

Gynekopatologie III.

(mléčná žláza)

P. Škapa

Vrozené vývojové vady mléčné žlázy

- nadpočetná mamma (*polymastie*) nebo bradavka (*polythelie*)
 - v průběhu mléčné lišty (z *axily* na *perineum*)
 - zpravidla rudimentární a afunkční
 - může reagovat na hormonální stimuly
- akcesorní tkáň mléčné žlázy v axile
 - může zůstat v axile i po mastektomii (diferenciální diagnostika metastáz do lymfatických uzlin)
 - možnost rozvoje karcinomu
 - reaguje na hormonální podněty
- kongenitální inverze bradavek
- chybění mléčné žlázy (*amastie*)

Záněty mléčné žlázy

- **akutní puerperální mastitida**
 - nejčastější typ zánětu mammy, výskyt je vázán na laktaci
 - ascendentní cesta infekce z bradavky (*Staphylococcus aureus*)
 - solitární nebo vícečetné abscesy, flegmóna (*streptokoky*)
 - pozdní následky: jizvení, retrakce kůže a bradavky
- **periduktální mastitida** (*rekurentní subareolární absces*)
 - bolestivé subareolární ložisko, zarudnutí kůže
 - tvorba píštělí s jizvením a inverzí bradavky
 - recidivující průběh
 - asociace s kouřením, bez vazby na laktaci a na věk
 - dlaždicový epitel zasahující do vývodných ductů, chronický granulomatózní reaktivní zánět na keratinové hmoty, sekundární bakteriální infekce

Záněty mléčné žlázy

- **duktektázie** (*mammary duct ectasia*)
 - perimenopauzální a postmenopauzální multipary
 - periareolární ložisko, jizvení a retrakce kůže
 - dilatace ductů, inspisace sekretu, periduktální chronický granulomatózní zánět s pěnitými histiocyty
 - bez asociace s kouřením
- **nekróza tukové tkáně**
 - spojena s traumatem, chirurgickým výkonem nebo aktinoterapií
 - dobře ohraničené ložisko s reaktivní zánětlivou celulizací
 - hemoragický charakter, později kolikvace a jizvení s retrakcí okolí

Záněty mléčné žlázy

- **granulomatózní mastitida**

- v rámci systémových granulomatózních chorob (sarkoidóza) a infekcí (TBC)
- *granulomatózní lobulární mastitida* – hypersenzitivní reakce lobulu na předchozí infekční poškození při laktaci

ZÁNĚTY V DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTICE MALIGNÍHO PROCESU

- jizvení a retrakce kůže při zánětu – imitace karcinomu
- tzv. **inflamatorní karcinom** – klinicky vzhled akutní mastitidy
(vždy vyloučit karcinom u nekojících žen se známkami mastitidy !!!)

Fibrocystické změny

(dříve *fibrózní cystická mastopatie*, *fibrocystická choroba*)

- běžný proces vyskytující se u žen reprodukčního věku, rozvoj v postmenopauze je vzácný
- nezvyšují riziko vzniku karcinomu
- klinický význam: diferenciální diagnostika maligního procesu (*fyzikální vyšetření, zobrazovací metody, bioptický materiál*)
- příčinou jsou hormonální změny (*elevace estrogenů, pokles gestagenů*)
- incidenci snižuje hormonální antikoncepce

CYSTY

- různá velikost
- kalcifikace obsahu
- papilární proliferace
- *apokrinní metaplázie*

FIBRÓZA

- chronický zánět a fibroprodukce při ruptuře cyst

ADENÓZA

- zvýšení počtu acinů v lobulu
- intaktní bazální membrána
- zachovalá vrstva myoepitelií

Benigní epiteliální proliferace

- **sklerózující adenóza**
 - proliferace acinů v lobulu, intaktní bazální membrána a myoepitelie
 - výrazná fibrotizace s kompresí acinů – pruhy buněk připomínající karcinom
- **radiální jizva** (*komplexní sklerózující léze*)
 - hvězdovitá léze
 - adenóza s centrální jizvou a často s intraduktální proliferací v okraji
 - intaktní bazální membrána a myoepitelie
- u obou procesů mírně zvýšená incidence karcinomu (1,5 – 2 x)
pravděpodobně z důvodu přidružené intraduktální proliferace

