

Zdravljenje raka dojk z ohranitveno metodo

(Rezultati raziskave med bolnicami na Onkološkem inštitutu v Ljubljani)

Mirjana Rajer in Elga Majdič

Uvod

Ohranitveno zdravljenje (BCT, angl. breast conserving therapy) je od osemdesetih let prejšnjega stoletja del standardnega zdravljenja bolnic z začetnim rakom dojk. Z njim želimo ohraniti dojko, kar lahko dosežemo s kombinacijo kirurškega zdravljenja in pooperativnega obsevanja. V raziskavi smo pregledali rezultate ohranitvenega zdravljenja v Sloveniji v letih 1998 in 1999 ter jih primerjali s podobnimi raziskavami drugod po svetu.

Zgodovina ohranitvenega zdravljenja

Desetletja je bilo standardno kirurško zdravljenje raka dojk radikalna mastektomija (RM). Pri RM kirurg odstrani celotno dojko, veliko in malo prsno mišico ter pazdušne bezgavke na prizadeti strani. Prvi je to operacijo opisal Halsted (1). Do pomembne spremembe v kirurškem zdravljenju je prišlo okrog leta 1970, ko so namesto radikalne mastektomije začeli izvajati modificirano radikalno mastektomijo (MRM), ki se uporablja še danes. Pri MRM kirurg odstrani dojko s spodaj ležečo ovojnico prsne mišice in pazdušne bezgavke, medtem ko veliko in malo prsno mišico ohrani. Spremembo zdravljenja je omogočilo spoznanje, da je preživetje odvisno predvsem od oddaljenih zasevkov in ne od načina operacije (2).

Čeprav je MRM manj mutilantna operacija kot RM, še vedno pušča resne telesne okvare in negativne psihološke posledice. Zato so že v šestdesetih letih prejšnjega stoletja začeli razmišljati, ali bi bilo možno zamenjati način zdravljenja in vsaj pri določeni skupini bolnic ohraniti prizadeto dojko. Izpeljane so bile prospektivne randomizirane raziskave, ki so potrdile, da ohranitev dojke pri izbrani skupini bolnic ne poslabša preživetja (3, 4). Tabela 1 prikazuje primerjavo med rezultati zdravljenja z BCT in mastektomijo (3–7).

Raziskava	Število bolnic	Čas opazovanja (v letih)	Preživetje brez lokalnega recidiva (%)		Preživetje (%)	
			BCT	MRM	BCT	MRM
Fisher (2)	2105	20	86	90	47	47
Veronesi (3)	701	20	91	97	41	41
Van Dongen (7)	902	8	82	88	71	73

Tabela 1. Primerjava rezultatov zdravljenja med BCT in MRM.

Kaj je ohranitveno zdravljenje

Za BCT sta značilni multidisciplinarna obravnava, ki vključuje kirurgijo in radioterapijo. Cilj takega zdravljenja je lokalni nadzor bolezni in dober kozmetični učinek pri ohranjeni dojki. Kirurg odstrani tumor s plaščem makroskopsko zdravega tkiva. Raziskave so pokazale, da kljub odstranitvi zdravega tkiva v 60 % najdemo maligne celice v dojki več kot 2 cm od

primarnega tumorja. Zato je za preprečitev ponovitve bolezni potrebno še pooperativno obsevanje dojke (1, 9).

Kirurški pristop k zdravljenju pazduhe je neodvisen od vrste operacije dojke (1, 7).

Dojko pooperativno obsevamo s 50 Gy na območje celotne dojke z dvema tangencialno postavljenima poljema, temu pa sledi dodatno obsevanje (boost) ležišča tumorja. Običajna doza za boost je 10 do 20 Gy, odvisno od tega, ali je bil tumor odstranjen »v zdravo« ali ne. Vsekakor je boost potreben pri bolnicah, mlajših od 60 let, saj je pri njih verjetnost za lokalno ponovitev bolezni večja (9).

Če so bili najdeni zasevki v več kakor treh pazdušnih bezgavkah, je treba za dober nadzor bolezni obsevati še nadključnično kotanjo (9).

