



**Jesensko strokovno srečanje Združenja za senologijo  
NEINVAZIVNI RAK DOJK**

**Ljubljana, Hotel Union**

**23. oktober 2014**



Združenje za  
senologijo Slovenije  
Slovenian Senology  
Association

## **Sodelujoči:**

mag. Kristjana Hertl, dr. med  
dr. Barbara Gazić , dr. med  
Biljana Grčar Kuzmanov, dr. med  
Jerca Blazina, dr. med  
As. dr. Andraž Perhavec, dr. med  
Ivica Ratoša, dr. med  
As. Dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med

Urednica zbornika:  
Simona Borštnar

Organizator in izdajatelj:  
Združenje za senologijo pri SZD

Srečanje je finančno podprlo podjetje Roche d.o.o.

Ljubljana, oktober 2014

# Program

16.30—16.55

## **Slikovna diagnostika neinvazivnega raka dojk**

*Kristjana Hertl*, Oddelek za radiologijo, Onkološki inštitut Ljubljana ✓

16.55—17.30

## **Patologija neinvazivnega raka dojk:**

**DCIS:** *Barbara Gazić in Biljana Grčar Kuzmanov* ✓

**LN in LCIS:** *Jerca Blazina*

**SPC:** *Barbara Gazić* ✓

Oddelek za patologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

17.30—17.55

## **Kirurgija neinvazivnega raka dojk**

*Andraž Perhavec*, Oddelek za onkološko kirurgijo, Onkološki inštitut Ljubljana ✓

17.55—18.20

## **Zdravljenje neinvazivnega raka dojk z obsevanjem**

*Ivica Ratoša*, Oddelek za radioterapijo, Onkološki inštitut Ljubljana

18.20—18.45

## **Vloga sistemskega zdravljenja pri neinvazivnem raku dojk**

*Cvetka Grašič Kuhar*, Oddelek za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

18.45—19.00

## **Razprava**

# SLIKOVNE METODE PRI DCIS



*HERTL Kristijana  
Odelek za radiologijo  
Onkološki inštitut*



## DCIS

- V preteklosti odkriti le tipni DCIS (tumor, Mb. Paget, izcedek)
- Sedaj večino odkrije mamografija
- DCIS > 80% kot MK
- Najprimernejša metoda za opredelitev MK je VDIIB



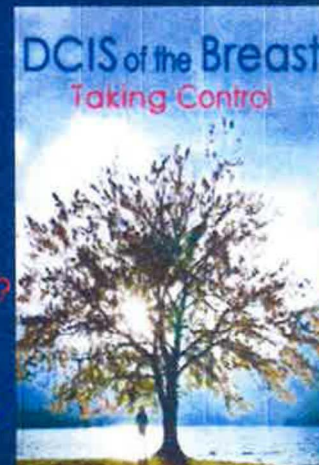
## INCIDENCA

0,8 - 5,0% → 25% ↑  
SCREENING

Wang LC et al. US appearance of ductal carcinoma in situ.  
Radiographics 2013;33:213-225

- DCIS  
↓ 30-50%  
invazivni karcinom

- kateri DCIS ?? Kdaj ??
- Problem: overdiagnosis





## VLOGA RADIOLOGIJE PRI DCIS

- Odkrivanje
- Velikost
- Gradus ??
- Invazija ??



## Slikovne metode pri DCIS

- Mamografija
- MR
- UZ



## Slikovne metode pri DCIS

- Mamografija
- MR
- UZ



## DCIS - MAMOGRAFIJA

- 62-98% kalcinacije (high grade > low grade)
- 2-23% tumorska formacija ali asimetrija

Pogosto multifokalen ali multicentričen



# MIKROKALCINACIJE

Amorfne MK  
(Powder like)

Plazmorfne MK  
(Crush stone)

Duktalne MK  
(Casting)



Verjetnost malignosti

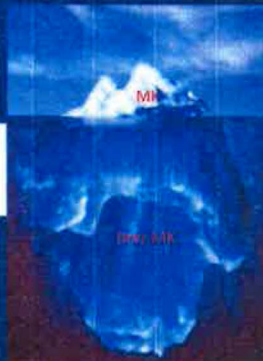
45%

57%

95%

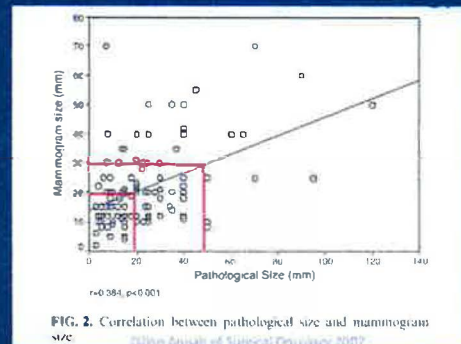
# PROBLEM MAMOGRAFIJE

Podcenitev velikosti DCIS



Kalcinacije so „vrh ledene gore“, predvsem pri low grade DCIS

# Velikost DCIS mamografija vs. patologija



# OCENA INVAZIJE

Lahko z mamografijo zanesljivo ocenimo prisotnost invazije?



**NE**

Nespecifične  
zgostitve  
tkiva ob MK





## GRADUS

Lahko z mamografijo  
zanesljivo ocenimo gradus?



NE



Low grade  
DCIS

High grade  
DCIS

## DCIS detekcija

### RESULTS:

Actual = 367,600  
56,518 were digital

statistically significant. Results based on microcalcifications alone  
routinely with FFDM. A significant increase in the detection of ductal  
carcinoma in situ was found with FFDM (P < .01). The fraction of  
invasive cancers with microcalcifications as the only sign of malignancy  
increased significantly, from 8.1% to 15.8% (P < .001).

Estrovenski et al. Radiology 2005

Povzetek

## Mamografija in DCIS

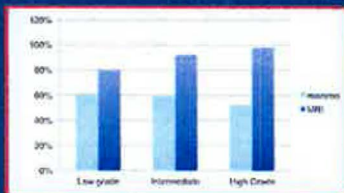
- Detekcija + Digitalna > analogna mmg
- Velikost - Večja - več podcenitve
- Gradus - le predvidevanje
- Invazija - le predvidevanje

## Slikovne metode pri DCIS

- Mamografija
- MR
- FUZ



## SENZITIVNOST



MR 92%



mamm 56%

**Večina (87%) neprikazanih na MR so low grade DCIS**

Alabi et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. Cancer. 2007; 110: 425-32.

## OCENA VELIKOSTI

MR 89%

Mmg 55%

UZ 47%



Greenwood HI et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: Review of MR imaging features. RadioGraphics. 2015; 35: 1569-1588.

## DCIS - MR

Ni viden v T2 in T1  
Brez KS neločljiv od žleznega tkiva

Tipična  
kontrastna



Segmentna  
Linearna/duktalna

Grobozrničasto (clumped)  
krpasto (cobblestone)

Inicialna faza:



Postinicialna f.



**Za diagnozo važna predvsem morfolologija in razporeditev, ne toliko dinamika**

## PREDNOSTI - SLABOSTI MR



- Zmanjša število reekscizij po BCT
- Zmanjša število lokalnih recidivov
- Prej odkrije CA v drugi dojki



- Več MRM
- širše ekscizije
- slabši kozmetični efekt

1. J. B. ...  
2. J. B. ...  
3. J. B. ...  
4. J. B. ...  
5. J. B. ...

[Baker N et al. Current Treatment Options in Oncology. 2013]



## PPV za oceno invazije

MR	50%
mng	43%

Shelly Hwang E et al. Annals of Surgical Oncology 2002

Povzetek

## MR in DCIS

- Detekcija ++ najslabše Gradus 1
- Velikost ? precenjevanje
- Gradus - ni mogoče
- Invazija - ni mogoče

## Slikovne metode pri DCIS

- Mamografija
- MR
- UZ



## INDIKACIJE za UZ pri DCIS:

- Dobro prikaže invazivni del tumorja
- Punkcija pod UZ za pacienta prijaznejša
- Nedostopnost lezije za stereotaktično punkcijo (blizu prsne stene)
- Second look UZ po MR !!!!



## UZ znaki DCIS vedikrat **subtilni** in **nespecifični**

UZ lahko prikaže **23-45%** MK vidnih na MRI

Verjetnost, da UZ prepozna MK je večja pri skupini **MK >1cm**

Če vidimo MK z UZ je **3x** večja verjetnost, da gre za maligne MK (high grade)

## NEKALCINIRAN DCIS:

- ⇒ Hipoehogen tumor, nepravilne oblike, slabše omejen ali mikrolobuliran
- ⇒ Paralelna orientacija
- ⇒ Brez dorzalnih fenomenov (sence, pospešitve)

## KALCINIRAN DCIS:

- ⇒ Povečano število in neenakomerno razširjeni duktusi
- ⇒ Številni hiperehogeni fokusi v vodih ali tumorju

## UZ znaki DCIS:

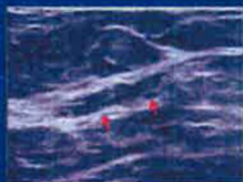


## Second look UZ

= ciljan UZ področij z sumljivimi spremembami na MR



IDC levo,  
DCIS g.II desno



## Povzetek

## UZ in DCIS

- Detekcija -
- Velikost -
- Gradus -
- Invazija +

Omejena vrednost UZ- le za second look UZ

# CIS

## Karcinom in situ (Neinvazivni karcinom)

Biljana Grčar Kuzmanov  
Oddelek za patologijo

## Definicija

- Neoplastična proliferacija epiteljskih celic, ki je omejena na duktalno-lobularni sistem dojke
- Subtilne do izrazite citološke atipije
- Z neobligatorno možnostjo progresije v invazivni karcinom

## Epidemiologija

- Pred ero mamografije 2-3%
- Sedaj cca 25-30% na novo diagnosticiranih karcinomov
- Dejavniki, ki povečujejo tveganje
  - Družinska anamneza
  - Nullpare
  - Visoka starost ob prvem porodu
  - Zvišan BMI
- 1.0-2.6% - specifična mortaliteta pri ženskah z DCIS, ki umirajo zaradi invazivnega karcnoma dojke 8-10 let po diagnosticiranju DCIS

## Histološki tip

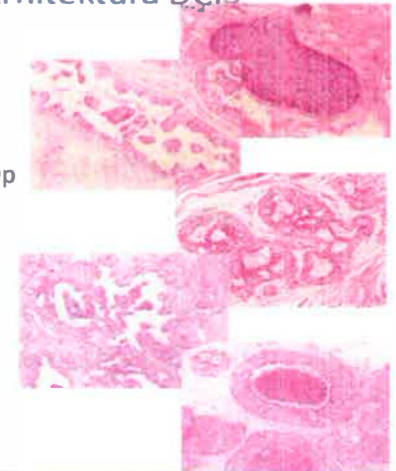
- DCIS
- LCIS

## Kaj določa patolog

- Tip
- Nuklearni gradus
- Nekroze
- (Mikro)kalcifikacije
- Velikost / ekstenzija
- Ekscizijski / resekcijski robovi

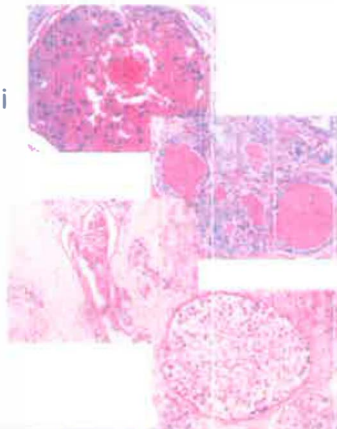
## Tip / Arhitektura DCIS

- Solidni tip
- Mikropapilarni tip
- Kribriormni tip
- Papilarni tip
- Komedo tip



## Specialni tipi DCIS

- Apokrini
- Cistični hipersekretorni
- Skvamozni
- Svetlocelični
- Pečatnocelični
- Mucinozni
- Vretenastocelični



## Nuklearni gradus

karakteristika	Komedi (komedi)	Kribriformni (cribriform)	Komedi (komedi)
proliferativnost	Maksimalni (monomorfni)	intermedijarna	izrazit pleomorfizem
velikost	1,5 do 2x večji od velikosti eritrocita ali celic normalnega duktalnega epitela	intermedijarna	1,5 do 2x večji od velikosti eritrocita ali celic normalnega duktalnega epitela
organizacija	Povsem redki žleznici (necrotic debris)	intermedijarna	Povsem redki žleznici (necrotic debris) distribuirani kromatinom
organizacija	Le totalno prisotni	intermedijarna	Prisotni v obliki, organizirani kromatinom
organizacija	Le posamično, redko	intermedijarna	lahko vs število
organizacija	redko (necrotic debris) (necrotic debris)	intermedijarna	Čisto (necrotic debris) (necrotic debris)

## DCIS nizkega nuklearnega gradusa

- Drobne, monomorfne celice, ki rastejo v obliki arkad, mikropapil, s kribriformnim in solidnim vzorcem rasti
- Jedra so unimorfna, z fino razpršenim kromatinom in nakazanimi nukleoli, mitoze so redke, polarizacija jeder
- MikrokalCIFikacije so ponavadi psamomskega tipa, redko nekroza
- DCIS mikropapilarnega tipa ima lahko bolj ekstenzivno distribucijo
- Če je lezija večj kot 2mm in če sta prizadeta vsaj 2 večja duktusa – DCIS nizkega gradusa, če je lezija manjša ADH (atipična duktalna hiperplazija)

## DCIS visokega nuklearnega gradusa

- Zelo atipične celice
- Solidni, kribriformni in mikropapilarni tip
- Jedra so pleomorfna, iregularnih kontur, z grobim grudastim kromatinom in prominentnim nukleolom
- Mitoze so pogoste, nekroze komedo tipa, pogosto so pridružene amorfne mikrokalCIFikacije
- DCIS visokega gradusa je ponavadi večji od 5mm, vendar tudi samo en duktus, ki izpolnjuje kriterije, je dovolj za diagnozo

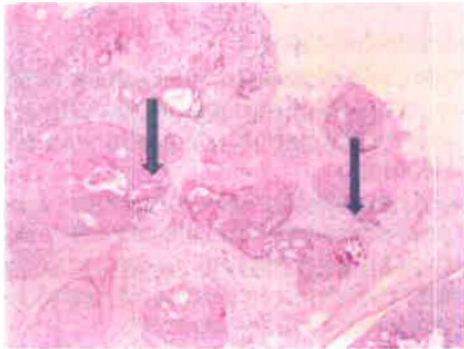
## DCIS srednjega nuklearnega gradusa

- Celice blago do zmerno variirajo po velikosti, obliki in lokaciji
- Jedra imajo bolj grob kromatin in bolj prominentne nukleole, narušena polarizacija
- Mitoze so lahko prisotne, punktate in komedo nekroze tudi
- Prisotne so mikrokalCIFikacije

## Nekroza

- Prisotnost nekroz ponavadi korelira z mikrokalCIFikacijami vidnimi na radiografiji. DCIS, ki se je mamografsko prezentiral z mikrokalCIFikacijami se bo v rekurentnih primerih znova prezentiral z mikrokalCIFikacijami. Nekroze se lahko klasificirajo na naslednji način:
  - Centralne (“comedo”): V centralnem delu zajetega duktusa se nahaja ekspanzivna nekroza, ki se jo lahko vidi že na majhni povečavi. Prisotne so sence celic in kariorektilni debris. Čeprav se centralna nekroza v glavnem pojavlja v primerih DCIS-ja visokega nuklearnega gradusa, lahko se pojavi tudi v primerih DCIS-ja srednjega ali nizkega nuklearnega gradusa. Ta tip nekroze ponavadi korelira z linearno ali nekoliko razvejano distribucijo mikrokalCIFikacij na mamogramu.
  - Fokalne (punktatne): manjši fokusi nekroze, ki se jih ne vidi na majhni povečavi ali nekroze posameznih celic. Nekrozo je potrebno razlikovati od sekreta v kateremu se lahko nahajajo mikrokalCIFikacije, histiociti ali citoplazmski mehurčki vendar nikoli ni kariorektilnega debrisa.

