

Bolnica iz programa Dora – prikaz primera

M. Kaučič, K. Hertl in O. Pečanac

Uvod

Presejanje z mamografijo je najboljša metoda za zgodnje odkrivanje raka dojk. Obsežne mednarodne študije so pokazale, da lahko s takim presejanjem umrljivost zaradi raka dojk zmanjšamo za 30 %, najbolj v skupini žensk, starih od 50 do 69 let. V Sloveniji smo s presejanjem začeli aprila 2008 (program Dora) v ljubljanski regiji, v kratkem pa ga bomo razširili po vsej državi.

Vsaka bolnica, pri kateri so na mamografiji vidne sumljive spremembe, je povabljena na dodatno radiološko diagnostično obdelavo in po potrebi debeloigelnno biopsijo. Izvide vseh invazivnih preiskav (debeloigelne ali kirurške biopsije) na t. i. predoperativni in pooperativni konferenci skupaj pregledajo 3 specialisti (radiolog, patolog in kirurg), ki priporočijo morebitne diagnostične in terapevtske postopke.

Povzetek

V članku prikazujemo primer bolnice z rakom dojke, odkritim v okviru presejalnega programa Dora. Zaradi multicentričnih žarišč raka, odkritih med zdravljenjem, je bila trikrat operirana. Razpravljamo o pogostosti multicentričnih in multifokalnih žarišč raka dojke, o njihovem vplivu na obseg zdravljenja ter o prednostih in slabostih predoperativne preiskave dojk z magnetno resonanco.

Prikaz primera

Pri 50-letni bolnici M. M. je bila 15. 10. 2008 v okviru programa Dora narejena obojestranska mamografija. Na posnetkih je bila v zunanjem zgornjem kvadrantu leve dojke vidna 3 x 3 x 2,5 cm velika spikulirana sprememba, ocenjena kot malignom.

21. 10. 2008

UZ-preiskava obeh dojk. Izvid: v desni dojki ni sumljivih sprememb, v zunanjem zgornjem kvadrantu leve dojke pa je vidna 12 x 10 mm velika lobulirana tumorska formacija. Drugje v levi dojki ni videti sumljivih sprememb. Narejena je debeloigelna biopsija tumorske formacije.

23. 10. 2008

Histološki izvid: invazivni duktalni karcinom nizkega nuklearnega gradusa.

29. 10. 2008

UZ leve aksile: patoloških bezgavk ni videti.

4. 11. 2008

Pregled pri kirurgu. Splošni somatski status b. p. V zunanjem zgornjem kvadrantu leve dojke tipen približno 3 cm velik tumor. Regionalne bezgavke niso povečane. Naročene so pre-

doperativne preiskave in pregled pri anesteziologu. Dogovorjena operacija: tumorektomija z biopsijo varovalne bezgavke.

20. 11. 2008

Operacija: tumorektomija z biopsijo varovalne bezgavke. Pooperativni potek brez zapletov.

26. 11. 2008

Histološki izvid: bifokalni invazivni karcinom.

1. tumor: invazivni duktalni karcinom, premer 16 mm, nuklearni gradus I. Oddaljenost od najbližjega (globokega) ekscizijskega roba 5 mm.

2. tumor: invazivni lobularni karcinom, premer 3 mm, nuklearni gradus II. Oddaljenost od najbližjega (spodnjega) ekscizijskega roba 1 mm. Razdalja med tumorjema 2 cm. Poleg obeh invazivnih karcinoma je še manjše žarišče duktalnega karcinoma in situ srednjega nuklearnega gradusa, od medialnega ekscizijskega roba oddaljeno 1 mm.

Oba invazivna karcinoma sta močno hormonsko odvisna. Gen HER 2 ni pomnožen.

V eni od odstranjenih bezgavk so posamezne izolirane tumorske celice (0/2).

27. 11. 2008

Pooperativna konferenca Dora: pri bolnici je treba narediti MR-preiskavo dojk za izključitev morebitnih dodatnih žarišč karcinoma.

28. 11. 2008

MR dojk. Izvid: sveže pooperativne spremembe v zgornjem zunanjem kvadrantu leve dojke. Prepričljivih patoloških kopičenj, ki bi kazala na dodatna tumorska jedra v levi in desni dojki, ni videti.

4. 12. 2008

Pooperativna konferenca Dora. Priporočena reekscizija ležišča tumorja.

5. 12. 2008

Pregled pri kirurgu. Rana zaceljena per primam. Bolnica se s priporočeno reekscizijo strinja.

