

Lobulární karcinom prsu

Katarína Petráková

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ Brno

Invazivní lobulární karcinom (ILC) je druhý nejčastější typ karcinomu prsu. Většina nádorů je grade 2, má pozitivní estrogenové receptory (ER), nízkou proliferaci a nemá amplifikaci HER2 receptoru. Prvních pět let má lepší prognózu než invazivní duktální karcinom (IDC). V době sledování 6–10 let je celkové přežití příznivější pro pacientky s IDC. Magnetická rezonance (MR) má vyšší senzitivitu pro ILC než mamografie (MG), její přínos však není jednoznačný. V neoadjuvantních studiích dosahuje ILC menší četnost pCR, která navíc nemá vliv na celkové přežití pacientek. Vysoké procento léčebných odpovědí dosahuje neoadjuvantní hormonální léčba. Adjuvantní chemoterapie je doporučována u pacientek s více než 4 pozitivními uzlinami, negativními estrogenovými receptory a grade 3.

Klíčová slova: invazivní lobulární karcinom, neoadjuvantní chemoterapie, hormonální léčba.

Lobular breast cancer

Invasive lobular carcinoma (ILC) is the second most common type of breast cancer. The majority of tumours are grade 2, have positive oestrogen receptors (ER), low proliferation and no HER2 receptor amplification. During the first five years, ILC has a better prognosis than invasive ductal carcinoma (IDC). In the 6–10 year follow-up interval, the overall survival rates are more favourable for patients with IDC. Magnetic resonance imaging (MRI) has a higher sensitivity for ILC than mammography (MG); however, its benefit is not unequivocal. In neoadjuvant studies, ILC is reported to have lower pCR rates, which has no effect on the overall survival of patients. A high treatment response rate is achieved with neoadjuvant hormone therapy. Adjuvant chemotherapy is recommended in patients with more than four positive nodes, negative oestrogen receptors, and grade 3.

Key words: invasive lobular carcinoma, neoadjuvant chemotherapy, hormone therapy.

Úvod

ILC tvoří přibližně 8–14 % všech invazivních karcinomů prsu (1). Pacientky s ILC jsou v průměru o 3 roky starší než pacientky s invazivním duktálním karcinomem (IDC). Ve srovnání s IDC jsou nádory ILC diagnostikovány v pokročilejším stadiu, což znamená větší nádor, častější postižení axilárních uzlin a vyšší pozitivitu estrogenových receptorů (ER) (2).

Epidemiologie a genetické faktory

V letech 1987 až 1999 stoupla incidence ILC v USA o 65 %, zatímco incidence IDC pouze o 3 %. Tento fakt se dává do souvislosti s masivní preskripční hormonální substituční léčby

u postmenopauzálních žen v tomto období (3). V observačních studiích, které hodnotily vztah mezi užíváním hormonální substituční léčby a incidencí karcinomu prsu, byl prokázán signifikantnější vzestup ILC ve srovnání s IDC. Relativní riziko pro IDC bylo 1,5 a pro ILC 2,1 (3). ILC se vyskytuje u nosiček mutace genů *BRCA1* a *p53* zcela výjimečně, zatímco u nosiček mutace genu *BRCA2* je zastoupen stejně jako u sporadických karcinomů. Gen *CDH1* je lokalizovaný na chromozomu 16q22 a kóduje protein E cadherin, který udržuje integritu tkáně a kontroluje proliferaci buněk (4). Ztráta exprese E cadherinu byla pozorována u ILC, zatímco u IDC bývá nezměněna. Mutace genu *CDH1* se dává do souvislosti s vyšším výskytem difuzního karcinomu žaludku

(68–83 %), současně ale bylo pozorováno, že ženy s mutací *CDH1* mají taky vyšší riziko ILC (39 % ve věku 80 let) (5). Časný výskyt bilaterálního ILC, mnohočetný výskyt ILC v rodině v mladším věku může být spojen s mutací genů *CDH1* i bez výskytu difuzního karcinomu žaludku v rodině a je vhodné zvážit genetické testování u těchto pacientek. Podle konsenzu z roku 2010 by zdravé ženy s mutací *CDH1* měly být sledovány stejně intenzivně jako pacientky s mutací genů *BRCA1* nebo *BRCA2* (6).

Diagnostika

ILC se často manifestuje masou nádoru, u které lze těžko určit hranice a která je špatně hmatná. Ve srovnání s IDC je u ILC daleko menší

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Katarína Petráková, Ph.D., petrakova@mou.cz

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ Brno, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2016; 10(4): 166–169

Článek přijat redakcí: 30. 5. 2016

Článek přijat k publikaci: 9. 8. 2016

Tab. 1. PEPI score – Proliferation Endocrine Prognostic Index (Ellis M, Jnatl Cancer Inst. 2008; 100: 1380–1388)

Biomarker	Hodnota	RFS body (relaps free survival)	BCSS body (breast cancer specific surv.)
ypT	T1/2	0	0
	T3/4	3	3
ypN	negativní	0	0
	pozitivní	3	3
Ki67	0–2,7 % (0–1)	0	0
	> 2,7–7,3 % (1–2)	1	1
	> 7,3–19 % (2–3)	1	2
	> 19,7–53,1 % (3–4)	2	3
	> 53,1 % (> 4)	3	3
ER allerd score	0–2	3	3
	3–8	0	0

Tab. 2. PEPI score – Proliferation Endocrine Prognostic Index (Ellis M, Jnatl Cancer Inst. 2008; 100: 1380–1388)

