

Karcinom prsu – jak spolehlivá jsou předoperační vyšetření

Dušan Kolařík¹, Jelena Vitalijevna Levá¹, Petr Křepelka¹, Miroslav Verner¹, Markéta Trnková²,
Hana Kolářová³

¹ Ústav pro péči o matku a dítě, Podolské nábřeží 157, Praha 4, ² Biolab Praha, Evropská 33, Praha 6,

³ Ústav aplikované matematiky a informačních technologií, Na Florenci 25, Praha 1

Korespondenční adresa: MUDr. Dušan Kolařík, Ústav pro péči o matku a dítě, Podolské nábřeží 157, Praha 4, tel.: +420 736 175 858, e-mail: kolarikd@centrum.cz

Publikováno: 14. 9. 2011 Přijato: 28. 7. 2011 Akceptováno: 2. 9. 2011
Actual Gyn 2011, 3, 21-26 ISSN 1803-9588 © 2009, Aprofema s.r.o.
Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Kolařík D, Levá JV, Křepelka P, Verner M, Trnková M, Kolářová H. Karcinom prsu – jak spolehlivá jsou předoperační vyšetření. Actual Gyn. 2011;3:21-26

BREAST CANCER – HOW RELIABLE ARE PREOPERATIVE INVESTIGATIONS

Original article

Abstract

Great attention is traditionally given to the investigation of breast cancer characteristics. In the past, axillary lymph node status was the most important factor for the decision on adjuvant therapy. At present, higher accent is being laid on the characteristics of the primary tumor. Basic treatment strategy is being set just at the time of setting the diagnosis of malignant disease. For this reason it is very important to know the validity, reliability and pitfalls of the examinations of breast cancer prognostic and predictive markers. This study deals with the comparison of breast cancer characteristics set at the time of diagnosis with those verified histologically after surgery. This retrospective trial analyses data from medical records of 411 patients with early primary breast cancer treated with primary surgical procedure. Statistical analysis proved good or very good agreement between preoperative and postoperative results in following cancer characteristics: invasivity, histological type, grading, proliferative activity and percentage of steroid hormone receptors and HER-2/neu receptors. On the contrary, measurements of tumor size and settings of the numbers of tumor foci exhibited poor correlation. Biggest disagreements were described in women with preoperative histological diagnosis "carcinoma in situ": the differences were proven both for the tumor size and the number of tumor foci, and also for setting of invasiveness itself. Preoperative investigation of the axillary lymph node status has to be considered very unreliable – the false negative rates of this investigation exceeded 92 per cent.

Key words: breast cancer, biopsy, preoperative investigations

Původní práce

Abstrakt

Studiu vlastností karcinomu prsu je tradičně věnována velká pozornost. V minulosti byl nejdůležitějším faktorem rozhodujícím o indikaci adjuvantní terapie stav axilárních lymfatických uzlin. V současné době je však větší důraz kladen na vlastnosti primárního tumoru. Základní léčebná strategie se stanovuje již v době stanovení diagnózy maligního onemocnění. Proto je velmi důležité znát výpovědní hodnotu, spolehlivost a úskalí vyšetření jednotlivých prognostických a prediktivních markerů karcinomu prsu. Tato studie se zabývá srovnáním vlastností nádoru stanove-

ných před operací s těmi, které jsou k dispozici po operaci. Jedná se o retrospektivní analýzu údajů z lékařské dokumentace 411 pacientek s časným primárním karcinomem prsu léčených primárním chirurgickým výkonem. Statistickou analýzou byla prokázána dobrá nebo velmi dobrá shoda mezi předoperačním a pooperačním stanovením u invazivity nádoru, histologického typu, gradingu, proliferační aktivity a zastoupení hormonálních receptorů a receptorů HER-2/neu. Naopak měření velikosti tumoru a stanovení počtu ložisek tumoru vykazovalo špatnou korelaci. Největší rozdíly jsme popsali u žen s předoperačně histologicky diagnostikovanými karcinomy in situ, a to jak pro určení velikosti nádoru a počtu nádorových fokusů, tak i pro samotné stanovení invazivity. Jako velmi nespolehlivé bylo třeba označit předoperační vyšetření stavu axilárních lymfatických uzlin – falešná negativita tohoto vyšetření přesahovala 92 procent.

