

Selektívne kritériá prsník zachovávajúcej liečby karcinómu prsníka

H. Maass

Selective criteria of breast preserving therapy of breast carcinoma

Súhrn

Prsník zachovávajúca liečba karcinómu prsníka je bezpečným primárnym liečebným postupom, keď sa dodržia všetky selektívne kritériá. 1. Zabránenie vzniku intramamárnej recidívy. 2. Najdôležitejšia je kompletná excízia aj s DCIS komponentou. 3. DCIS per se nie je rizikový faktor. 4. Taktiež rizikovým faktorom nie je lymphangiosis v okolí tumoru. 5. So stúpajúcim vekom sa znižuje riziko. V mladšom veku je riziko síce zvýšené, ale predsa je relatívne nízke. 6. Pooperačná rádioterapia ponechaného prsníka je ešte stále potrebná. 7. To isté platí aj pre disekciu axily (obr. 11, lit. 9).

Kľúčové slová: prsník, karcinóm prsníka, liečba, prevencia.

Summary

The breast preserving therapy of breast carcinoma is a safe primary therapeutic procedure implementing all selective criteria. 1. Inhibition of intramammary recurrence. 2. The most important measure resides in a complete excision including the DCIS component. 3. DCIS per se is not a risk factor. 4. Similarly, lymphangiosis surrounding the tumor is not a risk factor. 5. Increasing age decreases the risk. At younger age the risk is elevated, however relatively low. 6. Postoperative radiotherapy of the maintained breast is still necessary. 7. The same measure is justified when dissection of axilla is involved (Fig. 11, Ref. 9).

Key words: breast, breast carcinoma, therapy, prevention

Prakt. Gynek., 4, 1997, č. 4.

Radikálna mastektómia podľa Halsteda a Rottera s alebo bez pooperačnej rádioterapie bola celé desaťročia štandardnou liečbou karcinómu prsníka. Skutočnosť, že pribúdajúcou radikálnosťou liečby sa nedosiahlo zlepšenie liečebných úspechov, viedlo v 60. rokoch k rade prospektívnych štúdií, ktoré prehodnotili Halstedovu hypotézu (Maass, 1968). Spomedzi iných štúdií bola najdôležitejšia štúdia NSABP – B 04 pod vedením Bernarda Fishera. Pacientky s klinicky negatívnymi lymfatickými uzlinami randomizovali do troch skupín. Porovnávali sa radikálna mastektómia podľa Halsteda s jednoduchou mastektómiou a pooperačnou rádioterapiou odvodných lymfatických ciest, ako aj s jednoduchou mastektómiou bez ožiarenia odvodných lymfatických ciest. Rádioterapia odvodných lymfa-

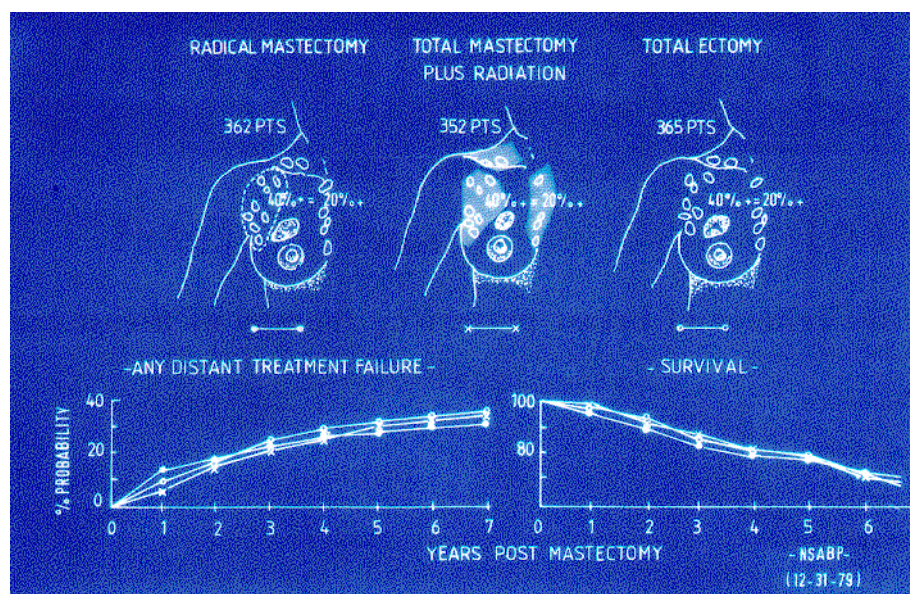
tických ciest sa vykonala pri suspektnom náleze v axile. Na obr. 1 vidíme, že nie je žiaden rozdiel v počte metastáz a v dobe prežívania medzi vyšetrovanými skupinami (Fisher et al., 1981). Z toho vyplýva, že metastatické postihnutie lymfatických uzlín je už prejavom systémového ochorenia, čo malo pre liečbu karcinómu prsníka dva dôsledky:

1. obmedzenie radikálnosti;
2. zavedenie adjuvantnej systémovej liečby.

