

Nejnovější názory na léčebné postupy u lobulárního in situ karcinomu (LCIS) a duktálního in situ karcinomu (DCIS) prsu

Lucie Betlachová

Ústav radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce, Praha

Zavedením mammografického screeningu a pokrokem v diagnostice karcinomu prsu narůstá počet patientek s nálezem LCIS a zejména DCIS. Přítomnost lobulárního in situ karcinomu v prsu (kromě pleomorfního LCIS) je ukazatelem rizika vzniku invazivního karcinomu obou prsů. Léčba DCIS je lokoregionální s cílem prevence lokální recidivy nebo rozvoje invazivního karcinomu. Lokoregionální terapie je doplněná v indikovaných případech chemoprevencí tamoxifenem. Metody ke zjištění rizika lokální recidivy a rozhodnutí o terapii nekopírují pokrok v diagnostice. Pooperační radioterapie po tumorektomii pro DCIS se stala běžnou součástí léčby snižující riziko ipsilaterálního karcinomu prsu v desetiletém horizontu více než dvakrát. Primárním cílem pooperační radioterapie po prs šetřícím výkonu u DCIS je zajištění maximální lokální kontroly a prevence následné mastektomie.

Klíčová slova: LCIS, DCIS, DCIS skóre, lokální recidiva, chemoprevence.

Up to date opinions regarding treatment of lobular carcinoma in situ (LCIS) and ductal carcinoma in situ (DCIS)

Both the implementation of mammography screening and progress in breast cancer diagnostics cause raise of the number of patients with LCIS and especially with DCIS. Presence of LCIS in a breast (except pleomorphic LCIS) is a marker of risk of invasive breast cancer development for both breasts. Therapy of DCIS is locoregional with the goal of local recurrence prevention or prevention of invasive breast cancer development. Chemoprevention with tamoxifen is added to the locoregional therapy in indicated cases. Methods for the local recurrence risk assessment do not follow the progress in diagnostics. Postoperative radiotherapy after tumorectomy due to DCIS became routine part of treatment reducing risk of ipsilateral breast cancer more than twice during a decade. Prime goal of postoperative radiotherapy after breast conserving surgery (BCS) due to DCIS is maximal local control assurance and prevention of subsequent mastectomy.

Key words: LCIS, DCIS, DCIS score, local recurrence, chemoprevention.

Úvod

Pokrok ve screeningu karcinomu prsu a v diagnostických metodách obecně vede k výraznému nárůstu zjištěných in situ karcinomů. Přibližně 20% všech nových karcinomů prsu v USA jsou DCIS a očekává se, že v roce 2020 bude v USA žít 1 milion žen s diagnózou DCIS, zatímco v roce 2005 jich bylo 500 000 (1). Zatímco LCIS je zpravidla náhodný nález zjištěný během biopsie prsu a není prekurzorem invazivního karcinomu, u DCIS jde již o skutečný karcinom, i když ve fázi preinvaze. V léčbě DCIS není specifická mortalita na karcinom prsu spojena s lokální terapií. Tento fakt staví pro řadu lékařů DCIS na okraj jejich zájmu, protože jde o onemocnění velmi málo agresivní. Nicméně rozhodnutí o terapii je zásadní jak pro pacientku (mužů se tato diagnóza týká jen zřídka a nepředstavuje zásadní problém), tak z hlediska zatížení systému zdravotní péče. S ohledem na absenci jednoznačných doporučení je občas terapie DCIS podceňována a pacientce není nabídnuta adekvátní

terapie, ale častěji jde o „overtreatment“, kdy je pacientce doporučena preventivní mastektomie bez zdůvodnění nebo je indikováno ozáření po prs šetřícím výkonu, aniž by bylo kalkulováno riziko lokální recidivy podle všech dostupných nomogramů.

