

MUDr. David Pavlišta, Ph.D.  
a kolektiv

# **NEINVAZIVNÍ KARCINOMY PRSU**

**MAXDORF  
JESSENIUS**

---

## 4 EPIDEMIOLOGIE NEINVAZIVNÍCH KARCINOMŮ PRSU

David Pavlišta

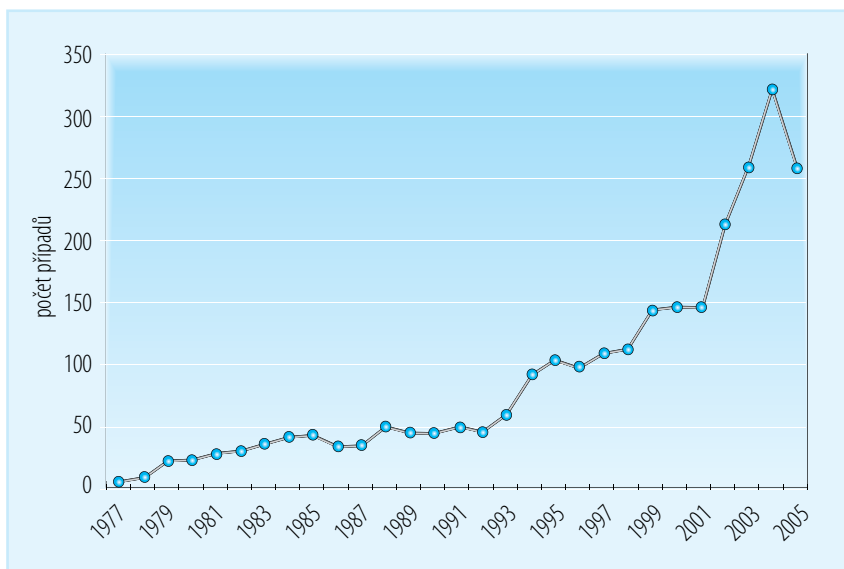
Od roku 1930, kdy se jednotka DCIS etablovala v celosvětovém měřítku, se do roku 1980 změnila incidence výskytu velmi málo. Postupné zavádění mamografie ale zvyšovalo počty diagnostikovaných DCIS. Za posledních dvacet let vzrostla incidence DCIS o stovky procent. Někteří autoři tento nárůst s nadsázkou nazývají epidemií. Většina dat, která máme o rizikových faktorech DCIS, pochází právě ze zlomového období 1980–1990.

Zatímco incidence invazivních karcinomů prsu v České republice vzrostla v letech 1990–2004 o 2217 případů ročně, tedy o 63 % (z 3487 na 5704), pak incidence neinvazivních karcinomů za totéž období vzrostla o 276 případů (44 na 320), což činí nárůst o 627 %. Někteří autoři vysvětlují tento dramatický nárůst i tím, že vlivem screeningů jsou diagnostikovány i low-grade léze DCIS, které své biologické chování během života ženy téměř nemění. Protože tyto léze neprogredují a nemají klinický korelát, zůstaly před zahájením screeningů nediodagnostikovány. Proti tomuto názoru svědčí fakt, že ve screeningu je zachycen daleko větší počet high-grade lézí.

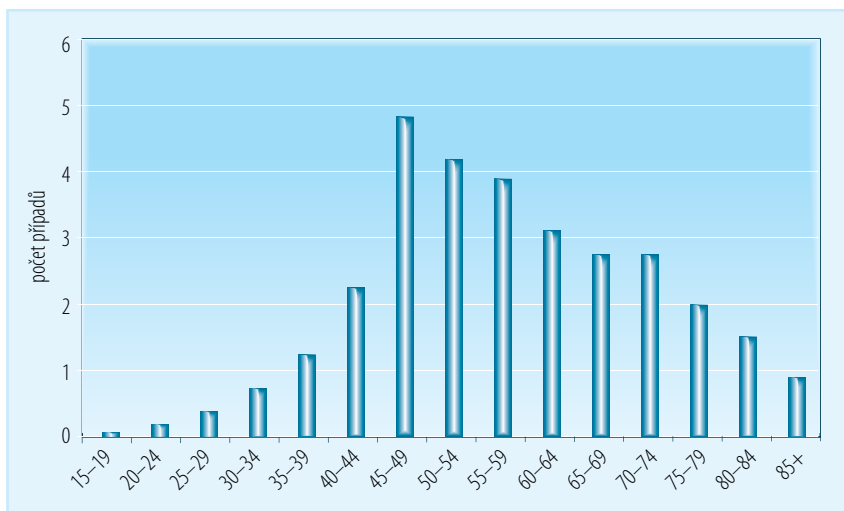
Incidence DCIS v ČR a její nárůst během posledních let jsou uvedeny na obr. 4.1. Je zcela nepochybné, že zlomové období v diagnostice DCIS spadá do let 2001 až 2003. V těchto letech se změnil plně rozvinutý tzv. divoký screening na klasický screening karcinomu prsu. Zavedení mamografického screeningů karcinomu prsu je následováno nárůstem diagnostikovaných DCIS stejně jako je tomu v jiných zemích.

Z hlediska věkové distribuce DCIS postihuje nejvíce věkovou skupinu žen mezi 45 a 55 lety, poté věková incidence pozvolna lineárně klesá. Zajímavým jevem je strmý hyperbolický nárůst incidence před 45. rokem věku, viz obr. 4.2.

Spojení mamárního screeningů a vzrůstu incidence DCIS vede k otázce, zdali by některé léze zůstaly během života ženy nedetegovány (tedy klinicky němé), kdyby screening nebyl. Jestliže ano, pak se musíme zeptat, jak tyto léze odlišit od těch, které by progredovaly do invazivních nádorů, kdyby nebyly náležitě léčeny. Zde opět narážíme na problém odlišení low-grade DCIS od ADH a vyšetření vlastního rozsahu DCIS, který bude podrobně diskutován dále.



Obr. 4.1 Incidence neinvazivních karcinomů prsu v ČR v období 1977–2005 v absolutních číslech (UZIS)



Obr. 4.2 Věková distribuce incidence neinvazivních karcinomů prsu v ČR v počtech případů na 100 tisíc osob (www.svod.cz)

---

# 5 MOLEKULÁRNÍ GENETIKA DCIS

Michal Zikán

## 5.1 ZÁKLADNÍ PRINCIPY KARCINOGENEZE

Vznik nádoru je proces mnohastupňový. Zahrnuje změny *genetické* – tedy přímé změny sledu nukleotidů v DNA, změny *epigenetické* neměnící genetický kód, ale ovlivňující jeho vyjádření, *expresi* – metylace některých bází DNA nebo acetylace histonů – a změny *funkční* na úrovni regulace metabolismu buňky a na úrovni kontroly genové exprese a dělení buňky.

Normální nenádorová buňka se řídí podněty, které dostává zvenčí, i reakcemi a interakcemi probíhajícími v ní samé. Důležitý je také přímý kontakt buněk, který se ve většině tkání podílí na inhibici a regulaci růstu a množení buněk.

Buňka nádorová naproti tomu v důsledku změn postihujících všechny úrovně regulace ztrácí kontrolu nad svým dělením a přestává reagovat na inhibiční podněty z okolí. Nadměrně se dělí a může získat vlastnosti, v jejichž důsledku destruuje okolní tkáň nebo se uvolní z vazby k okolním buňkám a metastázuje – stává se buňkou maligního nádoru.

