

Duktalinė karcinoma *in situ*: vieno centro patirtis ir 5 metų pooperacinė stebėseną

Ductal carcinoma *in situ*: single center experience with 5-year follow-up

Daiva Gudavičienė¹, Žygimantas Židonis²

¹ Nacionalinis vėžio institutas, Santariškių g. 1, LT-08660 Vilnius, Lietuva

² Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius, Lietuva
 El. paštas: daiva.gudaviciene@gmail.com

¹ National Cancer Institute, Santariškių Str. 1, LT-08660 Vilnius, Lithuania

² Medical Faculty of Vilnius University, M. K. Čiurlionio Str. 21, LT-03101 Vilnius, Lithuania
 E-mail: daiva.gudaviciene@gmail.com

Įvadas

Duktalinė karcinoma *in situ* (DCIS) – heterogeniška liga. Įdiegus profilaktinės patikros programą, nustatomų DCIS atvejų sparčiai daugėja.

Medžiaga ir metodai

Atlikome retrospektyvią pacienčių, operuotų Nacionaliniame vėžio institute dėl DCIS 2010 metais, analizę. NVI duomenų bazėje radome 31-ą tokią pacientę. Pacienčių amžius buvo 46–75 metai, vidurkis – 60 metų. 51,6 % atvejų sudarė didelio laipsnio DCIS, 9,6 % – vidutinio laipsnio DCIS, 32,2 % – mažo laipsnio DCIS, 3,2 % – Pedžeto liga. Dauguma DCIS atvejų estrogenų receptoriai buvo labai jautrūs: 61,3 % pacienčių nustatyti 7–8 Allredo balai iš aštuonių, 32,2 % – estrogenų receptoriai buvo neigiami. Progesteronų receptoriai buvo teigiami 61,3 % atvejų, 35,5 % atvejų – neigiami. Diagnozuojat DCIS dažniausiai, 67,7 % atvejų, buvo atlikta mamografija ir biopsija, kontroliuojama rentgenu, 70,1 % atvejų matomus mamogramose pakitimus radiologai įvertino BI-RADS 4–6 kategorijomis. Rentgenu kontroliuojama biopsija atlikta 45 % atvejų; 29,0 % atvejų biopsija atlikta plona adata.

Rezultatai

Moterys stebėtos penkerius metus. Viena pacientė mirė dėl kiaušidžių onkologinės ligos po 5 metų, vienai pacientei, praėjus 61 mėnesiui po DCIS operacijos, rastos metastazės pažastyje.

Išvados

DCIS sirgo maždaug 60 metų moterys, vyravo didelio laipsnio DCIS, turinti labai jautrius estrogenų ir progesteronų receptorių. Stebint 5 metus, nustatytas progresavimas vienai pacientei pažastyje (3,2 %).

Reikšminiai žodžiai: krūties vėžys, karcinoma *in situ*, chirurginis gydymas

Introduction

Ductal carcinoma *in situ* (DCIS) – heterogeneous group of diseases. Numbers of DCIS after introduction of breast cancer screening program, is constantly rising.

Material and methods

A retrospective analysis of 31 DCIS patient treated at National Cancer Institute in 2010 was performed. Patient's age was 46–75 years, average 60 y. 51.6% of cases were high grade DCIS, 9.6 % intermediate grade, 32.2 % low grade DCIS, and 3.2% Paget disease. 61.3% of cases were oestrogen positive (7–8 acc. Allred), and in 32.2 % of cases oestrogen receptors were negative. 61.3% of DCIS were progesterone positive, and in 35.5% progesterone receptors were negative. Usually DCIS was diagnosed performing mammography and radio-guided stereotactic biopsy, 67.7 %. In 70.1% radiologist evaluated mammography BI-RADS 4–6. In 45% radio-guided biopsy, and in 29.0% fine needle biopsy was performed.

