

LOKÁLNÍ RECIDIVY PO KONZERVATIVNÍCH VÝKONECH U KARCINOMU PRSU

LOCAL RECURRENCES AFTER CONSERVATIVE SURGERY IN BREAST CARCINOMA

GATĚK J.¹, DUDEŠEK B.¹, HNÁTEK L.¹, VÁŽAN P.², ČECHÁČEK M.³, HRADSKÁ K.¹, KOTOČ J.¹, MUSIL T.¹, DUBEN J.¹,

¹CHIRURGICKÉ ODDĚLENÍ NEMOCNICE ATLAS ZLÍN, UNIVERZITA TOMÁŠE BATI VE ZLÍNĚ,

²BIOPTICKÁ A CYTOLOGICKÁ LABORATOŘ ZLÍN,

³ONKOLOGICKÁ KLINIKA FN OLOMOUC

Souhrn

Východisko: Lokální recidivy v prsu po konzervativní chirurgické terapii musíme hodnotit jako selhání primární léčby. Ve studii jsme sledovali počet lokálních recidiv po konzervativních chirurgických výkonech i ve vztahu k relapsům a úmrtím na karcinom. **Metoda a výsledky:** V období od 1.12. 1998 do 30.06.2004 bylo na chirurgickém oddělení nemocnice Atlas ve Zlíně léčeno 143 pacientů s karcinomem prsu, které podstoupily konzervativní výkon. U všech následovala radioterapie prsu a boost. Minimální makroskopická vzdálenost byla 1,0 cm. Reexcise následovala, když minimální mikroskopická vzdálenost byla pod 5mm. Minimální dávka na lůžko tumoru a na celý prs byla 50Gy během 5-6 týdnů, denně 2Gy. Vždy byla nasazena brachyterapie. Kombinace chemoterapie s hormonální terapií následovala u 56x, jen chemoterapie 31x, jen hormonální terapie 31x, bez adjuvantní terapie 25x. **Výsledky:** Medián sledování byl 32 měsíců. Velikost nádoru dle TNM klasifikace: TIS 10, pT1a 1x, pTb 28x, pTc 55x, pT2 44x, pT3 5x. Stadium: 0 1x, I 58x, IIA 56x, IIB 24x, IIIA 4x. Lokální recidiva v prsu se objevila 5x, (3, 49%). Vzdálené metastázy byly registrovány 6x, (4,1%) a z nich 3x(2,09%) došlo k úmrtí základní onemocnění. Lokální recidiva byla pouze jedenkrát následována vznikem vzdálených metastáz a úmrtím na karcinom a to v intervalu 12 měsíců. Velikost primárního tumoru, který recidivoval, se pohybovala od 10mm do 45mm a recidivy objevily se v intervalu od 12 do 42 měsíců. Lokální recidivy byly řešeny mastektomií 4x, jedenkrát reresekcí. **Závěr:** Počet lokálních recidiv v souboru je v souladu s mezinárodním doporučením a je výsledkem moderní multimodální léčby.

Klíčová slova: Karcinom prsu, lokální recidiva, konzervativní chirurgický výkon.

Summary

Backgrounds: Local recurrences in breast after conservative surgery are failure of primary therapy. The aim of the study was monitoring of local recurrences after conservative surgery and also relationships of local recurrences with disease free interval and survival. **Materials and Methods:** Between 1.12. 1998 and 30.06.2004, 143 patients with breast carcinoma were treated at Department of Surgery Atlas Hospital Zlin by conservative surgery. All patients received radiotherapy and boost in breast. Macroscopic free margins were 10 mm and reexcision were done in all patients with free margins less than 5mm. Dose of the radiotherapy whole breast and cavity were 50Gy, interval 5-6 weeks, daily 2Gy. Brachytherapy received all patients, combination of chemotherapy and hormonal therapy were 56x, only chemotherapy 31x, only hormonal therapy 31x and without adjuvant therapy 25x. **Results:** Median follow-up was 32 month. Tumor size according to TNM classification: TIS 10, pT1a 1x, pTb 28x, pTc 55x, pT2 44x, pT3 5x. Stage: 0 1x, I 58x, IIA 56x, IIB 24x, IIIA 4x. Local recurrences in breast were 5x, (3, 49%), distant metastases 6x, (4, 1%) and 3x (2, 09%) appeared distant metastases and death at breast carcinoma without local recurrence. Only in one patient local recurrence were followed by distant metastases and death. Interval from local recurrence and death was 12 month. Size of the original tumor with local recurrences was from 10mm to 45 mm. Interval from the time of initial treatment to local recurrences was from 12 to 42 month. Surgical treatment of local recurrences included mastectomy 4x and conservative surgery 1x. **Conclusion:** Number of local recurrences is in correspondence with international guideline and results of modern multimodal therapy.

