÁCE IN EXTENSO

- ***CO PACIENTKY POTŘEBUJÍ VĚDĚT PŘED OPERACÍ MAMÁRNÍHO KARCINOMU***
- ***SPOKOJENOST ONKOLOGICKÝCH PACIENTEK S OKAMŽITOU DVOUDOBOU ALOPLASTICKOU REKONSTRUKCÍ PRSU***
- ***OPERACE MÍZNÍCH UZLIN U KARCINOMŮ PRSU – SOUČASNÝ POHLED***
- ***PREDICTING NON-SENTINEL LYMPH NODE STATUS AFTER POSITIVE SENTINEL BIOPSY IN BREAST CANCER: WHAT MODEL PERFORMS THE BEST IN A CZECH POPULATION?***
- ***A SIMPLE MODEL TO ASSESS THE PROBABILITY OF INVASION IN DUCTAL CARCINOMA IN SITU OF THE BREAST DIAGNOSED BY NEEDLE BIOPSY***