10. 12. 2008

Operacija: reekscizija ležišča tumorja. Pooperativni potek b. p.

15. 12. 2008

Histološki izvid: Obsežne reaktivne spremembe po predhodni operaciji. Žarišče invazivnega duktalnega karcinoma premera 2 mm. Tumor je histološko enakega videza kot IDC v prejšnji eksciziji. Najverjetneje gre za multicentrično žarišče tumorja in ne za rezidualni tumor. Od najbližjega (spodnjega) ekscizijskega roba je oddaljen 1 mm.

18. 12. 2008

Pooperativna konferenca Dora. Priporočena ablacija dojke.

23. 12. 2008

Pregled pri kirurgu. Rana po drugi operaciji zaceljena per primam. Bolnica se s priporočeno ablacijo dojke strinja. Za rekonstrukcijo se ne odloči. Želi operacijo po novem letu.

8. 1. 2009

Operacija: ablacija leve dojke. Pooperativni potek b. p.

13. 1. 2009

Histološki izvid: obsežne spremembe na mestu predhodnih operacij. V pregledanih vzorcih ni rezidualnega tumorja.

20. 1. 2009

Pregled pri kirurgu. Rana zaceljena per primam. Punkcija minimalnega seroma. Bolnica razen občasnih bolečin nima težav.

23. 1. 2009

Dokumentacija predstavljena mamarnemu konziliju, ki priporoči nadaljevanje zdravljenja s sistemsko hormonsko terapijo (Nolvadex 2-krat po 1 tableto na dan). Bolnica ni ob zadnji kontroli 17. 2. 2010 navajala nobenih težav. Izvidi kliničnega pregleda in laboratorijskih preiskav so bili v mejah normale.

Razprava

Za načrtovanje kirurškega posega pri začetnem zdravljenju karcinoma dojke sta zelo pomembni natančna določitev obsega bolezni v dojki, tj. velikosti tumorja, in identifikacija morebitnih dodatnih tumorskih žarišč v isti ali kontralateralni dojki.

Multicentričnost (2 ali več žarišč karcinoma v različnih kvadrantih) in multifokalnost (2 ali več žarišč karcinoma v istem kvadrantu) sta že dolgo znani entiteti karcinoma dojke. Po podatkih različnih študij naj bi imelo multicentrični ali multifokalni karcinom od 13 % do 65 % bolnic (1, 2). Dodatna žarišča lahko odkrijemo s predoperativnimi preiskavami (mamografijo, ultrazvokom, magnetno resonanco (MR)) ali pa šele s patohistološko preiskavo po operaciji (kot pri bolnici M. M.). Klinični pomen multicentričnosti ni jasen, saj lokalna ponovitev bolezni v 90 % primerov nastane v istem kvadrantu, v katerem je bil primarni tumor (ne glede na pooperativno obsevanje), dodatna žarišča pa so v 79 % primerov v drugih kvadrantih iste dojke (2).

Multicentričnost in multifokalnost naj bi bili kontraindikaciji za ohranitveno kirurgijo, vendar so številne študije z dolgotrajnim sledenjem pokazale, da lokalna ponovitev bolezni po ohranitveni operaciji s pooperativnim obsevanjem ni nič pogostejša kot po mastektomiji. (5,9–10 %) (3–5). Metaanalize opravljenih študij so pokazale, da z MR najdemo dodatna tumorska jedra pri 16 % bolnic, ki so imele prej opravljeno samo mamografijo in UZ-preiskavo (6). Pri 12 do 33 % to vpliva na spremembo načrtovane operacije (iz ohranjevalne v mastektomijo) (7).

Uporaba MR kot standardne predoperativne preiskave za določanje obsega bolezni pri vseh bolnicah z novoodkritim rakom dojke ima svoje zagovornike in nasprotnike. Nasprotniki trdijo, da je odstotek lokalne ponovitve bolezni majhen, čeprav so bolnice pred operacijo opravile samo mamografijo in UZ-preiskavo. Dodatna žarišča, odkrita z MR, naj

bi bila torej za prognozo nepomembna. Avtorji ene od študij tudi menijo, da nekaj teh tumorjev spontano regresira (8). Načrtovanje kirurškega posega na podlagi izvida MR naj bi torej spet vodilo v obsežnejšo kirurgijo, s čimer bi se poslabšala kakovost življenja bolnic, preživetje pa se ne bi izboljšalo. Zagovorniki MR pa v svoj prid navajajo nekaj tehtnih argumentov.