*Sekvence somatických změn – tedy změn probíhajících v jedné buňce těla – zahrnuje:*

- změny v sekvenci DNA kódující dva typy genů: protoonkogeny a tumorsupresory
- změny v metylaci sekvencí DNA označovaných jako promotory, tedy sekvencí, které slouží k navázání transkripčního aparátu a spuštění exprese daného genu. Míra metylace rozhoduje o intenzitě transkripce, v širším kontextu celého buněčného jádra pak zvýšená nebo snížená exprese jednoho genu vede k nárůstu nebo poklesu exprese dalších genů
- acetylace nebo deacetylace histonů, bílkovin vázajících DNA a podílejících se na formování nadšroubovicové struktury. Změny acetylace histonů způsobí snazší, nebo naopak obtížnější rozvinutí DNA a zpřístupnění jejich úseků pro transkripci

Výše uvedené změny vedou ke změně regulace exprese (syntézy genových produktů) v buněčném jádře. V důsledku této změny buňka jinak reaguje na vnitřní regulační zásahy (např. není citlivá k potlačení exprese některých protoonkoge-

nů) nebo na vnější růstové podněty (např. trvalá aktivace receptoru pro růstový faktor, citlivost receptoru k více ligandům). Nadměrná stimulace dělení nebo nedostatečná inhibice dělení buňky vede ve svém důsledku ke kumulaci dalších genetických defektů v rychle a nekoordinovaně se dělících dceřiných buňkách. Nashromáždění změn v genomu buňky může vést ke spuštění apoptózy – buňka vlastními kontrolními mechanismy, které se spouštějí v době přípravy buňky na dělení, rozpozná, že její genom není intaktní, a zahyne programovanou smrtí. Pokud jsou však genetické změny zásadní a postihují důležité součásti kaskád kontrolních mechanismů apoptózy, pak buňka apoptóze unikne, immortalizuje se a stává se buňkou nádorovou.

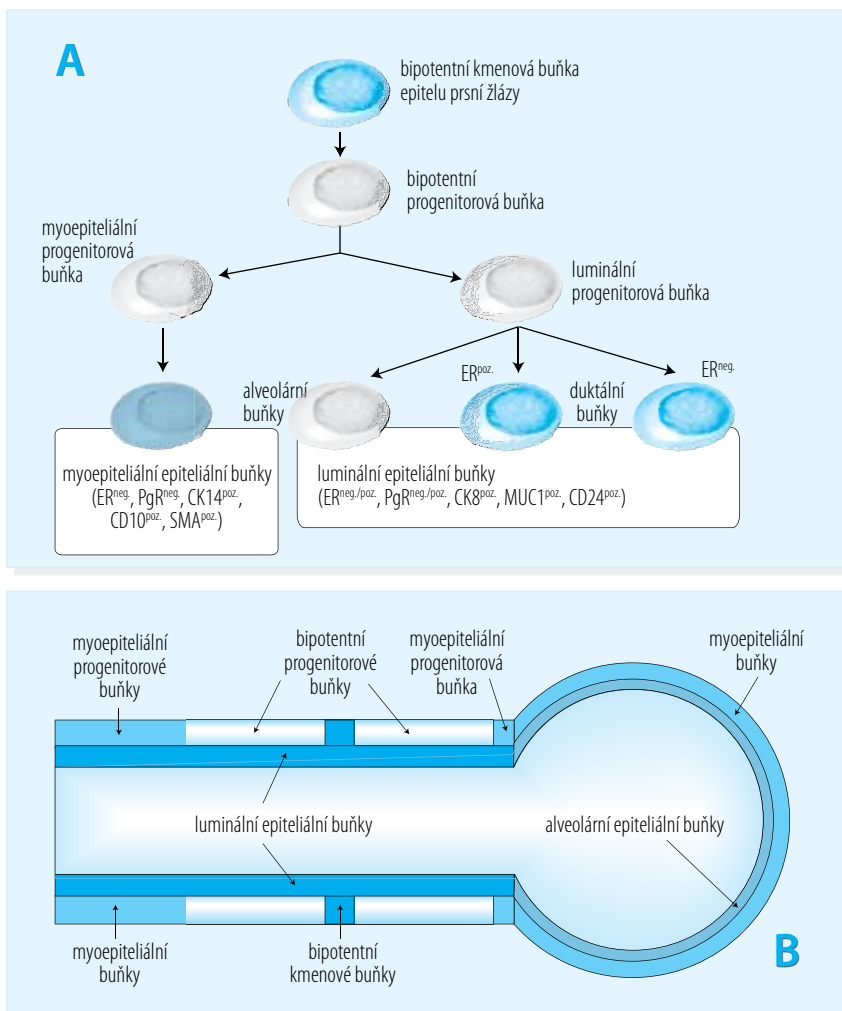
Při následných děleních dochází ke vzniku dalších genetických změn a populace dceřiných nádorových buněk se tak stává značně heterogenní – vznikají subpopulace genotypově i fenotypově odlišných buněk. Zachovávají si však původ v prvotně transformované buňce, a nádor je proto označován jako monoklonální.

Velmi diskutovaným tématem poslední doby je původ primárně transformované buňky.

*V každé tkáni lze zjistit, nebo alespoň předpokládat, tři základní vývojové populace nutné pro obnovu této tkáně v průběhu života:*

- *tkáňově specifické kmenové buňky* – jejich replikační potenciál je srovnatelný s dobou života celého organismu, jsou tedy stálým základním zdrojem pro obnovu tkáně. Jejich zastoupení v tkáni je velmi nízké. Z těchto kmenových buněk vzniknou všechny specializované buňky dané tkáně. Kmenové buňky postrádají většinu fenotypových znaků zralých buněčných populací. Vyznačují se neomezeným replikačním potenciálem, ale jen malou mitotickou aktivitou. Vznikají z nich tzv.
- *progenitorové buňky* – mají omezený replikační potenciál, ale rychle se dělí, mohou migrovat a diferencují se do buněk specializovaných buněčných populací dané tkáně. V průběhu diferenciaci získávají fenotypické znaky zralých buněk
- *specializované buňky tkáně* – tvoří více než 99 % buněčné populace ve tkáních. Vznikají diferenciací ze svých progenitorů. Mají výrazně omezený replikační potenciál a doba jejich života (až na výjimky) je pouze zlomkem doby života organismu – v průběhu několika dělení stárnou a musí být nahrazeny buňkami novými. Jsou vykonavateli specifických funkcí tkáně

Charakteristikou nádorové buňky je především neomezený replikační potenciál, ztráta kontaktní inhibice a dediferenciaci (chybění fenotypových znaků plně diferencovaných buněk tkáně). Je tedy pravděpodobné, že primární klon nádorově transformovaných buněk (nádorové kmenové buňky) vzniká postupnou kumulací genetických a epigenetických změn spíše na úrovni kmenových nebo progenitorových buněk, než ve zralých buňkách konečné tkáňové populace. Znalost výchozí buněčné populace nádoru je významná také pro terapii. Současné strategie se zaměřují především na likvidaci majoritní populace (masy) nádoro-



**Obr. 5.1** Model hierarchie a diferenciace buněk epitelu mléčné žlázy. A) Schéma popisující dělení a diferenciaci různých typů epiteliálních buněk z jedné kmenové buňky, která se dělí a diferenciuje v různé buňky progenitorové, které jsou základem finální epiteliální populace, ale mohou být také nádorovými „kmenovými“ buňkami. B) Schéma distribuce jednotlivých buněčných subpopulací v rámci terminální duktolobulární jednotky

terými autory popisována také přítomnost amplifikace významných a „silných“ buněčných onkogenů fos a jun, což by mohlo vysvětlovat jejich nepříznivé biologické chování. Ačkoliv sdílí s bazálním typem karcinomu stejnou charakteristiku – negativitu ER– jejich výchozí „kmenové“ buňky jsou zřejmě odlišné (obr. 5.2).