Obsevanje lahko opustimo pri bolnicah, starejših od 70 let, s hormonsko odvisnimi tumorji T1 in neprizadetimi regionalnimi bezgavkami (9, 10). Kirurško zdravljenje in obsevanje ne vplivata na morebitne zasevke na oddaljenih mestih, zato je navadno potrebno še sistemsko dopolnilno zdravljenje (hormonsko zdravljenje, kemoterapija ali tarčna zdravila) (9).

Indikacije in kontraindikacije za ohranitveno zdravljenje

BCT je možna pri bolnicah z operabilnim rakom dojk v prvem in drugem stadiju po klasifikaciji TNM, če ni kontraindikacij za tako zdravljenje (9).

Absolutne kontraindikacije (9)

- Če je bila prizadeta dojka ali prsna stena na isti strani predhodno obsevana
- Nosečnost (obsevanje je prepovedano)
- Multifokalnost bolezni

Relativne kontraindikacije (9)

- Pridružena bolezen vezivnega tkiva, ki prizadene tudi kožo (lupus ali skleroderma)
- Tumorji, večji od 5 cm
- Ženske, mlajše od 35 let, ki imajo mutacijo BRCA 1/2. Bolnice s tako mutacijo so bolj ogrožene za ponovitev bolezni v isti ali drugi dojki, zato je treba pri njih razmisliti o preventivni obojestranski mastektomiji.

Rezultati zdravljenja

Cilj zdravljenja z BCT je ohranitev dojke in dober lokoregionalni nadzor bolezni. V tabeli 2 so prikazane nekatere raziskave na področju BCT (5, 7–19).

Ime raziskave	Leta vključitve	Število bolnikov	Srednji čas opazovanja (v letih)	Lokalni recidiv (%)	Preživetje (%)
NSABP B-06	1976–1984	1137	20,7	14,3	63,5
Uppsala Orebre	1981–1988	381	8,8	8,5	79,9
St. George's	1981–1990	418	6,1	13	81,2
Ontario COG	1984–1989	837	7,6	10,6	78,1
Škotska r.	1985–1991	585	5,3	5,8	79,8
Tokio	1985–1993	113	4,6	7,1	ni podat.
St. Petersburg	1985–1996	360	9,9	5,8	ni podat.
CRC UK	1986–1995	518	9,7	6,6	70,6
Milan III	1987–1989	579	9,1	5,8	86,3
NSABP B-21	1989–1998	673	7,2	2,7	97,6
Tampere	1990–1995	152	6,7	7,5	96,2
Švedska r. BCG	1991–1997	1187	7	4,4	94
Toronto	1981–1988	769	3,4	0,5	94,7
Baso II	1992–2000	1172	2,9	1,3	ni podat.
CALGB 9343	1994–1999	647	2,3	0	ni podat.
Vujovič	1985–1992	568	11	19,8	68
Mirza, Vlastost	1970–1994	1153	9	11	73
Van der Haage	ni podatka	3648	11	10,8	ni podat.
Naša raziskava	1998–1999	564	8,3	4,9	86,5

Tabela 2. Pregled nekaterih raziskav na področju BCT.

Randomizirane raziskave so pokazale, da dodatek pooperativnega obsevanja zmanjša število lokalnih ponovitev bolezni in izboljša preživetje bolnic. V raziskavi EBCTCG je bilo celokupno 15-letno preživetje pri bolnicah ki so bile po ohranitveni operaciji obsevane, za 5,3 % kot pri bolnicah, ki pooperativnega obsevanja niso imele (11, 13).

Naša raziskava

Namen

Namen raziskave je bil ugotoviti rezultate zdravljenja bolnic z rakom dojk, zdravljenih z BCT na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Opazovalno obdobje za preživetje je bilo 7 let. Dodatno smo ugotavljali, kako nekateri prognostični dejavniki vplivajo na preživetje in lokoregionalno ponovitev bolezni.

Bolnice in metode

Od januarja 1998 do decembra 1999 smo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani zdravili 564 bolnic z rakom dojk v prvem in drugem stadiju. Pri vseh smo določili naslednje dejavnike: starost, histološko diagnozo, malignostno stopnjo, velikost tumorja, število prizadetih pazdušnih bezgavk, navzočnost hormonskih receptorjev, korenitost in vrsto operacije ter način dopolnilnega zdravljenja. Kot preživetje smo upoštevali preživetje glede na vzrok smrti (dogodek je smrt zaradi raka dojk). Pri lokoregionalnem nadzoru je dogodek bodisi lokalni ali regionalni recidiv bolezni. Za določitev pomena prognostičnih dejavnikov smo uporabili univariatno analizo preživetja, krivulje preživetja smo primerjali s testom Log-Rank. Za statistično značilno smo določili mejo $P = 0,05$. Za statistično obdelavo smo uporabili program SPSS for Windows.