## Kalcifikacije



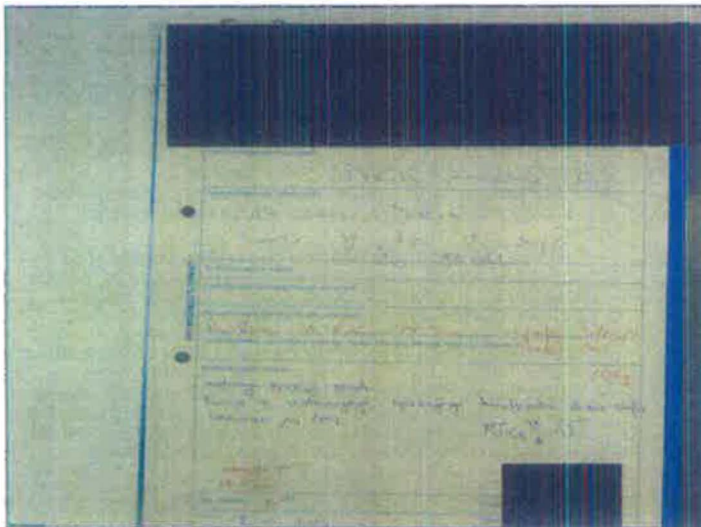
## Kirurška terapija

Ekscizija. Odstranitev dela tkiva dojke. Bradavica se v teh primerih ekscidira le poredkem.

- diagnostične ekscizije
- parcialne mastektomije
- lumpektomije
- kvadrantektomije
- Ekscizije po lokalizaciji z žličko
- Ekscizija brez lokalizacije z žličko

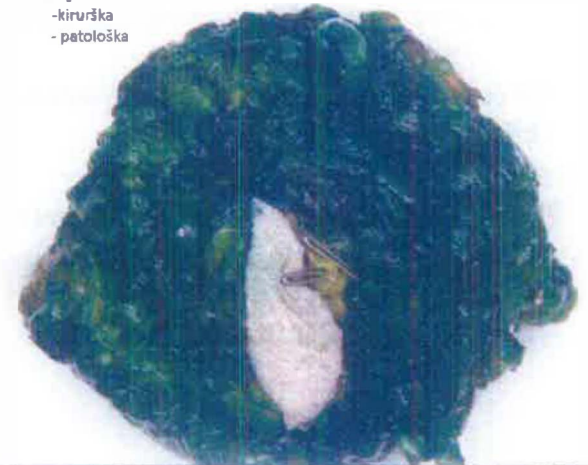
Totalna mastektomija. Odstranitev tkiva celotne dojke vključno z mamilo in areolo.

- Enostavna mastektomija
- Subkutana (Skin-sparing) mastektomija
- Modificirana radikalna mastektomija
- Radikalna mastektomija



## Orientacija vzorca

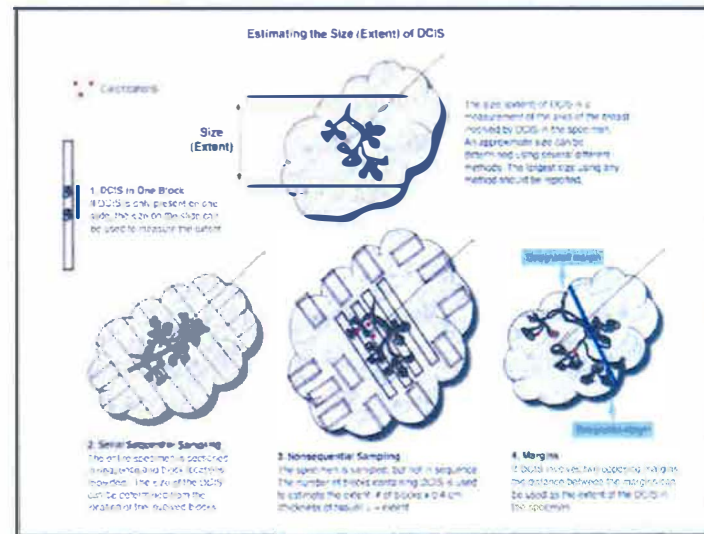
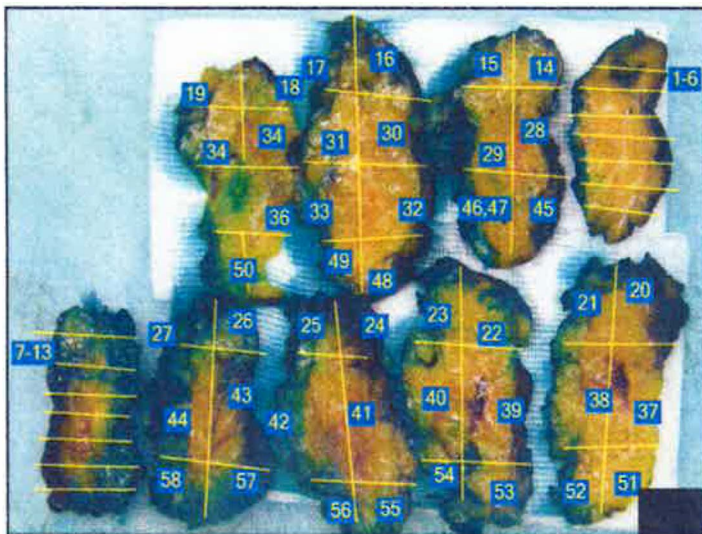
- kirurška
- patološka





## Vzorčenje vzorca

- Nepalpabilna lezija, ugotovljena z radiološkimi tehnikami - radiološka evaluacija pooperativnega vzorca za ugotovitev prisotnosti lezije v vzorcu.
  - Če je le možno, je za histološko evaluacijo potrebno nakoličiti vzorec v celoti. Če je to nemogoče zaradi velikosti vzorca, je potrebno histološko pregledati najmanj celotni areal označene lezije. Če se v tem primeru najde DCIS, LCIS ali ADH, je potrebno histološki pregledati ves parenhim v vzorcu (fibrozne dele)
- Vzorčiti je potrebno tudi vse druge makroskopsko identificirane lezije.



## Velikost (Ekstenzivnost) DCIS-ja

- Ekstenzivnost DCIS-ja je ocena volumna tkiva dojke, ki je zajeta z DCIS
- Ta parameter ni potreben za določitev T kategorije
- Velikost DCIS-ja je zelo pomemben faktor v odločitvah o načinu zdravljenja
- Velikost DCIS korelira z
  - verjetnostjo rezidualne bolezni po eksciziji oz. re-eksciziji
  - pozitivnimi robovi
  - verjetnostjo za recidiv
  - možnostjo, da je bila spregledana Invazivna komponenta
- Velikost DCIS-ja ne predstavlja rizični faktor za rekurentno bolezen v primeru če so ekscizijski robovi bili dovolj široki

## Robovi

- Če je DCIS prisoten ob robu , ekstenzivnost DCIS-ja , ki je prisoten v robu korelira z verjetnostjo obstoja rezidualne bolezni v dojki
  - Fokalna (npr DCIS v robu na področju <1 mm v enem parafinskem bloku)
  - Minimalno/zmerno (med fokalnim in ekstenzivnim)
  - Ekstenzivno (npr DCIS v robu na področju  $\geq 15$  mm ali v  $\geq 5$  polj velike povečave in/ali v  $\geq 8$  parafinskih blokih)

## IZVID

- Številni disocirani fokusi duktalnega karcinoma in situ, kribriformnega in mikropapilarnega tipa, nizkega in srednjega nuklearnega gradusa, ki obsegajo skoraj celotni ekscizat oz. obsegajo področje, ki meri vsaj 5.5 cm v anteroposteriorni, 5 cm v superiornoinferiorni in vsaj 2 cm v mediolateralni smeri. Prisotne so številne in pretežno intraluminale ter delno subepitelijske kalcifikacije. DCIS je <1 mm oddaljen od posteriornega ekscizijskega roba, je blizu (v območju vidnega polja velike povečave) medialnega ekscizijskega roba ter <1.5 mm od lateralnega ekscizijskega roba.

## Biološki markerji

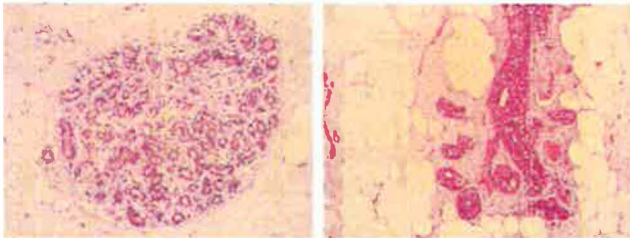
- ER
- PR
- HER 2



## Lobularna neoplazija (LN)

- LN je epiteljska proliferacija znotraj lobulov, sestavljena iz drobnih, unimorfnih, nekohezivnih celic, lahko s pagetoidnim širjenjem v terminalne duktuse
- Zanja je značilna izguba adhezijske molekule E-kadherin
- 85% multicentrična
- 30 – 67% bilateralna

## Lobularna neoplazija



Normalna zgradba lobula

Lobul zajet z LN, s pagetoidnim širjenjem v terminalni duktus

## Lobularna neoplazija

(WHO Classification of Tumours of the breast, 2012)

Glede na obseg proliferacije LN razdelimo:

- 1. Atipična lobularna hiperplazija (ALH)**
- 2. Lobularni karcinom in situ (LCIS)**  
Kadar je zajetih in dilatiranih >50% acinusov znotraj lobula.

## Lobularni karcinom in situ

(WHO Classification of Tumours of the breast, 2012)

### 1. Klasični LCIS

Nizkega in/ali srednjega nuklearnega gradusa



### 2. Pleomorfn LCIS

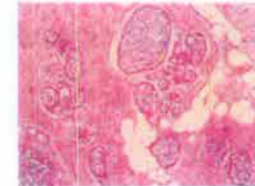
Visokega nuklearnega gradusa (pogosto s centralnimi nekrozami in /ali kalcifikacijami)



## Priporočila za obravnavo bolnic z LN/LCIS

ALH in klasični LCIS = **Lobularna neoplazija**

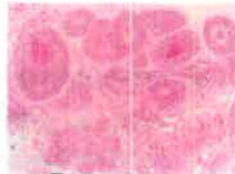
- DIB: B3
- ekscizija ni potrebna.
- statusa kirurških robov v patohistološkem izvidu ne sporočamo.



## Priporočila za obravnavo bolnic z LN/LCIS

Enako kot DCIS je potrebno obravnavati:

1. Pleomorfn LCIS
2. Tumor-formlrajoči LCIS
3. Klasični LCIS s komedo nekrozami



- DIB: B5a
- potrebna je ekscizija
- v patohistološkem izvidu je potrebno sporočiti status kirurških robov

## Literatura

- WHO Classification of Tumours of the Breast, 2012
- College of American pathologists (cap): Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast, 7th Edition, December 2013
- J Jorns, MS Sabel et JC Pang. Lobular neoplasia. Arch Pathol Lab Med, October 2014: 1344 – 1349.
- J S Reis et SE Pinder: Non-operative breast pathology: Lobular neoplasia. J Clin Pathol. Dec 2007: 1321-1327.



## INTRACISTIČNI IN SOLIDNI PAPILARNI KARCINOM

(IPC/SPC)

"We have struggled with this differential diagnosis (benign from malignant papillary lesions) in our laboratory of surgical pathology for many years, and we still find it to be probably the most difficult diagnostic problem that we face with breast neoplasms... And we check the accuracy of our diagnosis by very long-term follow-up of the patients!"

--Dr. Cushman D. Haagensen, 1986

Mioepitelijske celice:  
DFD benigna vs  
maligna papilarna  
lezija

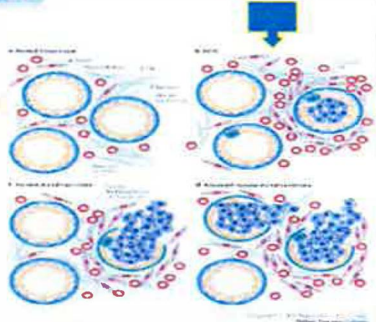


### DCIS:

- Prisotne mioepitelijske celice
- Brez prodora preko BM

### Normalno tkivo dojke-dukta

- Duktalni epitelij
- Mioepitelijske celice
- Bazalna membrana



### IPC/SPC:

- Odsotnost mioepitelijskih celic



### Invazivni karcinom:

- Odsotnost mioepitelijskih celic

## Intracistični papilarni karcinom

- **Sinonimi:**

Encysted papillary carcinoma  
Encapsulated papillary carcinoma

- **Definicija:**

Papilarni karcinom v večji cisti/cistično dilatiranem duktusu  
Dobro omejen, obdan z vezivno kapsulo  
**Posebna oblika DCIS (WHO 2003 in 2012)**  
Histološka slika je enaka kot pri papilarnem DCIS, razen:  
***NI mioepitelija na obodu oz. periferiji!***



## Papilarni tumorji dojke

- Heterogena skupina!
- Zadnja WHO klasifikacija (4., Lyon 2012):
- 1. **intraduktalne papilarne lezije**
  - intraduktalni papilom (benigna lezija)
  - intraduktalni papilarni karcinom (= DCIS papilarnega tipa)
  - inkapsuliran papilarni karcinom
  - solidni papilarni karcinom
- 2. **invazivni papilarni karcinom** (klinično in prognostično-IDC)
- 3. **invazivni mikropapilarni karcinom** (posebna klinična in patološka entiteta (morfološko različna od invazivnega papilarnega karcinoma), ki predstavlja agresivno obliko raka dojke s pogosto LVI in prizadetostjo bezgavk)

## IPC DEFINICIJA

Varianta papilarnega karcinoma z značilno fibrozno kapsulo, ki obdaja večjo cisto, izpolnjeno v celoti ali delno s fibrovaskularnimi podaljški, ki so prekrite z epitelijskimi celicami.

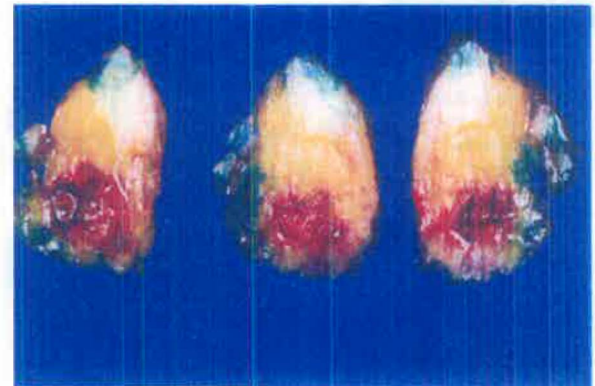
Odsotnost mioepitelijskega sloja v papilah in na obodu tumorja.