Key words: breast cancer, local neoplasm recurrence, breast-conserving surgery.

Úvod:

Závěry velkých randomizovaných studií z 80.let minulého století prokázaly stejnou dobu přežití po konzervativních výkonech a po mastektomii u časného karcinomu prsu. (1,2) Výsledky studií byly zhodnoceny týmem světových odborníků a byl vypracován podrobný postup jak provádět výběr pacientů pro jednotlivé výkony, byla doporučena

chirurgická technika a další podrobnosti k bezpečnému postupu u konzervativních výkonů. (3) Konzervativní výkony se tak postupně staly alternativním chirurgickým výkonem mastektomie v léčení časného karcinomu prsu. Po 20 letech byly zhodnoceny výsledky původních studií a opět se potvrdily dřívější závěry. Nebyl pozorován rozdíl v přežívání a období bez relapsu po konzervativních výko-

nech a mastektomií. (4,5). V roce 2005 v Miláně se opět sešel tým specialistů, aby posoudil výsledky konzervativní terapie od jejího zavedení do klinické praxe. Na konferenci byly velmi důsledně prodiskutovány všechny aspekty konzervativní chirurgie a opět byla vydána podrobná poučení. Jedním z důležitých závěrů konference je hodnocení příčin vzniku lokálních recidiv v prsu, jejich četnosti a prevence vzniku. (6) Lokální recidivy se objevují po konzervativních výkonech i po mastektomií. Jejich frekvence je podobná nebo nepatrně menší po mastektomií. Lokální recidiva v prsu je však jistým selháním lokální terapie a je pro ženu zvláště stresující událostí, protože je převážně řešena mastektomií. (7) Kontroverzní je také názor na úlohu lokálních recidiv na další vývoj onemocnění. Cílem současné komplexní multimodální terapie je nejen terapie základního onemocnění, ale také minimalizace rizika vzniku lokálních recidiv v prsu. Příznivý kosmetický efekt konzervativních výkonů je nezpochybnitelný, dramaticky zvyšují kvalitu života nemocných žen a lokální recidivy by neměly uvedený efekt znehodnotit.

Metoda:

V období od 1. 12. 1998 do 30. 06. 2004 bylo na chirurgickém oddělení nemocnice Atlas ve Zlíně léčeno 143 pacientů s karcinomem prsu, které podstoupily konzervativní výkon s makroskopicky negativními okraji. U všech následovala radioterapie prsu a boost. Okraje byly rutinně barveny pouze černým inkoustem. Byla vždy provedena dotyková cytologie okrajů. Minimální makroskopická vzdálenost byla 1,0 cm. Reexcise následovala, když minimální mikroskopická vzdálenost byla pod 5 mm. K usnadnění zaměření radioterapie na prs a operační kavitu byly aplikovány na resekční plochy klipy. Minimální dávka na lůžko tumoru a na celý prs byla 50 Gy během 5-6 týdnů, denně 2 Gy. Pokaždé byla provedena aplikace Ir192 zářiče punkturou do oblasti lůžka tumoru, použito 9 jehel, vždy jednorázově 12 Gy. Brachyterapie byla provedena na Onkologické klinice FN Olomouc. Kombinace chemoterapie s hormonální terapií následovala po chirurgickém výkonu 56x. Pouze chemoterapie byla aplikována 31x, jen hormonální terapie byla 31x. Zcela bez adjuvantní terapie bylo 25 pacientek. Pacientky byly sledovány se zaměřením na vznik lokálních recidiv, relapsy a úmrtí na karcinom.

