

Současný pohled na chirurgickou léčbu DCIS

Jiří Gatěk

Chirurgické oddělení nemocnice Atlas, Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Výsledkem screeningového vyšetření prsu je neustále se zvyšující podíl duktálního karcinomu in situ (DCIS) v sestavě nově zjištěných karcinomů prsu. Jedná se o heterogenní skupinu nádorů. DCIS bez mikroinvaze neproniká přes bazální membránu a nemetastazuje. Přestože v zemích s vyspělým screeningem tvoří až 20 % nádorů prsu, existuje řada kontroverzí v jeho klasifikaci a léčení. Konzervativní výkony na prsu, které jsou alternativou mastektomie u časného karcinomu prsu, byly zařazeny i do léčby DCIS. Přetrvávají rozpory v rozsahu resekcčního lemu. Biopsie sentinelové uzliny (SLNB) je indikována u mastektomie. Kontroverzní je indikace SLNB u konzervativních výkonů. SLNB je prováděna v případech, kdy existuje riziko výskytu ložisek DCIS s mikroinvazí, eventuálně riziko invazivního karcinomu.

Klíčová slova: DCIS, karcinom prsu, chirurgická terapie DCIS.

Current perspective on surgical treatment of DCIS

Breast screening results in an ever-increasing proportion of ductal carcinoma in situ (DCIS) in the spectrum of newly detected breast cancers. It is a heterogeneous group of tumours. DCIS without microinvasion does not extend beyond the basal membrane and metastasize. Although it accounts for up to 20% of breast cancers in countries with advanced screening programmes, there is a lot of controversy over its classification and treatment. Breast conservative procedures that are an alternative to mastectomy in early breast cancer have been included in the treatment of DCIS as well. There is still no consensus on the width of the resection margin. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) is indicated in mastectomy. The indication of SLNB in conservative procedures is controversial. SLNB is performed in cases when there is a risk of DCIS with foci of microinvasion and/or a risk of invasive carcinoma.

Key words: DCIS, breast cancer, surgical treatment of DCIS.

Úvod

Výsledkem mamárního screeningového programu je detekce časných stadií karcinomu prsu a stále se zvyšující podíl duktálního karcinomu in situ (DCIS). Před zavedením screeningu byl DCIS zastoupen asi v 5 % nově zjištěných nádorů prsu. V současné době se pohybuje jeho počet u nás přes 10 % ročně diagnostikovaných nádorů a v zemích s rozvinutým screeningem dosahuje až 20 % (1, 2). DCIS tvoří až 30 % nově mammograficky diagnostikovaných karcinomů prsu (3) (obrázky 1, 2).

Klasifikace DCIS

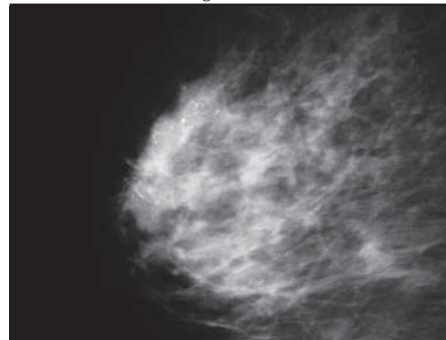
DCIS je charakterizován tím, že neproniká přes bazální membránu, a proto nemetastazuje. Při podrobném vyšetření však můžeme nalézt omezená místa, kde přes bazální membránu proniká – tzv. mikroinvaze. Tento typ je nazýván DCIS s mikroinvazí. V TNM klasifikaci je označen T1mic (4, 5, 6). Ložiska mikroinvaze však nesmí překročit 1 mm.

