

VOJENSKÉ ZDRAVOTNICKÉ LISTY

ROČNÍK LXXVI

PROSINEC 2007

ČÍSLO 6

PREDIKTIVNÍ A PROGNOTICKÉ FAKTORY INVAZIVNÍHO KARCINOMU PRSU V PRAXI

¹Petr CINEK, ²Stanislav FILIP

¹Oddělení klinické onkologie Ústřední vojenské nemocnice Praha, Praha

²Klinika onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Hradec Králové

Souhrn

Invazivní karcinom prsu je nemoc heterogenní. Nejenže pacientky přicházejí v různých stádiích vývoje onemocnění, ale tumory jsou také velmi odlišné, pokud jde o rychlost jejich růstu, schopnost metastazovat a další biologické vlastnosti. Pro karcinom prsu byla stanovena celá řada důležitých prognostických a prediktivních faktorů. Těmi hlavními jsou klinické stadium onemocnění, velikost primárního nádoru, stav spádových lymfatických uzlin, histologický typ karcinomu, stupeň diferenciacie (grading), stav exprese steroidních receptorů a receptoru HER-2/neu, invaze do krevních a lymfatických cév, markery proliferace aktivity, biologický a hormonální věk pacientky, hodnoty sérových markerů. V naší práci jsme vyhodnotili soubor pacientek s invazivním karcinomem prsu léčených na Oddělení klinické onkologie ÚVN Praha v letech 1991–2004 se zaměřením na prognostický význam těchto ukazatelů: velikost primárního nádoru, patologická N-klasifikace, stadium onemocnění, grading, stav exprese estrogenových receptorů (ER), stav exprese receptoru HER-2/neu a typ provedené operace.

Klíčová slova: Invazivní karcinom prsu; Prognostický faktor; Prediktivní faktor; Celkové přežití.

Predictive and Prognostic Factors of Invasive Breast Cancer in Practice

Summary

The invasive breast cancer is a heterogenous disease. Patients come not only with different stages of the disease, but also their carcinomas are various in growth speed, metastatic potency and other biological attributes. A number of important prognostic and predictive factors was determined for breast cancer. The main factors are clinical stage, size of primary tumor, involvement of regional lymph nodes, histological type of carcinoma, grade, status of steroid and HER-2/neu receptors expression, invasion into blood and lymph vessels, proliferative markers, biological and hormonal age of patients, and levels of serum markers. In our study we evaluated a group of breast cancer patients who were treated at the Department of Clinical Oncology of the Central Military Hospital Prague in 1991–2004, with a view to prognostic significance of these indicators: primary tumor size, pathological N classification, stage, grade, oestrogen receptor (ER) expression, HER-2/neu receptor status and type of performed surgery.

Key words: Invasive breast cancer; Prognostic factor; Predictive factor; Overall survival.

Úvod

Prognostický faktor je jakákoli naměřená hodnota dostupná v době stanovení diagnózy invazivního karcinomu prsu, která koreluje s celkovým přežitím

pacientek nebo přežitím bez příznaků nemoci bez ohledu na léčbu. Prediktivní faktor je jakákoli hodnota spojená s odpovědí na danou terapii (1). Prediktivní faktory obecně informují, jaký přínos bude mít konkrétní léčba u konkrétní pacientky.

Invazivní karcinom prsu je nemoc heterogenní. Nejenže pacienky přicházejí v různých stadiích vývoje onemocnění, ale tumory jsou také velmi odlišné, pokud jde o rychlost jejich růstu, schopnost metastazovat a další biologické vlastnosti. Prospěch z jakékoli konkrétní terapie je také u každé pacientky jiný. Adjuvantní léčba může jednu pacientku vyléčit, u jiné prodloužit život a u třetí dokonce paradoxně zkrátit dobu přežití. Existuje mnoho praktických důvodů, proč je velmi užitečné identifikovat faktory spojené s delší nebo kratší dobou přežití bez ohledu na léčbu (tj. prognostické faktory) a dále identifikovat pacientky, u nichž bude konkrétně definovaná, nejlépe pak individualizovaná léčba s větší či menší pravděpodobností úspěšná (tj. prediktivní faktory). Některé faktory jsou zároveň prognostické i prediktivní.

