

Prekurzory karcinomu prsu

Precursors of Breast Cancer

Petráková K.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Prekurzory karcinomu prsu s nízkým stupněm malignity jsou zpravidla premaligní léze také s nízkým stupněm malignity, vždy s pozitivitou estrogenových (ER) a progesteronových receptorů (PR) a negativitou HER2. Naopak, prekurzory karcinomů s vysokým stupněm malignity jsou zpravidla premaligní léze také s vysokým stupněm malignity a převážně ER a PR negativní, s případnou pozitivitou HER2. V článku jsou popsány jednotlivé léze a jejich vztah ke karcinomu. Doporučení pro léčbu lobulárních neoplazií (LN) jsou méně jednoznačná než doporučení pro léčbu ductálního karcinomu *in situ* (DCIS). LN zvyšují riziko karcinomu prsu bilaterálně na rozdíl od DCIS. Doporučení pro následnou léčbu se proto pohybují v rozmezí od pouhého sledování až po bilaterální mastektomii. Základní léčbou DCIS je léčba chirurgická, a to kompletní excize ložiska s negativními okraji. Několik velkých randomizovaných klinických studií prokázalo přínos adjuvantní radioterapie (RT). Některé práce však předpokládají, že existuje skupina pacientek, které by mohly být pouze sledovány. Přínos léčby tamoxifenem byl pozorován pouze u pacientek s pozitivitou ER a PR, a to pouze v případě, že bylo zvažováno i snížení rizika kontralaterálního DCIS a invazivního karcinomu. Ve studii UK/ANZ byl tamoxifen přínosný jen u pacientek bez adjuvantní RT. Proto je potřeba jeho indikaci zvažovat individuálně.

Klíčová slova

prealigní léze – lobulární karcinom *in situ* – lobulární neoplazie – ductální karcinom *in situ*

Summary

It has become apparent that estrogen receptor (ER) -positive and -negative breast lesions are completely distinct diseases. Precursors of low-grade breast cancer are low-grade premalignant lesions, usually ER and progesterone receptor (PR) positive and HER2 negative. On the other hand, precursors of high-grade breast cancer are high-grade premalignant lesions, usually ER and PR negative and HER2 positive. Lobular neoplasia (LN) and ductal carcinoma *in situ* (DCIS) are important from the clinical point of view. LN increases the risk of bilateral breast cancer. This is why the recommendation for the treatment of LN is very different – from just following-up up to bilateral mastectomy. The complete surgical excision of the lesion with negative margins is the usual treatment of DCIS. Several big randomized clinical trials showed the benefit of adjuvant radiotherapy (RT). Some of them suppose that there is a group of patients who do not need adjuvant treatment. The benefit of adjuvant tamoxifen is clear only for patients with ER positive disease. The UK/ANZ study showed the benefit of tamoxifen only in patients without RT.

Key words

prealignant lesion – lobular carcinoma *in situ* – lobular neoplasia – ductal carcinoma *in situ*

Tato práce byla podpořena RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101.

This study was supported by RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101.

Autorka deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declare she has 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.



MUDr. Katarína Petráková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: petrakova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 19. 9. 2013

Přijato/Accepted: 16. 10. 2013

Úvod

Karcinom prsu nepředstavuje v dnešní době jednu nemoc, ale soubor nemocí s různými rizikovými faktory, morfolo- gickými znaky, klinickým chováním a odpovědí na léčbu. Pohled na karcinom prsu se za poslední desetiletí výrazně změnil. Na základě profilů genové exprese byly charakterizovány základní („intrinsické“) typy karcinomu prsu: luminální A, luminální B, HER2 pozitivní a basal like. Podle nejnovějších poznatků je zřejmé, že karcinom prsu s pozitivními a negativními ER jsou dvě zcela odlišná onemocnění, která mají různé prekurzory, cesty diseminace, klinické chování a odpověď na léčbu. Znamená to, že genetický profil ER pozitivního invazivního karcinomu s nízkým gradem bude zcela odlišný od ER negativního karcinomu prsu s vysokým gradem. Grade nádoru souvisí se stupněm genetické instability nádoru [1]. V roce 2012 byl popsán kompletní genový profil zatím nejrepresentativnějšího souboru karcinomu prsu [2]. Zajímavé je, že nejširší spektrum genových mutací bylo nalezeno právě u luminálních karcinomů s pozitivními ER.

