

Cvetka Grašič Kuhar*

Duktalni karcinom in situ kot predstavnik neinvazivnega raka dojke

POVZETEK

Rak dojke je najpogostejši rak pri ženskah. Povprečna starostno standardizirana incidenca (glede na svetovno standardno populacijo) je v letu 2008 v Evropski skupnosti znašala 70,7. Leta 2003 je Evropska skupnost izdala direktivo o izvajanju presejalnih programov po načelih dobre prakse. Prednost presejalnega programa je, da se rak odkrije v zgodnejši fazi, ko so možnosti zdravljenja in ozdravitve večje. S presejalno mamografijo se je močno povečala incidenca neinvazivnih rakov, kot je duktalni karcinom in situ (DCIS). Tako v nekaterih državah DCIS predstavlja že 20-30 % raka dojke. Glavni cilj zdravljenja DCIS je preprečitev nastanka invazivnega raka dojke. Zdravljenje je kirurško in obsevalno. Smiselno bi bilo DCIS beležiti ločeno od invazivnih rakov, z oznako, ki ne bi vsebovala besede karcinom.

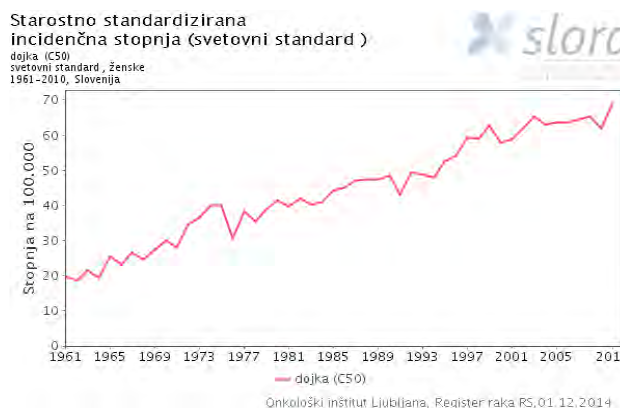
Ključne besede: rak dojke, duktalni karcinom in situ, presejalna mamografija.

Uvod

Rak dojke je najpogostejši rak pri ženskah. V Sloveniji je bilo v letu 2010 vseh primerov raka med ženskami 6058, od tega 1269 primerov raka dojke, kar predstavlja 21 % rakov pri ženskah¹. Starostno standardizirana incidenca raka dojke (glede na svetovno standardno populacijo) se je v zadnjih 50. letih zvišala za trikrat (slika 1) in je v letu 2010 znašala 69,3 na 100 000 žensk. V letu 2008 je v 28 državah Evropske skupnosti za rakom dojke zbolelo okrog 450 000 žensk in umrlo okrog 140 000 žensk². Povprečna starostno standardizirana incidenca (preračunano na svetovno standardno populacijo) je v letu 2008 v Evropski skupnosti znašala 70,7, v Sloveniji pa 65,2 na 100 000 žensk^{2, 3}. Različna incidenca je tudi na račun različne dostopnosti organiziranih presejalnih programov. Tako je program za zgodnje odkrivanje raka dojke (DORA) v Sloveniji pričel v manjšem obsegu (ljubljanska regija) že v letu 2008, postopoma se je širil in trenutno zajema 35 % ciljne slovenske populacije žensk. Odzivnost je zelo dobra, saj 76 % vabljenih žensk opravi mamografijo. Glavni cilj je, da bi zajeli celotno slovensko populacijo žensk med 50. in 69. letom in bi izvajali pri njih mamografijo vsaki dve leti⁴. S tem naj bi se zmanjšala smrtnost za rakom dojke v tej skupini žensk za 35 %⁵.

Presejalni program za zgodnje odkrivanje raka dojke

V Evropski skupnosti je z organiziranim presejalnim programom prva začela Avstrija (leta 1974). Največjo incidenco ima Belgija (147,5 na 100 000 žensk), kjer je poleg presejalnega



Slika 1. Spreminjanje starostno standardizirane incidenčne stopnje raka dojke pri ženskah v Sloveniji (standard je svetovna populacija).

programa še vedno veliko oportunističnih mamografij (celo 80 % vseh diagnostičnih mamografij)².

Leta 2003 je Evropska skupnost izdala direktivo o izvajanju presejalnih programov po načelih dobre klinične prakse⁶. Vse ženske naj bi imele enak dostop do presejalnega programa, kvalitetnega zdravljenja in oskrbe po zdravljenju, ne glede bivališče, socialni položaj, zaposlenost in izobrazbo.