**Tabulka 6.3** Benigní onemocnění prsu, která zvyšují riziko vzniku invazivního karcinomu prsu (podle Dupont a Page)

SKUPINA BENIGNÍCH ONEMOCNĚNÍ		RELATIVNÍ RIZIKO VZNIKU KARCINOMU PRSU
Neproliferující léze	• Cysty	1,00
	• Apokrinní metaplazie	1,00
	• Střední forma hyperplazií	1,00
	• Fibroadenomy	1,00
Proliferující léze bez atypií	• Hyperplazie bez atypií	1,50–2,00
	• Intraduktální papilomy	2,04–2,10 3,01–3,54
	• Solitární bez atypií	
	• Mikropapilom bez atypií	
	• Radiální jizva	1,82
	• Sklerozující adenóza bez atypií	1,50–3,70
• Fibroadenom	1,00	
Proliferující léze s atypiami	• Intraduktální papilomy	5,10–13,10 4,4–7,0
	• Solitární s atypiami	
	• Mikropapilom s atypiami	
	• Sklerozující adenóza s atypiami	5,5
	• Atypická duktální hyperplazie	4,70 <sup>1)</sup> 2,40–2,80 <sup>2)</sup>
	• Atypická lobulární hyperplazie	5,80 <sup>1)</sup> 5,30–5,50 <sup>2)</sup>
• Lobulární karcinom in situ	8,1	

<sup>1)</sup>studie Vanderbiltovy univerzity; <sup>2)</sup>studie NHS

*Lobulární karcinom prsu in situ (LCIS)* je spíše určitým znakem zvýšeného rizika vzniku invazivního karcinomu prsu než vlastní prekurzorovou lézí rakoviny prsu. Podobně jako u atypické hyperplazie i u žen s LCIS bylo ve studii NSABP P-01 zachyceno přibližně 2× více invazivních nádorů prsu než u žen bez LCIS (12,99/1000 žen vs. 6,41/1000 žen). I přesto, že se lobulární invazivní karcinom u žen s anamnézou LCIS objevuje častěji než v populaci bez LCIS (23 vs. 6,5 %), tvoří většinu nádorů duktální karcinom (49 %). Po bioptické verifikaci je doporučeno provést excizi léze, neboť invazivní nádor je později prokázán při definitivním zpracování vzorku u 10–35 % žen. Po excizi léze je na místě chemoprevence. Vzhledem ke skutečnosti, že pouze 16 % žen s LCIS v budoucnu onemocní invazivním nádorem, je v poslední době strategie profylaktické bilaterální mastektomie zpochybňována.

## ■ DCIS v mamografickém obraze

*DCIS se obvykle projevuje (je možná i kombinace):*

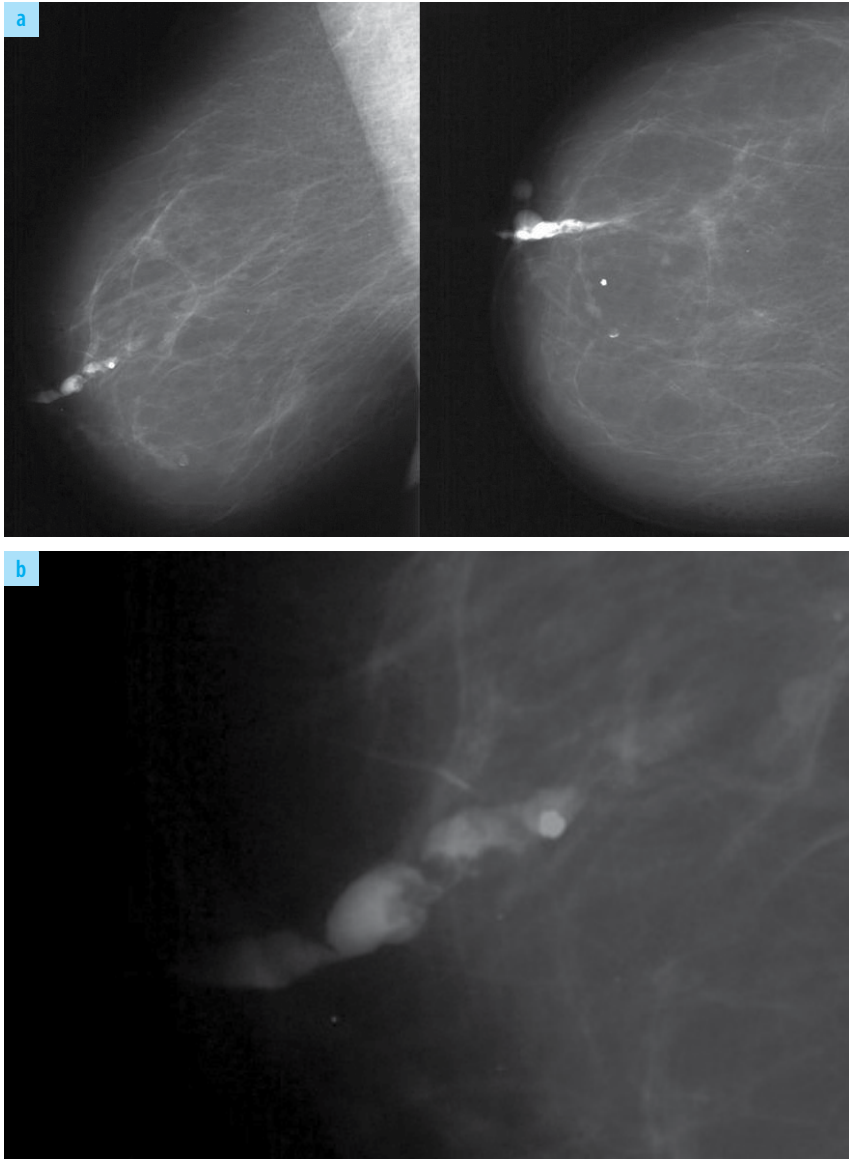
- *patologickou sekrecí* (zpravidla serózní či krvavou) – je indikována duktografie (případně s ultrasonografií). Duktografický nález nebývá specifický, DCIS se v duktografickém nálezu často projevuje dilatací mlékovodů a defekty v náplni, které jsou nerozlišitelné od jiných intraduktálních formací, např. papilomů (obr. 7.2a, b). I při sekreci se mohou objevovat jiné známky DCIS, jako jsou cárovité stíny retroareolárně či polymorfní kalcifikace
- *hmatnou rezistencí* (masou) *či abnormalitou na mamogramu* – bez kalcifikací se projevuje jen asi 5–10 % případů. DCIS je hmatný zřídka, někdy je hmatná doprovodná benigní změna (DCIS v hmatném fibroadenomou, u cysty apod.). Objem DCIS do hmatné velikosti zvětšují i reaktivní změny, zánětlivé a fibrotické. Masa léze může být malá, i dosahovat až velikosti několika cm. Ložiskové stíny mohou mít všechny rysy invazivního karcinomu, histologický nález DCIS bez invaze je pak překvapením (obr. 7.3a, b) – podle našich zkušeností se v těchto případech jedná častěji o DCIS se středním či vysokým gradem. DCIS může být diagnostikován také na základě asymetrické denzity s deformací (narušením) architektiky bez kalcifikací či bez ložiskového stínu
- *kalcifikacemi* (v 80–90 % případů). Kalcifikace jsou tedy nejčastějším projevem DCIS v mamografickém obraze. Obvykle jde o:
  - *dystrofické kalcifikace uvnitř ductů v nekrotických částech procesu* (nejčastěji u „komedonového“ typu)
  - *kalcifikace sekretu v intercelulárních prostorech* (často u kribriformní/mikropapilární struktury)
  - *kalcifikace v benigním procesu doprovázejícím DCIS* (kalcifikace ve fibroadenomou apod.)

Je známo, že kalcifikacemi se projevuje častěji DCIS s vyšším gradem a s nekrotizací, kde jsou kalcifikace z hlediska diferenciální diagnostiky charakterističtější a objevují se v podstatné části léze.