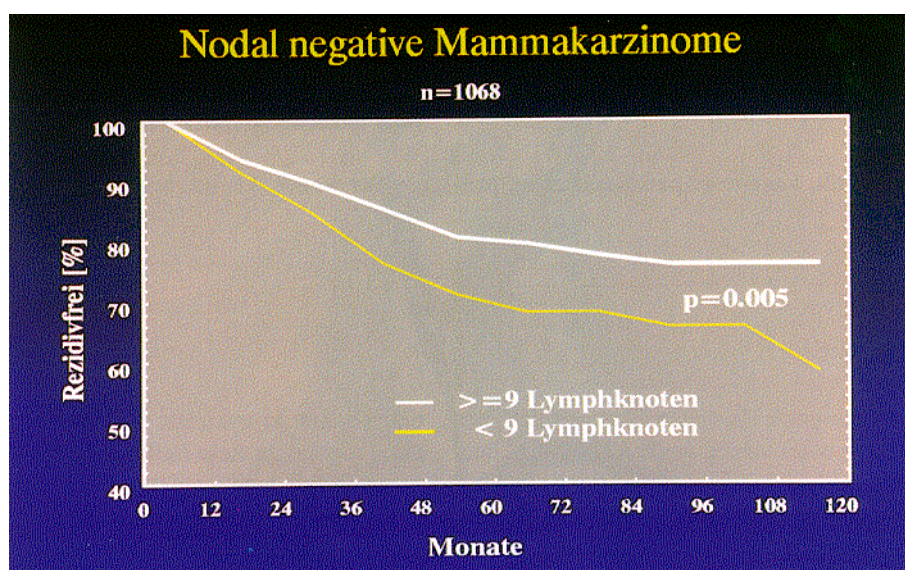
Medzitým sa obidve koncepcie stali štandardnými liečebnými postupmi. Dôsledkom obmedzenia radikálnosti bolo etablovanie prsník zachovávajúcich operačných postupov. V 50-60 % prípadov možno vykonať prsník zachovávajúcu operáciu (pri dodržaní určitých kritérií). Tento podiel sa pravdepodobne v nasledujúcich rokoch ešte zvýši. Dodržanie určitých selektívnych je predpokladom toho, že prsník zachovávajúca operácia sa stane bezpečným liečebným postupom. Početné štúdie nám ukazujú, že tomu tak bude.

Universitäts-Frauenklinik Hamburg, Germany

Adresa: Prof. em. Dr. med. H. Maass, Universitäts-Frauenklinik, Martinistrasse 52, 202 46 Hamburg, Germany



Obrázok 1. Počet vzdialených metastáz vo vzťahu k dobe prežívania.

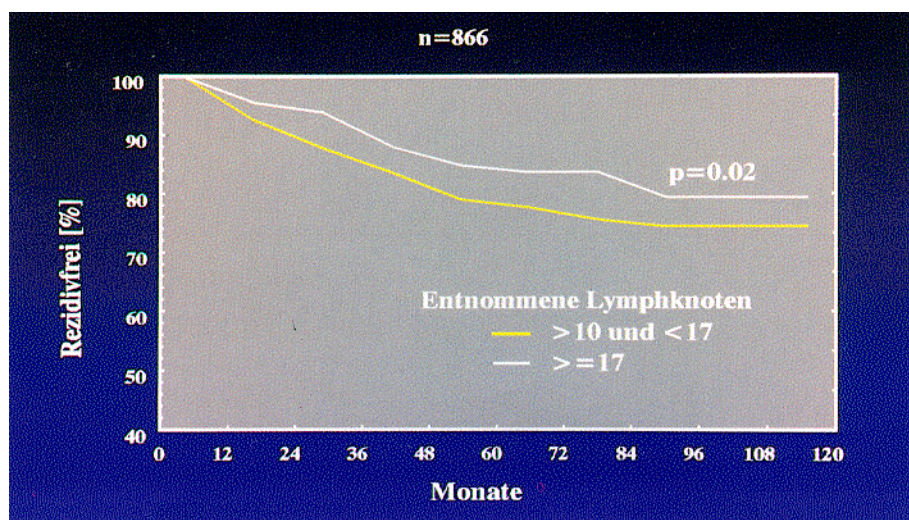


Obrázok 2. Nodálne negatívne karcinómy prsníka ($n = 1068$). Vysvetlivky: os x — mesiace, os y — bez recidívy (%).