Na rozdíl od rozsáhlých znalostí o invazivním karcinomu prsu jsou informace o molekulárních změnách, které vedou k vzniku prekurzorů karcinomu prsu a následně k progresi do invazivního karcinomu prsu, chudší. Jednou z příčin může být i omezená dostupnost nefixovaných vzorků těchto lézí pro molekulárně biologickou analýzu. Často se nachází v okolí invazivního karcinomu. Na základě observačních a korelačních studií byly vytvořeny starší klasifikační systémy pro premaligní léze. Zakládají se hlavně na morfolo- gických parametrech lézí, jako je architektonická stavba, atypie jader a proliferace. Definice těchto lézí je důležitá pro následné doporučení jejich léčby, která spočívá hlavně v chirurgickém řešení [3]. S rozvojem možností laboratorních metod se postupně mění i pohled na historické klasifikační systémy a postupně přibývá nových poznatků v objasnění molekulárních změn, které vedou k vzniku invazivního karcinomu.

Nový pohled

Původní systémy klasifikace předpokládaly, že invazivní karcinom vzniká buď

v oblasti ductů nebo v oblasti lobulů normální prsní tkáně. Nové práce však prokázaly, že naprostá většina premaligních lézí má svůj původ v oblasti terminální dukto-lobulární jednotky. Používaná terminologie „lobulární“ a „duktální“ v současné době tedy neoznačuje místo vzniku léze v prsní tkáni nebo typ buněk, z nichž léze vznikla, ale architektonické uspořádání a imunohistochemické znaky léze. Terminální dukto-lobulární jednotka je hormonálně dependentní struktura normální prsní tkáně, která produkuje mléko a skládá se z malých acinů a distálních konců ductů. Předpokládá se, že ke vzniku premaligních a maligních lézí vede hlavně proliferace buněk při postupně narůstajících genomových poruchách. Jejich morfolo- gickým projevem jsou buněčné a strukturální atypie. Proliferace epitelu terminální dukto-lobulární jednotky bez atypií se označuje jako hyperplazie běžného typu (proliferativní onemocnění bez atypií). Její místo ve vzniku progredientních prekanceróz není dosud jasné, kromě prokázane- ho mírného zvýšení relativního rizika. Pokud se objeví buněčné atypie, hovoří se o atypické ductální (ADH) nebo atypické lobulární (ALH) hyperplazii. Rozdíl mezi ALH a lobulárním karcinomem *in situ* (lobular carcinoma *in situ* – LCIS) a ADH a ductálním karcinomem *in situ* (ductal carcinoma *in situ* – DCIS) je definován pouze anatomickým rozsahem léze [4,5]. Dalšími morfolo- gicky definovanými potenciálně prekancerózními změnami jsou plochá epitelální atypie, kolumnární změny a ductální papilární proliferace. Celoživotní riziko (relativní riziko – RR) následného vzniku invazivního karcinomu prsu je pro jednotlivé premaligní léze různé. Pro proliferativní onemocnění bez atypií je RR 1,3–1,9, pro atypickou hyperplazii je RR 3,5–5,3 a pro DCIS je RR 10 [6,7]. Premaligní léze nepřesahují bazální membránu. Předpokládá se, že jednou ze známek transformace do invazivní léze je porušení bazální membrány a přilehlé vrstvy myoepitelálních buněk. Je však zajímavé, že ne ze všech premaligních lézí vznikne invazivní karcinom. Má se za to, že na přechodu benigní léze do maligní se podílí také mikropro- středí stromatu, a to hlavně myoepite- liální buňky a fibroblasty.

Ve zdravé prsní tkáni obklopují myoepitelální buňky epitelální buňky ductů a lobulů a separují je od bazální membrány. Hrají důležitou roli ve vývoji prsní žlázy a její reorganizaci [7]. Normální myoepitelální buňky produkují inhibitory proteináz, které potlačují proliferaci a invazi nádorových buněk. Naopak myoepitelální buňky v nádoru produkují metaloproteinázy a katepsin, které napomáhají degradaci bazální membrány [8,9].

Fibroblasty hrají důležitou roli udržování normální struktury tkáně, ale odpovídají i za změny směrem k nádorové tkáni. Některé práce předpokládají, že fibroblasty podporují změny vedoucí k vzniku nádorové tkáně a naopak myoepitelální buňky je inhibují [10].

Nové observační a molekulární studie změnilы pohled na původní představu o postupné progresi proliferativních lézí v prsní tkáni od ADH směrem k DCIS s nízkým gradem a následně DCIS s vysokým gradem až do invazivního karcinomu. Práce srovnávající genový profil *in situ* lézí a invazivních karcinomů, které vznikly následně po těchto lézích, prokázaly spíš korelaci mezi gradem *in situ* léze a invazivního karcinomu. Znamená to, že *in situ* léze s nízkým gradem je prekurzorem invazivního karcinomu s nízkým gradem a *in situ* léze s vysokým gradem je prekurzorem invazivního karcinomu s vysokým gradem [11,12]. Jiné studie prokázaly koexistenci rodiny určitých *in situ* lézí, mezi něž patří kolumnární změny, plochá epitelální atypie, ductální papilomatóza, ADH, ALH, LCIS a DCIS nízkého gradu s karcinomy nízkého gradu jako invazivní tubulární karcinom, invazivní kribriiformní a papilární karcinom, klasický invazivní lobulární karcinom (invasive lobular carcinoma – ILC) a invazivní ductální karcinom nízkého gradu. Tato skupina neopalazií označovaná jako rodina neoplazie s nízkým gradem je charakterizována nízkým gradem, expresí ER, chyběním exprese HER2 a amplifikace HER2 a genetickými aberacemi, které se obvykle nachází u karcinomů nízkého gradu [13]. Z tohoto pohledu lze rozdělit léze v oblasti prsní tkáně na benigní léze, prekurzory s nízkým gradem a prekurzory s vysokým gradem [14]. Prekurzory neo-