Intraduktální proliferativní léze

- **Usual Ductal Hyperplasia (UDH)**
 - epiteliální hyperplázie ductů (*epitelióza*)
 - proliferace epitelu do lumen, tvorba fenestrací
 - bez cytologických atypií
 - mírně zvýšené riziko vzniku invazivního karcinomu (1,5 x)
- **Atypical Ductal Hyperplasia (ADH)**
 - epiteliální hyperplázie s cytologickými atypiami
 - monomorfní buňky proliferující do lumen ductů
 - část lézí má klonální charakter
 - středně zvýšené riziko vzniku invazivního karcinomu (4 – 5 x)

Intraduktální proliferativní léze

- **Duktální Carcinoma In Situ (DCIS)**

- epiteliální proliferace s výraznými cytologickými atypiami
- vysoké riziko vzniku invazivního karcinomu (8 – 10 x)
- incidence se zvyšuje díky mammografickému screeningu

klasifikace podle histologického typu:

- DCIS komedonový (centrální nekrózy a kalcifikace), solidní, kribriformní, papilární, mikropapilární

grading podle nukleárních atypií a rozsahu nekróz:

- low grade DCIS (*grade 1*)
- intermediate grade DCIS (*grade 2*)
- high grade DCIS (*grade 3*)

Lobulární neoplázie

- starší terminologie
(nízká reproducibilita, bez prognostického významu):
- **Atypical Lobular Hyperplasia (ALH)**
- **Lobulární Carcinoma In Situ (LCIS)**
- multicentrické (85%) a bilaterální postižení (50-70%) (*DCIS 10-20%*)
- makroskopicky diskrétní léze, bez kalcifikací, náhodný nález
- proliferace nekohezivních buněk postihující aciny a terminální dukty
- zachovává původní architekturu TDLU
- vysoké riziko vzniku invazivního karcinomu (7 – 12 x)
(často invazivní lobulární karcinom, ale i další typy invazivních karcinomů)

Intraduktální papilární nádory

- **periferní intraduktální papilom**

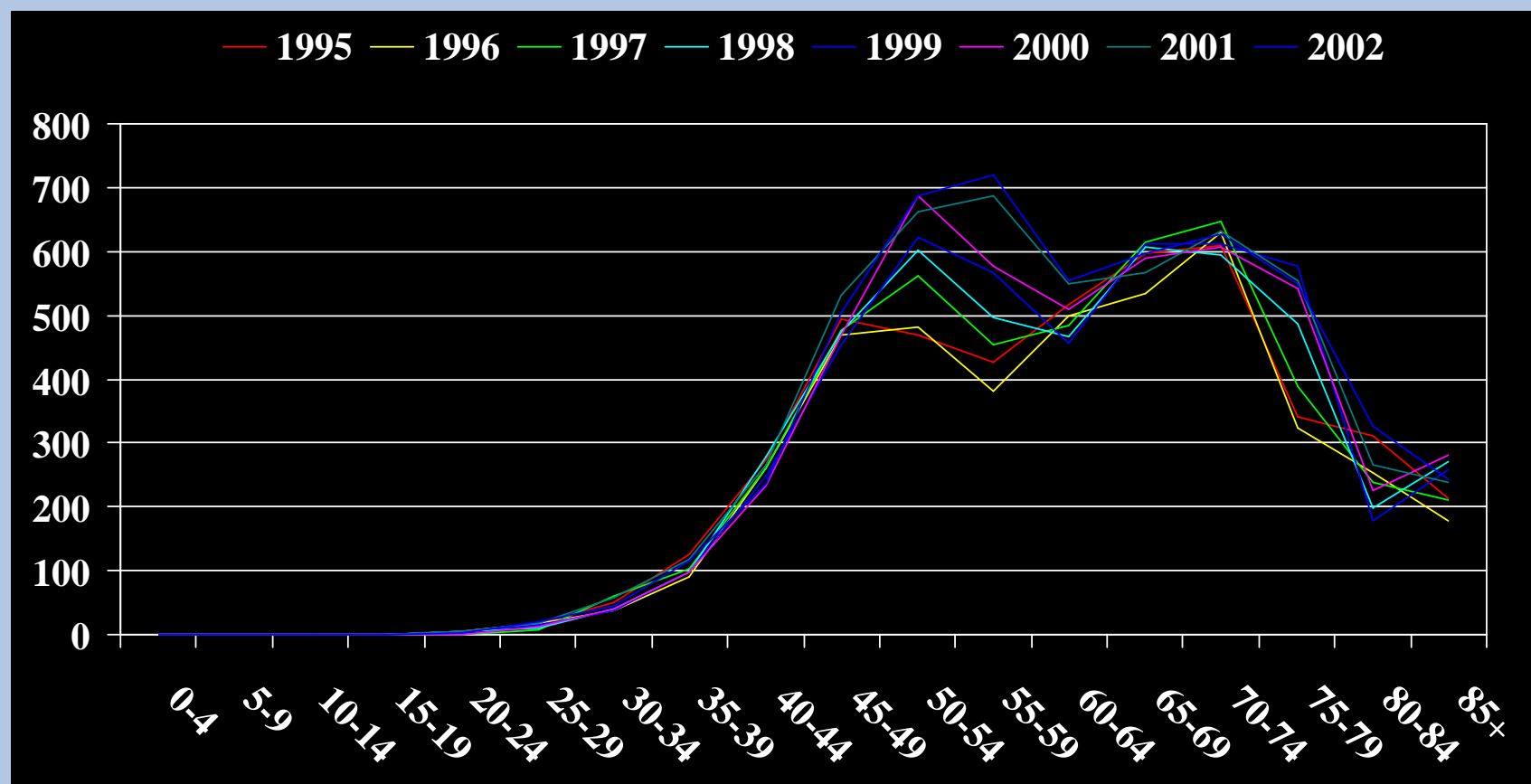
- postihuje TDLU, může být vícečetný
- klinicky se neprojevuje, mikroskopická velikost
- papilární proliferace do lumen ductu
- asociace s UDH, ADH, DCIS
- mírně zvýšené riziko vzniku invazivního karcinomu (1,5 – 2 x)