ICD-O: 8504/2

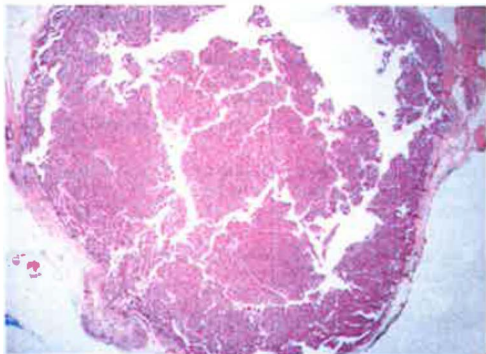
## IPC HISTOLOŠKA SLIKA

- **Fibrovaskularne** lezije pokrite z monomorfimi epitelijskimi celicami, obdane s **fibrozno kapsulo**
- Delna ali popolna odsotnost mioepitelijskih celic (IHC: p63, CK5, kalponin) DD od ostalih –zlasti benignih papilarnih lezij!
- "Nejasna narava karcinom in situ? vs. indolentni invazivni karcinom?" vs. karcinom v tranziciji med DCIS in IC!"
- so nizkega ali srednjega nuklearnega gradusa in ne preraščajo fibrozne kapsule
- ER: pozitiven, HER-2 negativen
- Pomemben pregled in količenje celotnega vzorca (pridružen invazivni karcinom ali DCIS ali oba, kar vpliva na zdravljenje!)

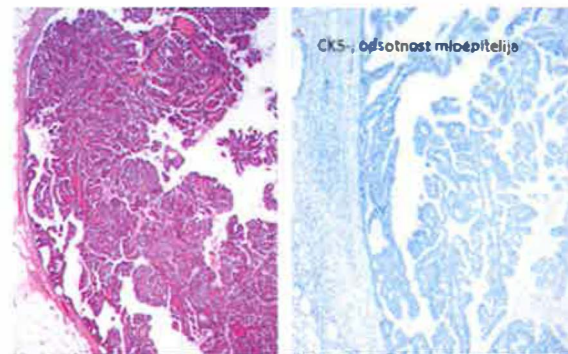
## Intracistični papilarni karcinom



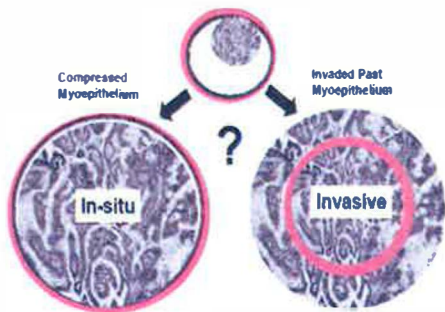
IPC HE 10x



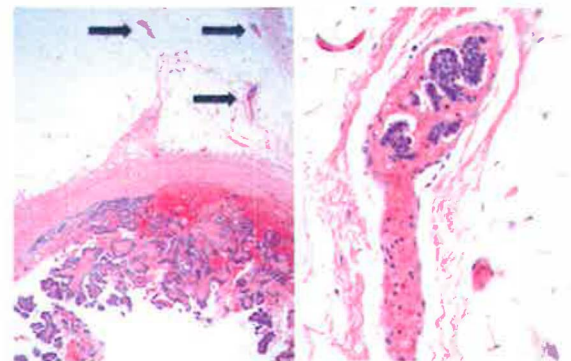
IPC HE in CK5



Je IPC in situ ali invaziven tumor?  
Mnenja so še vedno deljena!

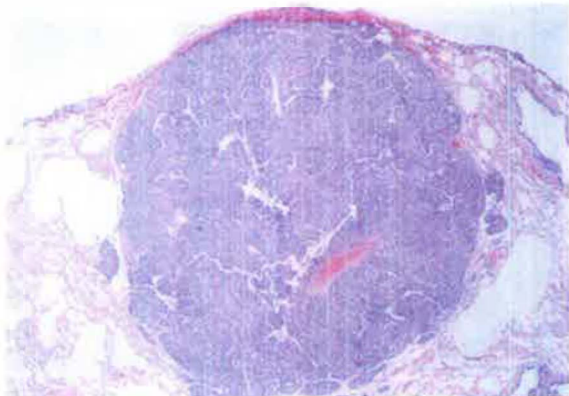


IPC z vaskularno invazijo



## Zasevek v pljučih

(S/P OP zaradi inkapsuliranega PC pred 10 leti)



## IPC PRIPOROČILA ZA ZDRAVLJENJE

- *Operacija dojke:* tumorektomija z negativnimi robovi
- *Ohranljiva aksile:* SNB, zlasti ob fokusih DCIS oz. ob hkratnem fokusu invazivnega Ca, zelo redko so opisani zasevki v bezgavkah v primeru izoliranega IPC (SNB? Zaenkrat DA!)
- Določanje ER/PR; HER 2 samo v primeru hkratnega invazivnega Ca!
- *Dopolnilna RT:* ni definitivnih podatkov o dobiti dopolnilne RT tudi v primeru ohranitvene operacije za izoliran IPC, ob fokusih DCIS ali invazivnega Ca kot priporočeno za najbolj agresivno komponento
- *Dopolnilna HT:* zelo malo podatkov, zaenkrat ni dokazov o dobiti dopolnilne HT za izoliran IPC
- *Dopolnilna KT:* v primeru izoliranega IPC ni potrebna

## SPC DEFINICIJA

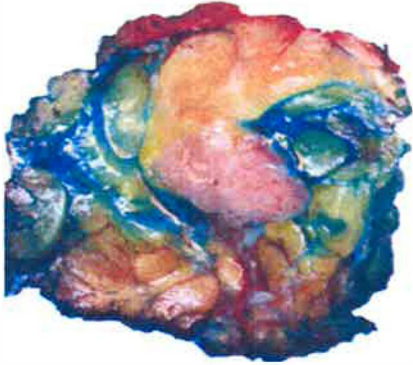
Posebna oblika papilarnega karcinoma .  
Dobro omejeni multipli nodusi.  
Delikatni fibrovaskularni podaljški znotraj nodusov.  
Solidna rast tumorskih celic znotraj nodusov.

ICD-O: 8509/2

## SPC HISTOLOŠKA SLIKA

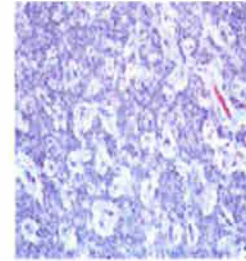
- Multipli nodusi, ki predstavljajo duktuse napolnjene z neoplastičnimi celicami brez očitnih papilarnih formacij
- Odsotnost mioepitelijskih celic
- So nizkega ali srednjega nuklearnega gradusa
- Pogosta je **nevroendokrini** (IHC kromogranin, sinaptofizin) ali mucinozna diferenciacija
- V 50 % je pridružen invazivni karcinom z nevroendokriniimi, mucinoznimi, duktalnimi ali mešanimi karakteristikami
- ER/PR pozitivni, Her-2 negativni

## Solidni papilarni karcinom (SPC)

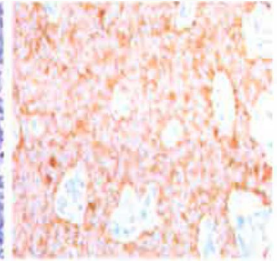


## Morfološke lastnosti SPC

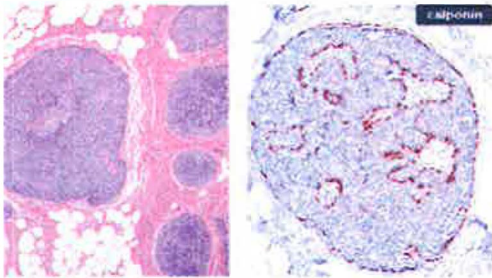
Produkcija mucina



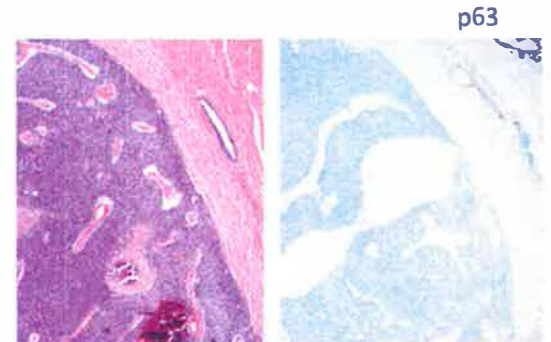
Nevroendokrini diferenciacija  
(Kromogranin)



Nekateri SPC imajo v posameznih nodusih intakten mioepitelijski sloj!



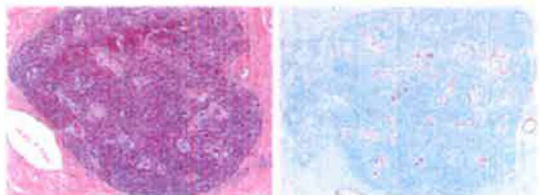
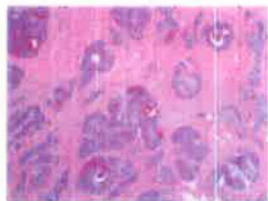
Večina SPC nima mioepitelijskega sloja





## SPC – multipli nodusi

Številni nepravilno oblikovani,  
Ostro omejeni otočki  
Z ali brez mioepitelijskega sloja



## SPC PRIPOROČILA ZA ZDRAVLJENJE

- Operativno zdravljenje je osnova: pomembna kompletna odstranitev tumorja
- Zaradi pogoste sočasne invazivne komponente priporočajo SNB
- Vloga dopolnilne RT in hormonske terapije ni dorečena
- Če je prisotna invazivna komponenta, zdravljenje prilagojeno le-tej

## PATOLOG V TEŽAVAH

Ni vedno tako lepo, kot piše v WHO...

SPC?

SPC z invazijo?

Invazivni karcinom BDO?

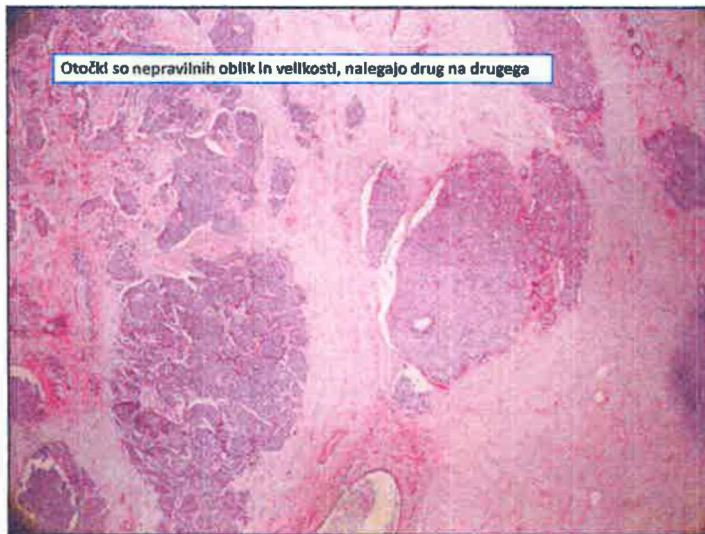
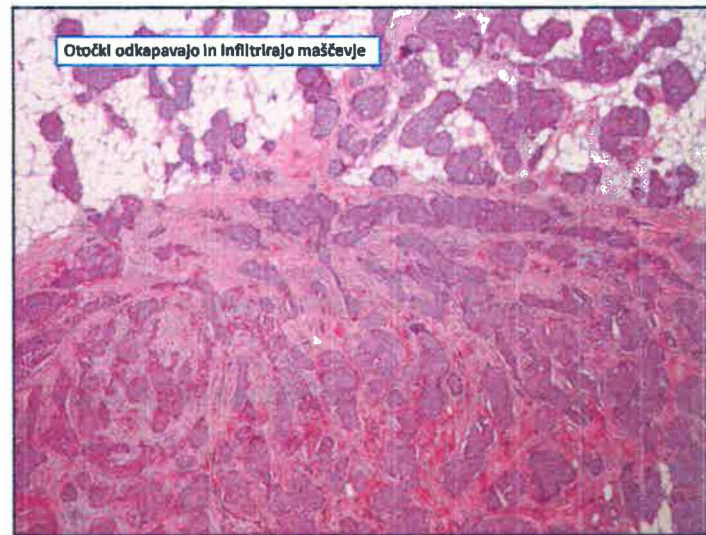
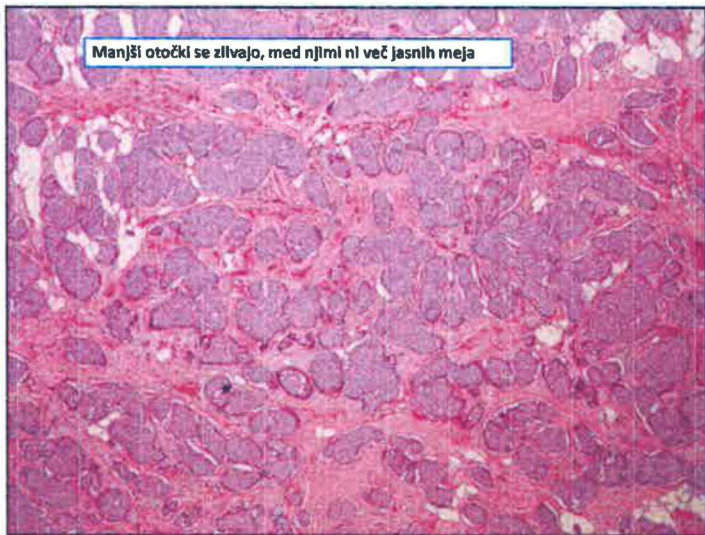
Invazivni papilarni karcinom?

SPC, ki je morda ponekod, pa ne vemo kje, že invaziven?

Večji otočki plavajo v jezerih mucina







### **Histološke značilnosti, ki sugerirajo možnost invazije („Features suggestive of invasion in SPC“)**

- velik tumor
- Kompleksni, iregularni, zlivajoči se nodusi
- Iregularna meja med tumorskimi otočki in stromo
- Večje krvne žile, obdane s tumorskimi otočki
- Med tumorske otočke ujeti ortotopni duktusi in lobuli
- „Invazija“ strome / maščevja/skeletne mišice

**Dg:**

**SPC s histološkimi značilnostmi, ki sugerirajo možnost invazije!**

ER,PR in SNBI

### **Literatura**

WHO Classification of the Tumours of the breast. 4th edition; 2012.