Klíčová slova: karcinom prsu, biopsie, předoperační vyšetření

Úvod

Jednotlivé vlastnosti karcinomu prsu používané k odhadu prognózy vývoje onemocnění se nazývají prognostické markery. Naproti tomu k odhadu reakce nádorových buněk na určitou léčebnou modalitu se užívá prediktivních markerů. Studiu významu a výpovědní hodnoty těchto markerů je tradičně věnována velká pozornost (1). Opakovaně bylo prokázáno, že nejdůležitějším izolovaným prognostickým faktorem jak pro přežívání bez známek onemocnění (DFS), tak pro celkové přežívání (OS) pacientek s karcinomem prsu, je stav mízních uzlin v axile (2,3). Jediným spolehlivým způsobem ověření stavu lymfatických uzlin je jejich chirurgická exstirpace a následné mikroskopické vyšetření. Široce akceptovaným standardem v axilární chirurgii se u časného karcinomu prsu v posledních letech stala biopsie sentinelové uzliny (SLNB). V této skupině žen je SLNB velmi senzitivní a přesnou technikou pro hodnocení stavu lymfatických uzlin (4,5). Stav axilárních uzlin byl v minulosti také nejdůležitějším faktorem určujícím použití adjuvantní terapie (6-8). V současné době je naopak při indikaci pooperační léčby kladen podstatně větší důraz na vlastnosti samotného primárního nádoru (9-11). Z nich je pravděpodobně nejdůležitější velikost primárního nádoru – opakovaně byla prokázána korelace mezi nejdelším rozměrem tumoru a incidencí axilárních metastáz (12-14). Velmi důležitý je grading tumoru a histologický typ; do skupiny tzv. „příznivých histologických typů“ patří zejména tubulárně uspořádaný karcinom a mucinózní karcinom (je však otázka, jestli je lepší prognóza těchto typů dána samotnou morfologií nádoru nebo tím, že jsou tyto nádory dobře diferencované, tj. grade 1).

Pro úvod do problematiky prognostických a prediktivních markerů karcinomu prsu odkazujeme na přehledové články publikované v minulosti (15).

Základní léčebná strategie (rozhodnutí mezi primární operací a neoadjuvancí, určení typu neoadjuvantní léčby, možnost konzervativního zákroku na prsu, apod.) se určuje již v době stanovení diagnózy maligního onemocnění prsu. **Tato studie sledovala dva hlavní cíle.** Jednak popsat vlastnosti časných nádorů prsu v naší populaci a jednak stanovit, jak spolehlivě lze určit tyto vlastnosti v době stanovení diagnózy.

Soubor a metodika

Soubor pacientů

Tato studie je retrospektivní analýzou záznamů získaných z lékařské dokumentace pacientek léčených

v letech 2009–2010 v centru pro nemoci prsu Medicon Praha s.r.o. Do hodnocení bylo zařazeno 411 žen s primárním karcinomem prsu histologicky verifikovaným pomocí core-cut biopsie. Tyto ženy byly léčeny primárním chirurgickým zákrokem na prsu (mastektomií nebo prs zachovnou operací) a také stagingovým výkonem v axile, při němž byla získána alespoň jedna lymfatická uzlina. Průměrný věk těchto pacientek byl 57,3 let, medián 58 let, věkové rozmezí pak 31–85 let. Všechny ženy měly před zahájením léčby stanoven přesný klinický staging onemocnění podle současně platného systému TNM (16).

Metodika

Klinické vyšetření a zobrazovací metody

Pro hodnocení rozsahu tumoru je přesnější ultrasonografie než mamografický rentgenový snímek. Při špatné zobrazitelnosti a měřitelnosti léze a/nebo při podezření na multifokalitu byla doplněna magnetická rezonance. Stav axilárních lymfatických uzlin byl hodnocen ultrazvukovým vyšetřením axilární a klavikulární oblasti a fyzikálním vyšetřením.

Histopatologické hodnocení nádoru a lymfatických uzlin

Technika zpracování a hodnocení vzorků z prsu i z uzlin respektuje doporučení manuálu AJCC 2002 (17). Z bioptického vzorku se určoval histologický typ nádoru (podle WHO klasifikace (18)), jeho grading (podle Nottinghamské klasifikace (17)), podíl buněk exprimujících estrogenové a progesteronové receptory, přítomnost HER-2/neu a proliferační aktivita. Při definitivním histologickém zpracování operačního resekátu se navíc hodnotila velikost ložiska, multifokalita, stav axilárních uzlin (tyto vlastnosti se předoperačně určovaly pomocí zobrazovacích metod) a také přítomnost lymfovaskulární invaze.