- **centrální intraduktální papilom**

- solitární léze v duktech většího kalibru
- serózní nebo krvavý výtok z bradavky
- není prekurzorem papilárního karcinomu

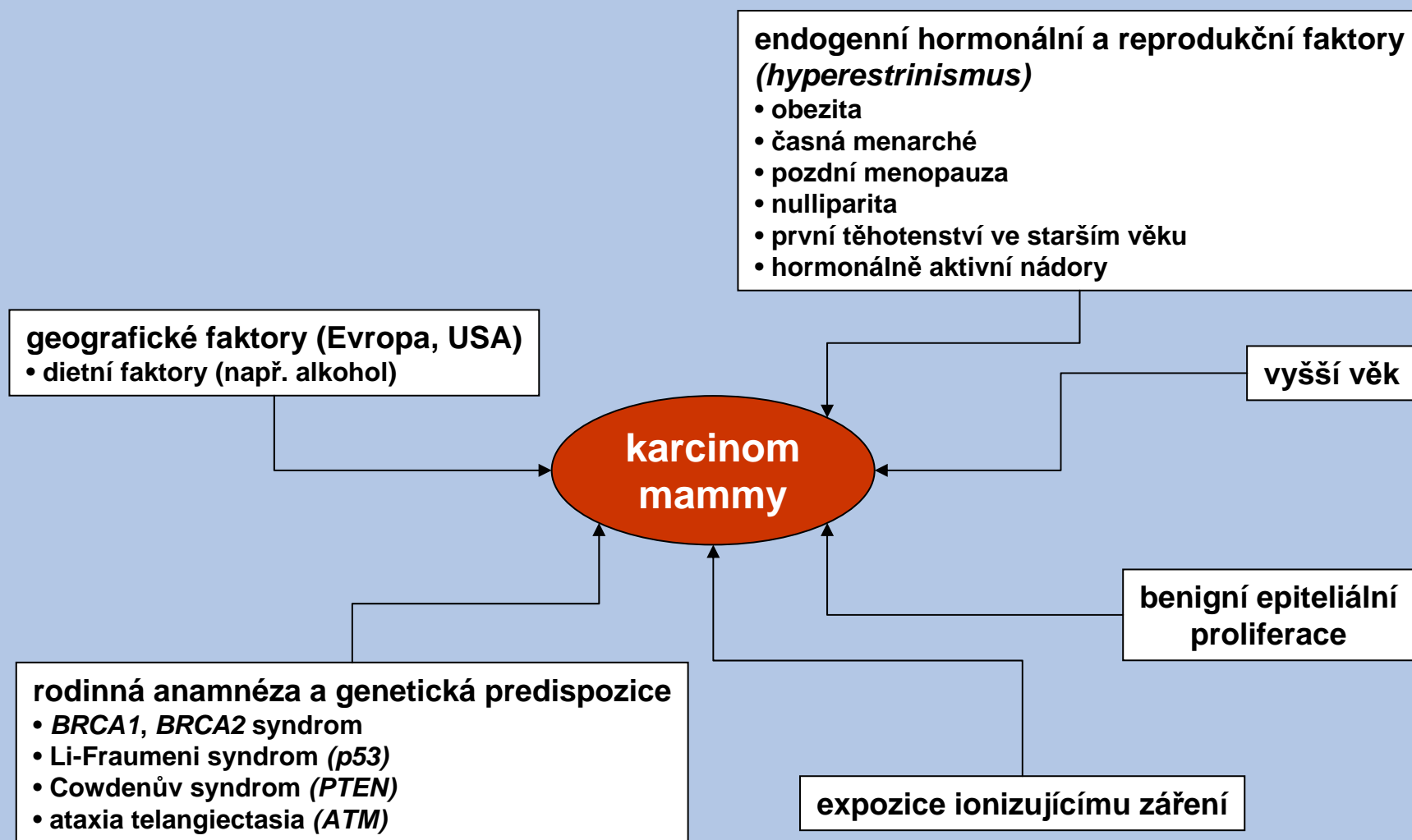
Invazivní karcinom mléčné žlázy

(věková distribuce)



Invazivní karcinom mléčné žlázy

(etiologie)



Relativní riziko vzniku invazivního karcinomu mléčné žlázy

Neproliferující léze mammy*	1,0
fibrocystické změny (adenóza, cysty, apokrinní metaplázie), duktektázie	
Benigní epiteliální proliferace (bez atypií)*	1,5 – 2,0
sklerózující adenóza, radiální jizva, intraduktální papilom, usual ductal hyperplasia (UDH), fibroadenom	
Epiteliální proliferace s atypiemi*	4,0 – 5,0
atypická duktální hyperplázie (ADH) atypická lobulární hyperplázie (ALH)	
Carcinoma in situ*	8,0 – 12,0
duktální carcinoma in situ (DCIS) lobulární carcinoma in situ (LCIS)	

* rodinný výskyt karcinomu mammy zvyšuje několikanásobně riziko v každé kategorii

Invazivní karcinom mléčné žlázy

(bioptické vyšetření)

Úkolem bioptického vyšetření je:

- diagnostikovat charakter procesu
- určit histologický typ nádoru
- určit *grade* nádoru (*prognostický význam*)