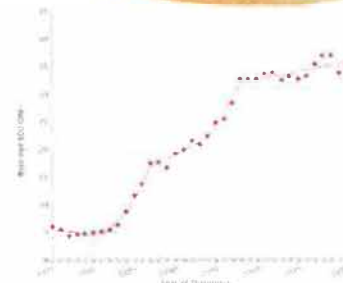
# KIRURGIJA NEINVAZIVNEGA RAKA DOJK

Andraž Perhavec

STROKOVNO SREČANJA ZDRUŽENJA ZA SENOLOGIJU  
SLOVENIJE, 23.10.2014

## INCIDENCA

- ✦ Zgodovina: DCIS predstavljal 2-5% rakov dojk
- ✦ Presejanje: 20-40% rakov dojk



Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. Lancet 2012; 380:1778-86  
SEER database, 2014

## NARAVNI POTEK BOLEZNI ZA DCIS NIZKEGA GRADUSA PO KRG BIOPSIJI

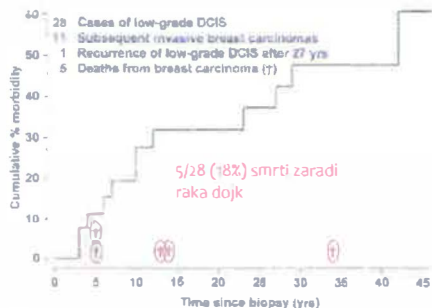
- |   |  |
|---|--|
| ✦ <b>Rosen in sod. (1980)</b>   | ✦ <b>Sanders in sod. (2005)</b>  |
| ✦ Revizija histologije 8000 primerov, ki so bile prvotno označene kot benigne | ✦ Revizija histologije 11000 primerov, ki so bile prvotno označene kot benigne |
| ✦ 30 DCIS nizkega gradusa   | ✦ 28 DCIS nizkega gradusa  |
| ✦ Podatki o F/U pri 15  | ✦ Median F/U 31 let  |
| ✦ Povprečen F/U 18 let  |  |

## NARAVNI POTEK BOLEZNI ZA DCIS NIZKEGA GRADUSA PO KRG BIOPSIJI

	F/U (leta)	Leta do lok. ponovitve	Lokalne ponovitve	Invazivne ponovitve / vse ponovitve	Invazivne ponovitve / vse bolnice z DCIS
Rosen, 1980	18	9.7	10/15 (67%)	8/10 (80%)	8/15 (53%)
Sanders, 2005	31	13.8	12/28 (43%)	11/12 (92%)	11/28 (39%)
Skupaj			22/43 (51%)	19/22 (86%)	19/43 (44%)



## NARAVNI POTEK BOLEZNI ZA DCIS NIZKEGA GRADUSA PO KRG BIOPSIJI



## POTEK BOLEZNI PO MASTEKTOMIJI

- \* Metaanaliza
- \* 21 raziskav (1970 – 1990)
- \* 1574 bolnic
- \* Povprečen F/U 6.7 let
- \* Lokalne ponovitve
  - \* vse: 1.4%
  - \* invazivne: 1.1%

Boyages in sod. Cancer 1999; 11:193-98

## POTEK BOLEZNI PO KRG BIOPSIJI VS MASTEKTOMIJI

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>* KRG BIOPSIJA</li> <li>* F/U 31 let</li> <li>* 39% invazivnih ponovitev</li> <li>* 5/28 (18%) smrti zaradi raka dojk</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>* MASTEKTOMIJA</li> <li>* F/U 6.7 let</li> <li>* 1.1% invazivnih ponovitev</li> <li>* &lt;1.1% smrti zaradi raka dojk</li> </ul> |
|---|---|

Sanders ME in sod. Cancer 2005; 103:2481-4

Boyages In sod. Cancer 1999; 85:616-28

## POTEK BOLEZNI PO OHRANITVENI OPERACIJI

raziskava	N	F/U (leta)	Lokalna ponovitve bolezni		Odstotek invazivnih ponovitev	
			brez RT	RT	brez RT	RT
NSABP B17 <sup>1</sup>	813	17.3	35 %	20 %	56 %	54 %
EORTC 10583 <sup>2</sup>	1002	10.5	26 %	15 %	50 %	53 %
UK, Avstr., NZ <sup>3</sup>	1030	12.7	25 %	9 %	48 %	48 %
SweDCIS <sup>4</sup>	1046	20	32 %	18 %	45 %	59 %

<sup>1</sup> Wapni In sod. JNCI 2011; 103: 478

<sup>2</sup> Bjliker In sod. JCO 2006; 24:3381

<sup>3</sup> Cuzick in sod. Lancet Oncol 2011; 12:21

<sup>4</sup> Wamberg F in sod. JCO 2014; 32:1066-77



## POTEK BOLEZNI PO OHRANITVENI OPERACIJI

raziskava	N	F/U (leta)	Oddaljena ponovitev bolezni / spec. umrljivost		RR za RT	p
			brez RT	RT		
NSABP B1 <sup>1</sup>	813	17.3	3.1 %	4.7 %	1.44	NS
EORTC 10583 <sup>2</sup>	1002	10.5	4.0 %	4.0 %	1.0	NS
UK, Avstr., NZ <sup>3</sup>	1030	12.7	2.0 %	1.5 %	0.75	NS
SweDCIS <sup>4</sup>	1046	20	4.2 %	4.1 %	1.0	NS

<sup>1</sup> Wapnir in sod. JNCI 2011; 103: 478

<sup>2</sup> Bljker in sod. JCO 2006; 24:3381

<sup>3</sup> Cuzick in sod. Lancet Oncol 2011; 12:21

<sup>4</sup> Wamberg F in sod. JCO 2014; 32:1066-77

## OHRANITVENA OP. vs MASTEKTOMIJA

- \* Ni randomiziranih raziskav
- \* Metaanaliza

	% lokalnih ponovitev
Ohranitvena op.	22.5
Ohranitvena op. + RT	8.9
Mastektomija	1.4

Boyages in sod. Cancer 1999; 85:616-28

## NAJPRIMERNEJŠE ZDRAVLJENJE?

Premalo zdravljenja

Preveč zdravljenja



Kompletna krg ekscizija

Kompletna krg ekscizija + RT

Mastektomija z BVB

Krg/igelnja bicepsija

Kompletna krg ekscizija + HT

Kompletna krg ekscizija + RT + HT

Mastektomija z BVB + kontrolateralna profilaktična mastektomija

## DEJAVNIKI TVEGANJA ZA LOKALNO PONOVIJEV

- \* Starost
- \* Menopavzni status
- \* Družinska anamneza
- \* Robovi
- \* Patološke značilnosti
- \* Molekularne značilnosti
- \* Kirurgija
- \* Obsevanje
- \* Sistemsko zdravljenje

BOLNICA

TUMOR

ZDRAVLJENJE

# ROBOVI

## NSABP B-24

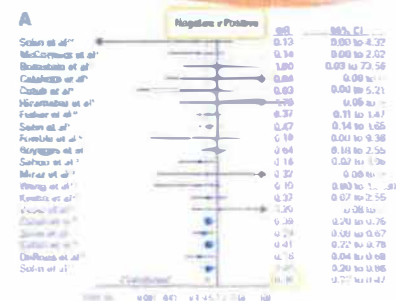
Bolnice z DCIS → ohranitvena operacija + RT → tamoksifen  
 - placebo

	51 ponovitev na robo bolnic leto	
	Tamoksifen	Placebo
Pozitivni robovi (n=1341)	17.37	30.89
Negativni robovi (n=457)	12.4	16.5

Fisher B in sod. Lancet 1999

# ROBOVI

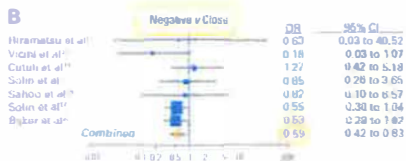
- Metaanaliza 22 raziskav
- >4000 bolnic
- Ohranitvena operacija + RT



Dunne C In sod. JCO 2009; 27:1615-20

# ROBOVI

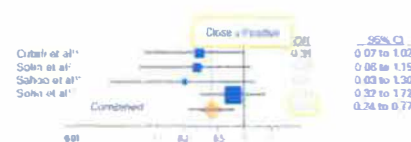
- Metaanaliza raziskav
- >4000 bolnic
- Ohranitvena operacija + RT



Dunne C In sod. JCO 2009; 27:1615-20

# ROBOVI

- Metaanaliza 22 raziskav
- >4000 bolnic
- Ohranitvena operacija + RT



Dunne C In sod. JCO 2009; 27:1615-20

# ROBOVI

- \* Metaanaliza 22 raziskav
- < >4000 bolnic z DCIS
- \* Ohranitvena operacija + RT

**Table 2.** Optimum Margin Threshold for DCIS Resection (n = 2,514)

Negative Margin Width	No. of Patients	% of Patients With IBTR	Relapse v. > 5 mm		P
			OR	95% CI	
No cells on ink	914	9.4	2.66	1.1 to 7.3	<.05
1-mm margin	1,239	10.4	2.89	1.3 to 8.1	<.05
2-mm margin	207	5.8	1.51	0.61 to 5.0	>.05
> 5-mm margin	154	3.9	1		

Abbreviations: DCIS, ductal carcinoma in situ; IBTR, ipsilateral breast tumor recurrence; OR, odds ratio.

Dunne C In sod. JCO 2009; 27:1615-20

# ROBOVI

- \* Metaanaliza 21 raziskav
- < > 7000 bolnic
- \* Ohranitvena operacija

Treatment	Margin threshold				
	Positive margin mean (95% CI)	0 mm, mean (95% CI)	2 mm, mean (95% CI)	5 mm, mean (95% CI)	10 mm, mean (95% CI)
BCS plus RT	20 N = 116 to 241; N = 698	1.0 N = 130; N = 205	0.9 N = 111; N = 342	0.9 N = 20; N = 22	0.8 N = 8; N = 25
BCS without RT	75% 129 to 441; N = 473	1.0% 1.5 to 2.9; N = 1007	1.8% 1.3 to 2.5; N = 1073	2.0% 1.5 to 2.6; N = 82	2.1% 1.5 to 2.9; N = 41

Wang S In sod. JNCI 2012; 104:507-16

# ROBOVI

## Lokalna ponovitev v isti dojki po 12 letih (%)

Široka ekscizija, rob > 10 mm (N=212)	13.9
Široka ekscizija + RT (N=60)	2.5

MacDonald H In sod. Am J Surg 2006

# PATOLOŠKE ZNAČILNOSTI DCIS

- \* Gradus
- \* Komedo nekroza
- \* Multifokalnost
- \* Velikost

# PATOLOŠKE ZNAČILNOSTI DCIS

Table 1. Summary of ipsilateral breast tumor recurrence according to tumor characteristics and study design

Tumor characteristics	HR (95% CI)	Unfractionated studies/ No. of studies	Overall HR (95% CI)	Level of evidence
ER positive vs negative		0.99 (0.81, 1.20) <sup>2</sup>		Low
ER positive vs negative†		0.96 (0.25, 3.28) <sup>2</sup>		Low
HER2/neu positive vs negative		5.87 (1.12, 27.1) <sup>2</sup>		Low
Comorbidity (yes vs no)	1.79 (1.48, 2.23) <sup>2</sup>	1.68 (1.20, 2.16) <sup>1</sup>	1.71 (1.36, 2.16)	High
Family (yes vs no)	1.96 (1.55, 2.46) <sup>2</sup>	2.45 (0.82, 6.92) <sup>2</sup>	1.85 (1.29, 2.66)	Medium
Marginal resection vs. resection	1.47 (1.12, 1.91) <sup>2</sup>	2.84 (2.07, 3.89) <sup>1</sup>	2.25 (1.77, 2.93)	High
Method of detection (ultrasound vs. exam)	1.68 (1.30, 2.04) <sup>2</sup>	1.16 (0.91, 1.48) <sup>2</sup>	1.55 (1.12, 2.12)	Medium
Local depth (vs. less)	3.63 (1.30, 9.85) <sup>2</sup>	1.99 (1.56, 2.52) <sup>1</sup>	1.81 (1.53, 2.13)	High
Consistency (vs. less)	1.78 (1.26, 2.53) <sup>1</sup>	1.78 (1.27, 2.53) <sup>1</sup>	1.79 (1.40, 2.28)	High
Same vs. other vs. both	1.62 (1.27, 2.06) <sup>2</sup>	1.65 (1.12, 2.41) <sup>1</sup>	1.63 (1.30, 2.06)	High

HRs numbers are significant association at 95% confidence level

† Non significant heterogeneity

Wang SY In *sod. Breast Cancer Res Treat* 2011; 127:1-143

# MOLEKULARNE ZNAČILNOSTI DCIS

- OncoType DX – genski podpis (21 genov) → izračun verjetnosti za ponovitev pri invazivnem raku
- DCIS score – 12 genov



Solin LJ in *sod. JNCI* 2013; 105:701-10

# MOLEKULARNE ZNAČILNOSTI DCIS



Solin LJ In *sod. JNCI* 2013; 105:701-10

# MOLEKULARNE ZNAČILNOSTI DCIS

Multivariable analysis of significant clinical and pathologic factors, including the DCIS Score

Menopausal Status	1 DC (reference)
Premenopausal	0.49 (0.27 to 0.90)
Postmenopausal	1.52 (1.11 to 2.01)
Tumor size†	1.52 (1.14 to 2.01)
DCIS Score†	2.37 (1.14 to 4.76)

Solin LJ In *sod. JNCI* 2013; 105:701-10



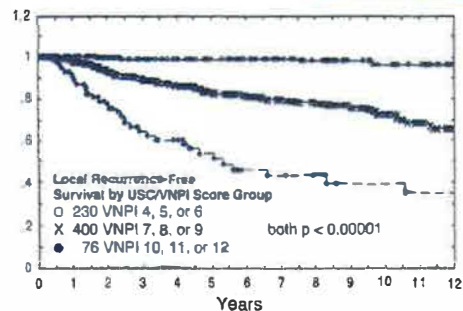
# VERJETNOST ZA LOKALNO PONOVIŠEV

\* University of Southern California / van Nuys prognostic index (USC/VNPI)

score	1	2	3
Velikost (mm)	≤ 15	16 - 40	≥ 41
Kirurški rob (mm)	≥ 10	1 - 9	< 1
Patološka klasifikacija	gradus 1 ali 2, brez komedo nekroze	gradus 1 ali 2, z komedo nekrozo	gradus 3, 2 ali brez komedo nekroze
Starost (leta)	> 60	40 - 60	< 40

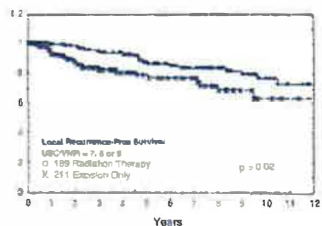
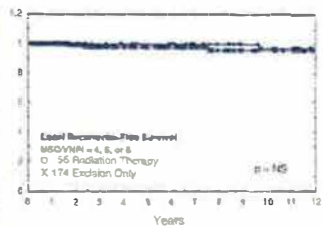
Silverstein MJ In sod. The American Journal of Surgery 2003. 186:337-43

# VERJETNOST ZA LOKALNO PONOVIŠEV



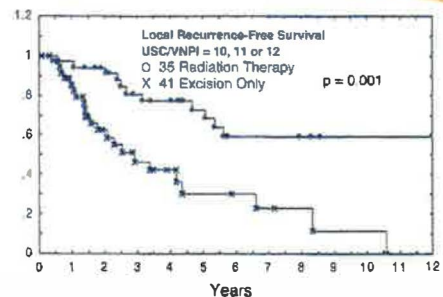
Silverstein MJ In sod. The American Journal of Surgery 2003. 186:337-43