Nádor je označený jako „invazivní“, je-li nalezeno šíření maligních buněk skrz bazální membránu; v opačném případě jde o „carcinoma in situ“ (CIS). Je-li v bioptickém vzorku nalezen pouze neinvazivní nádor a při zpracování operačního resekátu je prokázáno invazivní ložisko, je nádor hodnocen jako invazivní. Pro velikosti nádoru je rozhodující pouze velikost invazivní složky nádoru, nikoliv jeho neinvazivní komponenty. Z důvodu možnosti statistického zpracování jsme rozlišovali mediální typ nádoru (lokalizovaný v mediálních kvadrantech) a laterální typ (lokalizovaný v ostatních částech prsu). Lymfovaskulární invazi (LVI) lze spolehlivě stanovit pouze z pooperačního preparátu (biopsie se totiž nejčastěji

odebírání z centra suspektního ložiska, což je v rozporu s metodikou pro stanovení LVI).

Statistické hodnocení

K posouzení míry shody mezi určením vlastností nádoru před a po operaci byl použit koeficient Cohenovo kappa (K), u vlastností s ordinálními hodnotami pak vážený koeficient Cohenovo kappa (Kw) (19). Hodnoty $K = 0,8-1$ značí velmi dobrou shodu, $K = 0,6-0,8$ dobrou shodu, $K = 0,4-0,6$ střední shodu, $K = 0,2-0,4$ mírnou shodu, $K < 0,2$ špatnou shodu.

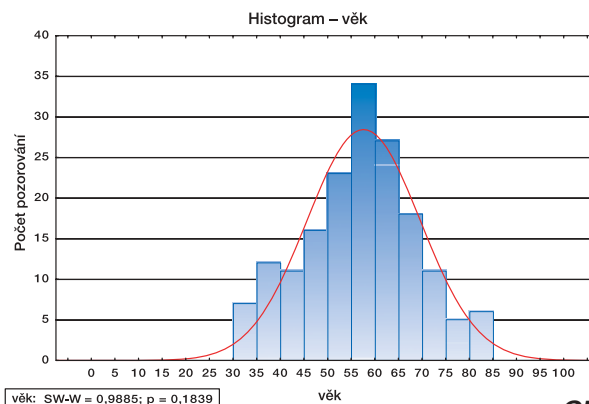
Není-li u některé pacientky k dispozici hodnota určitého měření, je tato pacientka pro konkrétní vlastnost vyřazena z hodnocení. Znamená to, že součet všech hodnocených pacientek pro konkrétní vlastnost bude vždy menší nebo roven číslu 411.

Výsledky

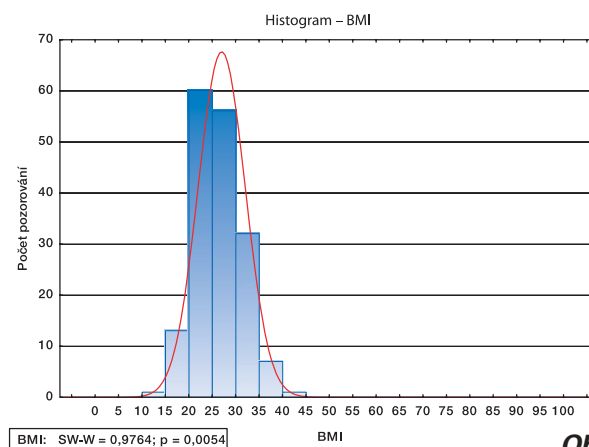
Rozdělení populace podle věku a body mass indexu ukazují **obrázky 1 a 2**.

Následující tabulky uvádějí srovnání pooperačních vlastností s předoperačními.

Pro shodu určené invazivity nádorů (tj. rozlišení mezi benigní histologií, karcinomem in situ a invazivním nádorem) před operací a po operaci je $Kw = 0,698$ (dobrá shoda), viz **tab. 1**. Zatímco u předoperačně diagnostikovaných invazivních karcinomů byla shoda s definitivní histologií v 97 %, u předoperačně diagnostikovaných karcinomů in situ byla shoda jen v 71 % případů.