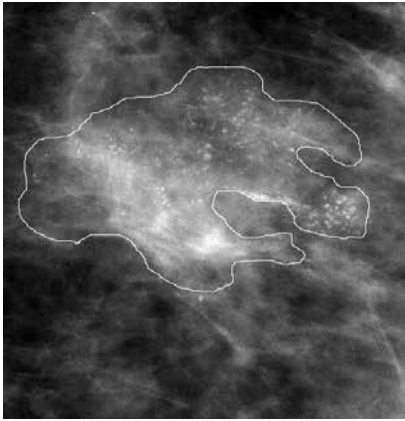
Kalcifikace mohou být stabilní i dlouhé období a neodrážejí vždy růst procesu. Zařazování těchto případů do kategorie BIRADS 3 a tudíž kontroly za 6 měsíců nemusí vypovídat nic o podstatě procesu ani o případné transformaci DCIS v invazivní karcinom, hlavně u low-grade DCIS. Doporučujeme tedy ve většině případů rozhodnout o dalším postupu již při prvním nálezu mikrokalcifikací (samozřejmě po provedení i doplňujících snímků, zejména se zvětšením).

Při hodnocení mikrokalcifikací si všímáme tvaru shluku (distribuce), počtu kalcifikací, tvaru jednotlivých kalcifikací a jejich případné polymorfie.

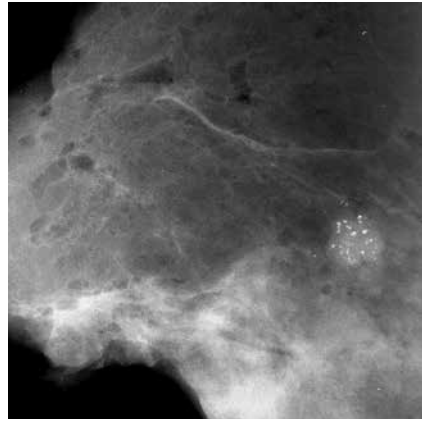




**Obr. 7.2** Pacientka (42 let) s hemoragickou sekrecí z pravého prsu; a) duktogramy pravého prsu v mediolaterální (ML) a kranioaudální (CC) projekci. Vícečetné okrajové nepravidelné defekty v náplni hlavního vývodu, amputace kontrastní náplně vývodu ve vzdálenosti 3,5 cm od ústí vývodu, b) zvětšený duktogram v ML projekci – nástěnné defekty kontrastní náplně. Biopsie: ložiska low-grade DCIS (mikropapilární subtyp)



**Obr. 7.4** Mamografický snímek se zvětšením: typické polymorfní kalcifikace, nepravidelný tvar shluku. Biopsie: DCIS G3 převážně charakteru komedokarcinomu



**Obr. 7.5** Peroperační mamografie resekátu. V podstatě okrouhlý tvar shluku, několik mikrokalcifikací je mimo shluk s duktální distribucí, typická polymorfie kalcifikací. Biopsie: DCIS G2, kribriformní struktura s centrální nekrózou

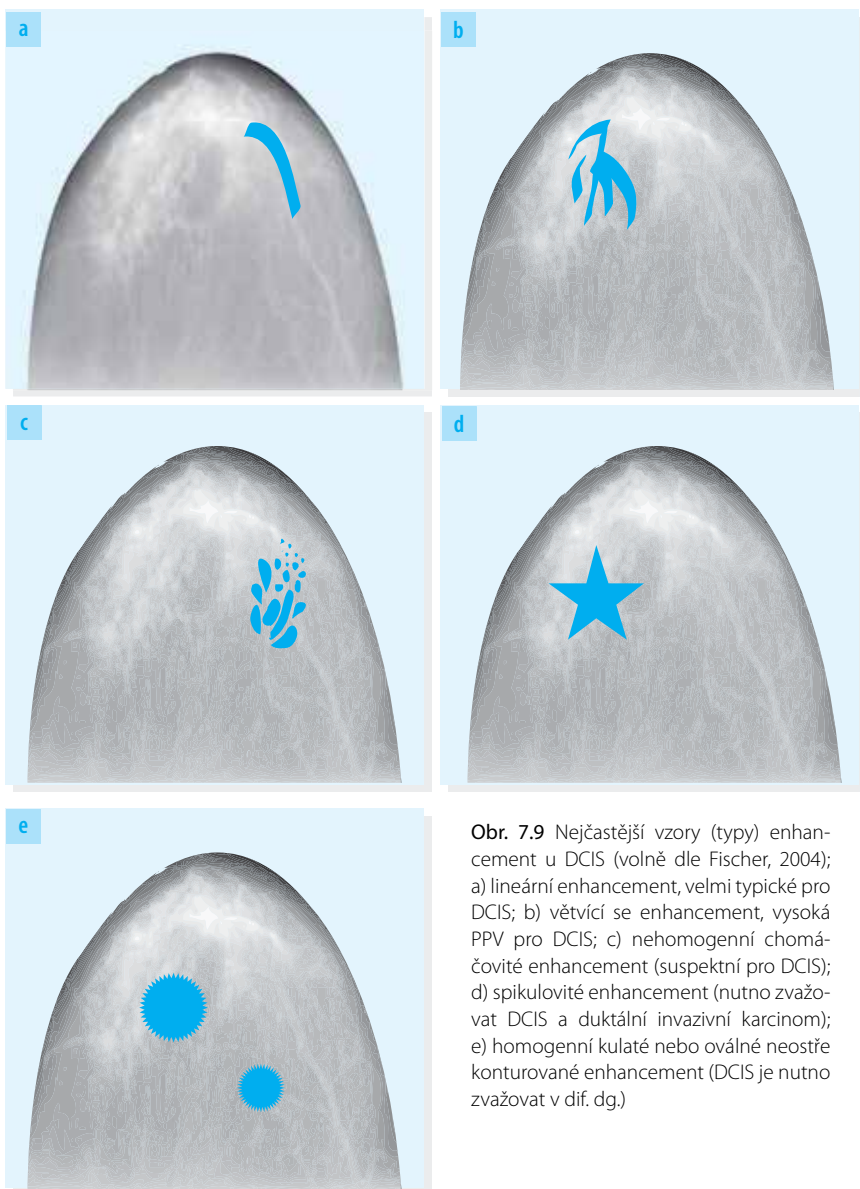
Jak již bylo řečeno, DCIS může růst, aniž by kalcifikace přibývaly. V delším intervalu (nad 3 roky) však nezměněný obraz svědčí proti DCIS. Naproti tomu při zvyšujícím se počtu kalcifikací od minulé kontroly a současně při dalších známkách možného DCIS (např. duktální distribuci) se podezření zvyšuje. Počet kalcifikací se může i snižovat, především při změně neinvazivního karcinomu v invazivní.