# VERJETNOST ZA LOKALNO PONOVIŠEV



Silverstein MJ In sod. The American Journal of Surgery 2003. 186:337-43

# VERJETNOST ZA LOKALNO PONOVIŠEV



Silverstein MJ In sod. The American Journal of Surgery 2003. 186:337-43

# VERJETNOST ZA LOKALNO PONOVIŠEV

Treatment guidelines by USC/Van Nuys Prognostic Index Score

4 to 6	Excision alone
7 to 9	Excision + radiation
10 to 12	Mastectomy

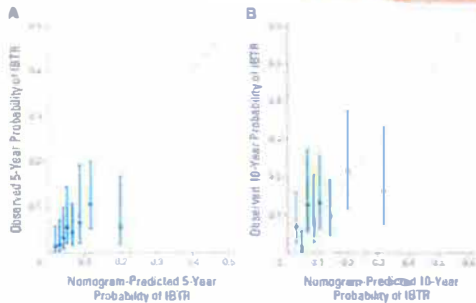
Silverstein MJ in sod. *The American Journal of Surgery* 2003; 186:337-43

# VERJETNOST ZA LOKALNO PONOVIŠEV



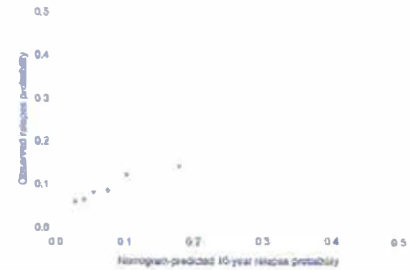
Rudloff U in sod. *JCO* 2010; 28:3762-69

# VALIDACIJA NOMOGRAMA



Yi M in sod. *JCO* 2012; 30:600-7

# VALIDACIJA NOMOGRAMA



Sweldens C in sod. *Cancer J* 2014; 20:1-7

# LCIS

1. LN v igelní biopsiji → invazivní rak v kirurški eksciziji

❖ 10 – 30%

Hussain M In sod. EJSO 2011; 37:279-89  
Menes TS In sod. Am J Surg 2014; 1:24-31

# LCIS

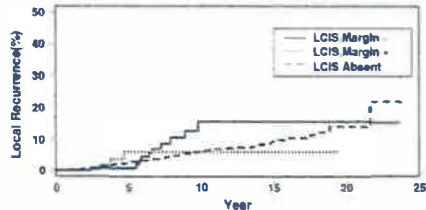
2. Ne poveča ogroženosti za lokalni recidiv

- ✦ 2894 bolnic z konz. operacijo zaradi DCIS ali invazivnega raka (DCIS in inv. rak izrezani v zdravo)
- ✦ Skupina A: 290 bolnic z LCIS; 84 LCIS v robovih
- ✦ Skupina B: 2604 bolnic brez LCIS

Ciocca RM In sod. Ann Surg Oncol 2008; 15:2263-71

# LCIS

2. Ne poveča ogroženosti za lokalni recidiv



Ciocca RM In sod. Ann Surg Oncol 2008; 15:2263-71

# LCIS

3. Marker povečane ogroženosti za invazivni rak (1-2%/leto)

**Table 6. Cumulative incidence of ipsilateral invasive breast cancer in patients having partial mastectomy or mastectomy.**

Year	Partial Mastectomy			Mastectomy			No. at Risk
	Incidence of IBC (%)	SE (%)	95% CI	Incidence of IBC (%)	SE (%)	95% CI	
0	0	0	0	0	0	0	3,341
5	0.7	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	1,276
10	2.7	0.5	1.8	0.6	0.6	0.1	955
15	6.2	1.1	4.0	1.1	0.7	0.3	770
20	12.7	1.6	10.0	1.9	1.0	0.6	634
25	26.2	3.1	20.0	6.4	3.4	2.7	414

Abbreviations: IBC, invasive breast cancer.

Chuba PJ In sod. JCO 2005; 23:5534-41

## Pleomorfni LCIS

- Pogosto mamografsko viden
- Pogosto pridružen invazivni rak (33%)
- Pogosto lokalno recidivira (9.4%)

Table 2. Rate of recurrence, distant site, ipsilateral, contralateral, ipsilateral, and contralateral

Ref	No. of PLCS cases	PLCS at margin	Histology of recurrence	Time to recurrence	Local recurrence rate
Domino Kelly et al. <sup>2</sup>	26	13 cases, 1.4 mm 9 cases, 1.1-2.2 mm 9 cases, 0.2 mm	1 PLCS	19 mos	19%
Khanjani et al. <sup>10</sup>	57	1 case, 0.2 mm	7 PLCS	Not stated	12.3%
Edwards et al. <sup>11</sup>	34	Not stated	10 PLCS	3 yr	9%

Plerl in sod. WJSO 2014; 10:546-53

## ZAKLJUČKI

- Posredni dokazi, da kirurško zdravljenje DCIS izboljša preživetje (18% smrtnost zaradi ponovitve invazivnega raka dojke po neradikalno zdravljenem DCIS nizkega gradusa)
- Ponovitve bolezni po mastektomiji so izjemno redke (~ 1%)
- Po konzervirajoči operaciji in RT lokalne ponovitve ~1%/leto

## ZAKLJUČKI

- Izbor kirurškega zdravljenja odvisen od velikosti DCIS in drugih dejavnikov tveganja za ponovitve
- Robovi: <1 mm zanesljivo premalo, >10 mm zanesljivo dovolj
- Ocena **ogroženosti** za ponovitve: van Nuys prognostični indeks, DCIS nomogram
- LCIS
  - v igelni biopsiji ga pogosto spremlja invazivni rak
  - ne poveča ogroženosti za lokalno ponovitve
  - je marker povečane ogroženosti za rak dojke (1-2%/leto)
- Pleomorfni LCIS zdravimo podobno kot DCIS



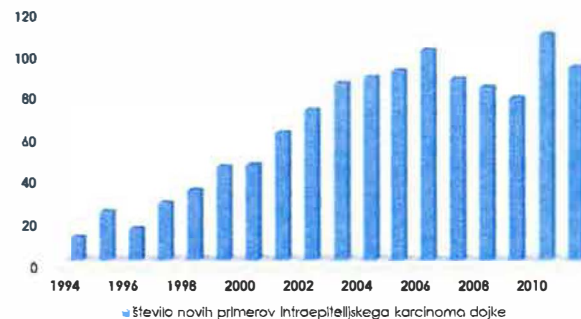
# obsevanje neinvazivnega raka dojke



Ivica Ratoša

Ljubljana, 23. 10. 2014

## NEINVAZIVNI RAK DOJKE - incidenca



www.slca.si in www.onko-lj.si  
Onkološki inštitut Ljubljana (za leto 2011 in dalje podatek)

## NEINVAZIVNI RAK DOJKE...

**lobularna neoplazija in situ:** tudi po ohranitveni kirurgiji je tveganje za lokalno ponovitev zelo majhno; preventivno obsevanje se ni uveljavilo

**pleomorfni LCIS:** zdravi se podobno kot DCIS, vendar ni na voljo veliko podatkov...

**duktalni karcinom in situ (DCIS):** ob manj obsežni kirurgiji bolnice večinoma dodatno zdravimo še z obsevanjem...

## PO OHRANITVENI OPERACIJI...

- želimo **zmanjšati** incidenco ponovitve invazivnega karcinoma in in-situ
- ob heterogenih bioloških značilnostih DCIS najti **podskupino**, z nizkim tveganjem za lokalno ponovitev, za katero bi zadostovalo kirurško zdravljenje

## OHRANITVENA KIRURGIJA DCIS Z OBSEVANJEM

stopnja lokalnih ponovitev

**starejše** serije prospektivnih in retrospektivnih raziskav (zdravljenje do 1995)

10 - letna **10 - 15%**

15 - letna **15 - 20%**

**novejše** raziskave (zdravljenje po letu 2001)

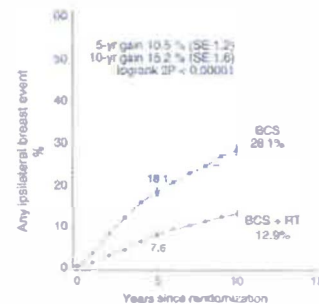
prikazujejo nižje stopnje lokalnih ponovitev:

5 - 10 letna **0 - 7%**

Fisher B, et al. N. Engl. J. Med. 347: 1253-61 (2002);  
Veronesi U, et al. N. Engl. J. Med. 347: 1227-32 (2002);  
Sokal C, et al. Ann. Oncol. 2014; 25: 1137-46

## 1.) OHRANITVENA KIRURGIJA +/- OBSEVANJE

EBCTG metaanaliza, 2010



**ohranitvena kirurgija + obsevanje**

10 - letna stopnja ponovitve v isti dojki = **13%** (invazivni + in situ)

n = 3.729; vključene NSABP B-17, EORTC10853, UKCCCR, SweDCIS

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTG), Coates C, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. J. Natl. Cancer Inst. Monograph

## 1.) PATOHISTOLOŠKE ZNAČILNOSTI in vpliv obsevanja po ohranitveni operaciji

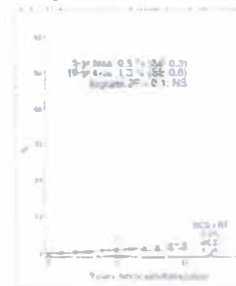
vpliv na katerikoli dogodek

(invazivni ali in situ v isti dojki)

	ABSOLUTNA 10 - LETNA RAZLIKA	p
starost ob diagnozi < 50	10.3%	<0.007
starost ob diagnozi > 50	17.0%	<0.00001
tumor ugotovljen z mamografijo	16.5%	<0.00001
klinično tipen tumor	11.9%	<0.00001
negativni robovi, tudi <2 mm	14.0%	<0.0001
pozitivni robovi	19.6%	<0.0004
unifokalnost	17.3%	<0.0001
multifokalnost	24.6%	<0.0001
G1	12.2%	<0.0001
G2	8.5%	0.01
G3	14.6%	0.0005
komedo nekroza +	19.8%	<0.0001
komedo nekroza -	13.1%	0.0003
velikost tumorja 1 - 20 mm	15.8%	<0.0001
velikost tumorja 20 - 50	26.0%	0.0001

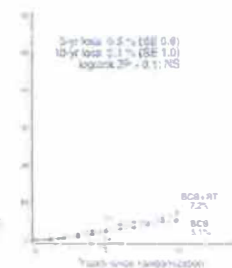
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTG), Coates C, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. J. Natl. Cancer Inst. Monograph

## 1.) OHRANITVENA KIRURGIJA +/- OBSEVANJE



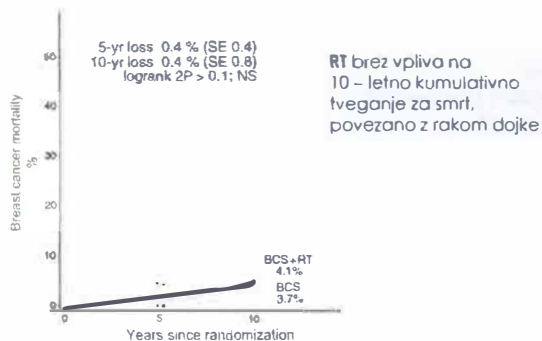
10 - letna kumulativna frekvanca za rak druge dojke: NS

katerikoli regionalni ali oddaljeni dogodek: NS



Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTG), Coates C, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. J. Natl. Cancer Inst. Monograph

## 1.) OHRANITVENA KIRURGIJA +/- OBSEVANJE



Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Coates C, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr*.

## 2.) OHRANITVENA KIRURGIJA +/- OBSEVANJE

→ zmanjšanje tveganja za katerikoli dogodek v isti dojki za **51%**

→ katerakoli ponovitev v isti dojki **11.6%** (OP + RT) proti **23.9%** (OP)

Radiotherapy	Events (n/total)	HR (95% CI)	Number of events	Number at risk
RT	10/100	0.51 (0.31, 0.83)	10	100
OP	20/100	1.00 (0.63, 1.58)	20	100
Total (95% CI)	30/200	0.76 (0.51, 1.12)	30	200

COCHRANE metaanaliza, 2013; vključene vse 4 velike randomizirane raziskave, n = 3.925 bolnic (nekoliko več kot v EBCTG)

Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast (Review)  
Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

## 2.) COCHRANE metaanaliza: OHRANITVENA KIRURGIJA +/- OBSEVANJE

**potrjena dobrobit RT v vseh podskupinah DCIS**

poleg patohistoloških značilnosti, opisanih v EBCTG metaanalizi, je bila ugotovljena **dobrobit RT tudi pri velikosti DCIS < 10 mm**

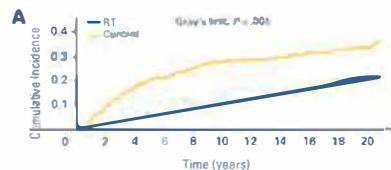
z obsevanjem **ni večje toksičnosti**

(ni bilo presežka smrti, ki bi lahko bile povezane s kroničnimi posledicami obsevanja - srčnožilne in pljučne bolezni, sekundarni raki...)