Pro karcinom prsu byla stanovena celá řada důležitých prognostických a prediktivních faktorů. Ne všechny ale našly využití v každodenní klinické praxi při rozhodování o strategii léčby u konkrétní pacientky. Těmi hlavními faktory jsou: klinické stadium onemocnění, velikost primárního nádoru, stav spádových lymfatických uzlin, histologický typ karcinomu, stupeň diferenciacie (grading), stav exprese steroidních receptorů a receptoru HER-2/*neu*, invaze do krevních a lymfatických cév, markery proliferativní aktivity, biologický a hormonální věk pacientky, hodnoty sérových markerů (6).

V naší práci jsme vyhodnotili soubor pacientek s invazivním karcinomem prsu léčených na Oddělení klinické onkologie ÚVN Praha v letech 1991 až 2004 se zaměřením na prognostický význam těchto ukazatelů: velikost primárního nádoru, patologická N klasifikace, stadium onemocnění, grading, stav exprese estrogenových receptorů (ER), stav exprese receptoru HER-2/*neu* a typ provedené operace.

Charakteristika souboru

Do souboru bylo zařazeno 281 žen s invazivním karcinomem prsu z celkového počtu 324 pacientek, které byly diagnostikovány a léčeny na Oddělení klinické onkologie ÚVN Praha v období od 15. prosince 1991 do 31. prosince 2004. Ze souboru bylo vyřazeno 43 žen, vesměs z důvodu nemožnosti zpětně získat sledované parametry, jako například stav receptoru HER-2/*neu* v primárním nádoru. Dále nebyly do souboru zařazovány pacientky s onemocněním ve stadiu carcinoma in situ.

Průměrný věk patientek byl 62 let a 7 měsíců, medián věku 63 let. Nejmladší pacientce bylo 34 let a nejstarší 85 let. Z hlediska hormonální aktivity bylo 43 (15,3 %) patientek premenopauzálních, 11 (3,9 %) perimenopauzálních a nejvíce – 227 (80,8 %) bylo postmenopauzálních. Ke dni 12. 4. 2006 zemřelo 50 žen, tj. 17,8 % souboru. Z tohoto počtu bylo 13 (26 %) úmrtí v důsledku jiných příčin než nádorových a tyto pacientky zemřely v remisi nádorové choroby. Třicet sedm patientek (74 % všech úmrtí) zemřelo na generalizaci karcinomu prsu.

U 269 patientek se jednalo pouze o jednostranné onemocnění, z toho 127krát vpravo a 142krát vlevo, 12 pacientek mělo synchronní nebo metachronní nádor ve druhém prsu. Duplicitní tumory v jiných orgánech se vyskytly u 23 žen, nejčastěji se jednalo o karcinomy gastrointestinálního traktu.

V souboru bylo identifikováno více histologických typů karcinomů mléčné žlázy. Nejvíce bylo čistých duktálních karcinomů – 179 (63,7 %), čistých lobulárních karcinomů – 37 (13,1 %) a karcinomů smíšených duktálních a lobulárních – 40 (14,2 %). Dohromady tyto 3 nejčastější varianty představovaly 91 % (256 patientek) všech primárních nádorů. Jiné histologické typy byly zjištěny u 25 žen, což představuje dohromady 9 % všech hodnocených patientek.

Stupeň diferenciacie primárních nádorů byl stanoven u 155 patientek (55,2 %) podle čtyřstupňové klasifikace. Nejvíce karcinomů bylo vyhodnoceno s gradingem II a III (85, resp. 58), nejméně s gradingem I a IV (8, resp. 4). U 126 žen nebyl grading hodnocen.

Stav HER-2/*neu* v primárním nádoru byl ve 107 případech hodnocen podle manuálu DAKO skórem 0, skóre 1+ bylo zjištěno v 91 karcinomech. Dohromady tedy bylo hodnocení stavu HER-2/*neu* jako negativní (skóre 0 a 1+) u 198 žen (70,5 %). Jednoznačná pozitivita s hodnoceným DAKO skórem 3+ byla zjištěna u 45 patientek (16 %). Imuno-histochemický nálezn označovaný skórem 2+ mělo 38 (13,5 %) primárních nádorů.