DCIS je heterogenní skupina nádorů, různého biologického chování, což ztěžuje vytvoření jednotného terapeutického schématu. Přetrvává množství nejistot a kontroverzí (7). Kontroverze se projevují již při jeho dělení a existuje také více klasifikací DCIS. Jednotlivé klasifikace se liší vlastní patologicko-anatomickou charakteristikou a snahou vyjádřit biologické chování nádoru s ohledem na budoucí způsob léčby. Klasické

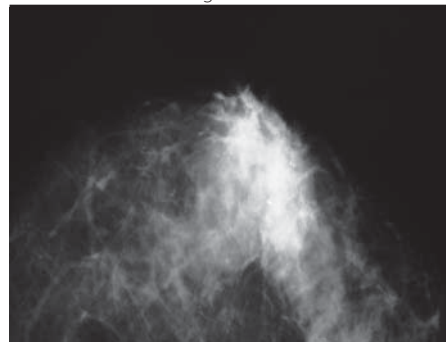
patologicko-anatomické dělení DCIS rozlišuje komedo, kribriformní, mikropapilární, papilární a solidní typy DCIS. Nejčastěji je však používána klasifikace Hollandova, která dělí DCIS na málo, středně a dobře diferencovaný DCIS. Z charakteristiky již vyplývá předpokládané chování nádoru. V roce 1995 Silverstein v Lancetu publikoval nové dělení DCIS na high-grade a non-high grade tumory. Non-high grade tumory ještě rozděluje na nádory s nekrózou a bez nekrózy. Pro jednotlivé skupiny se snaží doporučit i terapii (8). V r. 1996 Silverstein publikuje index tzv. Van Nuys prognostický index, čímž chce ještě podrobněji charakterizovat DCIS nádory se vztahem k jejich biologické aktivitě, předpokládanému dalšímu vývoji a stanovit vhodnou terapii. Index je tvořen původní patologicko-anatomickou charakteristikou, vzdáleností nádoru od resekcčního okraje a velikostí tumoru. Každá část indexu je hodnocena od 1 do 3 bodů a dle výsledného skóre opět doporučuje další terapii (9). V roce 2003 uveřejňuje modifikovaný Van Nuys prognostický index, kde uvedené charakteristiky jsou doplněny o věk. Skóre se u modifikovaného indexu nyní pohybuje v rozmezí od 4 do 12 bodů. Nález od 4 do 6 bodů jsou vhodné k pouze chirurgické terapii bez adjuvance, v kategorii od 7 do 9 bodů je obvykle konzervativní výkon doplněn radiací a tumory se skóre od 10 bodů výše jsou určeny spíše k mastektomii (7). Index je orientační a jistě je platný v krajních postaveních.

Onkologie 2010; 4(6): 353–356

Obrázek 1. Mammografie – DCIS



Obrázek 2. Mammografie – DCIS



Chirurgická terapie – prs

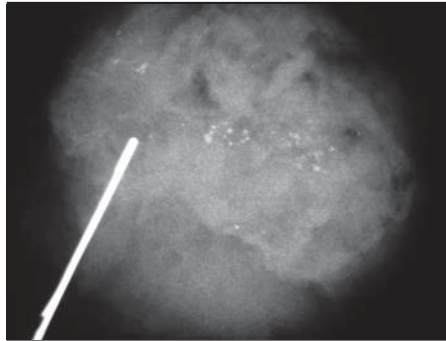
Dříve rutinně prováděná mastektomie vyléčila spolehlivě 99 % pacientů, avšak pro mnohé pacientky je tento výkon zbytečně radikální a mutilující (7). Prszáchovné výkony, které nahradily mastektomii v chirurgické léčbě časného invazivního karcinomu, byly zařazeny i do terapie DCIS.

Po konzervativních výkonech se však vyskytoval vysoký počet lokálních recidiv, které dosahovaly až 20 %. Bohužel prakticky v 50 % se již nejedná o DCIS, ale o invazivní karcinom se všemi negativními prognostickými důsledky (3, 7, 10, 11, 12, 13). Počet lokálních recidiv po konzervativním chirurgickém výkonu se snížil na polovinu po následné radiační terapii. Dokladem radikálního snížení četnosti lokálních recidiv po radioterapii jsou studie B-17 a EORTC. Studie B-17 registrovala 10 % lokálních recidiv ve skupině s radioterapií a 21 % v kontrolní skupině. Studie EORTC prezentovala 9 % lokálních recidiv s radioterapií a 16 % bez radioterapie. Význam sledování resekčních okrajů v prevenci lokálních recidiv zdůrazňuje společná anglická, australská a novozélandská studie. Z uvedených studií jako jediná lpěla na volných okrajích, což se projevilo nejmenším počtem lokálních recidiv: 4,8 % a 13,7 % bez radioterapie. Stejně jako předchozí studie potvrzuje pozitivní vliv radioterapie (11, 12, 13).