Obr. 1



Obr. 2

Tab. 1

Typ nádoru – biopsie	Celkem	Typ nádoru – definitivní histologie					
		Invazivní	%	CIS	%	Bez nádoru	%
Invazivní karcinom	311	302	97,1	8	2,6	1	0,3
Carcinoma in situ	98	26	26,6	70	71,4	2	2,0
Benigní	2	1	50,0	1	50,0	0	0

Pro srovnání velikosti nádorů po operaci a před operací je $Kw = 0,264$ (mírná shoda), viz **tab. 2**.

Tab. 2

Maximální průměr – definitivní	Celkem	Maximální průměr nádoru před operací									
		≤5mm	%	5,1-10mm	%	10,1-20mm	%	20,1-50mm	%	>50mm	%
≤5 mm	55	5	9,1	11	20,0	16	29,1	15	27,2	8	14,5
6–10 mm	83	3	3,6	46	55,5	29	34,9	4	4,8	1	1,2
11–20 mm	201	3	1,5	38	18,9	135	67,2	21	10,4	4	2,0
21–50 mm	58	1	1,7	6	10,3	24	41,4	23	39,7	4	6,9
>50mm	6	0	0	0	0	1	16,7	2	33,3	3	50,0

Pro srovnání počtu a podílu vícečetných nádorů je $Kw = 0,352$ (mírná shoda), viz **tab. 3**.

Tab. 3

Počet fokusů nádoru – definitivní	Celkem	Počet fokusů nádoru před operací							
		1 ložisko	%	2 ložiska	%	>2 ložiska	%	Nestanov.	%
Jediné ložisko	337	310	91,9	11	3,3	6	1,8	10	3,0
Dvě ložiska	27	11	40,7	13	48,2	2	7,4	1	3,7
Tři a více ložisek	35	25	71,4	2	5,7	8	22,9	0	0
Nestanoveno	12	10	83,6	1	8,3	0	0	1	8,3

Pro srovnání počtu a podílu jednotlivých histologických typů nádoru je $K = 0,688$ (dobrá shoda), viz **tab. 4**.

Tab. 4

Histologický typ nádoru – definitivní	Celkem	Histologický typ nádoru před operací							
		Duktální	%	Lobulární	%	Příznivý	%	Ostatní	%
Duktální	331	322	97,3	3	0,9	1	0,3	5	1,5
Lobulární	28	3	10,7	23	82,3	2	7,1	0	0
Příznivé typy	18	4	22,2	1	5,6	12	66,6	1	5,6
Ostatní	24	12	50,0	1	4,2	0	0	11	45,8

Pro srovnání počtu a podílu pacientek s jednotlivými stupni diferenciacie (gradingu) je $K_w = 0,772$ (dobrá shoda), viz **tab. 5**. Pokud byl z definitivní histologie stanoven nižší grade tumoru, nežli z biopsie, určoval se grading podle zjištění z biopsie.

Tab. 5

Grading nádoru – definitivní	Celkem	Grading nádoru před operací					
		1	%	2	%	3	%
1	115	111	96,5	4	3,5	0	0
2	174	26	14,9	147	84,5	1	0,6
3	115	4	3,5	33	28,7	78	67,8

Pro srovnání počtu a podílu zastoupení skóre HER-2/neu je $K_w = 0,922$ (velmi dobrá shoda), viz **tab. 6**, pro distribuci podle proliferační aktivity je $K_w = 0,899$ (velmi dobrá shoda), viz **tab. 7**. Pokud bylo z definitivní histologie stanoveno nižší skóre HER-2/neu nebo nižší proliferační aktivita nežli z biopsie, určovaly se výsledné hodnoty podle zjištění z biopsie.

Tab. 6

HER-2/neu u nádoru – definitivní	Celkem	HER-2/neu u nádoru před operací					
		0,1+	%	2+	%	3+	%
0,1+ (tj. negativní)	289	286	99,0	2	0,7	1	0,3
2+	42	3	7,1	38	90,5	1	2,4
3+	43	3	7,0	5	11,6	35	81,4

Tab. 7

Proliferační aktivita (Ki67) – definitivní	Celkem	Proliferační aktivita (Ki67) před operací					
		≤15%	%	16–30%	%	>30%	%
≤15%	176	175	99,4	1	0,6	0	0
16–30%	119	10	8,4	106	89,1	3	2,5
>30%	80	5	6,2	7	8,8	68	85,0

Pro srovnání zastoupení estrogenových receptorů je $K_w = 0,873$ (velmi dobrá shoda), viz **tab. 8**, pro zastoupení progesteronových receptorů $K_w = 0,901$ (velmi dobrá shoda), viz **tab. 9**.