Většina patientek měla vysoce pozitivní expresi estrogenových jaderných receptorů (ER), a to v rozmezí 70–100 %. Nicméně druhou početně největší skupinou byly ženy s nulovou expresí estrogenových receptorů nebo s expresí pod 10 %. Podobné bylo rozložení souboru i při hodnocení progesteronových receptorů (PgR), jen s tím rozdílem, že maximum primárních karcinomů (90) nevykazovalo žádnou expresi tohoto receptoru.

TNM klasifikace a stadium onemocnění byly hodnoceny podle současné aktuální klasifikační metodiky (TNM klasifikace zhoubných novotvarů, UICC, 2002, 6. vyd., česká verze, 2004) platné od 1. ledna 2004, což bylo důvodem, proč byla stadia onemocnění všech pacientek diagnostikovaných před tímto datem přehodnocena, aby bylo možné jednotlivé zkoumané parametry porovnávat. Z hlediska rozsahu onemocnění bylo 76 pacientek (27 %) diagnostikováno ve stadiu I, 138 pacientek (49 %) ve stadiu II, 46 pacientek (16,5 %) ve stadiu III a 21 pacientek (7,5 %) ve stadiu IV.

Odstranění primárního tumoru bylo provedeno u 251 žen: 191 pacientek (68 %) podstoupilo ablaci prsu a 60 (21,3 %) parciální chirurgický výkon. U třiceti žen (10,7 %) byla provedena pouze biopsie nádoru k histologické verifikaci s ponecháním tumoru in situ a pacientky byly léčeny systémovou terapií. Poměr mezi počtem provedených ablací prsu a počtem prs zachovných operací se v průběhu let postupně měnil ve prospěch parciálních chirurgických výkonů a v roce 2004 byly oba tyto typy chirurgické léčby v souboru stejně frekventní.

Při hodnocení velikosti primárního karcinomu je zřejmé, že většina pacientek měla největší průměr nádoru v době diagnózy méně než 2 cm (T1) nebo méně než 5 cm (T2) v průměru – 107, resp. 124 žen. Čtyřicet devět pacientek (17,4 %) ale mělo již lokálně pokročilé nádory T3 a T4. U jedné pacientky se primární nádor nepodařilo identifikovat.

Dohromady bylo v celém souboru pacientkám odstraněno a vyšetřeno 2207 axilárních mizních uzlin. U třiceti pěti žen nemohla být histologicky vyšetřena žádná lymfatická uzlina. V jedenácti případech byl počet odstraněných uzlin 1–3, ve 136 případech 4–9 uzlin a 10 a více uzlin bylo získáno u 99 pacientek. Největší počet odebraných lymfatických uzlin při jedné operaci byl 31. Průměrný počet odebraných axilárních mizních uzlin v průběhu let narůstal a v roce 2004 byl 11,5 uzliny na jednu exenteraci axily.

Patologická N klasifikace byla stanovena u 246 pacientek. Negativní nález ve smyslu uzlinových metastáz (pN0) byl u 140 pacientek, metastatické postižení maximálně 3 uzlin (pN1) bylo v 73 případech, 4–9 (pN2) lymfatických uzlin s metastázou karcinomu mělo 28 žen a více než 9 postižených uzlin (pN3) bylo u 5 případů. Jak již bylo uvedeno, u 35 pacientek nebylo možné stanovit patologickou N klasifikaci (pNX).

Dvacet jedna pacientek (7,5 %) mělo v době diag-

nózy identifikované vzdálené metastázy, které byly prokázány standardními vyšetřovacími metodami: RTG plic, sonografie jater a scintigrafie skeletu.