#### *Morfologie kalcifikací*

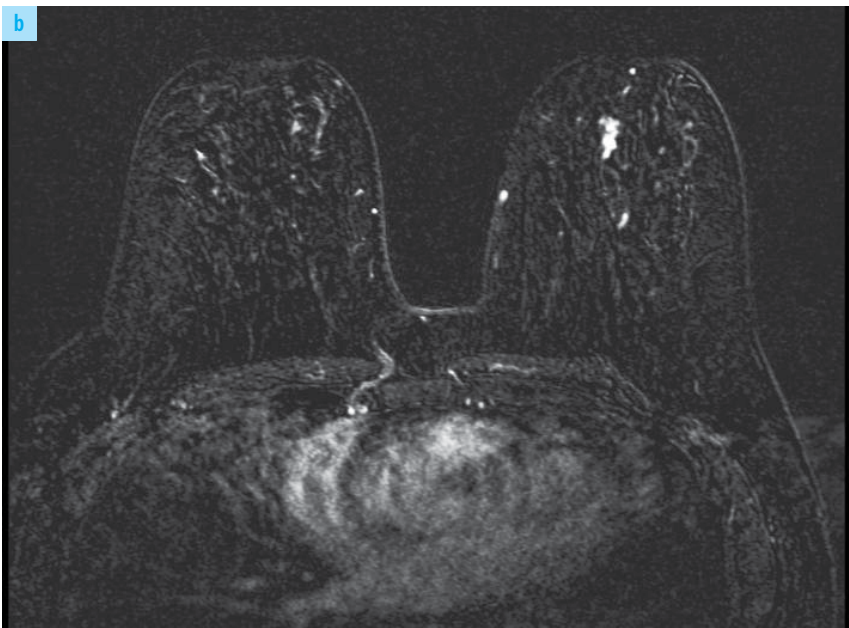
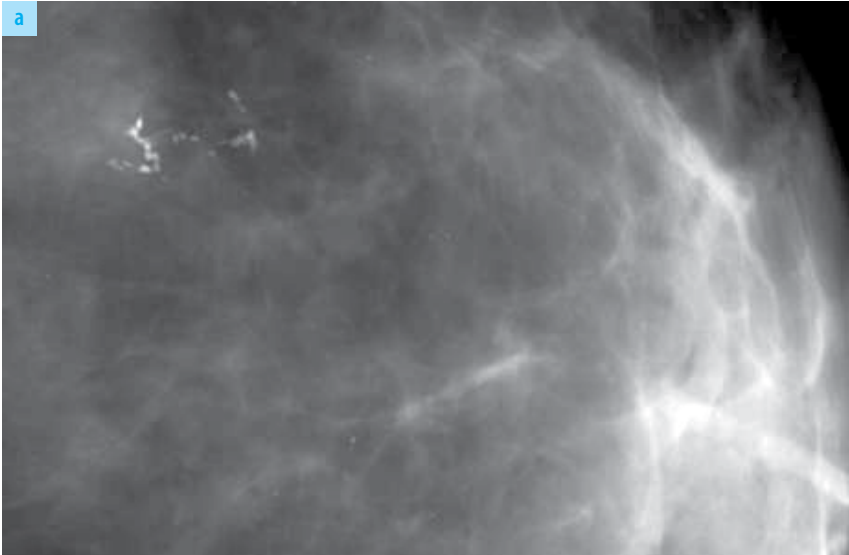
Posuzuje se lépe při prohlížení lupou a na snímcích se zvětšením. Typicky jsou kalcifikace polymorfní a schematicky se dělí se na základní typy – *granulární* (angl. *granular*, *tečkovité*) a *odlitkové* (angl. *casting*, *rod-like*, *tyčinkovité*). Do zvláštní skupiny je možné vyčlenit kalcifikace *smíšené* (*přechodný typ*).

*Granulární* jsou častěji projevem benigního onemocnění či low-grade DCIS, není to však pravidlem. Obraz připomíná zrnka soli, kalcifikace jsou sice tečkovité, ale různé velikosti a tvaru, některé velmi jemné se jakoby ztrácejí, jejich denzita je rozdílná.

*Odlitkové* vyplňují segmenty mlékovodů, typicky se některé z nich větví (důležitý diferenciálně diagnostický znak!), mají různou denzitu i délku. Kontura jednotlivých kalcifikací může být někde neostrá a nerovná, popisují se uvnitř kalcifikací i pukliny. S progresí kalcifikovaných nekros se nepravidelné kalcifikace mohou „slévat“ do větších formací, kontura se pak vyhlazuje a homogenita zvyšuje. To může přinášet diferenciální diagnostické obtíže. Odlitkový typ bývá ve více než 90 % případů u malignit, z nichž většina patří mezi procesy agresivní



**Obr. 7.9** Nejčastější vzory (typy) enhancement u DCIS (volně dle Fischer, 2004); a) lineární enhancement, velmi typické pro DCIS; b) větvičkové enhancement, vysoká PPV pro DCIS; c) nehomogenní chomáčovitý enhancement (suspektní pro DCIS); d) spikulovitý enhancement (nutno zvažovat DCIS a ductální invazivní karcinom); e) homogenní kulaté nebo oválné neostře konturované enhancement (DCIS je nutno zvažovat v dif. dg.)



Obr. 7.10 a) Mamografie se zvětšením – shluklé mikrokalciﬁkace v levém prsu; b) MRM 1. postkontrastní sekvence – chomáčovitý zřetelný enhancement v místě mikrokalciﬁkací v levém prsu

### 9.5.4 Mastektomie

Ablace prsu v různém rozsahu (jednoduchá, subkutánní, s disekcí axily aj.) představuje radikální řešení nádorového onemocnění.

Jde o poměrně objemný materiál, proto aby mohl být náležitě a efektivně vyšetřen, je nutné dodržet následující doporučení:

- Označit amputát, nejlépe stehem v axilárním pólu. Bez označení až na výjimky nelze materiál orientovat, což může vést k nepřesnému patologickému hodnocení s vážnými důsledky pro pacienta.
- Ihned materiál vložit do přiměřeně prostorné transportní nádoby a fixovat v dostatečném (lépe nadbytečném) množství neutrálního 10% formolu.
- Průvodka musí obsahovat kromě již výše zmíněných údajů zejména lokalizaci a velikost ložiska a údaje o předchozích zákrocích (parciální resekce, vakuová exstirpace léze, aktino- a chemoterapie).

Zpracování amputátu a počet hodnocených bloků jsou závislé na klinické diagnóze. Amputát se prokrajuje v 0,5 až 1 cm lamelách a vždy se vyšetřuje makroskopicky patrné ložisko či místo předchozího zákroku, suspektní místa v každém kvadrantu, bradavka a axilární výběžek s ohledem na možnou přítomnost lymfatických uzlin.

*Úskalí* při hodnocení amputátu prsu představuje zejména autolýza vlivem nedostatečné či pozdní fixace. Epitelie se v důsledku autolýzy odlupují do lumen duktů a jejich cytologické detaily se stírají, a není proto prakticky možné odlišit normální duktus od karcinomu in situ. Nalezení reziduálních nádorových struktur v resorptivně reparativních změnách po předchozí resekci, či nádorových buněk regredovaných vlivem terapie je v tomto případě zcela nemožné.

### 9.5.5 Peroperační vyšetření

Peroperační vyšetření, tj. vyšetření nativního nefixovaného vzorku ve zmrazených řezech, není metodou vhodnou k diagnostice in situ karcinomu. Tato metoda má význam v případech, kdy k diagnóze není možné použít neinvazivních zobrazovacích postupů. V patologii mammy ji lze v současné době považovat spíše za nouzové řešení. Některá pracoviště však s úspěchem používají zmrazené řezy nebo otiskovou cytologii k peroperačnímu vyšetření sentinelové lymfatické uzliny – viz dále.

### 9.5.6 Vyšetření axilárních lymfatických uzlin

Tento odstavec zařazujeme pro úplnost výčtu vyšetření, i když problematiky karcinomu in situ se dotýká pouze okrajově. U DCIS je podle současných doporučení (ASCO 2007) indikováno vyšetření sentinelové lymfatické uzliny v případě palpovatelné léze větší než 5 cm, high-grade a u mladých pacientek. Dále

## 9.9.2 Bazální a luminální karcinomy

Další změny v pohledu na onemocnění prsu přinesla molekulárně genetická vyšetření exprese genových profilů pomocí cDNA microarray a komparativní genomové hybridizace, která identifikovala *subtypy invazivních karcinomů*, jež korelují s určitým imunofenotypem nádorových buněk a prognózou.