Rezultati

1. Lastnosti bolnic in tumorjev (tabela 3)

Lastnost	Vrednost
Povprečna starost bolnic v letih	54,2 (28–77)
Histološka diagnoza	Invazivni duktalni karcinom 82,4 %
	Invazivni lobularni karcinom 10,6 %
	Duktalni karcinom in situ 2,6 %
Malignostna stopnja (gradus)	Gradus I 26 %
	Gradus II 40 %
	Gradus III 33 %
Tumor (T)	T1 72 %
	T2 28 %
Zasevki v pazdušnih bezgavkah	44 %
Prisotnost estrogenskih receptorjev	66,4 %
Prisotnost progesteronskih receptorjev	51,1 %

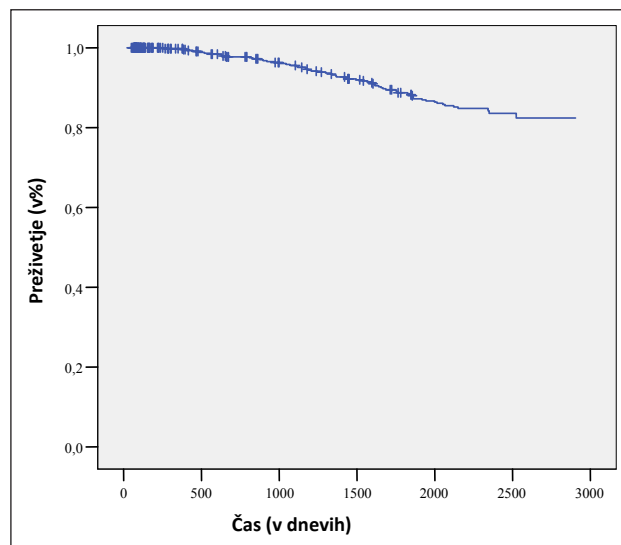
Tabela 3. Lastnosti bolnic in tumorjev.

2. Zdravljenje

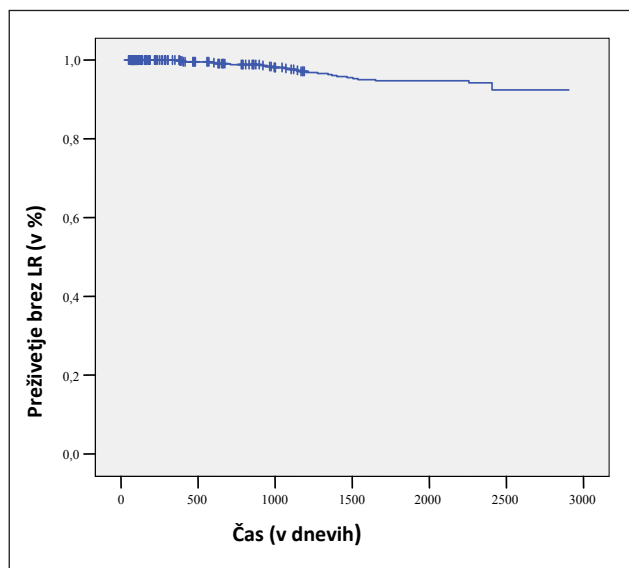
V našo raziskavo so bile vključene bolnice, ki so bile operirane in pooperativno obsevane. Pri vseh smo opravili ohranitveno operacijo in odstranitev pazdušnih bezgavk. Po operaciji so prejele 50 Gy na območje celotne dojke in boost z elektroni na ležišče tumorja (10–16 Gy). Bolnice z zasevki v več kakor treh pazdušnih bezgavkah so bile z dozo 50 Gy obsevane tudi v predelu supraklavikularne lože. Pri nobeni bolnici po odstranitvi bezgavk nismo obsevali pazduhe. Polovica bolnic je prejela hormonsko zdravljenje (50,4 %), polovica pa kemoterapijo (54 %). Oboje je prejelo 23 % bolnic.