Odlišit LCIS a DCIS od atypické hyperplazie nebo od invazivního karcinomu s počínající invazí může být obtížné, a proto je doporučena ve všech případech revize patologem. Ke stanovení rozsahu neinvazivní léze a k vyloučení multicen-

tralizace je doporučena mastektomie bez zdůvodnění nebo je indikováno ozáření po prs šetřícím výkonu, aniž by bylo kalkulováno riziko lokální recidivy podle všech dostupných nomogramů.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Lucie Betlachová, lucie.betlachova@bulovka.cz

Ústav radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce, Praha, Budínova 2, 180 00 Praha 8

Cit. zkr: Onkologie 2017; 11(4): 175–178

Článek přijat redakcí: 17. 5. 2017

Článek přijat k publikaci: 10. 7. 2017

Obr. 1. Nomogram k výpočtu rizika recidivy u DCIS

Enter Your Information

Clear

Calculate

Age at Diagnosis
Enter age at the time of diagnosis.

years old (25 to 90)

Family History?
Select YES if there are first- (e.g., mother or sister) or second-degree (e.g., paternal aunt or grandmother) relatives with breast cancer.

☐ YES

Presentation
Select Clinical if there was an abnormality on physical examination; select Radiologic if an abnormality was seen only on breast imaging studies (e.g., mammography).

Adjuvant Radiation Therapy?
Select YES if radiation therapy is given after breast-conserving surgery.

☐ YES

Adjuvant Endocrine Therapy?
Select YES if anti-estrogen treatment (e.g., tamoxifen, raloxifene).

☐ YES

Nuclear Grade
Select the nuclear grade from the pathology report. (Low = slight or no variation in the size and shape of the cell nuclei; Intermediate/High = moderate to marked variation in the size and shape of the cell nuclei.)

Necrosis?
Select YES if the pathology report states that there was necrosis associated with the DCIS.

☐ YES

Surgical Margins
Select "Negative" if there is a margin width of at least 2 mm. Select "Positive or Close" if margin width is 2 mm or less.

Number of Surgical Excisions
Indicate the number of surgical excisions that were required.

excisions (1 to 4)

Year of Surgery
Indicate the year surgery was performed.

year (1991 to present)

Clear

Calculate

trického tumoru je doporučena oboustranná mamografie (2).

Cílem terapie čistého in situ karcinomu je jednak prevence rozvoje invazivního karcinomu, jednak vyloučení již existující invazivní složky tumoru. Pokud je pacientce zjištěn během revize patologem nebo při následné reexcizi či mastektomii invazivní tumor (byť jen s mikroinvazí), měla by být další terapie vedena dle doporučení pro příslušné stadium invazivního karcinomu prsu.

Lobulární in situ karcinom

Vyšetření

Doporučené vyšetření zahrnuje anamnézu a fyzikální vyšetření, diagnostickou oboustrannou mamografii a posouzení nálezu patologem. Neexistuje jednoznačný konsenzus ohledně následné excize v případě nálezu LCIS v biopsii. Malé

retrospektivní studie ukázaly, že není nutná otevřená excize po bioptické verifikaci LCIS, pokud tento nález není spojen s reziduálními kalcifikacemi na mamografu nebo jinou abnormalitou v zobrazovacích metodách. Jiné studie ukazují, že 17–27 % pacientek s nálezem LCIS zjištěným během biopsie má při široké excizi nález DCIS nebo invazivní karcinom. Proto NCCN panel doporučuje při bioptickém nálezem LCIS provést širokou excizi k vyloučení invazivního karcinomu nebo DCIS. Pouze u klasického LCIS s bioptickým nálezem postižených méně než 4 terminálních duktálních lobulárních jednotek zjištěných během rutinního screeningu s jasným zobrazením lze následnou diagnostickou excizi vynechat (2).

Primární terapie

Lobulární karcinom in situ může být klasický, pleomorfní nebo nezařaditelný – tzv.

Obr. 2. Výsledek nomogramu DCIS

Your Results

Learn more about your results below.