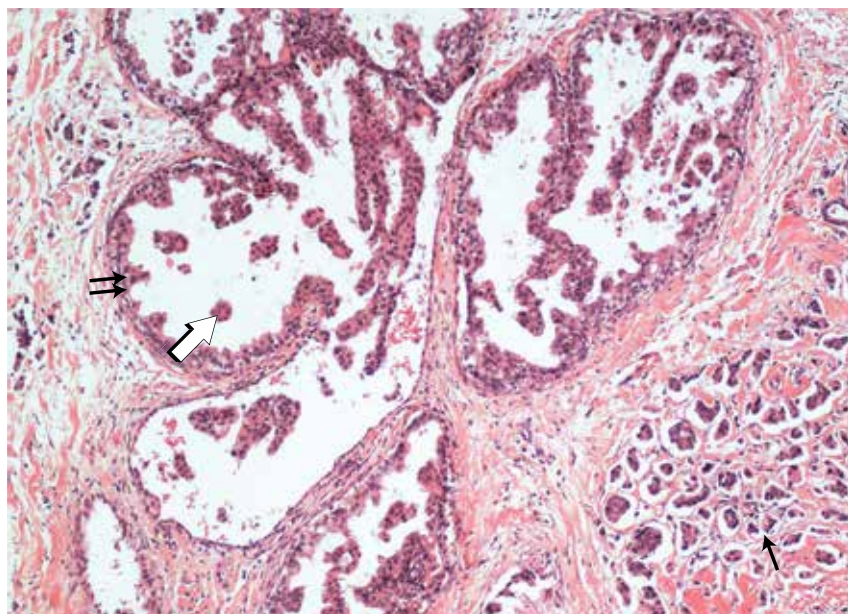
Imunotypizace je založena na současném průkazu hormonálních receptorů, HER2, tzv. luminálních cytokeratinů (CK8 a 18) a vysokomolekulárních cytokeratinů CK5, 14, 17 a dalších markerů, které jsou charakteristické pro bazální resp. myoepiteliální buňky, jako vimentinu, P-kadherinu a dalších. Původně tři základní subtypy se použitím dalších markerů v různých studiích rozdělily na další podskupiny, z nichž v literatuře nejčastěji uváděné jsou:

- *normal breast-like* karcinomy
- *luminální typ A* – ER<sup>+</sup>, HER2<sup>-</sup>
- *luminální typ B* – ER<sup>+</sup>, HER2<sup>+</sup> (dále se dělí na 3 podskupiny):
  - *s HER2 overexpresí* – ER<sup>-</sup>
  - *bazoluminální typ* – ER<sup>-</sup>, PR<sup>-</sup>, HER2<sup>+</sup>, CK5/6 fokálně pozitivní, CK17<sup>-</sup>
  - *basal-like typ* – ER<sup>-</sup>, PR<sup>-</sup>, HER2<sup>-</sup> (tzv. triple negativ), markery bazálních/myoepiteliálních buněk CK5/6<sup>+</sup>, CK14 a CK17<sup>+</sup>, p63<sup>+</sup>, často s koexpresí EGFR a c-kit (CD117)

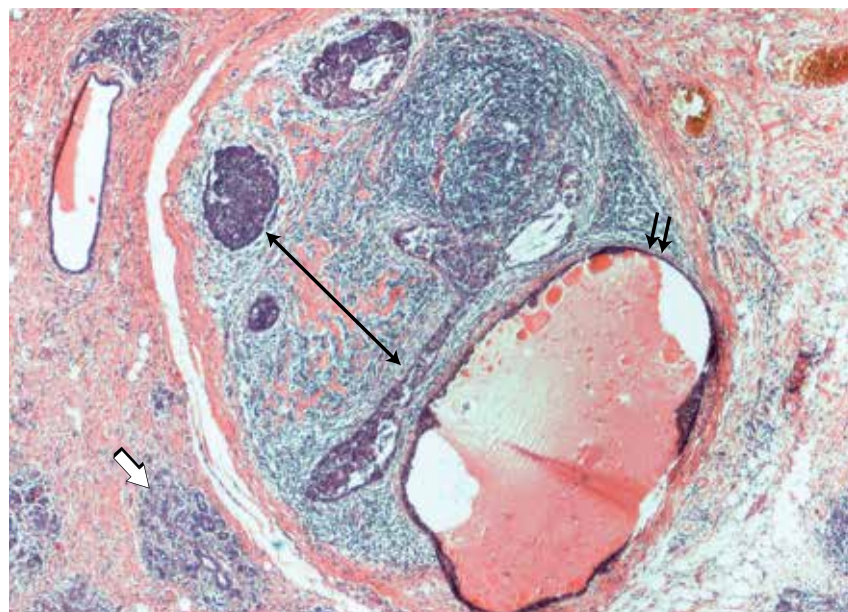
Skupina basal-like typ karcinomů na sebe obrací největší pozornost faktem, že zahrnuje většinu high-grade invazivních duktálních a metaplastických karcinomů, má nejvyšší proliferační aktivitu, špatnou prognózu a je často spojena s mutací v genu BRCA1. Histologicky jde o high-grade karcinom se solidním růstem, nekrózami a často lymfocytární infiltrací stromatu (zahrnuje medulární i atypické medulární karcinomy). Vykazuje agresivní typ růstu s častým metastazováním do mozku a plic, bez postižení axilárních lymfatických uzlin. Hledisko prognózy je často diskutované a dosud není zcela jasné, zda se prognóza významně liší od skupiny high-grade karcinomů, jejichž výběr je založen pouze na gradingu.

Stejně diskutabilní je označení triple negativ, které se musí vždy dát do souvislosti s dalšími parametry charakteristickými pro bazální/myoepiteliální buňky. „Triple negativ“ totiž mohou být i nádory ze skupiny normal breast-like karcinomy.

Současné studie prokazují existenci in situ duktálního karcinomu basal-like fenotypu jako přímého prekurzoru basal-like invazivního karcinomu. Prevalence obou typů však spolu vzájemně nekorelují, což vede k dosud nezodpovězeným otázkám o rychlosti nádorové progresi, či zda během progresi může dojít ke konverzi hormonálního statutu. Na odpověď čeká i otázka, jakou roli tedy hrají v karcinogenezi UDH a ADH, když většina je ER<sup>+</sup>.



Obr. 9.5 DCIS grade 2 mikropapilární, vpravo dole invazivní mikropapilární karcinom, ↑ – invaze, ↑↑ – duktus s mikropapilárním in situ karcinomem, prázdňá šipka – mikropapila na řezu; barvení a zvětšení: HE 100x



Obr. 9.6 DCIS grade 3 solidní, v centru duktus s neostrou konturou, vlevo špatně ohraničený čep, ↔ – susp. invaze, kterou nelze jednoznačně posoudit z HE řezů, ↑↑ – duktus s DCIS, prázdňá šipka – lobulus mléčné žlázy; barvení a zvětšení: HE 40x

---

# 10 ONKOLOGICKÁ LÉČBA DUKTÁLNÍHO KARCINOMU IN SITU

Petra Tesařová, Jan Novotný

## 10.1 MÍSTO CARCINOMA IN SITU VE STAGINGU KARCINOMU PRSU

Problém stagingu nádorů prsu, ať invazivních či neinvazivních, se objevil v souvislosti s indikací adekvátního chirurgického výkonu ve čtyřicátých letech minulého století. Tehdy se postupně postulovaly podmínky, které umožňují bezpečný a smysluplný chirurgický výkon u pacientek s úvodními stadii nádorů prsu, a naopak oddělují pokročilá stadia nemoci, která nejsou primárně indikovaná k operaci. V druhé fázi spolu s rozvojem adjuvantní léčby začal staging sloužit k odhalení těch pacientek, které by mohly mít prospěch z adjuvantní terapie.