3. Preživetje in lokoregionalni nadzor bolezni

Sedemletno preživetje je bilo 86,5-odstotno (slika 1). Lokalno ponovitev smo ugotovili pri 28 (4,9 %) bolnicah (slika 2), regionalno pri 20 (3,6 %) bolnicah.



Slika 1. Krivulja preživetja.



Slika 2. Preživetje brez lokalne ponovitve bolezni.

Vpliv nekaterih prognostičnih dejavnikov na preživetje in lokoregionalni nadzor bolezni je prikazan v tabeli 4.

	Lokoregionalni nadzor (LRN)	Preživetje (P)	Razlaga
Starost 50	p = 0,006	NS*	Starejše od 50 let-boljši LRN
Histološka diagnoza	NS	NS	Histološki tip tumorja ne vpliva na LRN in P.
Velikost tumorja	NS	p < 0,000	Večji tumorji (nad 2cm)-slabše P.
Gradus	p = 0,007	p < 0,000	Višji gradus- slabše P in LRN.
Zasevki v pazdušnih bezgavkah	p < 0,000	p < 0,000	Zasevki v več kakor 3 pazdušnih bezgavkah-slabše P in LRN.
Estrogenski receptorji	p = 0,001	p = 0,007	Pozitivni estrogenski receptorji- boljše P in LRN
Progesteronski receptorji	p = 0,01	p = 0,003	Pozitivni progesteronski receptorji-boljšje P in LRN
EIDC	NS	NS	Prisotnost EIDC ne vpliva na P in LRN.
Vaskularna invazija	p = 0,03	p < 0,000	Vaskularna invazija v tumorju-slabše P in LRN
Karcinomska limfangioza	NS	p = 0,001	Karcinomska limfangioza v tumorju-slabše P
Kirurški robovi	p = 0,01	NS	Če tumor ni bil odstranjen v zdravo ali so bili robovi blizu (< 2 mm)- slabši LRN.
Lokalni recidiv (LR)		p < 0,000	V primeru pojava LR je bilo preživetje slabše.
Regionalni recidiv (RR)		p < 0,000	V primeru pojava RR je bilo preživetje slabše.

*NS = Razlika ni statistično značilna.

Tabela 4. Vpliv prognostičnih dejavnikov na preživetje in lokoregionalni nadzor.

Razprava

Z raziskavo smo želeli ugotoviti preživetje in lokoregionalni nadzor bolnic, zdravljenih z BCT na Onkološkem inštitutu, ter določiti pomen določenih prognostičnih dejavnikov. Sedemletno preživetje je bilo pri naših bolnicah 88,5- oz. 86,5-odstotno, kar je primerljivo z rezultati drugih raziskav (glej tabelo 2). Prognostični dejavniki, povezani s preživetjem, so bili velikost tumorja, gradus, zasevki v pazdušnih bezgavkah, navzočnost hormonskih receptorjev, vaskularna invazija, karcinomska limfangioza in lokalni oz. regionalni recidiv bolezni.

Po pričakovanjih je preživetje bolnic z večjimi tumorji slabše. Ta razlika je predvsem v primerjavi med tumorji, manjšimi od 2 cm (T1), kjer je bilo petletno preživetje bolnic 90-odstotno, in tumorji, večjimi od 2 cm (T2), kjer je bilo preživetje 70-odstotno. Po pričakovanjih je bilo preživetje slabše tudi pri bolnicah s tumorji visokega gradusa, tumorji z vaskularno invazijo in tumorji brez izraženih hormonskih receptorjev.

Še vedno drži, da je najpomembnejši prognostični dejavnik prisotnost metastaz v pazdušnih bezgavkah (16), kar smo potrdili tudi v naši raziskavi. Bolnice brez zasevkov v bezgavkah so imele 90-odstotno petletno preživetje, tiste, ki so imele več kakor tri pozitivne pazdušne bezgavke, pa le 40-odstotno.

Vpliv lokalnega recidiva na preživetje se je v naši raziskavi izkazal kot pomemben dejavnik. To velja tudi za regionalni recidiv, ki pa je pri naših bolnicah v večini primerov v nadključnični kotanji, kar je po prejšnji klasifikaciji TNM veljalo celo za oddaljen zasevek.