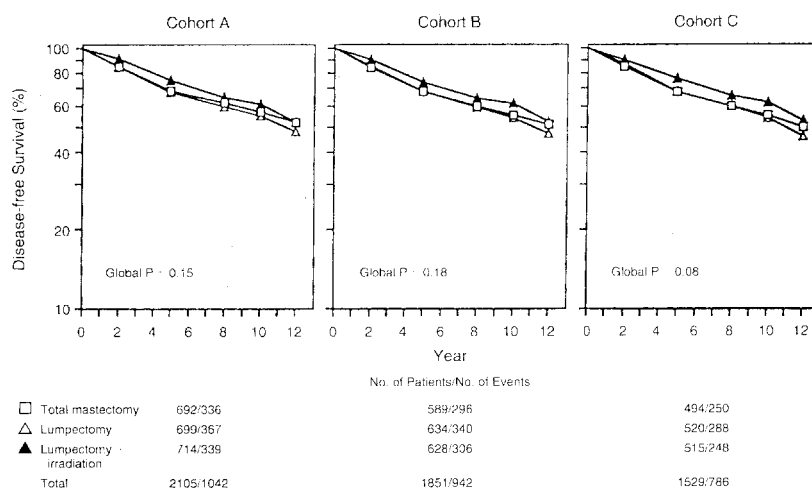
Na univerzitnej ženskej klinike v Hamburgu-Eppendorfe pod vedením K. Thomsena, H.J. Frischbiera a H.E. Stegnera sa od roku 1973 v rámci prospektívnej štúdie v prísne vybraných prípadoch vykonávajú prsník zachovávajúce operácie v primárnej liečbe karcinómu prsníka (Scheer et al., 1990). Prvé liečebné úspechy tohto postupu sme mohli vidieť na veľkom počte pacientok randomizovaných štúdií vykonaných

hlavne vo Francúzsku a Fínsku, ale predovšetkým na klinike v Miláne pod vedením Veroneseho.

Z uvedeného vyplýva, že všetky prípady nie sú vhodné pre prsník zachovávajúcu operáciu. Preto sa musia vypracovať selektívne kritériá. Týmto kritériami sú operačné a morfológické parametre. Novšie sa diskutuje otázka, či je vo všetkých prípadoch vždy potrebné pooperačné ožiarovanie prsníka a axilárna disekcia.



Obrázok 3. Nodálne negatívne karcinómy prsníka (n = 866). Vysvetlivky: os x — mesiace, os y — bez recidívy (%), Entnommene Lymphknoten — odstránené lymfatické uzliny.



Obrázok 4. Doba prežívania bez recidívy v 3 skupinách (A, B, C), ktoré boli liečené totálnou mastektómiou, lumpektómiou, resp. lumpektómiou a rádioterapiou. Vysvetlivky: os x — roky, os y — ochorenie/prežívania (%).

Operačný postup

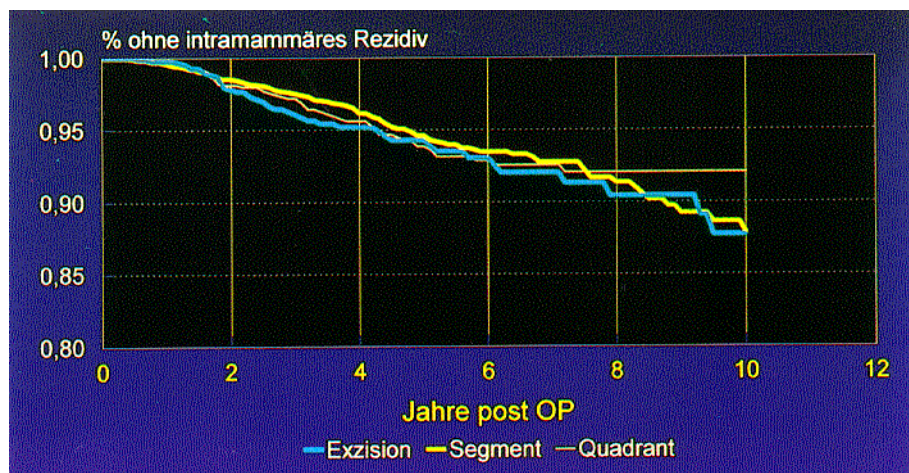
Operačná technika vyžaduje kompletne odstránenie primárneho tumoru so zdravým okrajom. Relatívne najradikálnejším postupom je kvadrantektómia, ktorá sa vykonáva z veľkého radiálneho rezu. Tento postup sa medzitým nahradil segmentálnou resekciou, alebo tumorektómiou, anglicky nazývanou lumpektómiou. Keď sa rýchlou peroperačnou biopsiou

jednoznačne dokáže malígný tumor, pristupuje sa k odstráneniu lymfatických uzlín prvej, druhej, prípadne aj tretej etáže. Bezpečná vzdialenosť tumoru v zdravom tkanive sa preveruje zafarbením resekčných okrajov tušom. Keď sa zistí, že tumor nebol odstránený s dostatočným okrajom zdravého tkaniva, musí sa vykonať dodatočná resekcia. Keď aj v tomto prípade nemôžeme zabezpečiť bezpečný zdravý okraj, rozhodneme sa pre sekundárnu abláciu.