Staging je zakotven v TNM systému, který hodnotí velikost primárního tumoru (T), přítomnost palpací diagnostikovatelných axilárních uzlin (N) a přítomnost vzdálených metastáz (M) – viz tabulku 10.1.

TNM systém umožňuje kategorizaci karcinomu prsu do 5 stadií dle UICC (International Union Against Cancer), od lokalizovaného karcinomu prsu po metastatický nádor.

- Stadium 0: neinvazivní prsní karcinom – duktální i lobulární varianta, Pagetova nemoc, pokud není asociována s invazivním nádorem
- Stadium I: invazivní karcinom prsu pod 2 cm, bez postižení regionálních uzlin
- Stadium II: nádor mezi 2 a 5 cm, nebo postihující stejnostranné spádové uzliny
- Stadium III: nádor nad 5 cm nebo s postižením uzlin, které tvoří pakety nebo jsou fixované, nebo s invazí do kůže či hrudní stěny, inflamatorní karcinom
- Stadium IV: nádor s přítomností vzdálených metastáz



---

## 13 MEZIOBOROVÁ SPOLUPRÁCE V PÉČI O PACIENTKY S DCIS

Jan Daneš, Markéta Trnková, David Pavlišta,  
Jiří Gatěk, Jan Novotný

S postupným rozvojem onkologie i technických přístrojových možností narůstá i počet medicínských oborů, které se na diagnostice a léčbě nádorů prsu podílejí. Moderní doba přinesla mnoho nových diagnostických a terapeutických postupů a pokud mají být všechny spolehlivě využity, je nezbytné vytvořit multioborový tým. Tým musí být sestaven ze členů, kteří spolupracují, dobře se znají, důvěřují si a mají zájem vybrat společně nejlepší řešení. Nároky na funkční spolupráci se úměrně zvyšují s počtem spolupracujících pracovišť. Každý z členů týmu by měl být nejen odborníkem ve svém oboru, ale také znát hlavní zásady spolupracujících oborů, aby svému kolegovi rozuměl. Péče o pacientky s karcinomem prsu vyžaduje spolupráci zdravotníků z mnoha oborů. V poslední době k nim přibyly nejen stereotakticky navigovaná chirurgie a nukleární medicína, ale i psychologie.

Základem managementu karcinomu prsu je pravidelně se scházející tzv. mamární tým, který nejen plánuje diagnostiku a léčbu nádorů, ale také zpětně analyzuje výsledky a na základě této analýzy zlepšuje diagnosticko-terapeuticko-komunikační proces. V následující kapitole se k problémům spolupráce vyjadřují spoluautoři této monografie z pohledu své profese. Významným pomocníkem k pochopení managementu a zlepšení komunikace mezi jednotlivými obory se nejvíce osvědčila přítomnost zdravotníků při jednotlivých diagnosticko-terapeutických procedurách prováděných jinými obory. Pro chirurga je přínos, když vidí, jak probíhá stereotaktické zaměření ložiska, jak probíhá zpracování resekované části na patologii, onkolog přítomný u operace zjistí limity chirurgického výkonu apod. Dobrá týmová práce vzniká na základě dlouhodobé spolupráce zcela filozoficky odlišných medicínských oborů, při které je nutné respektovat jejich specifika.

### ■ Radiolog

Podle zkušeností, které jsem získal mimo jiné i při kontrolách screeningových center v České republice, jsou pro práci mamárního týmu důležité tyto zásady:

- *Vymezení kompetencí.* V týmu musí mít každý zdravotnický pracovník své jednoznačně vymezené místo. Radiolog by měl být zodpovědný za diagnos-

niku s využitím zobrazovacích metod včetně intervenčních výkonů, chirurg či operující gynekolog za operační léčbu, onkolog za nechirurgickou léčbu karcinomu apod. Hranice by se měly překračovat jen výjimečně na základě konsenzu, se souhlasem dotčené odbornosti. Soudržnost týmu může například zásadně narušit radiolog podrobně vysvětlující pacientce další postup při léčbě karcinomu, chirurg provádějící paralelně punkce prsu, ultrazvuková vyšetření či popisující mamografické snímky.

- *Intenzivní komunikace.* Zahrnuje formální interdisciplinární klinické, indikační a radiologicko-patologické semináře, ale i každodenní neformální diskuzi v zájmu konkrétního pacienta. V dobře fungujícím týmu se konzultují jakékoliv nejasnosti či problémy bez emocí a v přátelské atmosféře, možnost kdykoliv kontaktovat kolegu na mobilním telefonu (i v mimopracovní době) by měla být samozřejmostí.
- *Vzájemný respekt.* Každý člen týmu by si měl vážit svého kolegy, mít v něj důvěru a oceňovat jeho práci. Na soudržnost týmu velmi kladně působí, když se lékař jedné odbornosti i před pacientem o svém spolupracovníkovi vyjadřuje s úctou a chválí jeho erudici.
- *Vzájemná podpora v případě omylu.* Stejně tak jako v jiných oblastech medicíny jsou příznaky a chování chorob prsu mnohotvárné a žádná z metod není stoprocentně spolehlivá či účinná; omyly jsou tedy nedílnou součástí mamologie. Každý omyl je nutné chápat jako cenný zdroj poučení a ne jako příležitost ke zpochybnění schopností i znalostí kolegy.
- *Mimopracovní aktivity.* Různé mimopracovní aktivity, oslavy nebo rekreačně-relaxační akce utužují přátelské vztahy uvnitř týmu. Umožňují mimo jiné i neformální řešení dílčích konfliktů a problémů.

## ■ Patolog

Problémy, se kterými se setkáváme při vyšetřování vzorků tkáně prsu, jsou většinou technického rázu a dají se řešit lepší komunikací s ostatními členy diagnosticko-terapeutického týmu.

Aby patolog mohl zodpovědně a efektivně vyšetřit zasláný vzorek, musí mít dostatek informací, tzn. řádně vyplněnou průvodku. Nezbytnými údaji, které často chybí, jsou lokalizace a velikost afekce. Hledání nádoru o průměru 10 mm v amputátu prsu o rozměrech 250×200×150 mm, pokud nevíme kde hledat, má malou šanci na úspěch. Stejně tak pokud byl jehlovou biopsií odstraněn nádor prakticky celý, ale nebyla jeho velikost rentgenologem uvedena, čekají nás hodiny bezúspěšného hledání nádoru v následném resekatu. Stejný problém vyvstane, pokud není uvedeno, že pacientka podstoupila neoadjuvantní terapii. K tomu, aby se našla minimální rezidua tumoru, je opravdu nezbytné co nejpřesnější označení lokality již před zahájením léčby.