plazí s vysokým gradem a non-luminálních jsou prozatím zmapovány mnohem hůře, shoda je na pleiomorfním LCIS a DCIS vysokého gradu.

Benigní léze

Sklerozující adenóza, fibróza a cysty

Sklerozující adenóza, fibróza a cysty patří mezi benigní léze s minimálním rizikem vzniku karcinomu prsu [15].

Radiální jizva

Radiální jizva je komplexní benigní léze, pro kterou je charakteristické centrální jizvení s obliterací ductů hyperplazií obvyklého typu na periférii. Několik studií hledalo vztah mezi radiální jizvou a následným karcinomem prsu. Pouze některé práce předpokládají tuto souvislost. Vesměš šlo ale o karcinomy s nízkým gradem, jako tubulární karcinom anebo ILC [16].

Apokrinní léze

Apokrinní léze jsou většinou náhodným nálezem na periférii *in situ* a invazivních karcinomů. Dlouho se vedla v odborných kruzích diskuze o jejich roli jako indikátoru rizika vzniku karcinomu prsu. Většinou je spojováno s přítomností atypií, pro kterou však neexistuje mezinárodní definice [17]. V současnosti je akceptován názor, že papilární apokrinní hyperplazie bez přítomnosti atypií není spojena s vyšším rizikem vzniku karcinomu prsu.

Hyperplazie běžného typu

Hyperplazie běžného typu je intraduktální léze charakterizovaná proliferací buněk různého původu v duktech. Některé práce našly souvislost mezi hyperplazií a následným karcinomem prsu. Tento vztah však nebyl jednoznačně prokázán, a proto se dnes nepovažuje za obligatorní prekurzor karcinomu prsu [18].

Prekurzory s nízkým gradem

Kolumnární epiteliální změny

Kolumnární epiteliální změny představují skupinu lézí, která je charakterizována rozšířenými aciny vyplněnými epiteliálními buňkami vysoce cylindrického, polarizovaného typu, jež se normálně v mléčné žláze nevyskytují. Pro tyto jednotky se léta užívala různá termi-

nologie. Jsou typické pozitivitou ER, nízkou proliferací a negativitou HER2 [19].

ALH a LCIS

ALH a LCIS bývají společně označovány jako *lobulární neoplazie*. Společným, molekulárním znakem je ztráta exprese adhezní molekuly E-cadherinu. Charakterizují je proliferativní změny oblasti terminální dukto-lobulární jednotky, které jsou vyplněny polygonálními buňkami se světlou cytoplazmou. Rozdíl mezi ALH a LCIS je spíše kvantitativní než kvalitativní, rozlišují se tedy podle stupně postižení acinů a ne podle charakteru buněk [20]. LCIS představuje však vyšší riziko pro vznik karcinomu prsu než ALH (8–10 vs 4–5), a to ipsilaterálního, ale i kontralaterálního. Kumulativní riziko pro ipsilaterální karcinom je 18 % a 14 % pro kontralaterální karcinom, z čeho 40 % jsou ILC a 60 % jsou IDC [21,22]. LN tvoří přibližně 5 % všech excizií.

ADH a DCIS nízkého gradu

ADH a DCIS nízkého gradu vykazují mnohé společné znaky. Charakterizuje je proliferace klonálních uniformních epiteliálních buněk, které jsou ER pozitivní a HER2 negativní. Podobně jako u ALH a LCIS je rozdíl mezi ADH a DCIS nízkého gradu spíše kvantitativní než kvalitativní. Podle stavby lze rozlišit DCIS solidní, kribriformní, papilární a mikropapilární [23].

Prekurzory s vysokým gradem

Mikroglandulární adenóza

Mikroglandulární adenóza je neobvyklá jednotka charakterizovaná chaotickou proliferací malých žlázek se sekrecí obklopených vrstvou epiteliálních buněk v lumen. Často je nalezen v okolí invazivního karcinomu [24]. Typický pro mikroglandulární adenózu je triple negativní fenotyp, tedy negativita ER, PR a HER2. Její role jako prekurzoru triple negativního karcinomu však není zatím jednoznačně potvrzena.