**NNT:** obsevanje 9-ih bolnic po ohranitveni operaciji, da preprečimo eno ponovitev v isti dojki

Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast (Review)  
Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

## 3.) SweDCIS - 20 - LETNO SLEDENJE



n = 1,046;  
(1987 - 1999)

randomizacija  
OP +/- RT

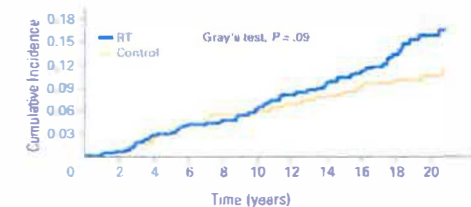
No. at risk	526	521	487	469	448	427	406	368	277	190	124
RT	526	468	422	394	370	350	334	292	228	152	102
Control	520	468	422	394	370	350	334	292	228	152	102

→ zmanjšanje tveganja za  
lokalno ponovitev z RT:  
absolutno: **12.0%**  
relativno: **37.5%**

→ absolutno zmanjšanje  
tveganja za invazivno  
rako le zmeto: **2.0%**;  
za in situ: **10.0%**

Wärnberg F, et al. *J Clin Oncol*. October 2014 E pub; SweDCIS trial update

### 3. KUMULATIVNA INCIDENCA RAKA DRUGE DOJKE - SweDCIS



No. at risk											
RT	526	521	500	487	475	466	436	394	294	203	134
Control	520	511	496	475	457	446	426	383	303	203	142

sledenje 22 let: NS

Wärnberg F, et al. J Clin Oncol. October 2014 E pub; SweDCIS trial update

### 4.) RTOG 9804: OBSEVANJE ALI OPAZOVANJE PO OPERACIJI ZA "GOOD-RISK" DCIS

#### KRITERIJI

DCIS odkrit z mamografijo

Gradus 1 ali 2

Velikost ≤ 25 mm

Robovi ≥ 3 mm

(1999-2006)

rando miziranih 636 bolnikov  
(od predvidenih 1.790)

tamoksifen prejemalo 62%

RT: 2 ponovitvi

BREZ RT: 19 ponovitev

→ 7-letna stopnja lokalne ponovitve 0.9% vs 6.4% (OP + RT vs samo OP)

ni bilo ugotovljene povezave s tamoksifenom

RTOG 9804, ASCO annual meeting 2012; J Clin Oncol 30, 2012 [suppl; abstr 1004]

### TEHNIKA OBSEVANJA

#### → 3D konformna radioterapija

standardna tangencialna polja in manjša polja znotraj ali izven glavnih polj

#### → CTV (klinični tarčni volumen) zajema vso preostalo

žlezno tkivo dojke, z izključitvijo prsne mišice in regionalnih bezgavk

#### → standardna frakcionacija 50 Gy

(25 frakcij, dnevna doza 2 Gy, 5 tednov)

### HIPOFRACIONIRAN REŽIM OBSEVANJA?

- samo **retrospektivne** analize,
- mediani čas sledenja 9.3 leta

- tveganje za lokalno ponovitev **je podobno** (v primerjavi s standardno frakcionacijo)

- Pričakujemo rezultate randomizirane raziskave **TROG 07.01**

(50 Gy/25 fr/35dni) vs (42.5 Gy/16 fr/22 dni) +/- boost (16 Gy/8 fr/10 dni)

Hathout L, et al. IJROBP 2013;87(5):058-63  
Liatini JJ, et al. IJROBP 2014;5-sp.11. [Epub ahead of print]



## DODATNA OBSEVALNA DOZA NA LEŽIŠČE TUMORJA (BOOST)?

- rob 2 – 3 mm: **20%** verjetnost preostale mikroskopske bolezni (eskalacija doze?)
- **ni jasnih podatkov**, da z boost-om še dodatno izboljšamo lokalno kontrolo (nasprotujoči si podatki retrospektivnih raziskav)
- v večji raziskavi (Rakovitch et al.) so bile stopnje lokalnih ponovitev v obseh skupinah (+/- boost) 12% in 13%.
- **posredni dokazi**, da se izboljša lokalna kontrola pri mlajših bolnicah (<45 let; daljše 10-letno preživetje brez bolezni: 72% vs 86% z boost-om)
- pričakujemo rezultate randomiziranih raziskav "TROC 07.01" in **BONBIS**

Omlin A. et al. Lancet Oncol. 2006 Aug;7(8):652-6.  
Riou O. et al. Int J Surg Oncol. 2012; Rakovitch E. et al. IJROBP. 2013

## ROBOVI

### POZITIVNI ROBOVI

(tako pri invazivnem raku kot pri DCIS) povezani z več kot 2 višjo verjetnostjo lokalnega recidiva

### UČINKA POZITIVNIH ROBOV NE IZNIČIJO (ga pa zmanjšajo):

- dodatna doza na ležišče tumorja (boost)
- sistemsko zdravljenje
- „ugodna“ patologija

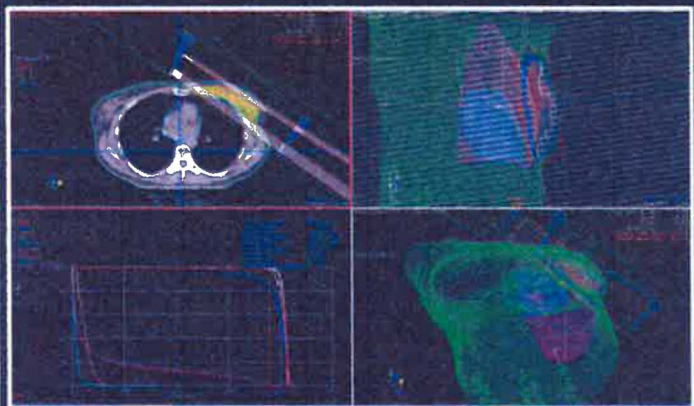
→ 2 mm rob zadosten, če je ohranitveno zdravljenje kombinirano z obsevanjem (Dunne, JCO 2009)

→ „no ink on tumor“ (Moran JCO, 2014);

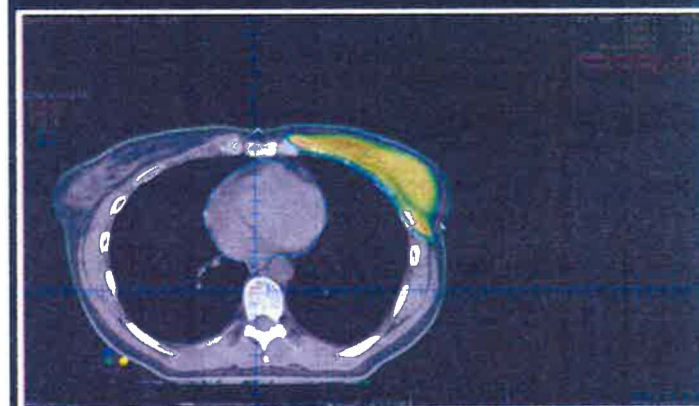
→ ni dokazov, da eskalacija doze zmanjša lokalne ponovitve kadar so robovi blizu tumorja

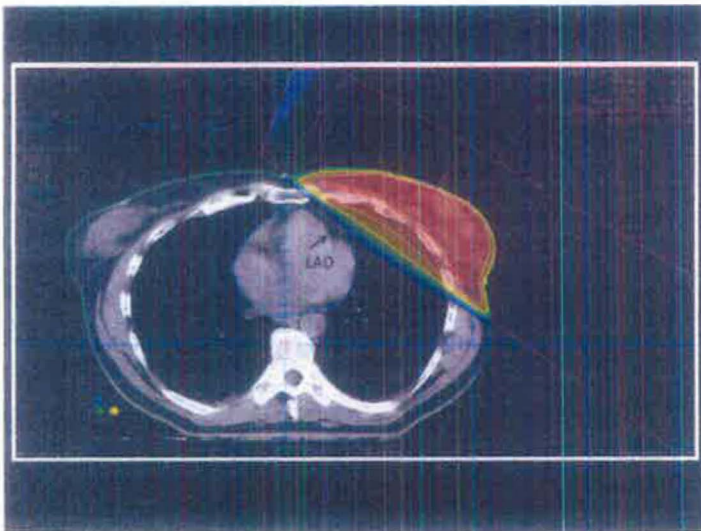
Moran MS. et al. J Clin Oncol. 2014; 32(14):1507-15.  
Dunne C. et al. J Clin Oncol. 2009; 27(10):1615-20.

OBSEVALNI NAČRT: leva dojka



OBSEVALNI NAČRT





## NEŽELJENI UČINKI RT: akutni in kronični vpliv na koža in podkožje

videz dojke po zaključenem zdravljenju je pomemben

### DEJAVNIKI:

- obseg in vrsta kirurgije
- individualni dejavniki (tudi zdravljenje s tamoksifenom.)
- obsevanje →

- nehomogena razporeditev doze v obsevanem tkivu (npr. vroče točke...)
- dodatna doza na manjše področje (boost)
- uporaba "bolusa" (dodatnega umetnega materiala) skupna prejeta doza: frakcionacija

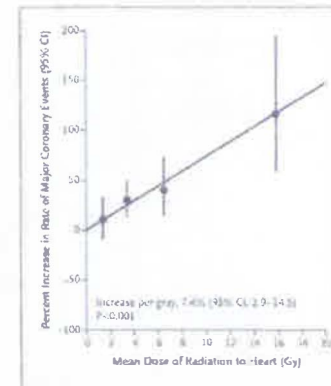
White, J. *Oncology (Williston Park)* 28, 546, 548-9 (2014); Petersen, C. & Würschmidt, F. *Breast Care (Basel)*, 6, 369-374 (2011); Donovan, E. et al. *Radiother. Oncol.* 82, 254-64 (2007); Colette, S. et al. *Eur. J. Cancer* 44, 2587-99 (2008); Vitekaj, C. et al. *Radioter. Oncol.* 55, 219-32 (2000)

## NEŽELJENI UČINKI RT: vpliv na pljuča

- vnetje pljučnega parenhima (pnevmonitis) in/ali pljučna fibroza
- incidenca pnevmonitisa je v času konvencionalnega 2D obsevanja znašala okrog **14 %**
- z novejšimi tehnikami se je znižala na **1-5 %**.

\*Omarini C. et al. *Breast Cancer Res. Treat.* 146, 245-58 (2014)  
 \*Agrawal S. et al. *South Asian J. cancer* 3, 112-5 (2014)

## NEŽELJENI UČINKI RT: vpliv na srce



**vsak 1 Gy** povprečne doze sevanja, ki jo prejme srce poveča

relativno tveganje za pojav ishemične bolezni srca ali nenadne srčne smrti **7.4 %**

absolutna tveganja kljub vsemu nizka (od <1 do 3%) odvisna tudi od individualnih dejavnikov

Darby SC. et al. *N Engl J Med.* 2013;Mar 14;368(11):987-95.

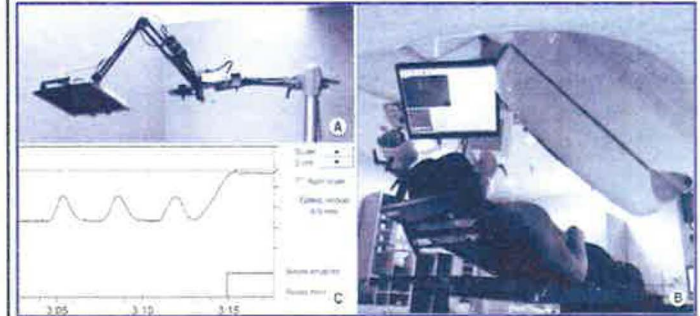


## NEŽELJENI UČINKI RT: vpliv na srce

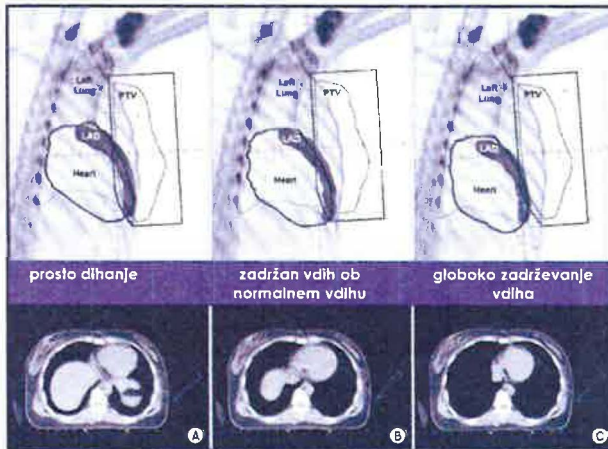
Risk factor	No. of patients	No. of events	HR (95% CI)
1991-2005, total	4670	172	1.00 (Reference)
Surgery only	2762	114	1.02 (0.74 to 1.39)
Right-sided radiotherapy	1061	31	0.96 (0.75 to 1.23)
Left-sided radiotherapy	1262	40	0.94 (0.69 to 1.29)
Left vs. right-sided radiotherapy	2324	95	
1991-2005, without history of cardiovascular disease	4068	172	1.00 (Reference)
Surgery only	2440	98	1.03 (0.72 to 1.50)
Right-sided radiotherapy	1034	31	0.97 (0.74 to 1.26)
Left-sided radiotherapy	1230	41	0.94 (0.67 to 1.33)
Left vs. right-sided radiotherapy	2264	82	
1991-2005, with history of cardiovascular disease	172	66	1.00 (Reference)
Surgery only	112	40	1.05 (0.63 to 1.74)
Right-sided radiotherapy	27	11	0.98 (0.57 to 1.69)
Left-sided radiotherapy	33	11	0.88 (0.37 to 2.09)
Left vs. right-sided radiotherapy	60	21	

Naomi B. Et al. JNCI 2014

## OBSEVANJE V GLOBOKEM ZADRŽANEM VDIHU



Sung K et al. Cardiac dose reduction with breathing adapted radiotherapy using self-respiration monitoring system for left-sided breast cancer. *Radiat Oncol J*. 2014



Sung K et al. Cardiac dose reduction with breathing adapted radiotherapy using self-respiration monitoring system for left-sided breast cancer. *Radiat Oncol J*. 2014

## obsevanje v globokem zadržanem vdihu: dozno volumski parametri

Parameter	FB		DIRH		DSH		
	Mean	Mean	p-value	RD (%)	Mean	p-value	RD (%)
Heart volume (cm <sup>3</sup> )	521.7	517.9	0.203	-	515.2	0.029	-
Inspirated heart volume (cm <sup>3</sup> )	41.7	19.0	<0.001	-31	25.6	0.002	-39
Mean heart dose (Gy)	5.9	3.0	<0.001	-49	4.4	0.002	-26
Maximum heart dose (Gy)	48.5	47.3	0.673	-	49.7	0.487	-
Heart V <sub>1</sub> (%)	8.1	2.4	<0.001	-70	6.1	0.002	-37
NTOP for cardiac mortality (%)	2.9	0.7	<0.001	-76	1.8	0.004	-38
Mean LAD dose (Gy)	26.3	13.8	<0.001	-48	21.3	0.006	-35
Maximum LAD dose (Gy)	50.2	47.9	0.015	-5	49.8	0.647	-
Total lung volume (cm <sup>3</sup> )	2,022.4	2,470.7	<0.001	-72	2,485.8	<0.001	+23
Left lung volume (cm <sup>3</sup> )	881.6	1,375.3	<0.001	+79	1,100.0	<0.001	+26
Inspirated lung volume (cm <sup>3</sup> )	155.1	252.5	<0.001	+63	197.8	<0.001	+28
Left lung V <sub>1</sub> (%)	16.7	15.7	0.690	-	17.4	0.306	-

Sung K et al. *Radiat Oncol J*. 2014

## NEŽELJENI UČINKI RT: sekundarni raki

### OCENA

→ na račun obsevanja:

5% raka druge dojke

5% drugih solidnih rakov

(pljuča, požirnik, plevra...)

cca. 1% vseh obsevanih

→ zaradi drugih individualnih dejavnikov: vsi preostali sekundarni raki

...ni presežka tveganja za organe, ki prejmejo povprečno dozo < 1 Gy  
... v raziskavo zajete tudi bolnice z večjimi obsevalnimi polji in s starejšimi obsevalnimi tehnikami

Berrington de Gonzalez A. et al. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. Br J Cancer. 2010.