1. Dolgo je prevladovalo mnenje, da lokalna ponovitev bolezni ne vpliva na preživetje bolnic, v zadnjem času pa se je izkazalo, da to ne drži (9, 10). Kirurška odstranitev z MR odkritih dodatnih žarišč bolezni, ki bi sicer ostala skrita, naj bi bistveno zmanjšala odstotek lokalnih ponovitev in s tem izboljšala preživetje bolnic. O vplivu MR na lokalno ponovitev sta bili do sedaj narejeni samo 2 študiji, obe retrospektivni. Fischer in sodelavci so ugotovili, da je pri bolnicah, ki so pred operacijo opravile preiskavo z MR, odstotek lokalnih ponovitev petkrat manjši (1,2 %) kot pri bolnicah, ki te preiskave niso imele (6,8 %) (11). Solin s sodelavci pa ni našel statistično pomembne razlike med obema skupinama (12).
2. Pri 3 do 6 % bolnic MR odkrije sinhrono žarišče karcinoma v drugi dojki, ki na mamografiji ni bilo vidno (13).
3. Nagnjenje karcinoma dojke k metastaziranju je odraz celotne mase tumorja. Če zaradi neodkritih dodatnih tumorskih žarišč maso tumorja podcenimo, lahko opustimo adjuvantno sistemsko zdravljenje in s tem poslabšamo preživetje (14).
4. Zaradi velike napovedne vrednosti MR lahko zelo zanesljivo (99,6 %) izključimo dodatna tumorska žarišča v isti ali drugi dojki in s tem olajšamo odločitev o pooperativnem obsevanju le prizadetega dela dojke (13).

Sklep

Zaradi pomanjkanja prospektivnih randomiziranih študij ostaja vprašanje o vrednosti rutinske predoperativne uporabe preiskave z magnetno resonanco pri vseh bolnicah z novo odkritim rakom dojke odprto. Morda nam bodo trenutne raziskave molekularnega profila celic raka dojke pojasnile tudi njihov biološki potencial in s tem olajšale odgovor na vprašanje, kako zdraviti (ali ne zdraviti) dodatne, majhne tumorje, odkrite z MR.

Viri

1. Fisher ER, Gregorio R, Redmond C, Vellios F, Sommers SC, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4). 1. Observations concerning the multicentricity of mammary cancer. *Cancer* 1975; 35: 247–54.
2. Vaidya JS, Vyas JJ, Chinoy RF, et al. Multicentricity of breast cancer: whole-organ analysis and clinical implications. *Br J Cancer* 1996; 74: 820–24.
3. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1227–1232.
4. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer*. 2003; 98: 697–702.
5. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1233–1241.

6. Accuracy and Surgical Impact of Magnetic Resonance Imaging in Breast Cancer Staging: Systematic Review and Meta-Analysis in Detection of Multifocal and Multicentric Cancer. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM, Irwig L. *Journal of Clinical Oncology*, 2008; 26: 3248–3258.
7. Yang SH et al. Breast conservation therapy for stage I or stage II breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Oncology*, 2008;19: 1039–1044.
8. Zahl Per-Henrik, Mæhlen Jan, Welch H. Gilbert. The Natural History of Invasive Breast Cancers Detected by Screening Mammography. *Arch Intern Med.* 1998; 168(21): 2311–2316.
9. Brooks JP, Danforth DN, Albert P, Sciuto LC, Smith SL, Camp-hausen KA, et al. Early ipsilateral breast tumor recurrences after breast conservation affect survival: an analysis of the National Cancer Institute randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 785–9.
10. Whelan T, Clark R, Roberts R, Levine M, Foster G. Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: results from a randomized trial. Investigators of the Ontario Clinical Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 11–6.
11. Fischer U, Zachariae O, Baum F, et al. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol.* 2004; 14: 1725–1731.
12. Solin LJ, Orel SG, Hwang W-T, Harris E, Schnall MD. Relationship of Breast Magnetic Resonance Imaging to Outcome After Breast-Conservation Treatment With Radiation for Women With Early-Stage Invasive Breast Carcinoma or Ductal Carcinoma in Situ. *Journal of Clinical Oncology*, 2008; 26: 386–391.
13. Kuhl C, Kuhn B, Braun M, Schild A. Pre-operative staging of breast cancer with breast MRI: One step forward, two steps back? *The Breast* 2007; 16: S34–S44.
14. Coombs NJ, Boyages J. Multifocal and Multicentric Breast Cancer: Does Each Focus Matter? *Journal of Clinical Oncology* 2005; 30: 7497–7502.