Pleiomorfní lobulární karcinom *in situ*

Pleiomorfní lobulární karcinom *in situ* má cytologické a architektonické znaky klasického LCIS a DCIS s vysokým gradem. Často má nízkou pozitivitu ER a PR,

neexprimuje E-cadherin a někdy lze prokázat HER2 overexpresi nebo amplifikací [25]. Studie srovnávající pleiomorfní LCIS a pleiomorfní ILC našly v obou stejné genetické aberace, přičemž obě vykazovaly typické známky lobulárního karcinomu. Lze z toho usoudit, že pleiomorfní LCIS je neobligatorním prekurzorem pleiomorfního ILC [26].

DCIS s vysokým gradem

DCIS s vysokým gradem je charakteristický populací atypických buněk se značným nukleárním polymorfizmem. Často jsou přítomny nekrózy, i když nejsou obligatorní. Může být prekurzorem invazivního karcinomu, ale i recidivy DCIS.

ALH a LCIS, diagnostika a léčba

Lobulární neoplazie, tedy ALH a LCIS, se vyskytují cca v 5 % všech excizií. Incidence LN stoupla za posledních 20 let přibližně 4krát. Jednou z hlavních příčin tohoto nárůstu je určitě zavedení screeningové mamografie [27]. Charakteristickým fenotypem klasických lobulárních neoplazií je pozitivita ER a PR a negativita HER2. Pleiomorfní varianta však může být ER a PR negativní a HER2 pozitivní [26]. Průměrný věk žen, u kterých je diagnostikována lobulární neoplazie, je 44–47 let [28]. Podle některých prací se jedná o starší pacientky s mediánem 55 let [29]. Až v 50 % může jít o multifokální nález. Lobulární neoplazie zvyšuje riziko karcinomu prsu bilaterálně o 30 % [30].

Podle starších studií nemá klasická lobulární neoplazie žádný charakteristický obraz na mamografii, zatímco pleiomorfní varianta LCIS se může na mamografii projevit přítomností mikrokalcifikací [31]. Novější studie však prokázaly korelaci mezi výskytem mikrokalcifikací a klasické lobulární neoplazie. Dalšími známkami může být přítomnost masy s mikrokalcifikacemi nebo distorze prsu [32]. U lobulárních neoplazií můžeme častěji pozorovat diskordanci mezi palpačním nálezem a mamografickým obrazem než u jiných neoplazií. Nález neoplazie může být patrný až na doplněném ultrazvukovém vyšetření. Diskordance může být i mezi výsledkem biopsie a nálezem v zobrazovacích metodách, který má obraz malignity.

Lobulární neoplazie může být někdy přítomna v okolí invazivního karcinomu. Proto je vhodné zopakovat odběr materiálu v případě, kdy je nález na zobrazovacích metodách podezřelý z malignity, ale výsledkem biopsie je pouze lobulární neoplazie.

Lobulární neoplazie v současnosti není považována za obligatorní prekursor invazivního karcinomu. Znamená to, že ne u všech pacientek vede ke vzniku invazivního karcinomu. Lobulární neoplazie zvyšuje kumulativní riziko vzniku karcinomu prsu. Pro ipsilaterální karcinom je to 18 % a 14 % pro kontralaterální karcinom, z čehož 40 % jsou ILC a 60 % jsou IDC [21,22]. Všechny publikované práce jsou však založeny na retrospektivním sledování souborů a chybí práce prospektivní. To jsou důvody, proč není přístup k chirurgické léčbě lobulárních neoplazií stejný. Některá pracoviště pacientky s nálezem lobulární neoplazie v biopsii pouze sledují, jiná doporučují chirurgickou extirpaci ložiska. Page et al ve své práci analyzovali 252 pacientek s nálezem lobulární neoplazie v biopsii. U 68 % pacientek byl později diagnostikován invazivní karcinom ipsilaterálně a u 24 % kontralaterálně [33]. Vzhledem k zvýšenému riziku vzniku invazivního karcinomu bilaterálně je součástí některých doporučení i informovat pacientku o možnosti profylaktické bilaterální mastektomie (www.nccn.org). V publikovaných pracích je udáván výskyt malignit v souvislosti s lobulární neoplazií v 0–61 % [34,35]. Několik recentnějších prací však poukazuje na riziko podcenění koexistence malignity nebo následné malignity. Lechner et al ve svém souboru zjistili, že až u 34 % pacientek s DCIS a 21 % pacientek s ALH byl nález malignit v následné excizi [36]. Renshaw et al publikovali recentně výsledky velkého souboru celkem 467 pacientek s nálezem lobulární neoplazie v biopsii. Z nich 21,6 % mělo v následné excizi nález invazivního karcinomu nebo DCIS a 25 % pacientek mělo diagnostikovánu malignitu při dalším sledování [29]. V současné době mnoho autorů doporučuje chirurgickou excizi ložisek hlavně v případě postižení více ductů a lobulů lobulární neoplazií nebo v případě nálezu masy či mikrokalcifikací

na mamografii nebo distorze prsu. Pleiomorfni varianta LCIS má častější asociaci s ILC (40–60 %) než klasická varianta a je považována za premalignitu. Měla by proto být řešena podle doporučení stejně jako DCIS. Fisher et al doporučují rutinně tamoxifen v léčbě LCIS. Někteří autoři s tímto však nesouhlasí s odůvodněním, že tamoxifen není rutinně doporučen ani pro léčbu DCIS [37].