Probability of Recurrence

5 Year

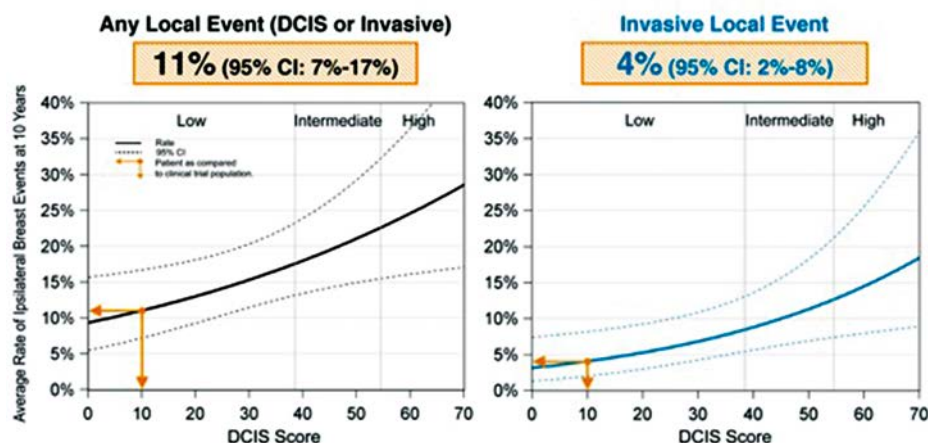
10 Year

Print These Results

nekonkordantní se zobrazovacími metodami. Klasický LCIS nevyžaduje chirurgickou léčbu. Přítomnost klasického LCIS je ukazatelem rizika rozvoje karcinomu v kterémkoliv místě u obou prsů a na místě je primární i sekundární prevence – pečlivé sledování klinické (měsíční samovyšetření prsů, dvakrát ročně lékařem) i za pomoci zobrazovacích technik (mamogram každý rok, případně ještě magnetická rezonance prsů – MRI) a doporučení ke snížení rizika vzniku invazivního karcinomu prsu. To zahrnuje změnu životního stylu – pravidelnou fyzickou aktivitu, udržení optimální tělesné hmotnosti, vyváženou stravu – a v případě pozitivních hormonálních receptorů chemoprevenci tamoxifénem (optimální délka chemoprevence není stanovena, doporučuje se dle tolerance a stavu endometria a dle individuálního rizika vzniku žilní trombózy). U pacientek, které tento postup preferují, lze nabídnout oboustrannou kůži šetřící mastektomii s rekonstrukcí prsů. Vyšetření sentinelové uzliny není u klasického LCIS indikováno.

Pleomorfní LCIS má podobné biologické chování jako DCIS a proto i přístup k němu je podobný, tj. kompletní chirurgická excize s negativními okraji. Chybí data podporující přínos pooperační radioterapie. Požadavek čistých okrajů vede v tomto případě k nárůstu počtu mastektomií bez většího klinického benefitu. V případě provedené mastektomie je pacientka ideální kandidátkou bezprostřední rekonstrukce prsu. Chemoprevence tamoxifénem je indikována v případě pozitivních hormonálních receptorů a absenci kontraindikace tamoxifenu. Protože je LCIS častěji pozorován u premenopauzálních žen, je nutné pacientky upozornit na nutnost nehormonální kontracepce během terapie tamoxifénem.

Nekonzordantní typ je potřeba velmi pečlivě histologicky vyšetřit a poté postupovat podle definitivní histologie (klasický LCIS, DCIS nebo invazivní karcinom).

Obr. 3. Příklad grafického znázornění výsledku ONCOTYPE DX

Sledování

Sledování pacientek s LCIS zahrnuje fyzikální vyšetření a odebrání anamnézy v intervalu 6–12 měsíců a ročně diagnostický mamograf. Pacientky s chemoprevencí mají mít pravidelné vyšetření dle doporučení (NCCN Guidelines for Breast Cancer Risk Reduction) (2).

Duktální in situ karcinom

Vyšetření

Doporučené vyšetření zahrnuje anamnézu a fyzikální vyšetření, diagnostickou oboustrannou mamografii a posouzení nálezu patologem. Před indikací chirurgického výkonu není nutný staging, kromě mamografického vyšetření obou prsů lze zvážit vyšetření magnetickou rezonancí (MRI) ke stanovení rozsahu tumoru. Nebyl však prokázán klinický benefit MRI a toto vyšetření není rutinně doporučeno. Vyšetření resekátu musí zahrnovat velikost tumoru a popis okrajů, stanovení nukleárního gradingu, přítomnost či absenci nekróz a stanovení estrogenních receptorů v tumoru (ER). Vyšetření HER2 je zbytečné a neovlivní rozhodnutí o dalším postupu (3).