Results

Patients were followed-up for 5 years. One patient died from ovarian cancer 60 month after DCIS surgery, and in 1 axillary metastases were found 61 months after DCIS surgery.

Conclusions

Age average of DCIS patients was 60 y., high grade DCIS, oestrogen and progesterone positive DCIS was dominant. After 5-year follow-up progression of disease, axillary metastases, was found in one patient (3,2 %).

Key words: breast cancer, ductal carcinoma *in situ*, wide local excision

Įvadas

Duktalinė *carcinoma in situ* (DCIS) – heterogeniška grupė ligų, kurioms būdinga labai skirtinga eiga. DCIS atvejų sparčiai daugėja. Įdiegus profilaktinės patikros programą, DCIS atvejų padaugėjo nuo 2–5 % iki 20 % esant simptominiam krūties vėžiui (KV) ir iki 50 % atvejų, kai krūties vėžys aptiktas atliekant profilaktinę patikrą.

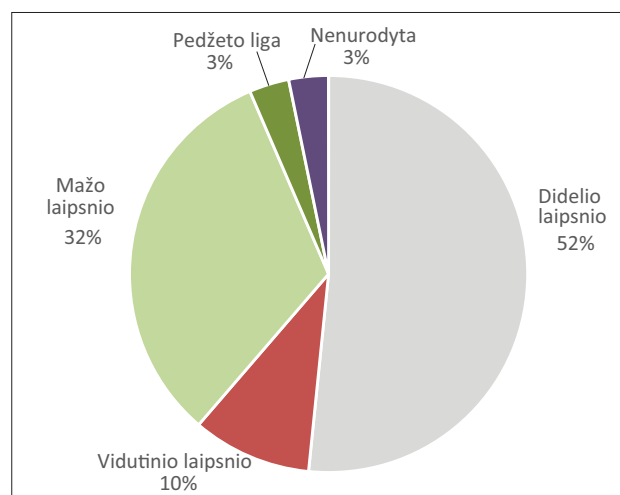
Daugėjant DCIS, vis aktualesnis tampa gydymo klausimas. Žinoma, kad nuo 25 % iki 50 % DCIS progresuoja į invazyvų vėžį, ir tai priklauso nuo DCIS laipsnio [1]. Nors per 10 metų po bet kurio DCIS gydymo miršta mažiau nei 2 % pacienčių, nustatyta, kad pusė atkryčio atvejų sudaro invazyvi karcinoma. Taip pat žinoma, kad ne visi invazyvūs vėžio atvejai išsivysto iš DCIS. Atliekant įprastas autopsijas, imant mėginius iš krūtų, DCIS randama nuo 1 % iki 14,3 % atvejų, tad galima manyti, kad tokių pažeidimų pašalinimas nebūtų turėjęs klinikinės svarbos, ir tai leidžia DCIS vertinti kaip neobligatyviai progresuojantį į invazyvią karcinomą pažeidimą, kurio elgsena sunkiai nusakoma. Tuomet jau iškyla dilema, ar reikia, o jei reikia, tai kaip tokį pažeidimą gydyti [2]. Šiuo metu neįmanoma nustatyti, kurie atvejai progresuos, – jei DCIS nustatoma, ji gydoma. Vis daugiau pastangų dedama nustatyti DCIS progresavimą lemiančius klinikinius ir molekulinis veiksnis, kuriuos būtų galima naudoti praktikoje parenkant individualų gydymą, nes siekiama, kad gydymas būtų pakankamas, bet ne per daug agresyvus [3].