DCIS, diagnostika a léčba

Incidence DCIS, podobně jako u LCIS, v posledních letech dramaticky stoupá [38]. Hlavní podíl na tom má zavedení screeningové mamografie, přičemž nejvíce nálezů DCIS je zachyceno právě na první screeningové mamografii. Charakteristickým obrazem DCIS na mamografii je často přítomnost mikrokalcifikací, hlavně u DCIS s vyšším gradem. Hojně se diskutuje o přínosu magnetické rezonance (MR) v diagnostice DCIS. Několik studií prokázalo větší senzitivitu MR (42–94 %) ve srovnání s mamografií (26–40 %). Může tak podat lepší informace o velikosti léze a tak ovlivnit rozhodnutí o rozsahu operace. Některé studie však předpokládají přeceňování nálezu vyšetřením MR [39,40]. Navíc může lékař na základě MR vyslovit podezření na druhostranný nález, který je nutné biopsií ověřit. Až 75 % těchto nálezů může být benigních a zvyšují se tak pouze obavy pacientek [41]. Indikaci MR vyšetření je proto potřeba zvažovat individuálně.

Základní léčbou DCIS je léčba chirurgická, a to kompletní excize ložiska s negativními okraji nebo totální mastektomie při nálezu větších anebo multicentrických ložisek. Kompletnost excize by měla být doložena rentgenovým vyšetřením extirpátu a vyšetřením okrajů. Definice negativního okraje však nebyla přesně stanovena. Okraj menší než 1 mm se považuje za nedostatečný a okraj větší než 10 mm za zcela dostatečný. Otázkou zůstává indikace vyšetření sentinelové uzliny (SNB). U části pacientek s diagnózou DCIS v biopsii může být v definitivní histologii nález invazivního karcinomu. V takovém případě je indikováno vyšetření SNB následně, je však problematické, pokud se v předchozím kroku provede mastektomie [42].

Autoři z MOU se proto snažili najít prediktory invazivity u DCIS v retrospektivní analýze vlastního souboru 179 pacientek [43]. Nejsilnějším prediktorem invazivity u DCIS je podle autorů viditelnost ložiska na ultrazvukovém vyšetření. Na základě těchto výsledků doporučují autoři zvážit vyšetření SNB u DCIS, které jsou patrné na ultrazvuku a u pacientek v dobrém stavu, kde je předem plánována totální mastektomie a přicházela by u nich v úvahu adjuvantní léčba.

Několik klinických studií se zabývalo otázkou přínosu adjuvantní radioterapie (RT) po parciální mastektomi pro DCIS. K největším patří studie NSABP-17 [44], EORTC 10553 [45], SweDCIS [46], UK/ANZ DCIS [47]. V roce 2011 publikovala skupina EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) metaanalýzu těchto studií [48]. V metaanalýze bylo hodnoceno celkem 3 729 pacientek s mediánem sledování 8,9 roku. Radioterapie snížila riziko ipsilaterálního karcinomu prsu (invazivního karcinomu nebo DCIS) přibližně o polovinu (RR 0,46, 2P < 0,00001). Přínos RT byl větší pro pacientky starší 50 let než pro pacientky mladší. V mediánu sledování od 4,4 do 10,5 let bylo riziko lokální recidivy (pro DCIS nebo invazivní karcinom) u pacientek léčených RT 11,6 % ve srovnání s 23,9 % u pacientek bez RT. Znamená to, že je potřeba léčit devět pacientek k prevenci recidivy u jedné pacientky. Absolutní redukce rizika v pěti letech od randomizace byla 10,5 % a v 10 letech 15,2 %. RT redukovala i riziko všech sledovaných událostí (ipsilaterální DCIS nebo invazivní karcinom, kontralaterální DCIS či invazivní karcinom, nebo regionální nebo vzdálené metastázy karcinomu prsu), absolutní redukce v pěti letech od randomizace byla 9,3 % a v 10 letech 11,5 %. Tento příznivý výsledek se však nepromítl do parametru celkové mortality pacientek. Riziko úmrtí v důsledku karcinomu prsu bylo dokonce mírně (nesignifikantně) vyšší u pacientek, které byly léčeny RT. Studie však měly i svá slabá místa. Některé obsahovaly např. nejasný údaj o okrajích. V žádné z randomizovaných studií však nebyl hodnocen přínos adjuvantní RT podle přítomnosti negativních prognostických faktorů. Skupina ECOG (Eastern

Cooperative Oncology Group) publikovala výsledky prospektivní klinické studie, ve které bylo celkem 565 pacientek s jedním ložiskem DCIS ne větším než 2,5 cm a s okraji většími než 3 mm léčeno parciální mastektomií. Pacientky s nízkým a středním gradem měly v mediánu sledování 6,7 let lokální recidivu v 6,1 % ve srovnání s pacientkami s vysokým gradem 15,3 % [49]. Na základě těchto výsledků autoři předpokládají, že pacientky s malým ložiskem DCIS s nízkým stupněm malignity s dostatečným okrajem mohou být léčeny pouze excizí.