Primární terapie

Cílem léčby DCIS je minimalizovat riziko lokální recidivy (LR) a ipsilaterálního invazivního karcinomu (asi 50% z lokálních recidiv jsou invazivní karcinomy) a ponechat přitom maximum prsní tkáně, respektive zajistit co nejlepší kosmetický efekt. Nutné je zvážit toxicitu terapie při onemocnění, které neohrožuje život a respektovat preference pacientky.

Nález DCIS v core biopsii je v 25% spojen s nálezem invazivního karcinomu při následné široké excizi. Pro většinu pacientek s ohraniče-

ným onemocněním je adekvátní terapií široká excize nebo reexcize, prs šetřící výkon (breast conserving surgery, BCS) nebo mastektomie s čistými okraji. Pacientky s DCIS s mamografickým (nebo zjištěným jinou zobrazovací metodou) nálezem postihujícím dva a více kvadrantů mají mít mastektomii bez exenterace axily. Tam, kde by z anatomických důvodů nebylo možné provést později vyšetření sentinelové uzliny (v případě nálezu invazivního karcinomu v definitivním preparátu), je vhodné zvážit primární vyšetření sentinelové uzliny.

Řada faktorů má vliv na snížení rizika recidivy – mj. věk pacientky, velikost tumoru, grade tumoru a šířka okrajů. U DCIS není jasně určena definice čistých okrajů. Jako negativní je akceptována hodnota větší než 10 mm (ale ta se zdá být nadměrná a může zhoršit kosmetický efekt operace) a naopak okraje menší než 1 mm jsou považovány za nedostatečné, ale není jednotná názoru na hodnoty mezi těmito rozmezími. Při těsných okrajích není indikována reexcize, ale lze zvážit větší boost při pooperační radioterapii (4).

Mastektomie sníží riziko lokální recidivy na 1–2% v horizontu 5 let. Lokální excize s pooperační radioterapií má toto riziko 5–10%, nicméně na celkové přežití toto nemá vliv. Prospektivní randomizované studie ukázaly, že pooperační radioterapie prsu po BCS sníží riziko lokální recidivy přibližně o polovinu. Pokud je pooperační radioterapie indikována, pak dávky i objem jsou identické s pooperační radioterapií po BCS u invazivního karcinomu.

Pooperační radioterapie po prs zachovném výkonu snižuje riziko lokální recidivy i v případě malých a low grade tumorů, nicméně není bez zdravotní a finanční toxicity a tak je třeba zvážit, ve kterém případě je indikována.

Existuje řada retrospektivních studií ukazujících, že některé pacientky mají nízké riziko lokální recidivy po samotné excizi tumoru bez pooperační radioterapie. Např. desetileté přežití bez nemoci (disease-free survival, DFS) u 186 pacientek s DCIS a lumpektomií samotnou bylo 94% při nízkém rizikovém DCIS a 83% u středně a vysoce rizikového DCIS. Nebyla provedena prospektivní studie ke zjištění, zda širší okraje než 10 mm by mohly nahradit pooperační radioterapii. Restrospektivní studie ukázaly, že při 10mm okraji nepřinesla pooperační radioterapie další benefit. U okrajů 1–10 mm pak pooperační radioterapie zajistila statisticky nesignifikantní snížení rizika lokální recidivy. V metaanalýze 4 660 pacientů s DCIS léčených BCS s pooperační radioterapií byl okraj menší než 2 mm spojen s vyšším rizikem ipsilaterální recidivy ve srovnání s 2mm okrajem, nicméně nebyl zjištěn signifikantní rozdíl při okrajích nad 2 mm (2).