Volba konkrétního chirurgického výkonu je velmi odpovědná a mnohdy nesnadné rozhodnutí. Konzervativní chirurgický výkon je technicky náročný a je výzvou pro chirurga, protože většina nálezu je nehmátných. Mastektomie může být nepřiměřeně radikální, avšak konzervativní výkon musí zajistit volné okraje a současně dobrý výsledný kosmetický efekt. Pokud není dosaženo volných okrajů při primárním výkonu, následuje reexcise a při nemožnosti dosažení volných okrajů mastektomie (14) (obrázky 3–8).

Sestavy s dlouhodobými výsledky léčení lokálních recidiv po prszáchovných výkonech u DCIS jsou publikovány jen velmi omezeně. Solin prezentoval osmileté přežití u 92 % pacientek po terapii lokální recidivy. V souboru byla potvrzena lokální recidiva u 42 ze 442 pacientek. U 22 pacientek se jednalo o invazivní formu recidivy. Silverstein uvádí dvanáctileté přežití u 90 % pacientek (15). Na základě dlouhodobých výsledků bylo na Consensus konferenci o DCIS v roce 1999 konstatováno, že většina žen s DCIS jsou kandidátky konzervativního výkonu (7, 16, 17). Lokální excize s radiací u pacientek s negativními resekčními okraji zajišťuje excelentní lokální kontrolu onemocnění. Na konferenci však nedošlo ke shodě v kontroverzní oblasti, a to v rozsahu vzdálenosti resekční linie od tumoru. Účastníci panelu se také neshodli na charakteristice skupiny pacientek léčené bez následné radioterapie. Pro chirurgický konzervativní postup bez radioterapie byla stanovena pouze obecná doporučení, že tumor by neměl přesahovat 2–3 cm, volný okraj by měl být minimálně 10 mm a mělo by se jednat o velmi dobře nebo středně diferen-

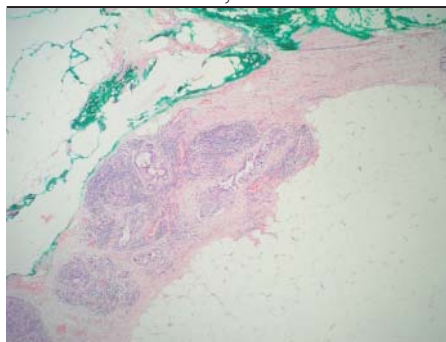
Obrázek 3. Resekát DCIS s mikrokalcifikacemi