Jedním ze skórovacích systémů, který predikuje lokální recidivu na základě kombinace rizikových faktorů a podle toho doporučuje další léčbu, je USC/VNPI (University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index) (tab. 1) [50]. Pacientky se skóre 4–6 mohou být léčeny pouze excizí, pacientky se skóre 7–9 excizí a RT, pacientkám se skóre 10–12 by měla být doporučena mastektomie.

Doporučení pro adjuvantní léčbu tamoxifenem po léčbě DCIS nejsou jednoznačná. Dvě velké klinické randomizované studie řešily otázku přínosu adjuvantního tamoxifenu u pacientek s DCIS po excizi a RT. V klinické studii UK/ANZ byly pacientky po excizi DCIS léčené adjuvantní RT nebo pouze sledovány a dále randomizovány do adjuvantní léčby tamoxifenem či jen sledovány. V mediánu sledování 12,7 roku snížil adjuvantní tamoxifen signifikantně riziko ipsilaterálního DCIS nebo invazivního karcinomu o 33 % a kontralaterálního DCIS anebo invazivního karcinomu o 73 %, nebyl však přínosný u pacientek léčených RT [51].

NSABP B-24 byla druhá velká randomizovaná studie s mediánem sledování 14,5 roku. Celkem 1 804 pacientky s DCIS byly léčeny excizí a následnou RT a potom randomizovány do ramene s tamoxifenem nebo pouze sledovány. Stav ER a PR byl zpětně došetřen u 732 pacientek. U pacientek s negativními ER a PR nebyla adjuvantní léčba tamoxifenem přínosná v žádném ze sledovaných parametrů. U pacientek s pozitivními ER a PR snižoval tamoxifen riziko jakéhokoliv DCIS nebo invazivního karcinomu o 42 %, jakéhokoliv invazivního karcinomu o 47 % a kontralaterálního DCIS

Tab. 1. Skórovací systém USC/VNPI (University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index) [50].

Skóre	1	2	3
velikost	≤ 15mm	16–40	> 40
okraje	≥ 10 mm	1–9	> 1
grade	1/2 bez nekróz	1/2 s nekrózami	3
věk	> 60	40–60	> 60

nebo invazivního karcinomu o 50 %. Jeho přínos však nebyl signifikantní v redukci rizika ipsilaterálního DCIS, ani invazivního karcinomu [52].

Diskuze

Na rozdíl od rozsáhlých znalostí o invazivním karcinomu prsu jsou informace o molekulárních změnách, které vedou k vzniku prekursorů karcinomu prsu a následně k progresi do invazivního karcinomu prsu, chudší. Každopádně se v mnohém změnil pohled na vznik karcinomu prsu z premaligních lézí. Prekursor karcinomu prsu s nízkým stupněm malignity jsou zpravidla premaligní léze také s nízkým stupněm malignity, vždy s pozitivitou ER a PR a negativitou HER2. Naopak prekursor karcinomu s vysokým stupněm malignity jsou obvykle premaligní léze také s vysokým stupněm malignity a převážně ER a PR negativní, s případnou pozitivitou HER2. Důležitou roli ve vývoji karcinomu prsu hraje ale mikroprostředí stromatu, a to hlavně myoepiteliální buňky a fibroblasty. Podle dnešních poznatků fibroblasty podporují změny vedoucí k vzniku nádorové tkáně a naopak myoepiteliální buňky je inhibují [10].

Doporučení pro léčbu LN jsou méně jednoznačná než doporučení pro léčbu DCIS. LN zvyšují riziko karcinomu prsu bilaterálně na rozdíl od DCIS. Doporučení pro následnou léčbu se proto pohybují v rozmezí od pouhého sledování až po bilaterální mastektomii. Výsledky posledně publikovaných prací však nabádají k extirpaci ložiska v případě nálezů LN v biopsii, a to z důvodu vysokého procenta koexistujícího DCIS nebo IC [29,36]. Základní léčba DCIS je léčba chirurgická, a to kompletní excize ložiska s negativními okraji. Je zajímavé, že v posledních letech vý-