Tab. 8

Zastoupení estrogen. receptorů – definitivní	Celkem	Zastoupení estrogenových receptorů před operací							
		0–25%	%	26–50%	%	51–75%	%	76–100%	%
0–25%	81	77	95,1	1	1,2	0	0	3	3,7
26–50%	28	2	7,1	25	89,3	0	0	1	3,6
51–75%	42	2	4,7	1	2,4	31	73,9	8	19,0
76–100%	224	6	2,7	5	2,2	5	2,2	208	92,9

Tab. 9

Zastoupení progester. receptorů – definitivní	Celkem	Zastoupení progesteronových receptorů před operací							
		0–25%	%	26–50%	%	51–75%	%	76–100%	%
0–25%	108	104	96,4	1	0,9	1	0,9	2	1,8
26–50%	36	3	8,3	29	80,6	0	0	4	11,1
51–75%	48	3	6,2	1	2,1	37	77,1	7	14,6
76–100%	180	2	1,1	2	1,1	6	3,3	170	94,5

Zajímavé je také srovnání stavu lymfatických uzlin v axile před operací (zjištěných fyzikálním vyšetřením a zobrazovacími metodami) – viz **tab. 10**.

Tab. 10

Histologický stav uzlin – definitivní	Celkem	Klinický stav uzlin (před operací)			
		Pozitivní	%	Negativní	%
Pozitivní	79	6	7,6	73	92,4
Negativní	328	2	0,6	326	99,4

Uložení nádorů bylo laterální u 299 žen (72,7 %) a mediální u 90 žen (21,9 %), tyto hodnoty byly stejné před i po operaci. Lymfovaskulární invaze byla prokázána u 40 žen (9,7 %), neprokázána u 327 žen (79,6 %), údaj chyběl u 44 žen (určovala se pouze po operaci).

Diskuze

Pro většinu parametrů jsme prokázali dobrou nebo velmi dobrou shodu mezi předoperačními vyšetřeními a definitivní histologií. Největší neshody a diskrepance se týkaly následujících oblastí.

Určení velikosti nádoru. Obecně byla prokázána pouze mírná shoda mezi zobrazovacími metodami a definitivní histologií. Srovnání výsledků jednotlivých měření (zobrazovací metody versus histologie pro každý individuální případ) prokázalo u *invazivních nádorů* menší rozdíly – průměrná odchylka měření byla 6,3 mm (medián odchylky 3,1 mm, rozmezí 0–85 mm). Naopak v případě *neinvazivních karcinomů* je korelace předoperačního a pooperačního měření horší – průměrná odchylka měření byla 25,3 mm (medián odchylky 17,1 mm, rozmezí 0–116 mm); rozdíl mezi hodnotami naměřenými předoperačně a pooperačně je tedy významně větší, než u invazivního karcinomu.

Multifokalita nádoru. Zobrazovací metody popsaly existenci dvou ložisek nádoru u 39 žen (6,3 %) a více než dvou ložisek u 23 žen (3,7 %). Naproti tomu definitivní histologické zpracování prokázalo existenci dvou ložisek u 40 žen (6,5 %) a více než dvou ložisek u 53 žen (8,6 %). V definitivních histologiích bylo tedy zjištěno významně více vícečetných ložisek, než při předoperačním vyšetření (15,1 % versus 10 %). Předoperační stanovení vícečetných ložisek zcela selhává. Existence dvou ložisek byla správně predikována pouze v polovině případů, existence více než dvou ložisek dokonce pouze ve 20 % případů.

Předoperační odhad stavu axilárních lymfatických uzlin. Klinický nálezný suspektních nebo pozitivních uzlin má relativně vysokou pozitivní a negativní prediktivní hodnotu (75 % a 82 %), avšak kvůli nepřijatelně vysoké falešné negativitě (92 %) nelze toto vyšetření považovat za směrodatné pro stanovení rizika metastatického postižení spádových uzlin.