Pagrindiniai DCIS gydymo tikslai yra užkirsti kelią ligos atkryčiui, išvengti invazyvios karcinomos išsivysty-

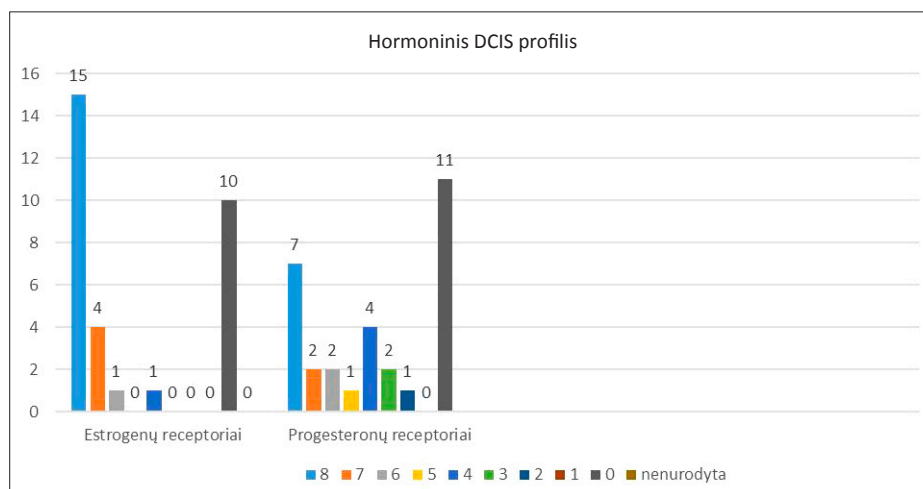
mo, minimizuoti gydymo sukeltus šalutinius poveikius ir pasiekti optimalų kosmetinį rezultatą.

Medžiaga ir metodai

Atlikome retrospektyvią pacienčių, 2010 m. operuotų Nacionaliniame vėžio institute dėl DCIS, analizę. NVI duomenų bazėje radome 31-ą tokią pacientę. Analizavome pacienčių amžių, naviko charakteristikas, diagnostikos niuansus, duomenis apie chirurginį, spindulinį gydymą ir hormonų terapiją. Buvo įvertinti 5 metų stebėjimo rezultatai. Pacienčių amžius buvo 43–75 metų, vidurkis – 60 metų. 51,6 % atvejų sudarė didelio laipsnio DCIS, 9,6 % vidutinio laipsnio DCIS, 32,2 % mažo laipsnio DCIS, 3,2 % – Pedžeto liga (1 pav.).



1 lentelė. DCIS laipsniai



2 lentelė. Estrogenų, progesterono receptorių jautrumas

Daugumos DCIS estrogenų receptoriai buvo labai jautrūs: 7–8 balai iš aštuonių pagal Allredo skalę – 61,3 %, estrogenų receptoriai buvo neigiami 32,2 % pacienčių. Progesterono receptoriai buvo teigiami 61,3 % atvejų, 35,5 % atvejų progesterono receptoriai buvo neigiami (2 pav.).

Diagnozuojat DCIS, dažniausiai, 67,7 % atvejų, buvo atlikta mamografija ir rentgenu kontroliuojama biopsija. 70,1 % atvejų matomus mamogramose pakitimus radiologai įvertino BI-RADS 4–6 kategorijomis (iš jų 64,5 % BI-RADS 4). 45 % atvejų atlikta rentgenu kontroliuojama biopsija, 29,0 % atvejų biopsija atlikta plona adata.

Rezultatai

Moterys stebėtos 5 metus. Krūties vėžio progresavimas nustatytas vienai pacientei – 61-ą mėnesį po DCIS operacijos rastos metastazės pažastyje. Šiai moteriai operuojant DCIS buvo 46 metai, pakitimai buvo daugiažidiniai, didelio laipsnio, estrogenų ir progesterono receptoriai neigiami. Viena pacientė mirė nuo kiaušidžių onkologinės ligos praėjus 5 metams po DCIS operacijos. Šiai moteriai operuojant DCIS buvo 43-eji metai, DCIS buvo daugiažidinė, vidutinio laipsnio, estrogenų ir progesterono receptoriai buvo neigiami.