razně přibýlo indikací kontralaterální profylaktické mastektomie z důvodu DCIS, většinou s okamžitou rekonstrukcí [53]. Několik velkých randomizovaných klinických studií prokázalo přínos adjuvantní RT po operaci pro DCIS. Žádná ze studií ale nestratifikovala pacientky podle rizika, a proto nelze určit skupinu pacientek, která by mohla být pouze sledována. Některé práce ovšem předpokládají, že je skupina pacientek, jež by mohla být pouze sledována [49]. Na našem pracovišti v MOÚ využíváme skórovací systém USC/VNPI [50]. Přínos adjuvantní léčby tamoxifenem není jednoznačný. Přínos léčby byl pozorován pouze u pacientek s pozitivitou ER a PR, a to pouze v případech, že bylo zvažováno i snížení rizika kontralaterálního DCIS a invazivního karcinomu. Ve studii UK/ANZ byl tamoxifen přínosný pouze u pacientek bez adjuvantní RT. Proto je potřeba jeho indikaci zvažovat individuálně.

Závěr

Vzhledem k složitosti problematiky léčby LN a DCIS by pacientky měly být léčeny vždy multidisciplinárním týmem. Při léčbě LN je potřeba pamatovat na častou diskordanci nálezů LN v biopsii a nálezů malignity na zobrazovacích vyšetřeních, a proto důkladně zvažovat extirpaci ložiska místo sledování pacientky, případně rozšířeně indikovat MR vyšetření. Pacientky s DCIS by měly být léčeny kompletní excizí ložiska s negativními okraji, což by mělo být vždy doloženo vyšetřením okrajů extirpátu a event. rentgenovým vyšetřením extirpátu. Doporučení pro adjuvantní RT nejsou jednoznačná, ale pro další léčbu lze použít skórovací systém USC/VNPI. Adjuvantní léčbu tamoxifenem je vhodné indikovat individuálně.