Výsledky:

Do souboru bylo zařazeno 143 pacientek s karcinomem prsu řešených konzervativním výkonem, u kterých byl sledován výskyt lokálních recidiv. Věk se pohyboval v rozmezí od 25 do 82 let v čase diagnózy. Medián sledování byl 32 měsíců. Histologie: Infiltrující duktální karcinom 114x, infiltrující lobulární karcinom 6x, medulární karcinom 6x, DCIS 10x a ostatní 7x. Velikost nádoru dle TNM klasifikace: TIS 10, pT1a 1x, pT1b 28x, pT1c 55x, pT2 44x, pT3 5x. Stav uzlin: pN0 81x, pN1 59x, pN2 3x. Stadium: 0 1x, I 58x, IIA 56x, IIB 24x, IIIA 4x. Lokální recidiva v prsu se objevila 5x, což představuje 3,49%. Vzdálené metastázy byly registrovány 6x, což představuje 4,1% a z nich 3 tzn. 2,09% pacientky zemřely na základní onemocnění. Lokální recidiva byla jedenkrát v intervalu 12 měsíců následována vznikem vzdálených metastáz a úmrtím na kar-

cinom. Charakteristika původních nádorů, u kterých došlo k recidivě: Lokalizace: vpravo 3x, vlevo 2x, v HZQ 2x, DVQ 2x, HVQ 1x. Velikost primárního tumoru, který recidivoval, se pohybovala od 10 mm do 45 mm a recidivy se objevily v intervalu od 12 do 42 měsíců. Nejkratší interval (12 měsíců) do výskytu recidivy byl u pacientky s velikostí původního tumoru 45 mm a rozsáhlým postižením uzlin. Naopak nejdelší interval byl u nejmenšího nádoru 10 mm. Histologicky se jednalo o primárně o invazivní duktální Ca 4x a recidiva měla stejný histologický typ. Jedenkrát recidivoval DCIS. Histologie recidivy již byla invazivní duktální ca. Uzliny byly pozitivní pouze jedenkrát a to masivně (10/12). Rozsah resekce vycházel z velikosti původního nádoru a 4x byl označen jako kvadrantektomie (odstranění přilehlé kůže a tumoru až na fascii), jedenkrát lumpektomie. (odstranění tumoru s bezpečnostním lemlem) Definitivní diagnóza byla stanovena 4x pomocí core-cut již před chirurgickým výkonem a 1x (DCIS) po diagnostické excisi. Původní invazivní karcinom byl 2x ve stadiu I, 1x IIA a jedenkrát IIIA. TNM klasifikace: pTis pN0 1x pT1c pN0 2x; pT2 pN0 1x, pT2 pN2 1x. Lokální recidivy byly řešeny následnou mastektomií 4x. Jedenkrát na přání pacientky, která nesouhlasila s mastektomií, byla provedena reresekce (velikosti recidivy 5 mm). Pacientka je v současnosti tzn., 104 měsíců od původní operace a 48 měsíců od reresekce bez lokální recidivy a známek základního onemocnění. Velikost lokálních recidiv se pohybovala od 5 mm do 40 mm. Disekce axily byla 3x součástí primárního chirurgického výkonu. Ve zbylých dvou případech byla primárně sentinelová uzlina negativní. Při disekci axily byly uzliny axily 1x opět negativní a jedenkrát byla jedna uzlina z 12 vyšetřených pozitivní.