- stanovit *prediktivní faktory* pro následnou cílenou terapii
(*pozitivita estrogeních a progesteronových receptorů, overexprese c-erb-B2*)
- u resekátů stanovit *stádium nádoru* (*TNM*) a *kompletnost resekce*
(*chirurgické okraje ve zdravé tkáni*)

Invazivní karcinom mléčné žlázy

(přehled histologických typů)

<i>Carcinoma in situ</i>	15% – 30%
duktální carcinoma in situ (DCIS)	80%
lobulární carcinoma in situ (LCIS)	20%
<i>Invazivní karcinom</i>	70 – 85%
duktální karcinom	79%
lobulární karcinom	10%
tubulární karcinom	6%
mucinózní karcinom	2%
medulární karcinom	2%
papilární karcinom	1%

Invazivní karcinom mléčné žlázy

(histopatologická klasifikace)

- **invazivní duktální karcinom**

- často výrazná fibroprodukce
- ložisko retrahující okolní měkké tkáně, kůži a bradavku
- obsahuje kalcifikace
- imunohistochemicky *E-cadherin* pozitivní

- **invazivní lobulární karcinom**

- tendence k bilateralitě (20%) a multicentricitě
- difúzní invazivní růst (obtížná detekce fyzikálním vyšetřením a mammografií)
- ve srovnání s ostatními typy častěji metastazuje na serózy, ovaria, do dělohy, kostní dřeně a mozku
- imunohistochemicky *E-cadherin* negativní