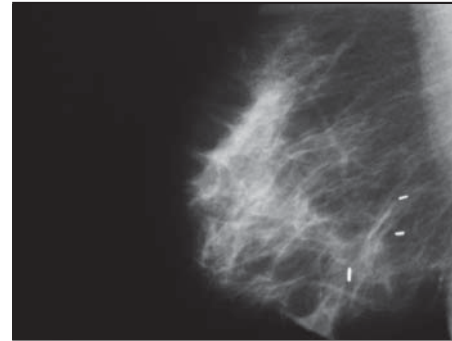
Obrázek 5. Volný resekční okraj



Obrázek 7. DCIS v okraji



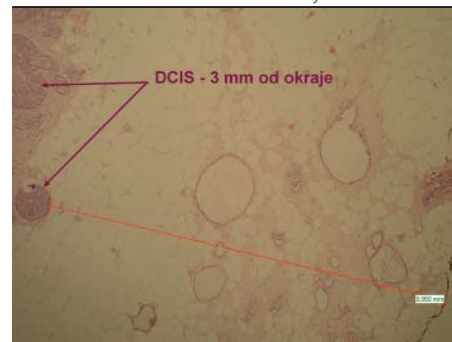
Obrázek 4. Pooperační klipy



Obrázek 6. DCIS a resekční okraj



Obrázek 8. DCIS a resekční okraj



covaný typ. Na konferenci byl zdůrazněn klíčový význam volných okrajů. Vzdálenost volného resekčního okraje u konzervativních výkonů nebyla přesně stanovena, ale většina považovala vzdálenost 10 mm jako vhodný kompromis mezi výsledným kosmetickým a terapeutickým hlediskem. U DCIS léčených bez radiace jako podmínku (17). Proceeding Consensus Conference on Breast Conservation v Miláně v roce 2005 zabývajících se konzervativními výkony nezaujala speciální stanovisko ke konzervativnímu léčení DCIS (18). Doporučení významných amerických a evropských expertů zabývajících se lokoregionální léčbou, prezentované 2010, zaujímá speciální stanovisko k chirurgickému léčení DCIS. Konstatoval, že přestože se významně liší výskyt lokálních recidiv po mastektomii a konzervativním výkonu u DCIS, mastektomie nezlepšuje přežívání pacientek. Ani na této konferenci však nedošlo ke konsenzu stran rozsahu resekčních

okrajů. Účastníci panelu respektují fakt, že níže i středně diferencované typy DCIS se mohou šířit nesouvisle a shodli se, že rozsah resekčního lemu by měl být širší. Poslední metaanalýza však neprokázala u DCIS léčeného radioterapií zlepšení u resekčního lemu více než 2 mm, a proto považují tuto vzdálenost za dostatečnou. Všechny podezřelé mikrokalcifikace by měly být chirurgicky odstraněny. Dříve diskutované doporučení, že při vzdálenosti resekčního lemu 10 mm je dostatečný pouhý chirurgický výkon a není třeba radioterapie, bylo pouze komentováno s tím, že závěry nebyly na jiných pracovištích studiem potvrzeny (19).

Chirurgická terapie – uzliny

Nedílnou součástí mastektomie v chirurgickém léčení DCIS byla i disekce axilárních uzlin. Opakovaně však byl prokázán pouze výjimečný výskyt metastáz v axilárních uzlinách. Počet

metastáz nepřesáhl 2 %, takže od rutinní axilární disekce u DCIS bylo upuštěno (1). Biopsie sentinelové uzliny však obnovila zájem o axilární uzliny ve spojení s DCIS, protože se jedná o metodu miniinvasivní, s minimálním počtem komplikací, která velmi přesně a citlivě diagnostikuje metastatické poškození axilárních uzlin (20, 21, 22) (obrázek 9). Velmi podrobné vyšetření sentinelové uzliny prokázalo vyšší výskyt metastáz v axilárních uzlinách, než klasické vyšetření. Zvláště imunohistochemické vyšetření zvýšilo počet detekovaných makro-, mikro- a submikrometastáz. Výsledky vyšetření, spolu s jednoduchostí a šetrností metody, vedly mnohé autory k jejímu rutinnímu použití (1). Zavedení jednotného schématu, kdy provádět biopsii sentinelové uzliny, je komplikováno až 10% výskytem DCIS s mikroinvasí, který je ovšem provázen vyšším počtem metastáz do uzlin. Riveradeneira prezentoval 10%, Giuliano 14%, Memorial Sloan Kettering Cancer Center 10% pozitivních axilárních uzlin u DCIS s mikroinvasí (23, 24, 25). V léčebném plánu je nutno také pamatovat na změnu v hodnocení nálezu po definitivním vyšetření resekovaného preparátu. Konečná diagnóza se mnohdy změní z DCIS na DCIS s mikroinvasí a event. na invazivní duktální karcinom. Rutinní provádění SLNB z obou výše uvedených důvodů doporučoval Cox, který prezentoval 13% výskyt metastáz v sentinelové uzlině (1). Více autorů však doporučuje provádět SLNB výběrově. McMasters doporučil provádět biopsii sentinelové uzliny u tumorů větších než 2,5 cm, nálezů mamograficky a sonograficky patrných a palpačně hmatných nálezů (26). Meijnen prokázal vysokou pravděpodobnost korekce diagnózy z DCIS na DCIS s mikroinvasí a na invazivní karcinom po core cut biopsii u hmatných nálezů, ložiska prezentujícího se na mammografii a u špatně diferencovaných nádorů. V těchto případech také doporučuje současné provedení biopsie sentinelové uzliny (27). Julian vycházel ze závěrů studií B-17 a B-24 zaměřených na DCIS, které