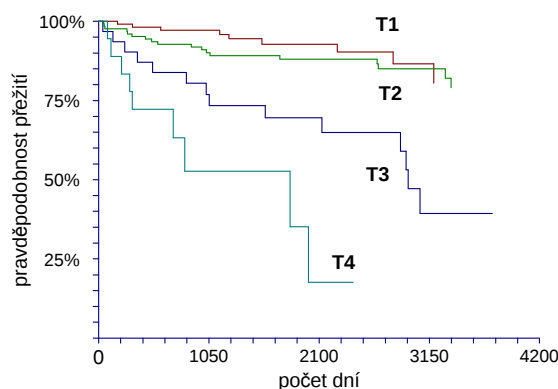
Statistické metody

Hodnocení celkového přežití pacientek bylo provedeno pomocí počítačového statistického programu NCSS, PASS and GESS 2001 fy NCSS Kaysville, Utah, USA, testem neparametrické analýzy Kaplan-Meier Curves na hladině významnosti $p = 0,05$. Byly stanoveny křivky přežití v závislosti na zadaných ukazatelích. Na ose „x“ je uveden počet dní od stanovení diagnózy, na ose „y“ je procentuální pravděpodobnost přežití.

Statistické zpracování provedl ing. Milan Zouhar z Kliniky onkologie a radioterapie Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

Výsledky

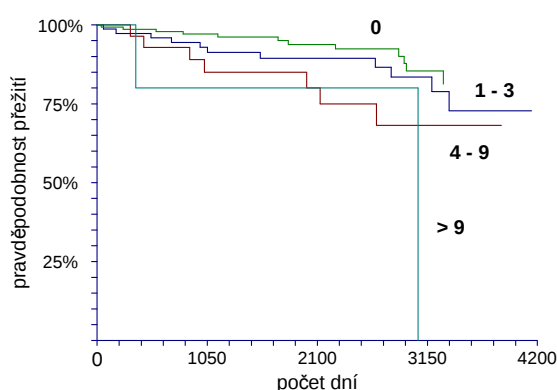
Graf 1 znázorňuje křivky přežití v závislosti na velikosti primárního karcinomu neboli na klinické T klasifikaci. Čím byl primární nádor větší, tím měly pacientky větší pravděpodobnost kratšího přežívání.



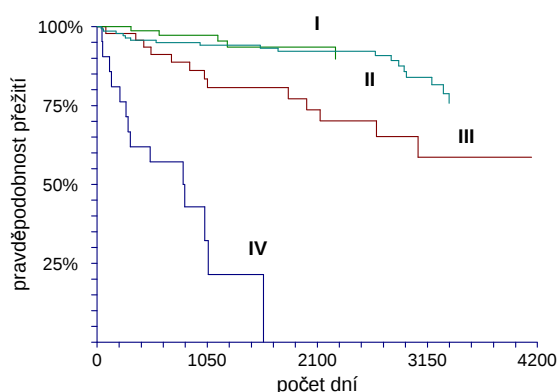
Graf 1: Křivky přežití v závislosti na velikosti primárního nádoru cT ($p = 0,05$)

Počet pozitivních lymfatických uzlin (pN klasifikace) také nepřímo úměrně koreloval s celkovým přežitím. Prognosticky výrazně nepříznivou skupinou byly ženy s metastázami ve více než 9 uzlinách (graf 2).

I. a II. stadium onemocnění nevykazovalo v našem souboru z hlediska přežívání zásadní rozdíly, nicméně III. a IV. stadium již výrazně ovlivnilo délku života pacientek (graf 3).

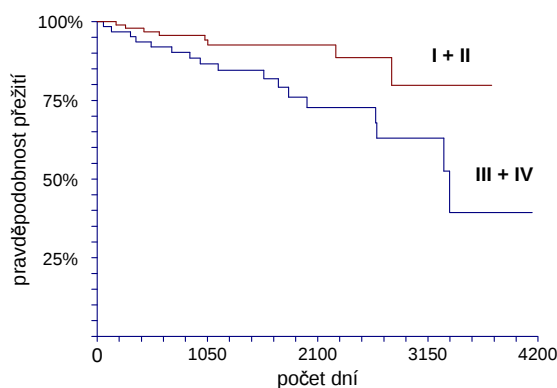


Graf 2: Křivky přežití v závislosti na počtu pozitivních axilárních uzlin – pN ($p = 0,05$)



Graf 3: Křivky přežití v závislosti na stadiu onemocnění ($p = 0,05$)

Hodnocení vztahu gradingu primárních karcinomů a přežití ukazuje graf 4. Nádory jsme rozdělili do 2 skupin – s vysokým stupněm diferenciace (grading I a II) a s nízkým stupněm diferenciace (grading III a IV). Z hlediska přežívání je jednoznačně nepříznivým faktorem nižší stupeň diferenciace invazivního karcinomu.