Na základě prospektivních trialů bylo v Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) zhodnoceno celkem 1 868 pacientek s DCIS a identifikováno 10 nezávislých prediktorů ipsilaterální recidivy u pacientek s DCIS: věk v době diagnózy, rodinná anamnéza karcinomu prsu, prezentace tumoru (klinická versus radiologická), pooperační radioterapie, adjuvantní hormonoterapie, nukleární grade, přítomnost nekróz, okraje tumoru, počet chirurgických excizí a rok operace. Kombinací těchto faktorů byl vytvořen nomogram ke kalkulaci individuálního rizika lokální recidivy pro pacientku s DCIS po excizi tumoru (obrázky 1 a 2). Při pochybnostech o dalším postupu je užitečné změnit odpověď týkající se adjuvantní radioterapie, aby bylo zřejmé, o kolik procent se změní riziko recidivy s nebo bez radioterapie. Tento nomogram po zadání jednotlivých položek ukáže procentuální pravděpodobnost recidivy onemocnění v dalších 5 respektive 10 letech (5).

Význam věku pacientky v době diagnózy je kontroverzní. Některé studie ukazují, že mladší pacientky s DCIS po lumpektomii a pooperační radioterapií mají vyšší riziko lokální recidivy, nicméně nelze odlišit, jaký vliv má selhání lokální terapie a jakou úlohu hrají nepochybně horší biologické vlastnosti DCIS v mladším věku (2).

DCIS je obecně velmi heterogenní onemocnění a k určení prognózy a predikce recidivy

je nutná kombinace patologických, klinických a molekulárních faktorů.

Dalším nástrojem k určení rizika recidivy je Oncotype DX® pro DCIS. Multigenový test Oncotype DX® Breast Cancer Assay pro DCIS je test, který byl vyvinut s cílem personalizovat léčebné postupy pro pacientky s pre-invazivní formou rakoviny prsu známou jako DCIS (ductal in situ karcinom). Test poskytuje individuální odhad rizika lokální recidivy (jak ve formě opět DCIS nebo invazivní rakoviny prsu) v horizontu 10 let. Multigenový test Oncotype DX® Breast Cancer Assay pro DCIS měří expresi 12 specifických genů z nádoru pacientky. Výsledkem tohoto testu je individuální odhad rizika 10leté lokální recidivy rakoviny jednak ve formě invazivní rakoviny prsu (viz graf vpravo) nebo ve formě jakékoliv rakoviny prsu – DCIS nebo invazivní (viz graf vlevo). Tento test hodnotí riziko na základě genomického vyšetření obdobně jako u invazivního karcinomu. Hodnotí 12 genů (pět proliferčních, dva hormonální a pět referenčních) a výsledkem je skóre ve formě kontinuální proměnné – kvantitativní zjištění rizika v číslech od 0 do 100, které reflektuje individuální biologii tumoru každého pacienta (6).

Test je určen pro pacientky s nově diagnostikovaným DCIS po lokální excizi s negativními okraji, nízkým nebo středním grade u tumorů velikosti $\leq 2,5$ cm a nebo vysokým grade u tumorů ≤ 1 cm a pomáhá při rozhodnutí, zda indikovat pooperační radioterapii. V současné době nemá v České republice úhradu z veřejného zdravotního pojištění (cena pro samoplátce je asi 98 000 Kč) (7).

LITERATURA

1. Zujewski JA, Harlan LC, Morrell DM, Stevens JL. Ductal carcinoma in situ: trends in treatment over time in the US. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 127: 251–257.
2. NCCN Guidelines Version 2.2017 (Lobular Carcinoma in Situ, Ductal Carcinoma in Situ).
3. Allegra CJ, Aberle DR, Ganschow P, et al. State-of-the-Art conference: diagnosis and management of ductal carcinoma in situ (DCIS). *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102: 161–169.
4. 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 trial10853—a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol.* 2006;24:3381–3387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16801628>.