Posebnost naše raziskave je v tem, da se starost ni izkazala kot statistično značilen dejavnik, povezan s preživetjem.

Pri 4,9 % bolnicah je prišlo do LR. V primerjavi z drugimi raziskavami to kaže na dober nadzor bolezni pri bolnicah, zdravljenih na Ol Ljubljana. Do pojava regionalnega recidiva je prišlo pri 20 bolnicah (3,6 %). Devetnajst RR se je pojavilo v supraklavikularni loži in le eden v pazduhi, čeprav pazduhe ne obsevamo, tudi če so bili v pazdušnih bezgavkah najdeni zasevki. Naši rezultati potrjujejo, da če je bila odstranitev pazdušnih bezgavk narejena po načelih dobre kirurgije, pooperativno obsevanje pazduhe ni potrebno.

Prognostični dejavniki, ki so se v naši raziskavi izkazali za statistično pomembne za nastanek LR, so isti kakor pri preživetju. Izjema je starost bolnic, ki je pri nastanku LR pomemben dejavnik tveganja, medtem ko se pri preživetju ni izkazal za pomembnega (9, 10). Starejše bolnice so manj ogrožene za pojav LR, kar je tudi eden izmed razlogov, zaradi katerega pri nekaterih bolnicah pooperativno obsevanje izpustimo (16).

Po pričakovanjih je več lokalnih recidivov pri nekorenito odstranjenih tumorjih. Zato moramo take bolnice še posebno pozorno obravnavati, bodisi da se pri njih odločimo za ponovno operacijo ali za višjo dozo pri obsevanju.

Sklepi

Ugotovili smo, da so preživetje, lokalni in regionalni nadzor pri naših bolnicah primerljivi z rezultati drugih raziskav. Gradus, hormonski status in število pozitivnih bezgavk so prognostični dejavniki, ki napovedujejo preživetje in lokoregionalni nadzor. Starost in neradikalna operacija sta napovedna

prognostična dejavnika za lokoregionalni nadzor bolezni, ne pa tudi za preživetje.

Viri

1. Halsted WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1907; 46: 1–19.
2. Fisher B. Biological and clinical considerations regarding the use of surgery and chemotherapy in the treatment of primary breast cancer. *Cancer* 1977; 40: Suppl 1: 547–87.
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: 1227–32.
4. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus radiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233–40.
5. DeVita TV, Hellman S, Rosenberg AS, editors. Principles and practice of Oncology 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
6. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al. Ten year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 907–11.
7. Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I breast cancer. *Eur J Cancer* 1992; 28: 801–5.
8. Holland R, Veling S, Mravunac M and Hendriks J. Histologic multifocality of Tis, T1 - 2 breast cancer. Implications for clinical trials of breast conserving therapy. *Cancer* 1985; 56: 979–91.
9. Carlson WR, Anderson BO, Burstein HJ, et al. NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology: Breast cancer; 2007.
10. Vujović O, Cherian A, Yu E, et al. The effect of timing of radiotherapy after breast conserving surgery in patients with positive or close resection margins, young age and node negative disease, with long term follow up. *Int J Radat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 687–90.
11. Punglia RS, Morrow M, Winer E, Harris JR. Local therapy and survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 2399–405.
12. Mirza NQ, Vlastos G, Meric F, et al. Predictors of locoregional recurrence among patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 258–65.
13. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of radiotherapy and differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087–2106.
14. van der Haage JA, Putter H, Bonnema J, et al. Impact of locoregional treatment on early-stage breast cancer patients: a retrospective analysis. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2192–9.
15. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: Pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 115–21.
16. Vo TN, Meric-Bernstam F, Yi M, et al. Outcome of breast conservation therapy for invasive lobular carcinoma are equivalent to those for invasive ductal carcinoma. *Am J Surg* 2006; 192: 522–5.
17. Toledano A, Garaud P, Serin D, et al. Concurrent administration of adjuvant chemotherapy and radiotherapy after breast-conserving surgery enhances late toxicities: long-term results of the acrosein multicenter randomised study. *Int J Radat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 324–32.
18. Goldrisc A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting Highlights: International Expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 6: 1569–83.