Diskuse:

Hodnocení vlivu lokálních metastáz v prsu po konzervativních výkonech na další vývoj onemocnění se různí a je kontroverzní. Přes rozdílné hodnocení jejich významu v průběhu onemocnění, existuje obecná shoda, že by mělo být vyvinuto maximální úsilí všech, kteří se podílejí na diagnostice a terapii karcinomu prsu, aby počet lokálních recidiv byl minimální. Tento názor byl také potvrzen na konsensuálním setkání v Miláně v roce 2005. (6). Bez ohledu zda lokální recidiva v prsu ovlivňují další průběh onemocnění nebo ne, představuje pro pacientky velké psychologické trauma a mnohé z nich ztrácí naději a víru v konečné vyléčení. (8)

Chirurgická technika může významně ovlivnit výskyt lokálních recidiv. (9,10,11,12,13,14,15) S odstraněním většího objemu tkáně při resekci se zvyšuje bezpečnost výkonu, snižuje se počet lokálních recidiv, avšak zhoršuje se výsledný kosmetický efekt. (8). Velikost resekovaného tumoru také ovlivňuje počet lokálních recidiv. Na vznik lokálních recidiv u větších tumorů se může, mimo biologický charakter vlastního nádoru, také podílet jeho objem a technické obtíže při jeho odstranění. Snaha o zachování dobrého kosmetického efektu může vést ke snížení rozsahu resekce a tím radikality výkonu. Odlišný počet lokálních recidiv byl pozorován po dvaceti letech sledování u Milánské studie a studie B-06, které se lišily mimo jiné i velikostí primárního tumoru. Milánská studie

zaznamenala počet lokálních recidiv po 20 letech 8,8%, při resekovaných tumorech do 2 cm, na rozdíl od studie B-06, kdy počet lokálních recidiv dosáhl 14,3%, kde byla maximální velikost resekovaných tumorů do 4 cm. (4,5) V našem souboru se objevila recidiva v nejkratším intervalu u pacientky s masivním postižením axily a tumorem velikosti 45 mm.

Prakticky od zavedení konzervativních výkonů do praxe se vedou rozsáhlé diskuze o rozsahu resekcí lemu. Přes velké množství studií, existuje pouze shoda, že základním předpokladem prevence vzniku lokální recidivy je zajistit, aby resekcí okraj byl bez známek tumoru. (9) Tato zásada byla stanovena na Konsensus konferenci chirurgické léčby časného karcinomu z roku 1991 a byla opět potvrzena na stejné konferenci v Miláně 2005. (3,6) Z dosavadních studií vyplývá, že není dostatek důkazů pro pevně definovaný rozsah lemu zdravé tkáně, jež by dominoval a zaručoval bezpečný konzervativní výkon bez lokální recidivy. Radiačním onkologům avšak v současnosti obvykle stačí 1-2 mm volné tkáně od hranice tumoru. (6) Při stanovení minimálního rozsahu lemu zdravé tkáně na našem pracovišti jsme vycházeli z výsledků Milánské studie. (8) Minimální vzdálenost resekcí linie od nádoru jsme určili 5 mm.

Vlastní konzervativní chirurgický výkon by měl být proveden tak, aby byl minimalizoval riziko vzniku recidivy a měl by mít přijatelný kosmetický efekt. Resekát musí být přesně stranově označen, aby byla zajištěna orientace resekatu při histologickém vyšetření a snadná identifikace místa, kde se případně resekcí linie dotýká tumoru. V případě, že hranice tumoru zasahuje do resekcí linie, měla by být provedena reresekce, až je dosaženo zdravých okrajů. Pokud nelze spolehlivě zajistit volné okraje resekatu je vhodná mastektomie. Počet lokálních recidiv v 10-letém sledování by se měl pohybovat od 5 do 10% tzn. pod 1% ročně. Pokud minimální vzdálenost tumoru od resekcí linie je pod 5 mm, tak provádíme reresekci. (6)