Prednost presejalnega programa je, da se rak odkrije v zgodnejši fazi, ko so možnosti zdravljenja in ozdravitve večje. Prvi učinek implementacije presejalnega programa je zvečanje incidence raka, dolgoročni učinek (zmanjšanje smrtnosti) pa se pokaže šele čez nekaj let ali desetletij. Z uvedbo presejalnih programov sovpada tudi uvedba digitalne mamografije, preiskovalne tehnike z visoko senzitivnostjo in možnostjo elektronskega shranjevanja. Slabost presejalnih programov pa je, da ob visoki senzitivnosti digitalne mamografije z veliko

*Onkološki inštitut Ljubljana

E-naslov: cgrasic@onko-i.si

verjetnostjo odkrijemo tudi počasno rastoče rake in neinvazivne rake (med njimi duktalni karcinom in situ - DCIS).

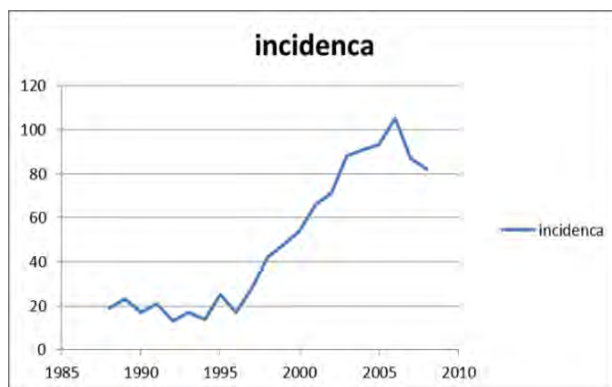
Duktalni karcinom in situ

DCIS pomeni, da gre za nenormalno proliferacijo celic duktalnega epitelija, vendar se spremembe ne širijo preko bazalne membrane⁷. Bazalno membrano openja še sloj mioepitelijskih celic, ki imajo vlogo zaviranja rasti tumorja. Čeprav ima DCIS v imenu besedo karcinom, praviloma ne daje zasevkov v pazdušne bezgavke in oddaljenih zasevkov, kar pa je tipična lastnost karcinomov. DCIS je med vsemi raki pred obdobjem presejalnih programov predstavljal 1-5 % vseh rakov dojke. Redko daje simptome (zatrtilina, krvavitev ali izcedek), povečini je DCIS asimptomatska najdba pri diagnostičnih preiskavah zaradi drugih vzrokov (npr. pri biopsiji). V obdobju presejalnih mamografij pa je slučajna najdba, ki se kaže kot mikrokalcinacije in jo je potrebno nadalje razjasniti. Incidenca DCIS se je z uvedbo presejalnih programov zvečala za desetkrat (pri Nizozemcih iz 3 na 34 in v ZDA iz 5,8 na 37,3 na 100 000 žensk^{8,9}).

DCIS je pri dednih oblikah raka direktni, pri ostalih pa neobvezni prekursor invazivnega raka dojke¹⁰. Raziskave, kjer opisujejo naravni potek DCIS, kažejo, da ta v 40% lahko napreduje v invazivni rak (interval do napredovanja je obratno sorazmeren z gradusom)¹¹. Tako pri nizkem gradusu DCIS lahko progredira v invazivni rak šele po večih desetletjih. DCIS se potrdi s pomočjo debelo igelne biopsije in histopatološkega pregleda.

Glavni cilj zdravljenja DCIS je preprečitev nastanka invazivnega raka dojke. Zdravljenje DCIS je lokalno: kirurško z odstranitvijo obolelega tkiva v zdravo. Če je DCIS lokaliziran, se odstrani le oboleli del dojke. Pri multicentričnih ali difuznih spremembah v dojkah pa se opravi mastektomija z odstranitvijo varovalne bezgavke. Po mastektomiji bolnici ponudijo možnost takojšnje rekonstrukcije z lastnim tkivom ali s tkivnim razširjevalcem, ki ga kasneje nadomesti stalna silikonska proteza. Po ohranitveni operaciji se glede na karakteristike DCIS in kirurške robove radioterapevt odloči za dopolnilno obsevanje operirane dojke. Po mastektomiji je ponovitev malo (okrog 1,4 %) ¹². Po ohranitveni operaciji je ponovitev do 30 %, od tega je polovica invazivnih rakov, polovica pa DCIS ¹². Dopolnilno obsevanje zmanjša delež ponovitev za polovico, vendar pa ne zmanjša umrljivosti za DCIS ¹³. Po dopolnilnem obsevanju se lahko pojavijo pozne posledice, ki pa so redke. Lahko se pojavi fibroza kože, pnevmonitis, srčne bolezni (0,03-3,5 %) ali nastanejo sekundarni tumorji (1 %; npr. rak druge dojke, pljučni rak, rak požiralnika, sarkom) ¹⁴. Dopolnilno sistemsko zdravljenje v smislu preprečevanja oddaljenih zasevkov pri DCIS praktično nima vloge. Hormonska terapija pri DCIS, ki izražajo hormone receptorje, pride v poštev izjemoma, npr. pri ohranitveni operaciji, če bolnica ne prejme dopolnilnega obsevanja. Tamoksifen zniža incidenco katerekoli dogodka (DCIS ali invazivnega raka v isti ali drugi dojki), vendar je potrebno zdraviti po nepotrebnem veliko število bolnic za malo učinka. Tako je potrebno zdraviti 50 bolnic 5 let, da se prepreči en invazivni rak v isti dojki ¹⁵. Tamoksifen se uporablja tudi kot preprečitev nastanka invazivnega raka druge dojke. Pri bolnicah, ki so imele že DCIS, je potrebno zdraviti 54-67 bolnic 5 let, da