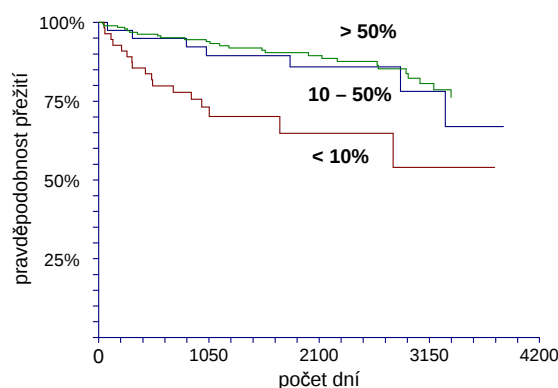


Graf 4: Křivky přežití v závislosti na stupni diferenciace primárních nádorů – gradingu ($p = 0,05$)

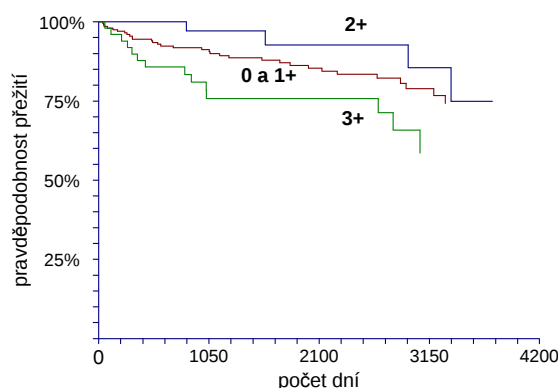
Vztah celkového přežití byl závislý i na expresi jaderného estrogenového receptoru v nádoru. Při pozitivitě estrogenových receptorů alespoň v 10 % nádorových buněk byly křivky přežití signifikantně lepší než v situaci, kdy byly tyto receptory velmi nízké nebo nebyly prokázány vůbec (graf 5).

Graf 6 hodnotí vliv stavu receptoru HER-2/neu na přežívání pacientek v našem souboru. Jednoznačná imunohistochemická pozitivita, označovaná jako skóre 3+, znamenala špatnou prognózu. O něco lepší prognózu měla skupina žen s nádory HER-2/neu negativními – skóre 0 a 1+. Nejlepší křivka přežití byla zaznamenána u skóre 2+. Jde o nehomogenní skupinu 38 pacientek, kde část invazivních karcinomů je HER-2/neu pozitivních a část negativních.

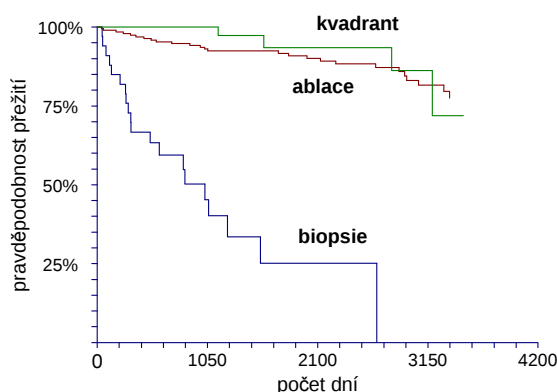
Graf 7 ukazuje křivky přežití v závislosti na typu provedené operace. Biopsie znamená, že pacientkám nebyl odstraněn primární karcinom. Vesměs se jednalo o pacientky ve IV. stadiu onemocnění. Na druhou stranu jsme nezjistili žádný signifikantní rozdíl mezi provedenou ablací a prs zachovným chirurgickým výkonem.