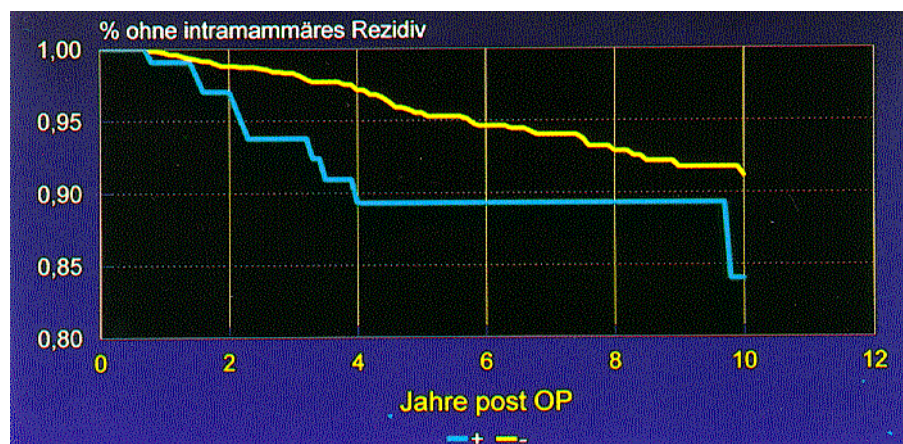
Význam axilárnej disekcie môžeme demonštrovať na Eidtmannových vyšetreniach. Sledovali sa karcinómy prsníka s negatívnymi lymfatickými uzlinami, ktoré sa liečili na hamburgskej klinike. Na obrázku 2 vidíme, že prežívanie bez recidívy závisí od počtu odstránených lymfatických uzlín. Pacientky, ktorým sa odstránilo menej ako 9 lymfatických uzlín, vykazovali signifikantne kratšie obdobie bez recidívy. Tento výsledok môžeme asi vysvetliť tým, že tieto pacientky pravdepodobne nemali skutočne negatívne lymfatické uzliny. Prekvapujúce je však zistenie, že rozdiely sa našli aj vtedy, keď sa odstránilo viac alebo menej ako 17 lymfatických uzlín (obr. 3). Určitú úlohu tu môžu pravdepodobne mať ešte aj onkologické príčiny. V každom prípade nám tieto štúdie ukazujú, že treba odstrániť a histologicky vyšetriť minimálne 10 lymfatických uzlín, aby sme mohli pacientky bezpečne zatriediť do určitého klinického štádia ochorenia.

Ako je vyššie uvedené, pooperačná rádioterapia ponechaného prsníka patrí k štandardnému postupu. Pri jednoznačnej operačnej sanácii odvodných lymfatických ciest nie nevyhnutná pooperačná rádioterapia axily. Tým môžeme výrazne znížiť výskyt pooperačného lymfedému hornej končatiny.

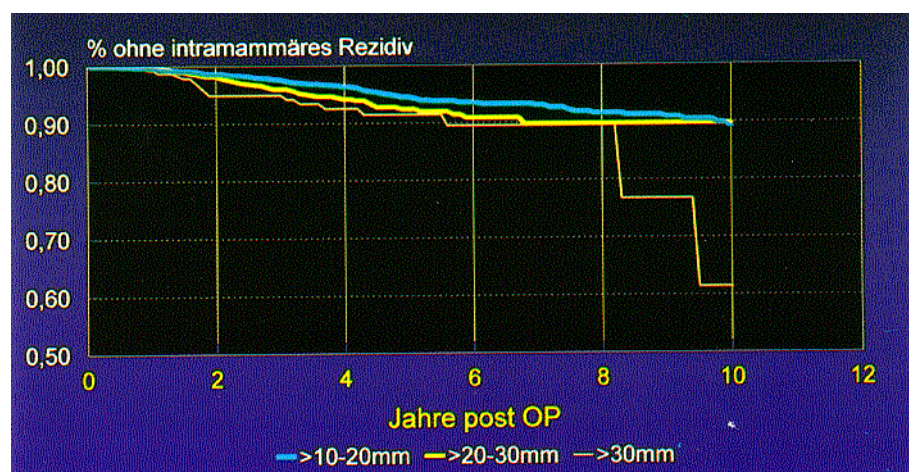
Liečebné výsledky prsník zachovávajúcej liečby na hamburgskej klinike ukázali, že z 2674 analyzovaných prípadov bolo 75 intramamárnych recidív, to je 4,8 % podľa Kaplanového-Meierového hodnotenia recidív za 5 rokov, čo zodpovedá výsledkom medzinárodných štúdií. Tým počet intramamárnych recidív nie je vyšší ako počet lokálnych recidív po ablácii prsníka. Veľmi dôležité je však, že