vykazovaly malý počet lokálních recidiv v axile a nedoporučoval proto rutinní provádění SLNB. Studie však nezahrnovaly DCIS s mikroinvasí (28). Závěry vycházející z hodnocení počtu lokálních recidiv v axile po SLNB kritizoval Cody. Riziko vzniku lokálních recidiv je nízké i u invazivního karcinomu. Čas od vzniku lokální recidivy ke stanovení její diagnózy je ztracen pro léčbu (29).

Povinnou indikací k biopsii sentinelové uzliny u DCIS je mastektomie, protože „up staging“ u extenzivního DCIS je uváděn od 28 % do 48 % a provedení SLNB po mastektomii je sice technicky možné, ale účinnost a spolehlivost je diskutabilní (29, 30, 31).

U prsráchovných výkonů může být sice sentinelová uzlina vyšetřena dodatečně, pacientka je však vystavena opakovanému chirurgickému zákroku. Indikace biopsie sentinelové uzliny u DCIS léčeného konzervativním výkonem tak prakticky vychází z diagnostické nejistoty, zda se nejedná o DCIS s mikroinvasí nebo invazivní karcinom. Cílem biopsie sentinelové uzliny je tak nepřímo zachytit nepoznané invazivní karcinomy. U invazivních karcinomů obvykle navazuje na chirurgický výkon adjuvantní chemoterapie, ze které pacientky profitují a která však není u DCIS indikována. V případech, že je spolehlivě vyloučena invaze, SLNB není nutná bez ohledu na histologii, typ, věk a klinickou prezentaci (1, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 28, 29, 30, 31, 32, 33). Po kompletní diagnostické excizi nádorů menších než 2 cm s volnými resekčními okraji je riziko přehlédnutí mikroinvasze minimální, takže není důvod k biopsii sentinelové uzliny (31).

Závěr

Současný výzkum DCIS se zaměřuje na definici jednotlivých podskupin s ohledem na jejich další předpokládaný vývoj, aby bylo možno přesně indikovat adekvátní rozsah chirurgického výkonu na prsu i v axile. Kompletní odstranění nádoru je však základní podmínka, která má význam pro další vývoj onemocnění (34, 35).

Mammografické snímky byly použity se souhlasem prim. MUDr. Josefa Katrušáka a histologické snímky se souhlasem MUDr. Petra Vážana.

Literatura

1. Cox Ch, Nguyen K, Gray R, et al. Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): Why map DCIS? *Am Surg* 2001; 67: 513–521.
2. Boland G, Chan K, Roberts S, et al. Value of the Van Nuys Prognostic index in prediction of recurrence of ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery: *Br J Surg* 2003; 90: 426–432.