Graf 5: Křivky přežití v závislosti na stupni exprese estrogenových receptorů ($p = 0,05$)



Graf 6: Křivky přežití v závislosti na stavu exprese receptoru HER-2/neu ($p = 0,05$)



Graf 7: Křivky přežití v závislosti na typu provedené operace primárního nádoru: ablace, kvadrantektomie a ponechání primárního nádoru in situ ($p = 0,05$)

Diskuse

Hrubá incidence invazivního karcinomu prsu má v populaci českých žen dlouhodobě trvalý vzestup, zatímco hrubá mortalita se v posledních letech pohybuje přibližně na stejné úrovni. To znamená, že narůstá absolutní počet žijících pacientek, které se pro toto onemocnění léčily nebo léčí (barevná příl. s. I, obr. 1). Cílem současného přístupu k těmto pacientkám je snaha zjistit a vyhodnotit faktory, které určují prognózu onemocnění a které dokáží předpovědět úspěch či neúspěch konkrétně definované léčby u dané pacientky. Jsou to prognostické a prediktivní faktory.

Velikost primárního nádoru dobře koreluje s prognózou onemocnění, což bylo prokázáno v mnoha studiích (6). V našem souboru byl tento fakt jednoznačně potvrzen, pokud jde o pokročilejší karcinomy cT3 a cT4. Žádný rozdíl v pravděpodobnosti přežití pacientek s karcinomy cT1 a cT2 po 8 letech od stanovení diagnózy je v našem souboru způsoben faktem, že při tomto hodnocení nebyl brán zřetel na stav axilárních mízních uzlin.

Dalším hodnoceným kritériem byla patologická N klasifikace. Rozdíly v přežití jednotlivých skupin pacientek nebyly tak velké v porovnání s literárními údaji (5), nicméně pacientky se stavem axilárních uzlin pN3 (10 a více pozitivních uzlin) měly jednoznačně velmi špatnou prognózu.

Křivky přežití podle stadia onemocnění přinesly překvapivý výsledek pro stadium I a II. Podle literárních údajů (6) je největší pravděpodobnost nejdelšího přežití u stadia I. V našem souboru ale byla tato pravděpodobnost prakticky stejná jak pro I., tak pro II. stadium. Při bližším zkoumání tohoto jevu se nabízí jedno vysvětlení. Období zařazování pa-

cientek do naší studie bylo relativně dlouhé – 13 let. Během této doby se měnila léčebná schémata a doporučení, do praxe byly zaváděny nové, účinnější léky, měnila se role radioterapie. Kontrolou chorobopisů bylo zjištěno, že v dřívějších letech nebyly pacientky z našeho souboru s I. stadiem onemocnění tak často léčeny adjuvantní chemickou a/nebo hormonální léčbou, na rozdíl od současných standardů. Navíc pro léčbu relapsů se dříve méně často používaly taxany a cílená biologická léčba byla nedostupná. To vše vedlo ke zhoršení přežití pacientek ve stadiu I v porovnání se stadiem II.

Při hodnocení závislosti mezi stupněm diferenciace primárních karcinomů a dobou života pacientek jsme spojili nižší grading I a II do jedné skupiny a porovnali tuto skupinu se skupinou žen, jejichž nádory měly grading vyšší – III a IV. Toto sloučení bylo provedeno z důvodu malého počtu nádorů, jež měly stupeň diferenciace I (8) a IV (4). Naše poznatky odpovídají literárním údajům (6), vyšší grading znamená horší prognózu.

Stav exprese estrogenových jaderných receptorů (ER) je také významným prognostickým a prediktivním faktorem (2, 6). V našem souboru jsme pacientky rozdělili do 3 skupin podle stupně positivity ER v primárních nádorech: méně než 10 %, 10–50 % a více než 50 %. V souladu s literárními údaji jsme potvrdili signifikantně lepší pravděpodobnost přežití při expresi ER v nádorových buňkách od 10 % do 100 %. Pozitivita ER umožňuje podání antiestrogenní terapie (10).