Rezultatų aptarimas

Vis dažniau nustatant DCIS, aktualesnis darosi ir DCIS prognozės klausimas. Aktyviai ieškoma veiksmų, kurie

leistų nuspėti DCIS eigą ir pagal tai parinkti optimalų gydymą. Šiuo metu svarbiausiu prognozinio rodikliu laikomas DCIS laipsnis – branduolių polimorfizmas. Manoma, kad laipsnis geriau nusako DCIS prognozę nei komedono nekrozė [4]. Didelio laipsnio DCIS būdingi netaisyklingi, pleomorfiški branduoliai, dažnos mitozės ir nekrozės. Mažo laipsnio DCIS branduoliai maži, taisyklingi, mitozė nedaug. Žinoma, kad dažniau vėžys toje pačioje pusėje atsinaujina, jei yra komedono nekrozė [5]. Mūsų duomenimis, liga progresavo pažastyje moteriai, operuotai dėl didelio laipsnio DCIS, o kiaušidės karcinoma nustatyta pacientei, operuotai dėl vidutinio laipsnio DCIS, abiejų šių moterų estrogenų ir progesterono receptoriai buvo neigiami. Mūsų duomenys leidžia manyti, kad rizikos grupei priklauso jaunos moterys, kurioms nustatyta DCIS. Mirusiai nuo kiaušidės karcinomos moteriai operacijos metu buvo 43-eji, ji buvo pati jauniausia iš taisyklingai operuotų DCIS pacienčių. Galima įtarti, kad ji turėjo *BRCA* mutacijas. Moteris, kuriai nustatytas ligos progresavimas pažastyje, taip pat buvo viena jauniausių šios grupės moterų – jai buvo 46-eri.

Ar amžius yra prognozinis atkryčio rodiklis, diskutuojama, duomenys prieštaringi. Vis dėlto vyrauja nuomonė, kad jaunas amžius yra nepriklausomas prognozinis DCIS atkryčio veiksnys [6, 7].

Taip pat pažymima, kad DCIS atkrytis priklauso ir nuo DCIS dydžio, nors išmatuoti tai sudėtinga, reikia remtis specialiais protokolais [8]. Tai patvirtina

ir mūsų tyrimas: pagal įrašus duomenų bazėje ir Valsybinio patologijos centro tyrimų atsakymuose sunku susidaryti vaizdą apie pakitimų dydį. Kai kur aprašant mamogramas nurodoma, kad mikrokalcinatai pasklidę viename ar keliuose kvadrantuose, kai kur – kad pakitimai daugiažidiniai. Pakitimų dydis nurodytas 15-oje mamogramų įvertinimų (48,4 %) ir 18-oje patologijos tyrimo atsakymų (58,1 %). Iš nurodytų atvejų radiologinis ir patologinis pakitimų įvertinimas sutapo 6 atvejais. Tai dar kartą įrodo, kad diagnozuojant ir gydant DCIS būtini detalūs radiologinio ir patologinio vertinimo protokolai.

Svarbūs ir genetiniai veiksniai – McCormick įrodė, kad po DCIS ekscizijos ir spindulinio gydymo liga daug dažniau pasikartoja pacientėms, kurių šeimoje buvo sirgusiųjų krūties vėžiu [9]. Taip pat aktyviai tyrinėjami ir genetiniai veiksniai, lemiantys DCIS progresavimą. Kol kas nenustatyti genai, atsakingi už DCIS progresavimą, tačiau aptikti kiekybiniai genų raiškos skirtumai, susiję su angiogeneze, ir jie gali būti svarbūs [10]. Vienas iš genų kandidatų, kuris gali būti atsakingas už DCIS progresavimą, yra *GREM1* [11].

Šiuo metu pripažįstami šie DCIS progresavimą lemiantys veiksniai: laipsnis, kraštai, molekulinis fenotipas. Manoma, kad invazyvų atkrytį labiausiai lemia estrogenų receptorių nebuvimas, HER 2 teigiami receptoriai [12, 13]. Mūsų duomenimis, nesant estrogenų ir progesterono receptorių ligos prognozė yra bloga.