Pooperační mammografie spolu s klinickým sledováním jsou klíčové v časně diagnostice lokálních recidiv v prsu po konzervativním výkonu. Recidivy se objevují v ipsilaterálním a kontralaterálním prsu po konzervativním výkonu, avšak i po mastektomii. Obě metody dispenzarizace jsou nezastupitelné, protože ve vysokém procentu jsou lokální recidivy diagnostikovány pouze mammografií nebo pouze při klinickém vyšetření, což potvrzují závěry mnohých studií. Lokální recidivy byly diagnostikovány jen mammografií ve 42-47% a v 33-38% jen při klinickém vyšetření. Současně oběma metodami byla diagnosa stanovena pouze ve 14-25%. Zajímavé jsou výsledky sledování vztahu mezi způsobem stanovení diagnózy primárního tumoru a jeho recidivy. Nebyla potvrzena přímá jednoznačná vazba, avšak přesto lze sledovat jistou závislost mezi metodou stanovení diagnózy primárního tumoru a jeho následné lokální recidivy. Pokud je diagnosa primárního tumoru stanovena mammograficky převažuje diagnostika recidivy pouze opět mammografií a stejně tak u klinicky diagnostikovaných primárních tumorů a jejich recidiv. (16,17,18.) Způsob diagnózy nelze spolehlivě v našem souboru dohledat, avšak lokální recidiva velikosti 5 mm byla diagnostikovány pouze sonograficky a potvrze-

na core cut biopsií. Význam sonografie v diagnostice primárních tumorů se zvyšuje a tento trend se jistě projeví i v diagnostice lokálních recidiv.

Neoadjuvantní terapie zvyšuje možnost provedení radikálního výkonu u pokročilých nádorů a počet konzervativních výkonů tam, kde byla původně plánována mastektomie. Konzervativní výkon po neoadjuvantní chemoterapii klade zvýšené nároky na kvalitu chirurgického výkonu a také na hodnocení resekcí okrajů. Moderní chemoterapie zvyšuje procento kladných a také kompletních odpovědí na terapii. Při kompletní odpovědi již v resekatu nenacházíme maligní buňky původního tumoru. Konzervativní výkony po neoadjuvantní chemoterapii však vyžadují nejen zvýšenou pozornost při chirurgickém výkonu, ale i při výběru vhodných typů nádorů, tak aby počet lokálních recidiv byl srovnatelný s počtem lokálních recidiv bez neoadjuvantní terapie. Po neoadjuvantní terapii dochází ke zmenšení až vymizení tumoru, a proto je také diskutován rozsah tkáně, který je nutné odstranit. Existují různé názory na značení primárního tumoru, aby residuum po terapii bylo spolehlivě odstraněno a vyšetřeno. Bucholtz doporučuje odstranit klinicky evidentní residua nebo radiograficky viditelné onemocnění tak, aby byl dosaženo volných okrajů. (19) Protože počet lokálních recidiv po konzervativních výkonech po neoadjuvantní terapii je převážně vyšší, M.D. Anderson centrum v Houstonu, které se dlouhodobě zabývá neoadjuvantní terapií, stanovilo kontraindikace konzervativních výkonů. Pacientky po neoadjuvantní chemoterapii nejsou indikovány pokud residuální nádor má více než 5 cm, při přetrvávání residuálního edému kůže, existuje-li přímý kontakt nádoru s kůží nebo je nádor fixován k hrudní stěně. Dále nejsou ke konzervativnímu výkonu indikovány difúzní mikrokalcifikace, multicentrický nádor a pacientky s kontraindikací radioterapie. Za rizikový faktor je považováno masivní postižení uzlin v čase diagnózy, residuální tumor více než 2 cm, multifokální residuální onemocnění a lymfovaskulární invaze. (19,20,21,22) Názory na značení tumoru se také mění a vyvíjí s účinností terapie. Veronesi doporučoval značení okrajů tumoru na kůži před zahájením chemoterapie. Kuerer (M.D. Anderson) doporučuje monitorovat reakci tumoru na terapii a značí klipem centrum nádoru pokud je menší než 2 cm. Obvykle po druhém cyklu chemoterapie. (23,24.) Do prezentovaného souboru nebyly zařazeny pacientky po neoadjuvantní chemoterapii. Vlastní zkušenosti s konzervativními výkony po neoadjuvantní terapii jsme již prezentovali. (25) Sledujeme účinnost chemoterapie a klipem a značíme centrum nádoru. Metodou volby k řešení lokálních recidiv po konzervativních výkonech je mastektomie. Pro indikaci mastektomie existují tři zásadní důvody. Počet dalších lokálních recidiv v prsu dosahuje až přes 30%. Následný konzervativní výkon je již mnohdy nemožný pro nepřijatelný kosmetický výsledek, který by po reresekci nastal. V neposlední řadě existuje výrazné riziko poškození měkkých tkání prsu opakovanou radiací, i když v této oblasti existují moderní přístroje, které jsou velmi šetrné. Přes uvedená rizika jsou v literatuře prezentovány další konzervativní výkony po lokální recidivě v prsu. (8,24)