## REZULTATI ZDRAVLJENJA BOLNIKOV Z DCIS V SLOVENIJI

1994 - 2009

retrospektivni pregled podatkov zdravljenja (n = 729)

### PRI RAZISKAVI SODELOVALI:

Cvetka Grašič Kuhar, Erika Matos

Mojca Unk, Ksenija Štrajnik

(Sektor internistične onkologije)

in

Ivica Ratoša, Tanja Marinko,

Elga Majdič, Andreja Gajkovič Horvat,

Jasenska Gugic, Snežna Marija Paulin Košir,

Yesna Jugovec, Peter Karošec

(Sektor radioterapije)

## INCIDENCA DCIS in ŠTEVILO OBSEVANJ (po ohranitveni operaciji zaradi DCIS) v SLOVENIJI (1994 - 2011)



www.slora.si in www.onko-lj.si/ms

## REZULTATI ZDRAVLJENJA BOLNIKOV Z DCIS V SLOVENIJI 1994 - 2009

n = 729 (samo DCIS)

BREZ OPERACIJE	6	0.8 %
MASTEKTOMIJA	261	35.8 %
OHRANITVENA OPERACIJA	462	63.4 %

median FU 8,55 let (min 0,15-max 19,2)



## DOPOLNILNO OBSEVANJE

od vseh skupaj obsevanih  
220/729 (30.2%)

število obsevanih

Brez operacije	6	1*	
Mastektomija	261	2**	
Ohranitvena operacija	462 → 217		47.2%

\*1 radikalno obsevanje, bolnica ni želela operacije

\*\*1 obsevanje po mastektomiji (zaradi vprašljive radikalnosti operacij)

\*\*1 obsevanje prekinjeno in narejena mastektomija ob klinično potrjenem ostanku tumorja

## LOKALNA PONOVI TEV BOLEZNI po operaciji

	invazivni	DCIS	VSI LR
mastektomija	3 (1.1%)	4 (1.5%)	7 (2.6%)
ohranitvena operacija	19 (4.1%)	38 (8.2%)	57 (12.3%)

n = 729; vseh LR = 65 (8.9%)

## LOKALNA PONOVI TEV BOLEZNI po ohranitveni operaciji – dopolnilna RT

z obsevanjem **manj** lokalnih ponovitev (p = 0.036)

	NI PONOVI TE	INVAZIVNI KARCINOM	DCIS		
OHRANITVENA OPERACIJA Brez obsevanja (219)	207	14	23	37	16.8%
OHRANITVENA OPERACIJA z obsevanjem (244)	199	6	15	20	8.2%
SKUPAJ	406	19	38	57	12.30%

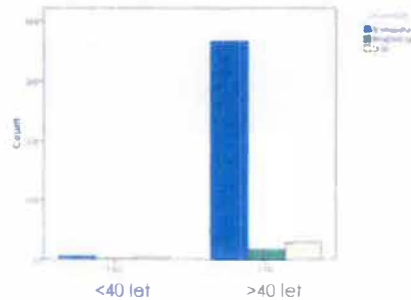
## LOKALNA PONOVI TEV BOLEZNI po ohranitveni operaciji – dodatek boost-a

lokalne ponovitve **brez razlik** (p = NS)

	INVAZIVNI KARCINOM	DCIS	
Brez (49)	1	4	10.2%
Boost (168)	4	11	8.9%

## LOKALNA PONOVIŠEV BOLEZNI po ohranitveni operaciji – mlajše od 40 let

lokalnih ponovitev **več** pri < 40 let (p = 0.005)



## LOKALNA PONOVIŠEV BOLEZNI po ohranitveni operaciji – robovi

z manjšimi robovi **več** lokalnih ponovitev (p = 0.003)

n	ROBOVI	invazivni rak	DCIS	
33	R1	1	5	18,2%
155	0.1 – 2 mm	9	11	12,9%
48	2.1 – 5 mm	5	2	14,5%
54	> 5 mm	0	3	5,5%

408 manjkajočih ali ne natančno definiranih podatkov ("v zdravo")

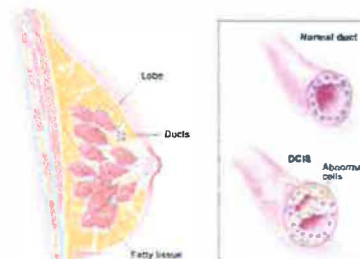
## ZAKLJUČKI

1. dopolnilno obsevanje **razpolovi tveganje** za lokalno ponovitev – **ne glede na** patohistološke značilnosti DCIS
2. vsaka ponovitev po DCIS, ki jo preprečimo, je pomembna: **preživetje je nižje če je LR invazivni rak** in prognoza ni dobra. 15% jih doživijo se oddajene zasevke (12-letno sledenje NSABP B-17 in B-24; 15-letno sledenje EORTC 10853)
3. „**low risk**“ skupina **DCIS**, za katero bi bilo dovolj ohranitvena operacija - še ni definirana (KI-67; Her-2...?)
4. verjetno obstaja podskupina bolnic, kjer je eskalacija doze na mesto, vendar prav tako še ni definirana (**mlajše od 45 let**?)
5. z **modernimi tehnikami obsevanja** je toksičnost obsevanja manjša kot z 2D obsevanjem

# Vloga sistemskega zdravljenja pri neinvazivnem raku dojk

ASIST. DR. CVETKA GRAŠIČ KUJAR, DR. MED.  
ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

## Ductal Carcinoma In Situ (DCIS)



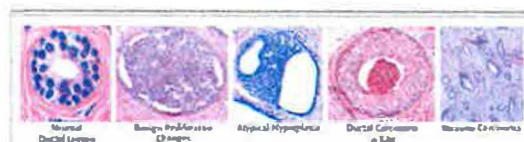
## "carcinoma"?

- \*abnormalna proliferacija duktalnih celic
- \*sposobnost metastaziranja

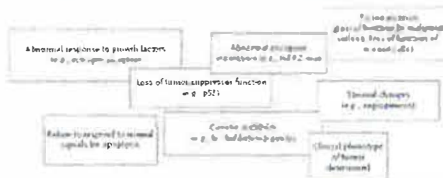
\*Kaj pove onkolog bolnici: ima rak ali nima raka

- bazalna membrana
- sloj mioepitelijskih celic (vloga: naravna tumor supresorska funkcija)

## Genetske in epigenetske spremembe pri nastanku raka dojk



Accumulation of genetic and epigenetic changes



N Engl J Med 2004;350:1410-41

## Tumorigenaza (genetske spremembe)



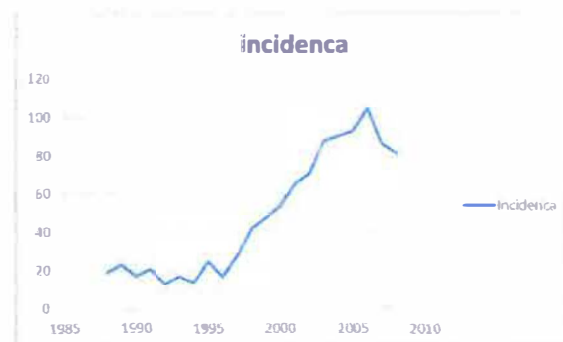
- Če v dojkci sinhroni DCIS in invaz. ca.
  - Podobnost v GEP (genski ekspresijski profil)
  - Visoka konkordanca v gradusu, ER, HER 2, p53 statusu
  - Večino bioloških značilnosti invaz. ca določa predhodno nastali DCIS; končni set dogodkov za maligni fenotip nastane zaradi aktivacije genov malignih celic ali izgube integritete in funkcije okolnih normalnih tkiv (stroma)

## DCIS

- Redko **simptomi**: zatrdlina, krvavitev, izcedek
- Ponavadi **slučajna najdba** na presejalni mamografiji
- Incidenca se je zvečala za do 10-krat (iz 3/100.000 na 34/100.000; Danci); iz 5,8/100.000 na 37,3/100.000 (ZDA)
- 20-25 (-30)% vseh rakov, odkritih s presejanjem, je DCIS
- DCIS je visoko ozdravljiv; **PRIMARNI cilj JE PREVENCIJA INVAZIVNEGA RAKA**
- če ga ne zdravimo, lahko po **več desetletjih** progredira v invazivni rak (14-74% DCIS - vloga gradusa!)
- **Pri hereditarnih rakih je DCIS direktni prekurzor invazivnega raka dojke**, drugače pa ga štejemo kot neobvezni prekurzor invazivnega raka.
- Field-cancerization; DCIS pri nosilkah BRCA (BRCAPRO pri DCIS?)

© 2012 American Society of Breast Surgeons. All rights reserved. DCIS: A Review of the Literature. J Clin Oncol 30:1222-1230 (2012)

## Incidenca DCIS v Sloveniji pred DOKO (Register raka Sto)



## Local recurrence vs. occurrence of invasive carcinoma

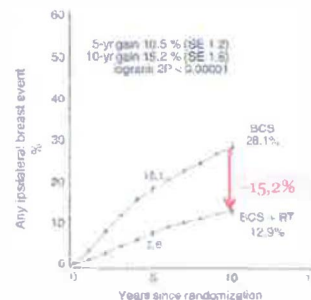
Vrsta zdravljenja DCIS	LR (95% IZ)	% invaz. raka
Mastektomija	1,4 (0,7-2,1)	~100%
Ohranitvena operacija	22,5 (10,9-28,2)	38-56%
Ohranitvena op. + obsevanje	8,9 (6,9-11)	42-54%

Truoglu A, Ditsch G, Fisher B. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer*. 1999 Feb; 83(2):200-208

local recurrence vs. occurrence of invasive carcinoma

## Overview of the Randomized Trials of Radiotherapy in Ductal Carcinoma In Situ of the Breast

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;41:162-177



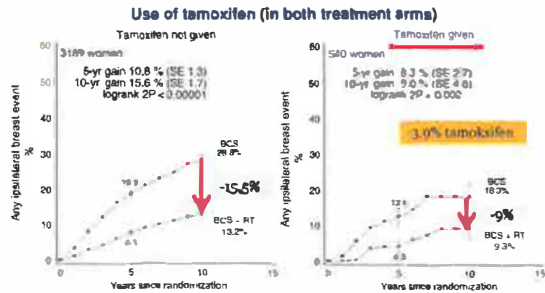
Katerikoli ipsilateralni dogodki (DCIS, invaz. rak)

Figure 1. Effect of ipsilateral mastectomy after breast-conserving and segmental mastectomy (BCS). Note: Ipsilateral breast events include ipsilateral DCIS, ipsilateral invasive ipsilateral breast events, and ipsilateral breast events.



## Overview of the Randomized Trials of Radiotherapy in Ductal Carcinoma In Situ of the Breast

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)  
 J Natl Cancer Inst Monogr 2010;41:162-177

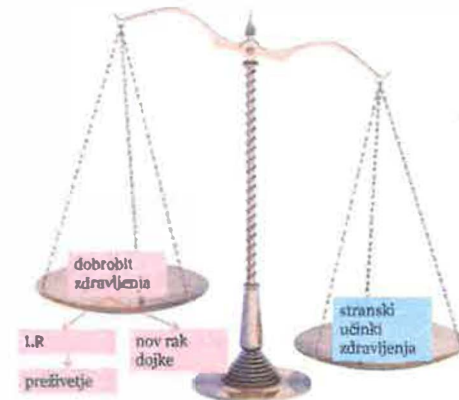


## Lokalni recidivi

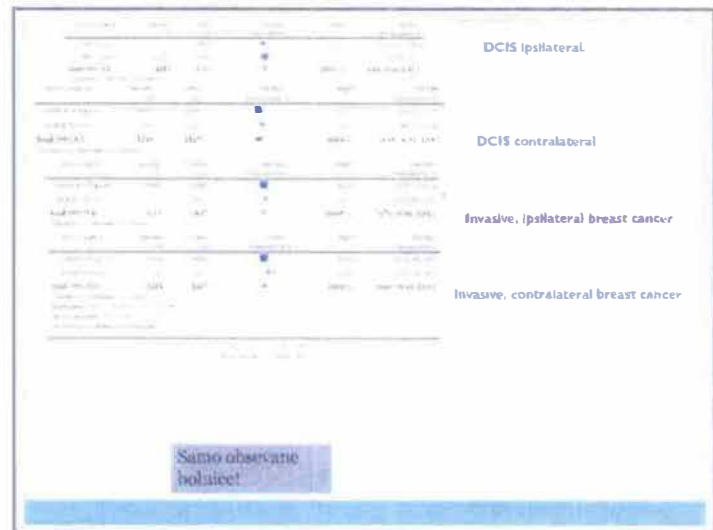
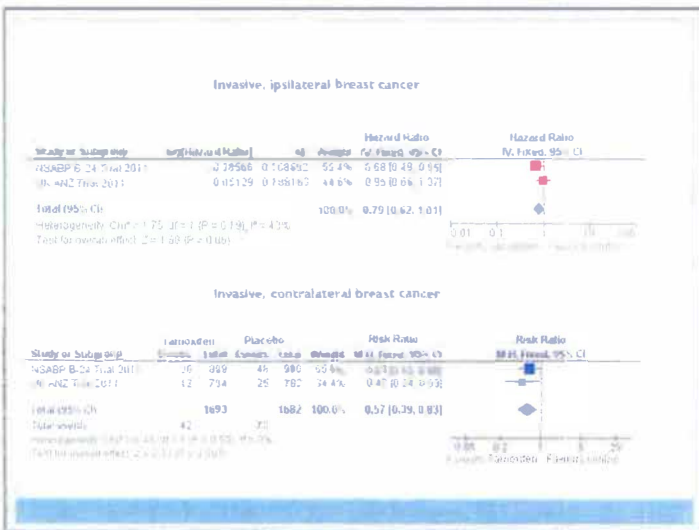
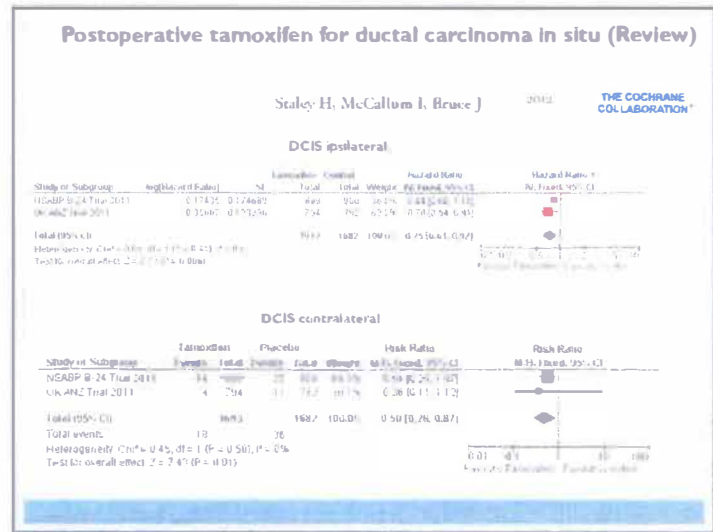
- Po ohranitveni operaciji in dopolnilnem obsevanju:
  - 15-letni kumulativna incidenca
    - 8,5-10,5% invazivni rak v isti dojki
    - 7,5-8,8% DCIS v isti dojki
- Napovedni dejavniki za LR:
  - starost < 50 let
  - komedo nekroza
  - visok gradus
  - velikost tumorja, multicentrični tumorji
  - neradikalni kirurški robovi
  - metoda detekcije.
- Vrsta LR:
  - PO OHRANITVENI OP.: 50% inv. rak, 50% DCIS
  - PO MASTEKTOMIJI: inv. rak

## CILJI dopolnilnega zdravljenja v onkologiji:

- Zdravljenje **po kirurškem zdravljenju** z namenom eradicirati mikroskopsko rezidualno bolezen → **↓ riziko ponovitve raka** → **↑ preživetje**
- CILJ **systemskega zdravljenja DCIS NI** adjuvantna terapija ampak **PREVENTIVNA** terapija
  - Preprečitev novega DCIS?
  - Preprečitev invazivnega raka?
- Vloga hormonske terapije s tamoksifonom v preventivi **invazivnega (ipsi- ali kontralateralnega) raka dojke**
- Stranski učinki** ev. HT so znatni (VTE, CVI, endometrijski rak)



Studija	NSABP B-24	UK/ANZ DCTS
Št bolnic	1804	1701
Leto vključ	1991-94 Naključna randomizacija	1990-98 Randomizacija; 4 roke ali 2 roki; odločitev kirurg/bolnica
	LE → RT+ placebo 5 let LE → RT+ tamoksifen 5 let	LE → 0 LE → tamoksifen 5 let LE → RT
IPSILAT. DCIS		HR 0,75 (95% CI: 0,61-0,92)
KONTRALAT. DCIS		RR 0,50 (95% CI: 0,28-0,87)
IPSILAT. INVAZ. RAK		HR 0,79 (95% CI 0,62-1,01)
KONTRALAT. INVAZ. RAK		RR 0,57 (95% CI: 0,38-0,83)
Oddaljeni zasevki		RR 0,78 (95% CI 0,29-2,08)
Mortaliteta-vsi vzroki		RR 1,1 (95% CI: 0,89-1,39)
Stranski učinki tamoksifena	16,2 / 10,9% prekinilo TAM; 42,7% str. učinke G I-IV; 5,4% G III-IV (placebo 4,3%); GVT, PE, n. razpolož, oomomr. endom. rak HR 2,22 (0,61-8,99); n= 10	



Comparison 1 Tamoxifen versus no tamoxifen, Outcome 13 All breast events (radiated patients only).