Taip pat daug diskusijų kelia kraštas operuojant DCIS. Akcentuojama „švaraus“ rezekcijos krašto svarba (angl. *no cancer on ink*). Tačiau nemaža dalis ekspertų saugiu laiko 2 mm švarų rezekcijos kraštą operuojant DCIS. Tai pagrįsta tyrimais: stereoskopiškai tiriant mėginius po mastektomijų, nustatyta, kad atstumas tarp DCIS židinių buvo didesnis nei 10 mm tik 8 % DCIS atvejų, o 85 % atvejų atstumas buvo mažesnis nei 5 mm [14]. Saugaus krašto pločio svarbą patvirtina ir tai, kad atlikus pakartotinę eksciziją po tausojančios DCIS operacijos liekamoji liga rasta 85 % pacienčių esant teigiamam rezekcijos kraštui, 41 % – jei kraštas buvo 0–1 mm, 31 % – jei kraštas buvo 1–2 mm, ir nerasta, jei kraštas buvo platesnis nei 2 mm [15]. Todėl rekomenduojamas kraštas operuojant DCIS yra 2 mm [16]. Tačiau siekti platesnio nei 2 mm rezekcijos krašto, at-

rodo, nebūtina. Nustatyta, kad jei skiriamas spindulinis gydymas, rezultatai nesiskiria nepriklausomai nuo to, ar kraštas operuojant DCIS buvo iki 2 mm, ar iki 10 mm. Nereikia pamiršti, kad tikimybė numirti nuo DCIS yra labai nedidelė [17], todėl gydymas neturi būti per daug agresyvus. Ryšys tarp krašto pločio ir tos pačios krūties invazyvaus atkryčio dažnio taip pat nėra nustatytas [18].

DCIS gydymo rezultatus tyrė NSABP B-17 ir B-24 studijos. Tos pačios krūties invazyvus krūties vėžys išsivystė 19,4 % pacienčių, kurioms atlikta vien tausojanti DCIS operacija, ir 8,5 % pacienčių, kurioms kartu buvo skirtas ir tamoksifenas [19, 20]. Spindulinio gydymo naudą gydant DCIS įrodė NSABP B-17 studija: stebint 15 metų, liga atsinaujino 35 % pacienčių po chirurginio gydymo ir 19,8 % operuotų ir švitintų pacienčių. Spindulinis gydymas reliatyviai sumažino atkryčio riziką 43 %. Tačiau tolimųjų metastazių dažnis ir išgyvenamumas tarp grupių nesiskyrė [21]. UK/ANZ tyrime pacientės atsitiktiniu būdu buvo suskirstytos į gavusių spindulinį gydymą ir jo negavusių, taip pat į gavusių tamoksifeną ir jo negavusių grupes. Tamoksifenas sumažino atkryčio riziką 29 %, tačiau pacientėms, gavusioms spindulinį gydymą, tokio poveikio nepastebėta [22].

Todėl labai svarbu atrasti klinikinius ir patologinius DCIS progresavimą lemiančius veiksniai. Juos nustatčius gal būtų galima daliai mažos rizikos pacienčių neskirti spindulinio gydymo ir tamoksifeno. Molekuliniai rizikos modeliai gali būti naudojami parenkant specifinį gydymą.