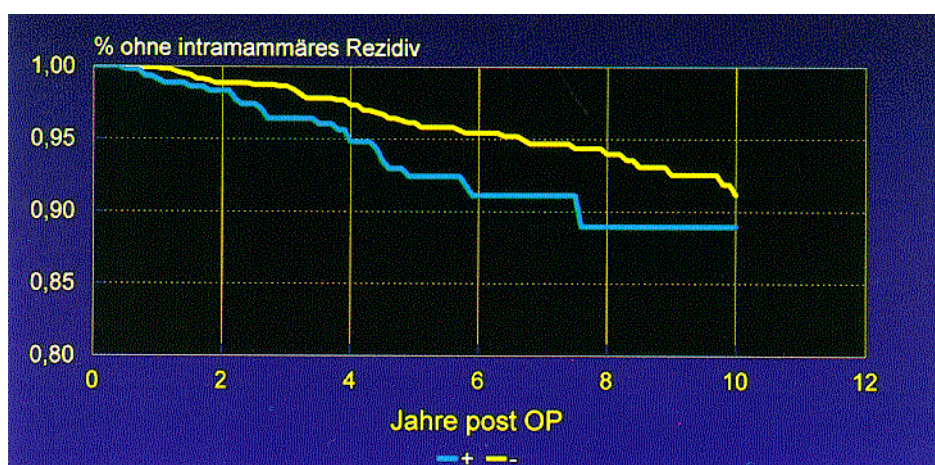
Obrázok 5. Operácia — RBM štúdia. Vysvetlivky: os x — roky po operácii, os y — % bez intramamárnej recidívy.



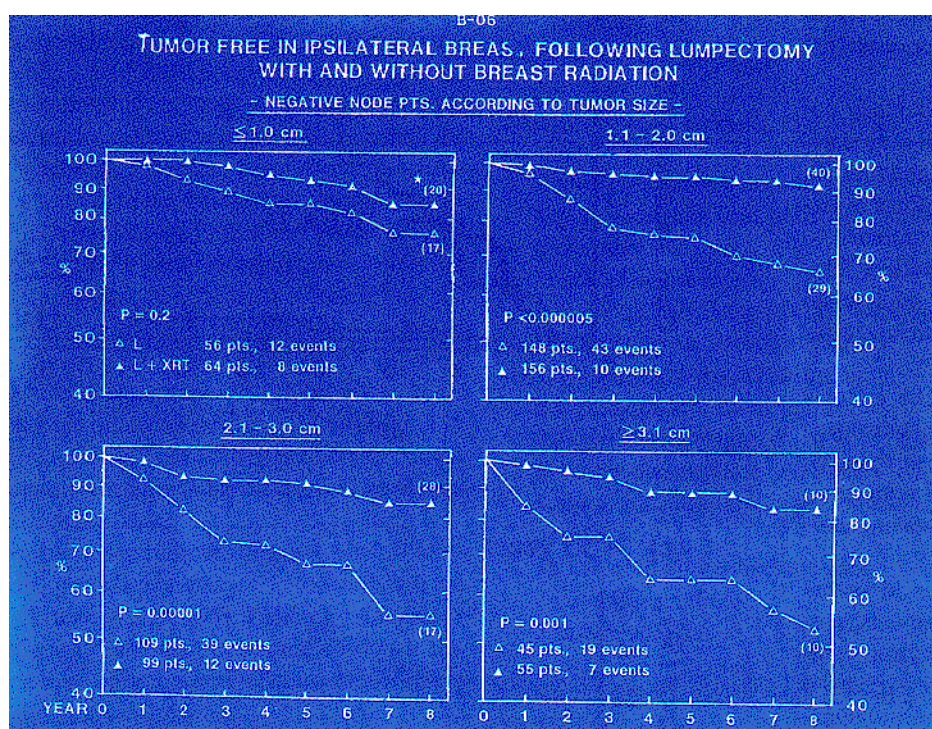
Obrázok 6. Okrajovo tvorený invazívny tumor (RBM štúdia). Vysvetlivky: os x — roky po operácii, os y — % bez intramamárnej recidívy.



Obrázok 7. Veľkosť tumoru (RBM štúdia). Vysvetlivky: os x — roky po operácii, os y — % bez intramamárnej recidívy.



Obrázok 8. Sprievodné DCIS (RBM štúdia). Vysvetlivky: os x — roky po operácii, os y — % bez intramamárnej recidívy.



Obrázok 9. Počet intramamárných recidív v skupine ožarovaných a neožarovaných pacientok. Vysvetlivky: L — lumpektómia, L+XRT — lumpektómia a rtg terapia, pts — pacientky, events — prípady.

zo všetkých štúdií – najmä však zo štúdie NSABP – vyplýva, že intramamárne recidívy nemajú vplyv na ďalšiu prognózu ochorenia. Pacientky z NSABP-B 06 štúdie, ktoré neboli ožarované, mali výrazne vyšší podiel intramamárných recidív (Fisher et al., 1995). Prežívanie týchto pacientok je nižšie, ale nie je signifikantne nižšie (obr. 4). Sauer (1996) analýzou niekoľkých štúdií prišiel tiež k to-

muto výsledku. V každom prípade treba zabrániť intramamárnej recidíve, pretože potom musí nasledovať ablatio mammae.