3. Nakamura S, Woo C, Silberman H. Breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ: 20-year experience with excision plus radiation therapy. *Am J Surg* 2002; 184: 403–409.
4. Adamovich T, Simmons R. Ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Am J Surg* 2003; 186: 112–116.
5. Silver S, Tavassoli F. Mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Cancer* 1998; 82: 2382–2390.
6. Fleming I, Cooper J, Henson D, et al. American joint committee on the classification of ductal carcinoma in situ 5th ed. Philadelphia Lippincott-Raven 1997.
7. Silverstein M, The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2003; 186: 337–343.
8. Silverstein M, Poller D, Waismann J, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995; 345: 1154–1157.
9. Silverstein M, Lagios M, Craig P, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996; 77: 2267–2274.
10. Gatěk J, Duben J, Dudešek B, Schon J. Výsledky konzervativní terapie u časného karcinomu prsu. *Rozhl Chir* 2000; 5: 201–205.
11. Fisher E, Dingam, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16: 441–452.
12. Julien J, Bijker N, Fentiman I. Radiotherapy in breast conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase 3 trial 10853. *Lancet* 2003; 352: 528–533.
13. UK Coordinating Committee on Cancer Research (UK-CCCR) Ductal Carcinoma in situ (DCIS) Working Party: *Lancet* 2003; 95–102.
14. Meijnen P, Hester S, Oldenburg H, et al. Clinical outcome after selective treatment of patients diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 2007; 15: 235–243.
15. Solin J, Fourquet A, Vicini F, et al. Salvage treatment for local recurrence after breast conserving surgery and radiation as initial treatment for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2001; 91: 1090–1097.
16. Gatěk J, Duben J, Hnátek L, et al. Chirurgická terapie duktálního karcinomu in situ. *Rozhl Chir* 2004; 11: 597–603.
17. Schwartz G, Solin L, Olivetto I, et al. Consensus conference on the treatment of in Situ ductal carcinoma of the breast 1999: 22–25.
18. Schwartz G, Veronesi U, Clouh K, et al. Proceedings of the Consensus Conference on Breast Conservation, April 28 to May 1, 2005, Milan, Italy *Cancer* 2006; 107: 242–250.
19. Kaufmann M, Morrow M, Minckwitz G. Locoregional Treatment of Primary Breast Cancer. *Cancer* 2010; 1184–1191.
20. Kelly T, Kim J, Patric R, et al. Axillary lymph node metastases on patients with a final diagnosis of ductal carcinoma in situ. *Am J Surg* 2003; 186: 368–370.
21. Schwartz G, Giuliano A, Veronesi U. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 2001: 19–22. Philadelphia Pennsylvania *Cancer* 2002; 94: 2542–2551.
22. Pendas S, Dauway E, Giuliano R, et al. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 15–20.
23. Riveradeneira D, Simmons R, Christos P, et al. Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinomas: analysis in more than 900 patients. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 1–8.
24. Zavotsky J, Hansen N, Brennan M, et al. Lymph node metastasis from ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Cancer* 1999; 85: 2439–2443.
25. Klauber-DeMore N, Tan L, Liberman L, et al. Sentinel node biopsy: is it indicated in patients with high risk ductal carcinoma in situ and ductal carcinoma in situ with microinvasion? *Am Surg Oncol* 2000; 7: 636–642.

Obrázek 9. Sentinelová uzlina



- 26.** McMasters K, Chao C, Wong S. Sentinel lymph node in patients with ductal carcinoma in situ. *Cancer* 2002; 95: 15–20.
- 27.** Meijnen P, Oldenburg H, Loo C, et al. Risk of invasion and axillary lymph node metastasis in ductal carcinoma in situ diagnosed by core-needle biopsy. *Br J Surg* 2007; 94: 952–956.
- 28.** Julian T, Land S, Fourchotte V, et al. Is Sentinel Node Biopsy Necessary in Conservatively Treated DCIS? *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2202–2208.
- 29.** Cody H. Sentinel Lymph Node Biopsy for DCIS: Are We Approaching Consensus? *Ann Surg Oncol* 2007; 14(8): 2179–2181.
- 30.** Intra M, Veronesi P, Gentili O, et al. Sentinel lymph node biopsy is feasible even after total Mastectomy. *J Surg Oncol* 2007; 95: 175–189.
- 31.** Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, et al. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg* 2008; 315–319.
- 32.** Lara J, Young S, Velilla R, et al. The relevance of occult micrometastases in ductal carcinoma in situ (DCIS) a clinico-pathological study with long-term follow-up. *Cancer* 2003; 98: 2105–2113.
- 33.** Weaver D. Occult „micrometastasis” in ductal carcinoma in situ. *Cancer* 2003; 15: 2083–2087.
- 34.** Neuschatz A, DiPetrillo T, Steinhoff M, et al. The value of breast lumpectomy margin assessment as predictor of residual tumor burden in ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2002; 94: 1917–1924.
- 35.** Chagpar A, Yen T, Sahin A, et al. Intraoperative margin assessment reduces reexcision rates in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery. *Am J Surg* 2003; 186: 371–377.

MUDr. Jiří Gatěk, Ph.D.

Chirurgické oddělení nemocnice Atlas,
Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Třída T. Bati 5 135, 760 01 Zlín
gatekj@nemocniceatlas.cz