Invazivní karcinom mléčné žlázy

(histopatologická klasifikace)

- **medulární karcinom**

- mladší věkové kategorie, častější u BRCA1 syndromu
- většinou dobře ohraničený, lepší prognóza než u ostatních typů
- v histologickém obraze je typická lymfoplazmocytní celulizace

- **mucinózní karcinom**

- pomalu rostoucí nádor starších žen s dobrou prognózou
- výrazná extracelulární hlenotvorba

- **tubulární karcinom**

- relativně mladé ženy
- dobře diferencovaný nádor tubulární stavby s dobrou prognózou

- **invazivní papilární karcinom**

- dobrá prognóza

Invazivní karcinom mléčné žlázy

(klinickopatologická charakteristika)

- častěji levá mamma a horní zevní kvadrant
- 5-10% pacientek má nebo rozvine nádor v kontralaterálním prsu
- **známky lokální progrese:** palpovatelný útvar fixovaný k okolí, infiltrace měkkých tkání, hrudní stěny a kůže, retrakce kůže a bradavky, sekrece z bradavky, exulcerace
- **grading (I – III):** kombinované skóre (*Elston – Ellis*) podle *množství tubulárních formací, jaderných atypií a počtu mitóz* na 10 HPF
- **šíření lymfatiky:** lymfedém (tzv. pomerančová kůže), ***inflamatorní karcinom***
- **lymfogenní metastázy** do axilárních, supraklavikulárních, krčních, mediastinálních i abdominálních lymfatických uzlin (ipsilaterální i kontralaterální)
- **diseminace v pleurální dutině**
- **hematogenní metastázy** typicky do plic, kostí, jater, mozku a nadledvin

Invazivní karcinom mléčné žlázy

(prognostické faktory)

- **metastázy v lymfatických uzlinách**
- **lokální progrese do kůže a hrudní stěny**
- **velikost nádoru**
- **histologický typ**
 - tubulární, mucinózní, medulární, papilární a lobulární karcinomy mají lepší prognózu než duktální karcinom
- **grade**
- **pozitivita estrogenních a progesteronových receptorů**
 - odpověď na antihormonální léčbu (tamoxifen) - lepší prognóza
- ***c-erb-B2 (HER-2/neu) overexpresse*** (Human Epidermal growth factor Receptor 2)
 - odpověď na léčbu monoklonálními protilátkami (trastuzumab - Herceptin)
- **triple negative tumors**
- **lymfovaskulární invaze**
- **těhotenství** (*horší prognóza*)

Fibroepiteliální nádory

- **fibroadenom**

- běžný benigní nádor častější u mladších žen (před 30 rokem věku)
- dobře ohraničený, pohyblivý vůči okolí
- mírně zvýšené riziko následného karcinomu mammy

- **phyllodes tumor** (*starší termín **cystosarcoma phyllodes***)

- především u starších žen
- připomínají fibroadenomy (podle biologického chování se od nich liší vyšší buněčností stromální komponenty a mitotickou aktivitou)
- *benigní* (lokální progrese), *borderline* (metastázuje zřídka), *maligní* (hematogenní rozsev)

Mezenchymální nádory

- **hemangiom** (především kavernózní)
- **lipom**
- **leiomyom** (typicky v oblasti bradavky)
- **fibromatóza** (*desmoid tumor*)
- **angiosarkom**
 - **primární** (vzniká de novo ve žlázovém tělese mammy)
 - **sekundární** (vznikají po mastektomii v měkkých tkáních a kůži s lymfedémem nebo po radioterapii)
- **liposarkom** (v těhotenství špatná prognóza)
- **leiomyosarkom** (vzniká hluboko v parenchymu mammy)
- **lymfom** (DLBCL, MALT)

Nádory bradavky

- **adenom bradavky**
 - proliferace drobných tubulů v oblasti bradavky
 - serózní nebo sanguinolentní výtok z bradavky, hmatná léze
- **Pagetova choroba**
 - intraepiteliální migrace glandulárních nádorových buněk z přilehlého intraduktálního karcinomu do epidermis (včetně postižení vývodů v cestě migrace)
 - makroskopicky ekzematózní vzhled, někdy ulcerace a retrakce bradavky
 - v diferenciální diagnostice je nutno vyloučit melanom (využití imunohistochemie)