Najlepším predpokladom zabránenia intramamárnej recidívy sú postupy primárnej liečby – operácia a rádioterapia, ako aj histomorfologické kritériá. Zatiaľ nemáme žiadne skúsenosti s novšími molekulárnobiologickými prognostickými

parametrami. Cenné údaje o prognostických parametroch nám dáva nemecká štúdia RBM (Bahnsen, 1996).

Rozsah operačného zákroku nemá pravdepodobne vplyv na výskyt intramamárnych recidív. To znamená, že výskyt intramamárnej recidívy nezávisí od rozsahu zákroku, t.j. či sa vykonala kvadrantektómia alebo len sama excízia tumoru (obr. 5).

Pritom bezpečná vzdialenosť v zdravom tkanive je absolútnym predpokladom. Ako to vyplýva aj z iných štúdií, je podiel intramamárnych recidív signifikantne zvýšený pri invazívnom tumore, napriek dodržaniu bezpečného okraja a optimálnej pooperačnej rádioterapie (obr. 6).

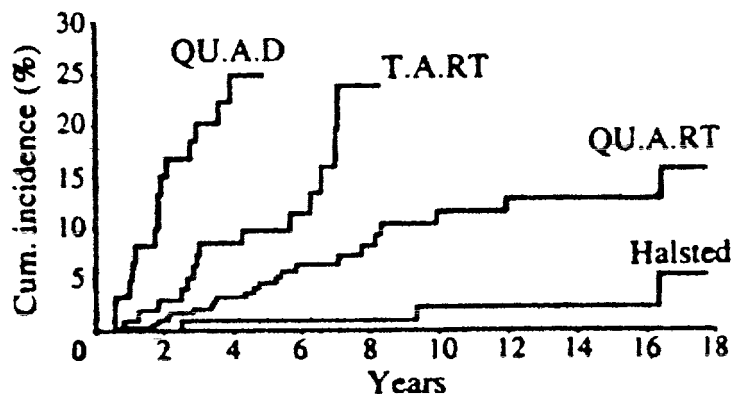
Keď sa tieto predpoklady dodržia, nemá veľkosť tumoru pravdepodobne žiadnu úlohu (obr. 7). Toto je mimoriadne dôležité zistenie, pretože veľkosť tumoru vo vzťahu k veľkosti prsníka z kozmetického hľadiska ovplyvňuje indikáciu k prsník zachovávajúcej operácii.

Histomorfologické kritéria ukazujú, že výskyt duktálneho *ca in situ* – aj keď nie je výrazný, v okolí invazívneho tumoru vo viac ako 50 % predstavuje zvýšené riziko (obr. 8).

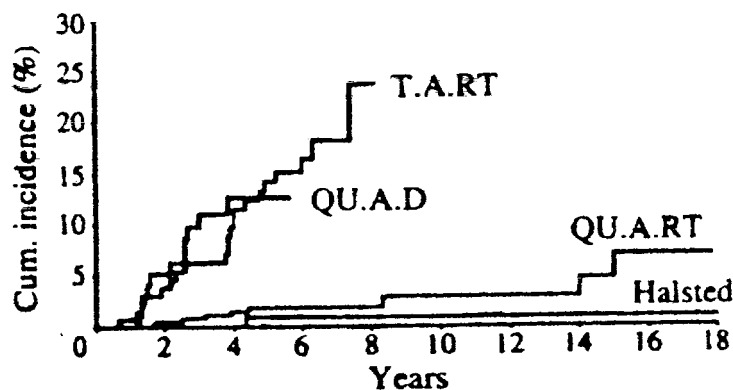
V RMB štúdií nie je známa korelácia k lymphangiosis, pretože prípady s výskytom lymphangiosis v okolí invazívneho tumoru boli kritériom k vylúčeniu zo štúdie.

V súbore hamburskej kliniky, ako aj v iných štúdiách sa ukázalo zvýšené riziko vo vzťahu k veku. U žien pod 30 rokov je podiel intramamárnych recidív 15 % (pri porovnaní ešte stále nízky). Dôležité je, že pravdepodobnosť recidívy u starších žien výrazne klesá. U týchto pacientok bola zásadne vykonaná pooperačná rádioterapia. Ako už bo-

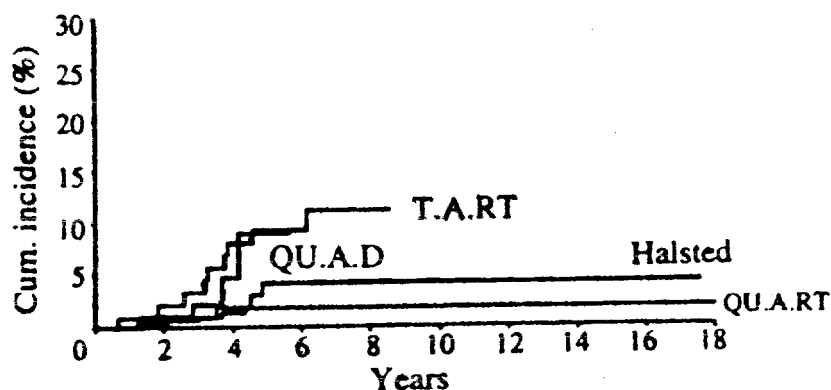
(a) ≤ 45 years



(b) 46–55 years



(c) > 55 years



Obrázok 10. Súhrnný výskyt lokálnych recidív vzhľadom k veku pacientok (a, b, c). Vysvetlivky: os x — roky po operácii, os y — súhrnný výskyt v %.