Literatura

1. Chin K, De Vries S, Fridlyand J et al. Genomic and transcriptional aberrations linked to breast cancer pathophysiology. *Cancer Cell* 2006; 10(6): 529–541.
2. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portrait of human breast tumours. *Nature* 2012; 490(7418): 61–70.
3. Page DL, Dupont WD. Benign breast diseases and premalignant breast disease. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122(12): 1048–1050.
4. Arpino G, Laucirica R, Elledge RM et al. Premalignant and in situ breast disease: biology and clinical implications. *Ann Intern Med* 2005; 143(6): 446–457.
5. Allerd DC, Wu Y, Mao S et al. Ductal carcinoma in situ and the emergence of diversity during breast cancer evolution. *Clin Cancer Res* 2008; 14(2): 370–378.
6. London SJ, Conolly SJ, Schnitt SJ et al. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA* 1992; 267(7): 941–944.
7. Tamimi RM, Rosner B, Colditz GA et al. Evaluation of a breast cancer risk prediction model expanded to include category of prior benign breast disease lesion. *Cancer* 2010; 116(21): 4944–4953.
8. Adriance MC, Inman JL, Peterson OW et al. Myoepithelial cells: good fences make good neighbors. *Breast Cancer Res* 2005; 7(5): 190–197.
9. Kleer CG, Bloushtain-Qimron N, Chen YH et al. Epithelial and stromal cathepsin K and CXCL14 expression in breast tumor progression. *Clin Cancer Res* 2008; 14(17): 5357–5367.
10. Hu M, Yao J, Carrol DK et al. Regulation of in situ to invasive breast carcinoma transition. *Cancer Cell* 2008; 13(5): 394–406.
11. Balleine RL, Webster LR, Davis S et al. Molecular grading of ductal carcinoma in situ of the breast. *Clin Cancer Res* 2008; 14(24): 8244–8252.
12. Sotiriou C, Wirapati P, Lois S et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(4): 262–272.
13. Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z et al. Morphologic and molecular evolutionary pathways of low nuclear grade invasive breast cancers and their putative precursor lesions: further evidence to support the concept of low grade breast neoplasia family. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(4): 513–523.
14. Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M et al. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathway. *Histopathology* 2010; 57(2): 171–192.
15. Bodian CA, Perzin KH, Lattes R et al. Prognostic significance of benign proliferative breast disease. *Cancer* 1993; 71(12): 3896–3907.
16. Manfrin E, Remo A, Falsirollo F et al. Risk of neoplastic transformation in asymptomatic radial scar. Analysis of 117 cases. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107(3): 371–377.
17. O'Malley FP, Bane A. An update on apocrine lesions of the breast. *Histopathology* 2008; 52(1): 838–841.
18. Jones C, Merrett S, Thomas VA et al. Comparative genomic hybridization analysis of bilateral hyperplasia of usual type of the breast. *J Patol* 2003; 199(2): 152–156.
19. Feeley L, Quinn CM. Columnar cell lesions of the breast. *Histopathology* 2008; 52(1): 11–19.
20. Haagensen CD, Lane N, Lattes R et al. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 1978; 42(2): 737–769.
21. Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV et al. Benign breast changes and the risk of subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122(12): 1053–1055.
22. Fentiman IS. The dilemma of in situ carcinoma of the breast. *Int J Clin Pract* 2001; 55(10): 680–683.
23. Arpino G, Laucirica R, Elledge RM et al. Premalignant and in situ breast disease: biology and clinical implications. *Ann Intern Med* 2005; 143(6): 446–457.
24. Khalifeh IM, Albarracin C, Diaz LK et al. Clinical histopathologic and immunohistochemical features of microglandular adenosis and transition into in situ and invasive carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(4): 544–552.
25. Middleton LP, Palacios DM, Bryant BR et al. Pleomorphic lobular carcinoma: morphology, immunohistochemistry and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(12): 1650–1656.
26. Vargas AC, Lakhani SR, Simpson PT et al. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: molecular pathology and clinical impact. *Future Oncol* 2009; 5(2): 233–243.
27. Li CI, Anderson BO, Daling JR et al. Changing incidence of lobular carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75(3): 259–268.
28. Rosner D, Bedwani RN, Vana J et al. Noninvasive breast carcinoma: results of national survey by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1980; 192(2): 139–147.
29. Renshaw AA, Derhagopian RP, Martinez P et al. Lobular neoplasia in breast core needle biopsy specimen is associated with a low risk of ductal carcinoma in situ or invasive carcinoma on subsequent excision. *Am J Clin Pathol* 2006; 126(2): 310–313.
30. Bodian CA, Perzin KH, Lattes R et al. Lobular neoplasia: long term risk of breast cancer and relation to other factors. *Cancer* 1996; 78(5): 1024–1034.
31. Georgjani-Smith D, Lawton TJ. Calcification of lobular carcinoma in situ of the breast: radiologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176(5): 1255–1259.
32. Londero V, Zuriani C, Linda A et al. Lobular neoplasia: core needle breast biopsy underestimation of malignancy in relation to radiologic and pathologic features. *Breast* 2008; 17(6): 623–630.
33. Page DL, Schuyler PA, Dupont WD et al. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003; 361(9352): 125–129.
34. Berg WA. Image-guided breast biopsy and management of high-risk lesions. *Radiol Clin North Am* 2004; 42(5): 935–946.
35. Houssami N, Ciatto S, Bilous M et al. Borderline breast core needle histology: predictive values for malignancy in lesions of uncertain malignant potential (B3). *Br J Cancer* 2007; 96(8): 1253–1257.
36. Lechner MC, Jackman RJ, Brem RF et al. Lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia at percutaneous biopsy with surgical correlation: a multi-institutional study (abstr). *Radiology* 1999; 213(P): 106.
37. Fischer B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the national surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(18): 1371–1388.
38. Brinton LA, Sherman ME, Carreon JD et al. Recent trends in breast cancer among younger women in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(22): 1643–1648.
39. Santamaría G, Velasco M, Farrús B et al. Preoperative MRI of pure intraductal breast carcinoma – a valuable adjunct to mammography in assessing cancer extent. *Breast* 2008; 17(2): 186–194.
40. Schouten van der Velden AP, Boetes C, Bult P et al. The value of magnetic resonance imaging in diagnosis and size assessment of in situ and small invasive breast carcinoma. *Am J Surg* 2006; 192(2): 172–178.
41. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356(13): 1295–1303.
42. Bruening W, Fontarosa J, Tipton K et al. Systematic review: comparative effectiveness of core-needle and open surgical biopsy to diagnose breast lesions. *Ann Intern Med* 2010; 152(4): 238–246.
43. Vrtělová P, Coufal O, Pavlík T et al. Viditelnost na ultrasonografii jako nejsilnější prediktor invazivity u ductálních karcinomů in situ v retrospektivní studii. *Klin Onkol* 2009; 22(6): 278–283.
44. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer* 1999; 86(3): 429–438.
45. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853 – a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006; 24(21): 3381–3387.
46. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2008; 26(8): 1247–1252.
47. Houghton J, George WD, Czuzick J et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9378): 95–102.
48. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Correa C, McGale P et al. Overview of the randomised trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 2010(41): 162–177.
49. Hughes LL, Wang M, Page DL et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the eastern cooperative oncology group. *J Clin Oncol* 2009; 27(3): 5319–5324.
50. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2003; 186(4): 337–343.
51. Czuzick J, Sestak I, Pinder SE et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long term results of the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(1): 21–29.
52. Craigh DA, Anderson JS, Paik S et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *J Clin Oncol* 2012; 30(12): 1268–1273.
53. Tuttle TD, Jarosek S, Habermann EB et al. Increasing rates of contralateral prophylactic mastectomy among patients with ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009; 27(9): 1362–1367.