Předoperačně histologicky diagnostikované karcinomy in situ. Statisticky byla prokázána dobrá shoda předoperačního a definitivního určení invazivity nádoru ($Kw = 0,698$). Tento dobrý výsledek je dán především vysokým podílem předoperačně diagnostikovaných invazivních karcinomů (75,7 %), u nichž je invazivita neměnná bez ohledu na výsledek definitivní histologie. Je však třeba upozornit na skutečnost, že z 98 případů předoperační diagnózy CIS byl u 26 žen (27 %) v definitivním preparátu prokázán koexistující invazivní karcinom. Dá se tedy shr-

nout, že předoperačně diagnostikovaný CIS je zatížen větší nejistotou o skutečné povaze ložiska – jak z hlediska předoperačního určení velikosti nádoru, tak i z hlediska stanovení samotné invazivity nádoru.

Závěr

Retrospektivní analýzou souboru 411 pacientek s časným karcinomem prsu jsme prokázali dobrou nebo velmi dobrou shodu mezi předoperačním a pooperačním stanovením četných prognostických markerů karcinomu prsu (invazivita nádoru, histologický typ, grading, hormonální receptory a receptory HER-2/neu, proliferativní aktivita). Naopak předoperační měření velikosti tumoru, stanovení počtu ložisek tumoru a odhad metastatického postižení axilárních uzlin vykazovalo špatnou korelaci se skutečnými parametry těchto tumorů v histologických preparátech.

Hlavní úskalí předoperační diagnostiky spočívá v heterogenitě populace nádorových buněk, limitovaných možnostech zobrazovacích vyšetření a v metodologických nepřesnostech histopatologických vyšetření. Alespoň pro některé z těchto nedostatků je možno do budoucna navrhnout možnosti vylepšení metodiky za účelem zpřesnění odhadu biologické povahy zhoubného nádoru prsu.

Literatura

- Walker RA. Prognostic and predictive factors in breast cancer. New York: Martin Dunitz; 2003
- Beenken SW, Urist MM, Zhang Y, et al. Axillary lymph node status, but not tumor size, predicts locoregional recurrence and overall survival after mastectomy for breast cancer. *Ann. Surg.* 2003;237:732-738
- Amersi F, Hansen NM. The benefits and limitations of sentinel lymph node biopsy. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2006;7:141-151
- Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol.* 2007;8:881-888
- Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma - A metaanalysis. *Cancer.* 2006;106:4-16
- Proceedings of the International Symposium on Colorectal Cancer. St. Gallen, Switzerland, December 4, 1998. *Int. J. Surg. Investig.* 1999;1:245-270
- Pichelmayer O. St. Gallen 2001: Adjuvante Brustkrebstherapie. *Jatros* 2001;3:12
- Glen H, Jones RJ. 8th international conference: primary therapy of early breast cancer, St. Gallen, Swit-

- zerland, March 12-15 2003. *Breast Cancer Res.* 2003;5:198-201
9. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann. Oncol.* 2005;16:1569-1583
 10. Cinieri S, Orlando L, Fedele P et al. Adjuvant strategies in breast cancer: new perspectives, questions and reflections at the end of 2007 St. Gallen International Expert Consensus Conference. *Ann. Oncol.* 2007;18 Suppl 6:vi63-vi65
 11. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann. Oncol.* 2009;20:1319-1329
 12. Bedrosian I, Reynolds C, Mick R et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer.* 2000;88:2540-2545
 13. Ferno M. Prognostic factors in breast cancer: a brief review. *Anticancer Res.* 1998;18:2167-2171
 14. Greco M, Agresti R, Cascinelli N, et al. Breast cancer patients treated without axillary surgery: clinical implications and biologic analysis. *Ann. Surg.* 2000;232:1-7
 15. Kolarik D, Netikova L, Marinov I, et al. Populace buněk karcinomu prsu a její změny v průběhu léčby. *Ceska Gynecol.* 2006;71:43-60
 16. UICC (International Union Against Cancer): TNM classification of malignant tumours (7th edition) Wiley-Blackwell, 2009
 17. AJCC Cancer Staging Manual (6th edition). Philadelphia: Lippincott Raven, 2002
 18. Mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii. Česká verze. (3. vydání). Praha: 2004
 19. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ. Psychol. Measur.* 1960;20:37-46