se prepreči nastanek invazivnega raka v drugi dojki ¹⁵. Pri bolnicah z dedno okvaro se pri pojavu DCIS v eni dojki lahko pristopi k bilateralni mastektomiji, saj je celotno tkivo dojke podvrženo vplivu okvarjenega gena, gre za t.i. polje karcinogeneze ¹⁶.



Slika 2. Incidenca duktalnega karcinoma in situ v letih 1988-2008 (vir: podatki Registra raka Slovenije).

Razprava

Medtem, ko je bila incidenca raka dojke v Sloveniji pred pojavom DORE nizka (slika 2), pričakujemo bistveno zvečanje, ko bo pokrila celotno ciljno populacijo žensk. S tem se bo zvečala tudi prevalenca žensk z rakom dojke. Prevalenca (število živih bolnic, ki so kadarkoli prebolele rak dojke), se je od leta 1961 zvečevala in je leta 2010 znašala 14 000 (slika 3). Bistveno vlogo pri interpretaciji pomena DCIS ima onkolog, ki bolnico zdravi. Predstaviti ji mora, da je to neinvazivni rak, ki ga je potrebno odstraniti, da ne bi nastal invazivni rak. K ločitvi DCIS od invazivnih rakov bi pripomogla klasifikacija DCIS izven sklopa raka dojke, z oznako, ki ne bi vsebovala besede karcinom. Bolnice bi to najverjetneje sprejele z olajšanjem. Tudi v strokovnih krogih obstaja dilema glede DCIS: a je rak, prekursor raka ali le marker za večji riziko za rak dojke ¹⁷.



Slika 3. Prevalenca raka dojke v letih 1961-2011.

Zaključek

Z razširitvijo programa DORA pričakujemo zvečanje incidence neinvazivnega raka dojke. Cilj zdravljenja je preprečitev nastanka invazivnega raka dojke, zato je glavno lokalno zdravljenje.

Literatura

1. <http://www.slora.si/stevilo-novih-bolnikov>, dostop 1. 12. 2014
2. Altobelli E, Lattanzi A. Breast cancer in European Union: an update of screening programmes as of March 2014 (review). *Int J Oncol* 2014; 45(5) :1785-92.
3. <http://www.slora.si/starostno-standardizirana-stopnja>.
4. <http://dora.onko-i.si/novice/novica/article/107/index.html?cHash=89c957407f1d90944ad7455789635ad4>.
5. Vainio H, Bianchini F (eds): IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 7. Breast Cancer Screening. IARC Press, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2002.
6. L 327/34 Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). Official Journal of the European Union. European Union, Brussels, L327/34-L327/37, 16.12.2003.
7. Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM. Ductal Carcinoma in Situ of the Breast. *N Engl J Med* 2004;350:1430-41.
8. van Steenbergen LN, Voogd AC, Roukema JA, Louwman WJ, Duijm LE, Coebergh JW, van de Poll-Franse LV. Screening caused rising incidence rates of ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115(1):181e3.
9. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009. http://seer.cancer.gov/csr/1975-2009_pops09/.
10. Allred DC, Mohsin SK, Fuqua SAW. Histological and biological evolution of human premalignant breast disease. *Endocr RelatCancer* 2001;8:47-61.
11. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Jensen RA, Schuyler PA. Continued local recurrence of carcinoma 15-25 years after a diagnosis of low grade ductal carcinoma in situ of the breast treated only by biopsy. *Cancer* 1995;76:1197-200.
12. Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer*. 1999 Feb 1;85(3):616-28.
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG.) Overview of the Randomized Trials of Radiotherapy in Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;41:162-177.
14. Roychoudhuri R, Evans H, Robinson D, Moller H. Radiation-induced malignancies following radiotherapy for breast cancer. *Br J Cancer* 2004 Aug 31;91(5):868-872.
15. Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative Tamoxifen for ductal carcinoma in situ: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2014;23(5):546-51.
16. Rivenbark AG, Coleman WB. Field cancerization in mammary carcinogenesis - Implications for prevention and treatment of breast cancer. *Exp Mol Pathol*. 2012;93(3):391-8.
17. Punglia RS, Schnitt SJ, Weeks JC. Treatment of ductal carcinoma in situ after excision. Would a prophylactic paradigm be more appropriate? *J Natl Cancer Inst* 2013; 105 (20): 1527-1533.