Atrodo, kad mastektomija yra per agresyvus gydymas DCIS pacientėms, bet po tausojančių operacijų dažni atkryčiai, o pusė jų būna invazyvūs. Todėl manoma, kad auksinis standartas gydant DCIS yra plati rezekcija ir spindulinis gydymas. Šiuo metu molekuliniai tyrimai DCIS pacientėms nerekomenduojami. Kai kurios klinikos, parinkdamos gydymą DCIS pacientėms, naudoja prognozinis modelius: Van Zee grupė Memorial Sloan-Kettering vėžio centre sukūrė DCIS nomogramą, pagal kurią galima nustatyti 5-erių ir 10-ies metų tos pačios krūties vėžio atkryčio riziką (pagal 1681 paciento retrospektyvų tyrimą). Pietų Kalifornijos universitetas pateikė prognozinį Van Nuys indeksą, kuris nustatytas retrospektyviai remiantis vienos institucijos patirtimi

1996 m., atnaujintas 2003 m. Apskaičiuojant šį indeksą, 1–3 balais vertinamai šie kriterijai: DCIS laipsnis, komedono nekrozės buvimas, krašto plotis, naviko dydis, amžius [23].

DCIS pacienčių prognozė yra labai gera: nuo krūties vėžio per 15 metų mirė mažiau nei 5 % pacienčių. Daugėjant nustatomų DCIS atvejų, itin svarbu įvertinti visus DCIS ir pacientės aspektus ir parinkti individualų gydymą, kuris būtų pakankamai veiksmingas ir ne per daug agresyvus.

LITERATŪRA

- Rosen PR, Braun DW, Kinne DE. The clinical significance of pre-invasive breast cancer. *Cancer* 1980; 46: 919–925.
- Anderson TJ. Genesis and source of breast cancer. *Br Med Bull* 1991; 47: 305–318.
- Benson JR, Wishart GC. Predictors of recurrence for ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery. *The Lancet Oncology* 2013; 9(14): e348–e357.
- Holland R, Peterse JL, Millis R, et al. Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 167–180.
- Habel LA, Daling JR, Newcomb PA, et al. Risk of recurrence after ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 689–696.
- Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2003; 186: 337–343.
- Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS, Chen PY, Pettinga J, Frazier RC, Martinez AA. Impact of Young Age on Outcome in Patients With Ductal Carcinoma-In-Situ Treated With Breast-Conserving Therapy. *JCO* 2000; 296–306.
- Silverstein MJ, Poller D, Craig P, et al. Predicting local recurrence in patients with intraductal breast carcinoma (DCIS). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 117.
- McCormick B, Rosen PP, Kinne D. Ductal carcinoma in situ of the breast: an analysis of local control after conservation surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 289–292.
- Baxter N, Virnig BA, Durham SB et al. Trends in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 443–448.
- Schuetz CS, Bonin M, Clare SE, et al. Progression-specific genes identified by expression profiling of matched ductal carcinomas in situ and invasive breast tumors, combining laser capture microdissection and oligonucleotide microarray analysis. *Cancer Res* 2006; 66: 5278–5286.
- Benson RJ, Wishart GC. Predictors of recurrence for ductal carcinoma in situ after breast-conserving surge. *The Lancet Oncology* 2013; 14(9): e348–357.
- Williams KE, Barnes NL, Cramer A, Johnson R, Chema K, Morris J, Howe M, Bundred NJ. Molecular phenotypes of DCIS predict overall and invasive recurrence. *Ann Oncol* 2015; 26 (5): 1019–1025.
- Faverley DR, Burgers L, Bult P, Holland R. Three-dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 193–198.
- Neuschatz AC, DiPetrillo T, Steinhoff M, Safaii H, Yunes M, Landa M, et al. The value of breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor burden in ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2002; 94: 1917–1924.
- Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, et al. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* 2010; 116: 1184–1191.
- Katz S, Lantz P, Janz N, Fagerlin A, Schwartz K, Liu L, et al. Patterns and correlates of local therapy for women with ductal carcinoma-in-situ. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3001–3007.
- Singletary SE, Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg* 2002; 184: 383–393.
- Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med*. 1993; 328(22): 1581–1586.
- Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet*. 1999; 353(9169): 1993–2000.
- Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 2004; 350: 1430–1441.
- Cuzik J, Sestak I, Pinder S, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 21–29.
- Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2003; 186: 337–343.