Vliv lokálních recidiv na prognosu onemocnění je hodnocen kontroverzně a názory lze rozdělit zhruba do tří sku-

pin: **1.**Lokální recidiva je převážně považována za předzvěst vzdálených metastáz a diseminace onemocnění. Je projevem zvýšené agresivity nádoru a markrem dalšího nepříznivého průběhu onemocnění. Vlastní recidivující tumor má minimální vliv na průběh onemocnění. (26,27) **2.** Recidiva je izolovanou událostí, kterou lze lokoregionálně léčit bez vlivu na budoucnost pacientky. Odhaduje se asi 60% podíl těchto pacientek.(28). **3.**Lokální recidiva ovlivňuje nepříznivě průběh onemocnění je zdrojem další diseminace maligních buněk. (28,29,30,31)

Bohužel definitivní závěry pomocí randomizované studie není možné získat z etických důvodů, a proto důkazy pro jednotlivá tvrzení jsou získávány pouze pomocí statistických modelů, které mají nedostatky. (28,31) V našem malém souboru pouze na jednu lokální recidivu prakticky bezprostředně navazoval vznik vzdálených metastáz, onemocnění generalizovalo a pacientka na karcinom zemřela. U ostatních se jednalo i izolovanou událost.

Tvrzení, že lokální recidivy nepříznivě ovlivňují průběh onemocnění vychází z nového hodnocení dlouhodobého vývoje a chování vlastního karcinomu prsu. Je prezentováno jako spektrální teorie. Spektrální teorie polemizuje s teorií Halstedovou a Fischerovou. (29,30,31.) Vychází z dlouhodobého pozorování průběhu onemocnění přesahujícího 20 roků, který nelze spolehlivě vysvětlit ani jednou z dřívějších teorií. Nový pohled na onemocnění podporují výsledky screeningu a moderní terapie. Snížení úmrtnosti o 30% po zavedení screeningu, stejné dlouhodobé výsledky radioterapie a konzervativních výkonů nahrazujících en block resekci, léčení subklinických stadií onemocnění s pomocí chemoterapie. Uvedené závěry a výsledky nekorespondující s dřívějšími teoriemi vývoje onemocnění. (29) Institut Gustave Roussy sledoval kinetiku karcinomu prsu u čtyř tisíc pacientek léčených v období 20 let. Na souboru sledoval průběh onemocnění, lokální recidivy i vztah lokálních recidiv na vznik vzdálených metastáz. Tým dospěl k zajímavým závěrům. Časový interval mezi stanovením diagnózy vzdálených metastáz a úmrtím je stejný jak u lokálních recidiv tak i bez nich. Závěr nepotvrzuje rozdílnou agresivitu tumorů u pacientek s a bez lokálních metastáz v prsu. Časová distribuce vzniku vzdálených metastáz u lokálních recidiv má dva

vrcholy na rozdíl od pacientek bez lokálních recidiv, kde je jejich vznik poměrně rovnoměrný. K podobným závěrům dospěl i Vicini při hodnocení jednoho tisíce pacientek. Registroval dva vrcholy vzniku vzdálených metastáz a to ve 2,5 a 6,5 roku, na rozdíl od pacientek bez lokálních recidiv, které neměly význačná maxima. (28) Overgaard a Ragaz prokázali, že pooperační radioterapie snižuje nejen výskyt pooperačních lokálních recidiv, ale následně i vznik vzdálených metastáz, což by také vysvětlovalo jejich negativní vliv na vývoj onemocnění. (32,33)