Milán II
T.A.R.T
Intramammäre Rezidive

Resektionsrand		%
negativ	21 / 243	8,6
*positiv	8 / 46	17,4

* = 34 % der Rezidive



Prof. em. Dr. med. H. Maass

lo povedané, k tejto problematike prebieha v súčasnosti niekoľko prospektívnych randomizovaných štúdií.

Podľa citovaných štúdií je teda rozhodujúcim rizikovým faktorom pre intramamárnu recidívu nedostatočne vykonaná operácia do zdravého tkaniva. To môžeme dokumentovať na štúdií z Milána. Milánska štúdia II porovnala dve randomizované skupiny, klasickú kvadrantektómiu a pooperačnú rádioterapiu so samou tumorektómiou a príslušnou pooperačnou rádioterapiou. Do skupiny tumorektomovaných žien s rádioterapiou (TART) boli zaradené aj pacientky, u ktorých resekčné línie neboli jednoznačne voľné. V tabuľke 1 vidíme, že výskyt intramamárných recidív bol v tejto skupine výrazne zvýšený – 17,4 %. Ale aj pri negatívnych resekčných líniách bol výskyt intramamárných recidív vyšší ako v skupine kvadrantektomovaných žien. Dôležité je ešte zistenie, že v Milánskej štúdií II bol jednoznačne vyšší výskyt intramamárných recidív v skupine TART, keď v okolí tumoru boli prítomné ložiská DCIS. Sprievodný DCIS považujeme za rizikový faktor len vtedy, keď in situ komponenta nebola operačne odstránená (Veronesi et al., 1991). V QUART skupine to bolo asi tiež tak. In situ komponenty majú pravdepodobne nižšiu radiačnú citlivosť, čo sa predpokladalo aj v starších štúdiách.

K otázkam pooperačnej rádioterapie má hlavné slovo NSABP-B06 štúdia, pretože pacientky v tejto štúdii boli najdlhšie sledované (Fisher et al., 1995). Pacientky s tumorektómiou (lumpektómiou) boli randomizované do dvoch skupín. Jedna skupina žien bola v pooperačnom období ožarovaná, druhá skupina nebola ožarovaná.

V skupine pacientok, ktoré neboli ožarované, sa vyskytli intramamárne recidívy v 40 %, čo bol výrazne vyšší počet ako v skupine ožarovaných pacientok (obr. 9). Táto štúdia je osobitne dôležitá, pretože prognóza pacientok v oboch skupinách nebola signifikantne rozdielna.

V Miláne sa tiež skúmala otázka, do akej miery má úlohu operačný zákrok. Milánska štúdia III porovnávala skupinu pacientok s kvadrantektómiou a pooperačnou rádioterapiou so skupinou pacientok bez pooperačnej rádioterapie. Aj v tejto štúdii sa ukázal výrazne vyšší výskyt intramamárných recidív u pacientok bez pooperačnej rádioterapie, napriek tomu, že operačný zákrok bol väčšieho rozsahu ako v NSABP štú-

dii. Dôležité ale je, že sa zistila výrazná veková závislosť. Staršie pacientky aj keď odmietli pooperačnú rádioterapiu, mali výrazne menší výskyt intramamárných recidív (obr. 10).

Sumarizácia prsník zachovávaajúcej liečby

1. Zabránenie vzniku intramamárnej recidívy:
 - aby sa nemusela vykonať sekundárna mastektómia,
 - z dôvodov prognózy.
2. Najdôležitejšia je:
 - kompletná excízia aj s DCIS komponentou.
3. DCIS per se nie je rizikový faktor.
4. Taktiež rizikovým faktorom nie je:
 - lymphangiosis v okolí tumoru.
5. So stúpajúcim vekom sa znižuje riziko. V mladšom veku je riziko sice zvýšené, ale predsa je relatívne nízke.
6. Pooperačná rádioterapia ponechaného prsníka je ešte stále potrebná.
7. To isté platí aj pre disekciu axily:
 - z dôvodov stagingu
 - a pravdepodobne aj z dôvodov liečebných.

Na záver môžeme povedať, že prsník zachovávaajúca liečba karcinómu prsníka je bezpečným primárnym liečebným postupom, keď sa dodržia všetky selektívne kritériá.*

Literatúra

1. **Bahnsen J.:** Stand der RBM-Studie. Vortrag auf dem MM, Deutscher Röntgenkongreß, Wiesbaden, 15.-18.5.1996.
2. **Fisher B., Wolmark N., Redmond C., Deutsch M., Fisher E.R.:** Finding from NSABP Protocol No. B 04. Comparison of radical mastectomy with alternative treatment. II. The clinical and biologic significance of medial-central breast cancer. Cancer, 48, 1981, s. 1863.