Nadměrná exprese receptoru HER-2/*neu* v membráně nádorových buněk je negativním prognostickým faktorem a jako prediktivní faktor předurčuje pacientky s těmito nádory k systémové chemické léčbě na bázi antracyklinů a k cílené biologické léčbě (8, 11, 12). V našem souboru jsme pozorovali negativní prognostickou roli positivity HER-2/*neu* (skóre 3+) v porovnání se skupinou pacientek, jejichž nádory byly HER-2/*neu* negativní (skóre 0 a 1+). Pravděpodobnost přežití byla nejlepší u skupiny pacientek, jejichž karcinomy měly expresi receptoru stanovenou jako skóre 2+. Část těchto karcinomů (HER-2/*neu* skóre 2+) je HER-2/*neu* pozitivních a část HER-2/*neu* negativních. V literatuře je udávána skutečná pozitivita HER-2/*neu* 2+ nádorů, potvrzená průkazem amplifikace příslušného kodujícího genu, v 10 % až 50 % (3, 4, 9). V našem souboru jsme stanovení amplifikace tohoto genu indikovali jen u malého počtu nádorů, a to vždy v korelaci s klinickým průběhem onemocnění (relaps duk-

tálního invazivního karcinomu). Proto tuto skupinu nelze blíže stratifikovat.

Vyhodnocení vztahu mezi způsobem odstranění primárního tumoru (ablace versus prs zachovná operace) a pravděpodobností přežití v souboru potvrzuje fakt, že správně indikovaný parciální chirurgický výkon nemá vliv na celkové přežití (7).

Závěr

V našem souboru 281 pacientek s invazivním karcinomem prsu jsme potvrdili prognostický význam pro pravděpodobnost přežití u následujících ukazatelů: velikost primárního nádoru, počet pozitivních axilárních mízních uzlin, stadium onemocnění, stupeň diferenciace primárního nádoru, stav exprese estrogenových receptorů a stav exprese receptoru HER-2/*neu*. Nejistili jsme rozdíl mezi provedenou ablací prsu a kvadrantektomií.

Literatura

1. CIANFROCCA, M. – GOLDSTEIN, L.J. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist*, 2004, vol. 9, no. 6, p. 606–616.
2. DILLON, DA. Molecular Markers in the Diagnosis and Staging of Breast Cancer. *Seminars in Radiation Oncology*, 2002, vol. 12, no. 4, p. 305–318.
3. DOWSETT, M., et al. Correlation between immunohistochemistry (HercepTest) and fluorescence in situ hybridization (FISH) for HER-2 in 426 breast carcinomas from 37 centres. *J. Pathol.*, 2003, vol. 199, no. 4, p. 411–417.
4. FALO, C., et al. Algorithm for the diagnosis of HER-2/*neu* status in breast-infiltrating carcinomas. *Am. J. Clin. Oncol.*, 2003, vol. 26, no. 5, p. 465–470.
5. KENDAL, WS. Lymph node-based prognostics: limitations with individualized cancer treatment. *Am. J. Clin. Oncol.*, 2006, vol. 29, no. 3, p. 298–304.
6. KLENER, P. *Klinická onkologie*. 2002.
7. LESAR, M. – STANEC, M. – BANOVIĆ M. Significance of the relative size of a breast tumor in deciding the method of surgical treatment. *Tumori*, 2006, vol. 92, no. 1, p. 18–20.
8. MÉNARD, S., et al. Biologic and therapeutic role of HER2 in cancer. *Oncogene*, 2003, vol. 22, no. 42, p. 6570–6578.
9. OGURA, H., et al. Evaluation of HER-2 status in breast carcinoma by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *Breast Cancer*, 2003, vol. 10, no. 3, p. 234–240.
10. PONZONE, R., et al. Antihormones in prevention and treatment of breast cancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2006, 1089, p. 143–158.
11. TAGLIABUE, E., et al. The early relapse of premenopausal patients after surgery for node-positive breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.*, 2001, vol. 70, no. 2, p. 155–156.
12. XU, R., et al. Amplification of HER-2/*neu* Gene in HER-2/*neu*-Overexpressing and -Nonexpressing Breast Carcinomas and Their Synchronous Benign, Premalignant, and Metastatic Lesions Detected by FISH in Archival Material. *Modern Pathology*, 2002, vol. 15, no. 2, p. 116–124.

Podporováno Výzkumným záměrem MZO 00179906.

Korespondence: Pplk. MUDr. Petr Cinek
Ústřední vojenská nemocnice Praha
Oddělení klinické onkologie
U Vojenské nemocnice 1200
169 02 Praha 6-Střešovice
e-mail: petr.cinek@uvn.cz

Do redakce došlo 9. 3. 2007