	Čas/měsíce	Velikost/mm	Histologie
S.I. (1957)	22	10	DCIS
K.H.(1963)	42	15	inv.duktální
B.M.(1949)	34	20	inv.duktální
Š.J. (1935)	14	20	inv.duktální
Z.M.(1927)	12	45	inv.duktální

Tabulka č.1: Charakteristika recidivujícího primárního nádoru

	chemoterapie	hormonální	boost
S.I. (1957)	+	+	+
Š.J. (1935)	-	-	+
B.M.(1949)	-	-	+
K.H.(1963)	+	-	+
Z.M.(1927)	-	+	+

Tabulka č.2: Adjuvantní terapie recidivujícího primárního nádoru

Závěr:

Vliv lokálních recidiv po konzervativních výkonech u karcinomu prsu ve vztahu k období bez relapsu a k délce přežití je kontroverzní. Recidivy mají však nepochybně neblahý vliv na psychiku postižených pacientek a tím na kvalitu života. Nepochybně také proto, že velmi často jsou recidivy řešeny mastektomií, které byly pacientky ušetřeny při primární operaci. Lokální recidivy musíme hodnotit jako selhání primární léčby a tak veškeré úsilí moderní multimodální léčby by mělo směřovat k minimalizaci rizika jejich vzniku.

Literatura:

1. Fisher B, Redmond C, Poisson R et al., Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *A Engl J Med* 1989, 320, 822-828
2. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Conservative Treatment of Early Breast Cancer.
3. Ann. Surg. March 1990 211 250-259 Treatment of Early – Stage Breast Cancer. *JAMA*, 1991 265 391-395
4. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty –year follow-up of a randomized study comparing breast – conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002 347 1227-32
5. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty –year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002 347 1233-41
6. Schwartz G., Veronesi U, Cough K, et al. Proceedings of the Consensus Conference on Breast Conservation, April 28 to May 1, 2005, Milan, Italy *Cancer* 2006 107 242-250.
7. Voogd A, Nielsen M, Peterse J, et al: Differences in Risk Factor for Local and Distant Recurrence After Breast-Conserving Therapy or Mastectomy for Two Large European Randomized Trials *J Clin Oncol* 2001 19 1688-1697
8. Veronesi U., Volterrani F., Luini A et al: Quadrantectomy versus Lumpectomy for small size breast cancer *Eur J Cancer* 1990 26 671-673
9. Singeltary E. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg* 2002 184 383-393.
10. Schmidt-Ullrich R., Wazer D., Tercilla O., et al. Tumor margin as-