---

# REJSTŘÍK

## A

alveolární epitelová vrstva 20  
apoptóza 29  
– deregulace 33  
aspirace duktální tekutiny 78  
aspirační cytologie 113  
ataxia teleangiectasia 41  
atypická duktální hyperplazie 30

## B

bazální a luminální karcinomy 137  
bazální buňky 20  
Bcl-2 33  
biomarkery molekulární biologie 80  
biopsie 72  
– cílená otevřená 86  
– core cut 113  
– odběrové jehly 73  
– s vakuovou asistencí 72  
– vyšetření materiálu 79  
Bloodgood 17  
Bowenova dermatóza 129  
BRCA 34, 40

## C

c-erbB-2 31, 134  
centrální papilom 126  
Cooperovy vazy 20  
core cut biopsie 113  
cytologické vyšetření 113  
cytologie 79  
– aspirační 113

## D

diagnostika 47  
diverzita nádorových populací 34  
DNA methylace 28  
ductus lactiferus 20  
duktální adenom 126  
duktální buňky  
– atypické 80  
duktální echografie 62  
duktální hyperplazie  
– atypická 121  
– bez atypií 121  
duktální karcinom in situ (DCIS)  
13, 123  
– diagnostika 17, 47  
– doporučený postup při diagnostice  
a léčbě 152  
– enhancement 67  
– grading 124  
– histopatologie 106  
– historie 17  
– klinický význam 145  
– léčba 146  
– – chirurgická 146  
– – neoadjuvantní 151  
– – při invazivní komponentě 152  
– – při postižení sentinelové  
uzliny 152  
– – radiační 147  
– – systémová 150  
– léčebný postup 146  
– místo ve stagingu karcinomu  
prsu 144

- molekulární biologie 30, 34
- molekulární genetika 28
- MR mamografie 67
- onkologická léčba 144
- operační léčba 82
- prognostické faktory 146
- prognóza 111, 112
- rizikové faktory 22, 24
- rozsah 25
- v mamografickém obraze 56
- v ultrasonografickém obraze 64
- duktální lavage 79
- duktolobulární jednotka 13, 20, 36
- duktoskopie 79

## E

- E-kadherin 13, 33
- echografie, duktální 62
- ektoderm 20
- enhancement 67
- epidemiologie 22
- estrogenové receptory 30, 133
- estrogeny 30

## F

- Filadelfský mezinárodní konsenzus 124
- frozen section 101

## G

- grading 108

## H

- Halsted 17
- hematomy, pooperační 97
- HER2 134
- hereditární syndrom karcinomu prsu a ovaria 41
- HER2/neu 31
- histologická zpráva 119
- histony
  - acetylace 28
  - deacetylace 28

- histopatologie 106
  - definice 107
  - grading 108
  - kódy 107
  - obraz duktálních lézí 120
  - odběry 113
  - staging 109
  - terminologie 110
  - zpracování vzorků 113
- hormonální receptory 133
- Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 – HER2 134
- hyperplastický dilatovaný lobulus 21

## Ch

- chemoprevence 154
  - inhibitory aromatáz 158
  - nesteroidními antirevmatiky 159
  - retinoidy a beta-karotenem 158
  - selektivními modulátory estrogenních receptorů 154
  - statiny 160
  - vedlejší efekty 157

## I

- imunohistochemické vyšetření 130
- intraduktální proliferativní léze 107
- intraduktální přístupy v mamární diagnostice 78
- invazivní karcinom prsu
  - molekulární biologie 34

## K

- kadheriny viz E-kadherin, P-kadherin
- kalcifikace 58
  - detekce 61
  - morfologie 59
- kalcium
  - oxalátové krystaly 127
  - ve formě hydroxyapatitu 127
- kancerizace lobulů 13
- karcinogeneze 169

- biomarkery 80
- estrogenní receptory 133
- histologický model 30
- inaktivace genu pro E-kadherin 33
- modely 37
- základní principy 28
- karcinom prsu
  - duktální 13
  - identifikace žen se zvýšeným rizikem 40
  - lobulární 14
  - mikroinvazivní 26, 128
  - preinvazivní 13, 18
- karcinomy in situ
  - definice 13
  - duktální 13
  - lobulární 13
- Ki-67 32
- klasifikace
  - histomorfologické 13
  - klinická 109
  - nemocí, mezinárodní (MKN) 107
  - patologická 109
  - Rodmanova 18
  - SNOMED 109
  - Van Nuys 13
  - WHO 107, 109, 124, 128
- kmenové buňky, tkáňově specifické 29
- kódy 107
  - morfologické 107
- komplikace chirurgické léčby 97

**L**

- lobulární intraepiteliální neoplazie 15, 130
- lobulární karcinom 14
  - management 15
- luminální vrstva 20
- lymfedém 97

**M**

- magnetická rezonance 65
- makrometastázy 101
- mamografie 48
  - analogová (filmová) 49
  - digitální 49
  - hodnocení snímků 54
  - kalcifikace 58
  - MR viz MR mamografie
  - sledování po konzervativní léčbě 61
  - technické předpoklady 48
  - vyšetřovací postupy 48
- mamotomie 72
  - diagnostická věrohodnost 75
  - diagnostický přínos 73
  - indikace k provedení 74
  - pod stereotaktickým zaměřením 75
  - vakuová 113
  - využití 74
  - za ultrazvukové kontroly 75
  - zavedení do běžné diagnostické praxe 75
- markery proliferační aktivity 135
- mastektomie 94, 117
- Mezinárodní klasifikace nemocí 107
- mezioborová spolupráce 164
- mikroinvaze 128
- mikroinvazivní karcinom 26, 128
- mikrokalcifikace 127
- mikrometastázy 101
- mikroprostředí nádoru 38
- mléčná žláza
  - anatomie 20
  - hierarchie a diferenciacie buněk 36
  - histologie 20
- molekulární biologie 30
  - význam pro management preinvazivních lézí 38
- molekulární genetika 28

- MR mamografie
  - technické předpoklady 65
  - vyšetřovací postupy 65
- myoepiteliální buňky 137
- myoepiteliální vrstva 20

## N

- neinvazivní karcinomy prsu
  - epidemiologie 22
  - incidence 23

## O

- onemocnění lobulární jednotky 136
- onkologická léčba 144
- onkoplastické operace 86
- operace
  - onkoplastické 86
  - pooperační péče 96
  - pro DCIS 82
  - rekonstrukční 96
  - špatný kosmetický výsledek 97
  - zachovávající prs 84, 116
- otisková cytologie 119
- oxalátové krystaly kalcia 127

## P

- P-kadherin 137
- Pagetova nemoc 25, 128
- papilární intraduktální léze 125
- papilokarcinom
  - intracystický 127
  - intraduktální 126
- papilom
  - atypický 126
  - centrální 126
  - periferní 126
  - sklerozující 126
- pektorální fascie 20
- peroperační vyšetření 117

- lymfatických uzlin 119
- plochá epiteliální atypie 122
- pohovor před operací 162
- pooperační hematomy 97
- pooperační péče 96
- postižení axilárních lymfatických uzlin 26
- progenitorové buňky 29
- progesteronový receptor 31
- prognostické a prediktivní markery 133
- prognóza 111
- protilátky využívané k diagnostice 131
- protoonkogeny 28
- p53 32

## R

- radiální sklerozující léze 129
- raloxifen 156
- receptory
  - estrogenové 30
  - progesteronové 31
- reexcese 94
- rekonstrukční operace prsu 96
- riziko 40
  - hereditární 40
  - pro vznik karcinomu 111
- Rodman 18

## S

- sentinelová uzlina 11, 26, 95, 99
  - falešně negativní 101
  - historie 99
  - identifikace 99
  - indikace k provedení biopsie 103
  - peroperační vyšetření 101
  - plánování biopsie 83
  - provedení biopsie 86
  - průnik do sekundárních uzlin 100

seromy 97  
Silverstein 94, 112  
sinus lactiferus 20  
sklerozující papilom 126  
smíšený (mixed) tumor 126  
somatické změny 28  
ST mamotomie 75  
staging 109  
stupeň diferenciacie 108  
submamární rýha 20  
submikrometastázy 101  
syndrom  
– Cowdenův 41  
– hereditárního karcinomu prsu 34  
– hereditárního karcinomu prsu  
a vaječníků 34  
– Li-Fraumeni 41, 135  
– Peutzův-Jeghersův 41

## T

tailoring (plánování léčby) 72  
tamoxifen 61  
trastuzumab 31  
tumorsupresory 28

## U

ultrasonografie 62  
– technické předpoklady 62  
– vyšetřovací postupy 62

## V

vakuová asistence 73  
Van Nuys prognostický index 94, 112  
vascular endothelial growth factor 33  
vimentin 137  
vyšetření axilárních lymfatických  
uzlin 117  
vznik a typizace karcinomů prsu 136

## Z

zobrazovací metody 47