Systémová léčba

DCIS patří do spektra proliferativních abnormalit prsu mezi atypickou duktální hyperplazií a invazivním duktálním karcinomem. Studie vedená NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) ukázala 75% snížení incidence invazivního karcinomu prsu u pacientek s atypickou duktální hyperplazií léčených tamoxifinem. Tato data potvrzují, že tamoxifen významně snižuje riziko u benigních onemocnění prsu. NSABP B-24 studie ukázala prospěch z tamoxifenu pro ženy s DCIS po BCS a radioterapii prsu – kumulativní 10leté riziko ipsilaterální recidivy u skupiny s tamoxifinem bylo 4,6% pro invazivní karcinom a 5,6% pro neinvazivní karcinom ve srovnání se skupinou s placebem – 7,3% pro invazivní a 7,2% pro neinvazivní karcinom. Studie s anastrozolem ukázaly ještě větší efekt než tamoxifen ve smyslu snížení rizika ipsi- i kontralaterální recidivy zejména u postmenopauzálních žen mladších 60 let (zásadní rozdíl mezi oběma preparáty je zejména v rozdílné toxicitě) (2).

Sledování

Sledování pacientek s DCIS zahrnuje fyzikální vyšetření a odebrání anamnézy v intervalu 6–12 měsíců po dobu 5 let a ročně diagnostický mamograf. U pacientek po BCS by měl být první mamograf proveden v rozmezí 6–12 měsíců po dokončení pooperační radioterapie. Pacientky s chemoprevencí mají mít pravidelné vyšetření dle doporučení (NCCN Guidelines for Breast Cancer Risk Reduction) (2).

Závěr

U pacientek s nálezem LCIS jsou doporučení jasná a jsou shrnuta v tomto článku.

Dle NNCN doporučení pro primární terapii pro ženy s DCIS je možnou volbou BCS s pooperační radioterapií prsu, nebo mastektomie s nebo bez biopsie sentinelové uzliny (a s nebo bez rekonstrukce prsu), nebo BCS samotná. Radioterapie po tumorektomii pro DCIS snižuje riziko ipsilaterální recidivy v desetiletém horizontu více než dvakrát, ale není rozdíl v celkovém přežití mezi výše uvedenými léčebnými modalitami. Kompletní resekce po DCIS musí být ověřena vyšetřením okrajů a rentgenovým vyšetřením preparátu.

Existuje skupina pacientek s extrémně nízkým rizikem, které by mohly být léčeny pouze tumorektomií bez následné radioterapie – pacientky s nádorem menším než 1 cm, grade 1–2 bez nekróz, s hormonálně pozitivními receptory, okraji většími než 2 mm a nádorem zjištěným na základě screeningového mamogramu, nikoliv klinicky. Pacientkám splňující příslušná kritéria pro vyšetření Oncotypem pro DCIS by tento měl být přinejmenším vysvětlen a případně poskytnut za přímou úhradu. Zcela jistě by však každá pacientka měla mít kalkulaci rizika recidivy dle nomogramu pro DCIS. Při nepoměru velikosti prsu a tumoru by měla být nabídnuta pacientce mastektomie eventuelně s extirpací sentinelové uzliny a bezprostřední rekonstrukce prsu. Chemoprevence je po chirurgickém zákroku indikována v případě pozitivních hormonálních receptorů – chemoprevence tamoxifinem (lze zvážit terapii anastrozolem při kontraindikaci tamoxifenu). Pacientky s DCIS jsou zpravidla postmenopauzální a fertilita není problémem, mají však poměrně často kontraindikaci tamoxifenu nebo aspoň vyšší riziko tromboembolických komplikací a je třeba vždy zvážit poměr prospěchu a rizika této terapie.

6. Cronin M, Sangli C, Liu ML, et al. Analytical validation of the Oncotype DX genomic diagnostic test for recurrence prognosis and therapeutic response prediction in node-negative, estrogen-positive breast cancer. *Clin Chem.* 2007; 53: 1084–1091. doi:10.1373/clinchem.2006.076497
7. Informační materiály firmy Xeneo, www.xeneo.cz. Graf Oncotype DX® v článku použit s laskavým písemným svolením Ing. Markéty Jankovcové, Executive Director firmy Xeneo, info@xeneo.cz