- assessment as a guide to optimal conservation surgery and irradiation in early stage breast carcinoma I. *J Radiation Oncology* 1989, 17 733-738.
11. Meric F, Mirza N, et al. Positive Surgical Margins and Ipsilateral Breast Tumor Recurrence Predict Disease-Specific Survival after Breast-Conserving Therapy. *Cancer* 2003 97 926-33.
 12. Leong C, Boyages J, Jayasinghe U. Effect of Margins on Ipsilateral Breast Tumor Recurrence after Breast Conservation Therapy for Lymph Node – Negative Breast Carcinoma. *Cancer* 2004 100 1823-32
 13. Taghian A., Mohiuddin M., Jaggi R., et al. Current Perceptions Regarding Surgical Margin Status After breast – Conserving Therapy. *Ann Surg* 2005, 241: 629-639.
 14. Smitt M., Nowels K., Zdeblick M., et al. The Importance of the Lumpectomy Surgical Margin Status in Long Term Results of Breast Conservation. *Cancer* 1995 76 259-67.
 15. Anscher M, Jones P, Prosnitz L, Local Failure and Margin Status in Early – Stage Breast Carcinoma Treated with Conservation Surgery and Radiation Therapy. *Ann Surg* 1193 218 22-28.
 16. Chen Ch, Orel S, Harris E. Relation between the Method of Detection of Initial Breast Carcinoma and the Method of Detection of Subsequent Ipsilateral Local Recurrence and Contralateral Breast Carcinoma. *Cancer* 2003, 98 596-602
 17. Dershaw D, Cormick B, Osborne M. Detection of Local Recurrence after Conservative Therapy for Breast Carcinoma. *Cancer* 1992 70 493-496
 18. Smith T., Davidson N., Schapira D. et al. American Society of Clinical Oncology 1998 Update of Recommended Breast Cancer Surveillance Guidelines. *J Clin Oncol* 1999 17 1080-182
 19. Chen A., Bernstam F., Buchholz T., Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy a prognostic index for clinical decision-making *Cancer* 2005 103 689-95
 20. Chen A: Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: The M. D. Anderson Cancer Center Experience *J Clin Oncol* 2004 22 2303-2312
 21. Chen M., Bernstam F., Buchholz T. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2003 98 1150-60
 22. Kuerer H., Singletary E, Buzdar A Surgical conservation planning after neoadjuvant chemotherapy for stage II and operable stage III breast carcinoma. *Am J Surg* 2001 182 601-608 Veronesi U., Bonadonna G., et al., Conservation surgery after primary chemotherapy in large carcinomas of the breast, *Ann Surg* 1995 5 612-618
 23. Henry M. Kuerer, Douglas W. Arthur, Bruce G. Haffy. Repeat Breast-Conserving Surgery for In-Breast Local Breast Carcinoma Recurrence. *Cancer* 2004 100 2269-80.
 24. Duben J., Gatěk J., Dudašek B., et al: Konservativní výkony po neoadjuvantní chemoterapii u karcinomu prsu. Vybrané otázky z onkologie VI. 2002 Galen 145-147 ISBN 80-7262-196-3
 25. Tienhoven G., Voogd A., Peterse J. et al. J. Prognosis after Treatment for Loco – regional Recurrence after Mastectomy or Breast Conserving Therapy in Two Randomized Trials (EORTC 10801 and DBC-G-82TM) *Eur J Cancer*. 1999 35 32 – 38.
 26. Voogd A., Nielsen M., Peterse J. et al. Differences in Risk Factors for Local and Distant Recurrence after Breast – Conserving Therapy or Mastectomy for Stage I and II Breast Cancer: Pooled Results of Two Large European Randomized Trials. *J Clin Oncol* 2001 19 1688-1697.
 27. Vicini F., Kestin L Huang R et al. Does local Recurrence affect the rate of distant metastases and survival in patients with early-stage breast carcinoma treated with breast conserving therapy? *Cancer* 2003 97 910-919 Hellman S. Natural History of Small Breast Cancers. *J Clin Oncol* 1994 12 2229-2234
 28. Tubiana M, Koscielny S. Natural history of human breast cancer: Recent data and clinical implications. *Breast Cancer Research and Treatment* 1991 18 125-140
 29. Koscielny S, Tubiana M. The link between local recurrence and distant metastases in human breast cancer I. *J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1999 43 11-24
 30. Overgaard M, Hansen P, Overgaard J. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal woman with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997 337 949-55
 31. Ragaz J, Jackson S, Le S et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node – positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997 337 956-62.

Korespondenční adresa:
 MUDr. Jiří Gatěk Ph.D.
 Chirurgické oddělení nemocnice Atlas
 Tř. T. Bati 5135, 76001 Zlín
 tel: + 420 57 7524503, fax: + 420 57 7522633
 gatekj@nemocniceatlas.cz, gatekj@lycos.com, chirurgie@nemocniceatlas.cz

Došlo / Submitted: 6. 5. 2008
 Přijato / Accepted: 20. 6. 2008

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
 The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
 The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.