Study or subgroup	Tamoxifen n/N	Control n/N	Risk Ratio Mantel-Haenszel, D	Weight	Risk Ratio Mantel-Haenszel, D
USABP (L1) Trial 2011	1629/99	221/90		84%	0.74 [0.61, 0.89]
UK ANZ Trial 2011	52/16	85/27		16%	0.77 [0.49, 1.1]
Total (95% CI)	1215	1167		100.0%	0.74 [0.63, 0.88]

Total events: 145 (Tamoxifen), 217 (Control)  
 Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 0.04, df = 1, I<sup>2</sup> = 0.4%, P = 0.83  
 Test for overall effect: Z = 3.53, P < 0.00043  
 Test for subgroup differences: Not applicable

0.1 0.5 1 5 10  
 Favours Tamoxifen Favours control

NNT : number needed to treat

- Epidemiološko merilo, ki ocenjuje **uspešnost zdravstvene intervencije z zdravilom**, npr. uspešnost dopolnilne HT DCIS s tamoksifenom
- **NNT je povprečno št. bolnikov**, ki jih moramo zdraviti v primerjavi s kontrolno roko, **da preprečimo en slab izid** (npr. dogodek: LR DCIS, invaz. rak)
- $NNT = 1/pA - pB$  možna zaloga vrednosti  $NNT [1 - \infty]$
- Idealno:  $NNT = 1$ ; torej intervencija vedno prepreči slab izid
- $NNT < 0 \rightarrow$  poimenujemo NNH (number needed to harm)

Zaščitni učinek 5-letnega zdravljenja s tamoksifenom po DCIS:

Združena analiza NSABP B-24 in UK ANZ	NNT za tamoksifen	NNT za tamoksifen v prisotnosti RT	RT may be confounding factor
<b>IPSILAT. DCIS</b>	<b>47</b>	<b>85</b>	RR 0,84 (0,62-1,15)
KONTRALAT. DCIS	93	101	RR 0,58 (0,32-1,08)
<b>IPSILAT. INVAZ. RAK</b>	<b>63</b>	<b>50</b>	RR 0,75 (0,56-1,02)
KONTRALAT. INVAZ. RAK	54	67	RR 0,68 (0,45-1,03)
Vsi dogodki	15	17	RR 0,74 (0,63-0,88)

V teh študijah je bilo nezadostno poročanje o stranskih učinkih, zato NNH niso mogli izračunati.

Katere bolnice bi imele dobiti od dopolnilne HT s tamoksifenom?

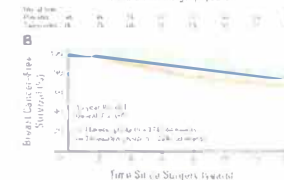
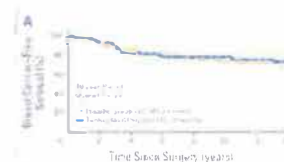
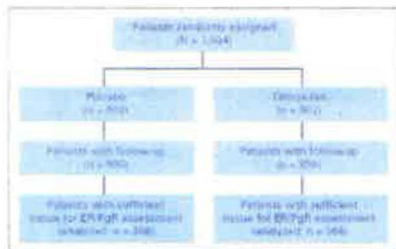
- Mlade? (večji riziko za relaps DCIS in invaz. rak, manjša verjetnost str. učinkov tamoksifena)
- R1 resekcija (te so reoperirane)
- ER+

# Adjuvant Tamoxifen Reduces Subsequent Breast Cancer in Women With Estrogen Receptor-Positive Ductal Carcinoma in Situ: A Study Based on NSABP Protocol B-24

Journal of Clinical Oncology, 2012; 30:1149-1156  
 DOI: 10.1200/JCO.2011.22.4289  
 Tamoxifen Reduces Subsequent Breast Cancer in Women With Estrogen Receptor-Positive Ductal Carcinoma in Situ: A Study Based on NSABP Protocol B-24  
 Tamoxifen Reduces Subsequent Breast Cancer in Women With Estrogen Receptor-Positive Ductal Carcinoma in Situ: A Study Based on NSABP Protocol B-24

12.11.2012 10:42:21 (UTC)

## Analiza učinka TAM glede na ER



ER Status	Tamoxifen vs Placebo (n = 597)	
	HR	95% CI
ER-Positive	0.82	0.71-0.95
ER-Negative	0.95	0.81-1.11

Fig 1. Breast cancer-free survival by ER status and tamoxifen treatment. (A) Breast cancer-free survival by ER status and tamoxifen treatment. (B) Breast cancer-free survival by ER status and tamoxifen treatment.

## Vzroki za rak dojke

- Staranje populacije
- Višji socioekonomski status
- Debelost, manjša fizična aktivnost
- Pozen prvi porod, malo dojenja
- Nadomestna hormonska terapija in OKK
- Genska okvara
- Ključno vlogo pri karcinogenezi v dojki ima **estrogen**

studija	N	Vidljive kriteriji	Čas (leta)	mFT (leta)	SI, inv. raka na 1000 ž. 5.	ER+ rak RR
<b>Tamoxifen 20 mg vs. Placebo</b>		Gail riziko > 1,66%				
NSABP P-1	15388	> 60 let & 5 l Gail riziko > 1,66%	5	7	3,59 vs. 6,29	0,3
IBIS-1	7445	> 45 let & 20 mg	5	8	4,34 vs. 7,65	0,66
Royal Marsden (n = 1034) vs. 1034	2068	> 45 let & 20 mg	8	13	4,8 vs. 6,1	0,61
Intergroup Breast Intersite Trial (n = 5408)	5408	> 50 let & 20 mg	5	11	1,77 vs. 4,21	NS
<b>Raloxifen 60 all 120 mg vs. Placebo</b>		< 80 let, 2 leti v meni, osteoporoza				
MORE*	7705	> 55 let & 1 leto v meni, kron. srčna bolezen	3	3,5	0,87 vs. 3,61	0,10
CORE*	5213		4	8	2,1 vs. 5,2	0,34
RUTH*	10101		5	5,5	0,15 vs. 0,27	0,45
<b>Lasolifen 0,25 all 0,50 mg vs. Placebo</b>		59-80 let & osteoporoza				
PEARL	8656		5	5	0,41 vs. 1,97	0,17
<b>Arozolifen 20 mg vs. Placebo</b>		60-85 let & osteoporoza				
GENERATIONS	9354		4	4	0,25 vs. 0,58	NS
<b>Raloxifen 60 mg vs. Tamoxifen 20 mg</b>		35-60 let & pomeno p & 5-l Gail riziko > 1,66%				
STAR	19747		5	6,5	5 vs. 4	NS
<b>Exemestan 25 mg vs. Placebo</b>		> 35 let & pomeno p & 5-letni Gail riziko > 1,66%				
ExCel/MAP3	4560		5	3	0,19 vs. 0,55	0,27
<b>Anastrozol 1 mg vs. Placebo</b>		60-75 let & 1,5x-riziko 45-60 let & 2x-riziko				
IBIS-2	3804	40-44 let & 4,5-riziko	5	7		



## Cilji preventivskih študij: znižati sintezo estrogena

Studija	IBIS I	IBIS II	MAP 3
Št. bolnic	7145 (mFU 96 mes)	3864 (mFU 60 mes)	4560 (mFU 35 mes)
randomizacija	tamoksifen vs. placebo	anastrozol vs. placebo	exemestan vs. placebo
Dogodek: rak dojke	HR 0,73 (0,58-0,91)	HR 0,47 (0,32-0,68) (ni vpliva na ER- rake)	HR 0,35 (0,18-0,70)
5-letna aderenza		68% vs. 72%	
Str. učinki	GVT, CVI pljučna embolija	Mišično -skeletalni, vazomotorni sindrom karpalnega kanala suhe oči; ↓raka DŠ, kože	Art. hipertenzija, mišično-skeletalni, endokrini, vazomotorni, bolečina, GTI
NNT		36 (FU 7 let)	94 (FU 3 leta)

## NCCN smernice za preventivno zdravljenje DCIS

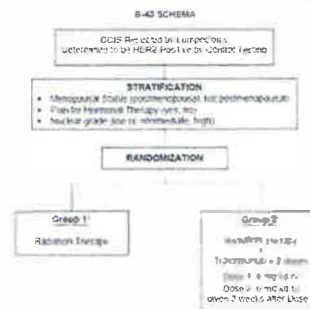
- ↓rizika za dogodek ipsilateralni dojki po ohranitveni operaciji:
  - Razmisli o 5-letni th. s tamoksifonom pri:
    - Lumpektomiji + RT, če ER+ DCIS (Cat I)
    - Če samo ekscizija brez RT
    - Pri ER- dobrotit ni jasna
- ↓rizika za dogodek kontralateralni dojki
  - Svetovanje glede možnosti ↓ rizika

## Dileme preventivnega zdravljenja

- Presejanje raka dojke: prednosti – slabosti; *overdiagnosis*
- Esserman (NCI): terminus IDLE: **indolent lesion of epithelial origin**
- „watch and wait“ registri: če je 95% verjetnost, da bodo po 5 letih OK, bo to smiselno
- Študija Wang (n=158): <2,5 cm DCIS, G I, II; rob>1cm, ne RT, ne tamoksifen: mFU 11 let., **13 % LR**; 68 % DCIS, 32 % invaz. rak. Ocenjen 10-letni riziko I.R 15,6 % (1,9 % *per patient-year*).
- ECOG E5194: <2,5 cm (G I, II), <1 cm (GIII), tamoksifen dovoljen: po 5 letih **6,1 vs. 15,5% LR** (G I, III vs GIII)

Wang JS, Clark JJ et al. Eight-year update of a prospective study of wide excision alone for small low- or intermediate-grade ductal carcinoma in situ (DCIS). *Breast Cancer Res Treat*. 2014;141(2):343-50.

## HER2+ DCIS po lumpektomiji NSABP B-43



\* Patients with ER-positive and/or PR-positive DCIS should receive a minimum of 2 weeks of hormonal therapy.

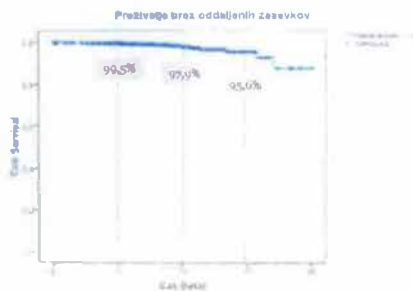
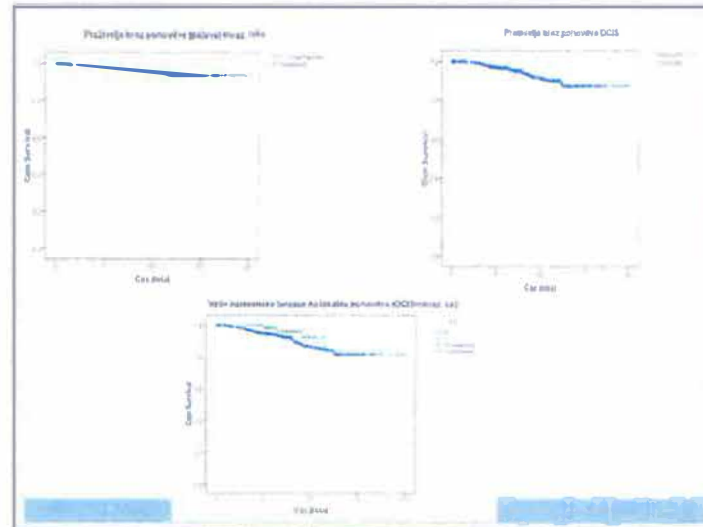
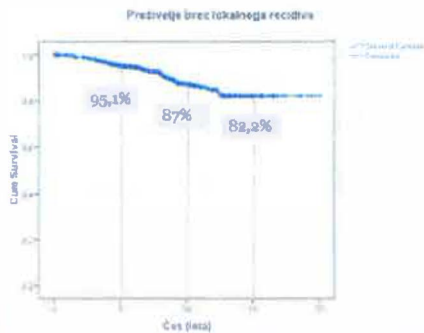
2008; n=2000; rezultati 2019

## NSABP B-35 Schema



## Bolnice z DCIS – rezultati OI

- N=682
- 1994-2009
- median FU 8,55 let (min 0,15-max 19,2)
- HT: 77 bolnic



## Univariatna analiza

Variabla	HR (95% IZ)	p
Vrsta operat. posega (ekscizija vs. mastektomija)	3,77 (1,86-7,88)	<0,001
Kirurški robovi	0,63 (0,5-0,8)	<0,0001
Št. tumorjev	1,001 (1,00-1,002)	0,066
Starost <40 let vs. >40 let	0,34 (0,15-0,75)	0,007

## Multivariatna analiza

Variabla	HR (95% IZ)	p
Vrsta operat. posega (ekscizija vs. mastektomija)	4,15 (1,79-9,82)	<0,01
Kirurški robovi	0,74 (0,58-0,94)	<0,016
Starost <40 let vs. >40 let	0,29 (0,11-0,763)	0,009

## Zaključek

- Pričakujemo zvečanje incidence DCIS (DORA)
- Bistvena vloga kirurgije - robovi
- Dopolnilno obsevanje pri eksciziji za polovico zmanjša LR
- Sistemsko zdravljenje je preventivno, ne dopolnilno: razmisliti o njem samo pri ohranitveni operaciji in če je ER+ DCIS, ali če opustiš RT
- Strategije 'WW (Watch and Wait)' niso varne