3. Fisher B., Anderson S., Redmond C.K., Wormark N., Wickerham D.L., Cronin W.M.: Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *The New Engl. J. of Medicine*, 333, 1995, č. 22, s. 1456.
4. Lacour J., Le M., Cacerus B., Koszarowski T., Veronesi U., Hill C.: Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. Ten years results of an international cooperative trial in breast cancer. *Cancer*, 51, 1983, s. 1941.
5. Maass H.: Das Mammakarzinom. *Geburtsh. Frauenheilkunde*, 28, 1968, s. 823.
6. Maass H.: Wandlungen in der operativen Therapie des Mammakarzinoms vor dem Hintergrund einer sich verändernden onkologischen Perspektive. *Z. ärztl. Fortbild.*, 85, 1991, s. 1032—1036.
7. Sauer R.: Einfluß der lokalen Kontrolle auf das Gesamtüberleben nach brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms. *Strahlenther Onkol.*, 172, 1996, č. 4, s. 181—185.
8. Scheer I., Frischbier H.J., Maass H., Stegner H.F.: Behandlungsergebnisse nach brusterhaltender Therapie. Analyse der intramammären Rezidive. *Geburtsh. Frauenheilkund.*, 50, 1990, s. 909.
9. Veronesi U., Salvadori B., Luigi A., Greco M., Saccozzi R., del Vecchio M., Mariani L., Zurrida S., Rilke F.: Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1973 patients. *Eur. J. Cancer*, 31, 1991, A10, s. 1574.

Do redakcie došlo 20.6.1997.

**Z originálu práce „Selektionskriterien der brusterhaltenden Therapie des Mamakarzinoms“, ktorú zaslal do redakcie na publikovanie autor, preložila MUDr. I. Štefanovičová.*

Medzinárodný kalendár odborných gynekologicko-pôrodných akcií marec–apríl 1998

1.–7.3.1998 – 1st International Symposium: New Technologies in Reproductive Medicine, Neonatology and Gynecology, Cavalese, Taliansko

(Ďalšie informácie: Prof. Ermelando V. Cosmi, 2nd Institute of GYN/OB University “La Sapienza”, Viale Regina Elena 324, 00161 Rome, Italy). Tel. +39.6.4460484/4460507/491172, Fax: +30.6.4469128/44634502, E-mail: perinat@flashnet.it).

2.–6.3.1998 – International Workshop on Vesico-Vaginal Fistulae, Abuja, Nigéria

(Ďalšie informácie: Prof. Ogedengbe, Chairperson Organizing Committee, Dept of OB/GYN, University Teaching Hospital (LUTH) Idi-Araba, Lagos, Nigeria. Tel. +227 801500, Ext. 2375/2370, Fax: +227 269 3705).

8.–12.3.1998 – 29th Biennial South African Society of Obstetrics and Gynaecology Congress, Stellenbosch, Juhoafrická republika

(Ďalšie informácie: Mrs. Suné van Rooyen, Faculty of Medicine P.O.Box 19063, 7505 Tygerberg, South Africa, Tel. +27.21.9389245, Fax: +27.21.9317810, E-mail: sdkl@maties.sun.ac.za).

9.–14.3.1998 – International CME Programme, St. Lucia, Karibik

(Ďalšie informácie: Education Division, SOGC, 774 Echo Drive, Ottawa, Ontario, Canada K1S 5N8, Tel. +1.613.7304192, Fax: +1.613.7304315, E-mail: sogcwebmaster@medical.org).

15.–18.3.1998 – 7th Annual Meeting of the International Society for Gynecologic Endoscopy, Sun City, Južná Afrika

(Ďalšie informácie: Congress Secretariat, Global Conferences, P.O.Box 44503, Claremont 7735, Cape Town, South Africa, Tel. +27.21.7628600, Fax: +27.21.7628606, E-mail: globalc@iafrica.com, Web site: <http://www.globalc.co.za/isge>).

15.–21.3.1998 – VI Congress of the International Society of Gynecological Endocrinology, Crans Montana, Švajčiarsko

(Ďalšie informácie: Prof. A.R. Genazzani, Dept of OB/GYN, University of Pisa, Pisa, Italy, Tel. +39.50.554312, Fax: +39.50.553410).

1.–3.4.1998 – The First Amsterdam Menopause Symposium, Amsterdam, Holandsko

(Ďalšie informácie: PMSI Bugamor B.V., Dept of Education and Symposia, Drs. W. Korteling, Rooseveltweg 15, NL-1314 SJ Almere-Stad, The Netherlands, Tel. +31.365385600, Fax: +31.365385650, E-mail: symposium@bugamor.nl).