Počet bodů	Riziko relaps	Riziko úmrtí vdůsledku CS0	Další terapie
0	10 %	2 %	pouze HT
1–3	23 %	11 %	?
≥ 4	47 %	17 %	Nutná HT + CHT

výskyt mikrokalcifikací, což může být vysvětlením, proč je ILC často špatně detekovatelný pomocí MG (7). MR má pro ILC vyšší senzitivitu, až 93,3 %. Je proto otázkou, zda je MR vyšetření indikované standardně u všech ILC a jaký je jeho dopad na prognózu pacientek. Nedávno byla publikovaná metaanalýza klinických studií, která neprokázala, že by zařazení MR redukovalo riziko lokální nebo vzdálené recidivy onemocnění (8). Proto na základě této analýzy není v současné době vyšetření MR doporučeno jako rutinní vyšetření u všech ILC, pouze jako vyšetření doplňkové.

Okraje a lokální rekurence

U pacientek s ILC jsou častější pozitivní okraje ve srovnání s IDC, častěji je plánována mastektomie, ve vyšším procentu taky konverze parciální mastektomie na mastektomii během operace a častěji je doplněna reexcize (9). Nedávno byla publikována doporučení Americké chirurgické společnosti a Americké společnosti pro radiační onkologii pro chirurgickou léčbu karcinomu prsu. Doporučení pro chirurgickou léčbu u IDC a ILC se v těchto doporučeních neliší. Znamená to, že i u pacientek s ILC je dostačující „no ink on tumor“ (nádor nezasahuje do okrajů značených tuší). Ani přítomnost LCIS (lobulární carcinoma in situ) v okolí nádoru není důvodem pro reexcizi. Podle výsledku retrospektivních studií mají

pacientky s ILC vyšší procento pozitivních okrajů (podle jedné ze studií až 17%), což ale nemá vliv na vyšší procento lokálních recidiv. Je to jeden z důvodů, proč se v klinické praxi častěji indikuje mastektomie u pacientek s ILC. Podle nových doporučení je dnes parciální mastektomie s následnou adjuvantní RT považována za standardní postup (10, 11).

Prognóza pacientek s ILC vs. IDC

Pacientky s ILC mají v době diagnózy větší nádor a častější postižení axilárních uzlin ve srovnání s IDC, ale i přesto mají pacientky s ILC lepší 5leté přežití bez známek onemocnění. Vysvětlením pro tyto paradoxní výsledky je méně agresivní fenotyp nádoru u pacientek s ILC, které mají častěji pozitivní estrogenové receptory, nižší grade a proliferaci. U pacientek s nádorem T1N0 je 5leté přežití bez známek nemoci u ILC 98 % a u IDC 96 %, u pacientek s nádorem T3N1 je 5leté přežití bez známek onemocnění u ILC 72 % vs. 56 % u IDC (12). S dobou sledování pacientek se však výsledky mění ve prospěch pacientek s IDC. V době sledování 6–10 let je celkové přežití příznivější pro pacientky s IDC ($p < 0,01$) (13). Vysvětlením mohou být častější pozdní relapsy u pacientek s ILC a relativní chemorezistence onemocnění v době relapsu.

ILC má několik variant: pleiomorfni (34 %), solidní (17 %), tubulo-lobulární (10 %), alveolární (6 %), signet ring cell (3 %) nebo smíšený (28 %). Pacientky s klasickým ILC mají signifikantně delší přežití bez známek nemoci než pacientky s jinými podtypy (HR-0,67). Výjimečně dobrou prognózu má i tubulo-lobulární karcinom, který je obvykle G1 s tubulární diferenciací.

Pleiomorfni varianta představuje agresivnější formu lobulárního karcinomu. Buňky se šíří difúzně a je pro ně charakteristická nukleární atypie a pleiomorfismus. Bývá typická pro postmenopauzální pacientky. Často je přítomná lymfoinvaze a vyšší grade. Pleiomorfni varianta ILC má častěji overexpresi HER2 receptoru (14). Je zajímavé, že pokud byla provedena genová analýza ILC nádorů, tak pouze 65 % z nich patřilo mezi nádory luminální A.

Nedávno byla publikována práce švédských autorů. Ve své práci autoři provedli retrospektivní hodnocení 264 pacientek s ILC s mediánem sledování 21 let. 31 % pacientek bylo v době hodnocení souboru po smrti. Na základě sledovaných parametrů: TNM klasifikace, grade, proliferace, pozitivita ER a PR provedli analýzu faktorů predikujících špatnou prognózu u pacientek. Jediným prognostickým faktorem v multivariční analýze bylo postižení axilárních uzlin. Horší prognózu měly i pacientky s ILC grade 3. Na základě pozorování autoři sestavili prognostický index ILC (KiGE- combined into a prognostic index). ILC nádory s vysokým rizikem jsou G3, nebo G2 s negativními ER, nebo G2 s pozitivními ER ale Ki 67 > 30 %. ILC nádory s nízkým rizikem jsou G1, nebo G2 s pozitivními ER a současně Ki 67 ≤ 30 % (15).

Neoadjuvantní léčba

ILC se často považuje za chemorezistentní onemocnění, což je důvodem toho, že i u větších nádorů s postižením axilárních uzlin není indikována adjuvantní chemoterapie, ale pouze adjuvantní hormonální léčba, na rozdíl od IDC. K odpovědi na otázku, zda adjuvantní chemoterapie u ILC ovlivňuje přežití pacientek bez známek onemocnění nebo celkové přežití, slouží pouze subanalýzy adjuvantních klinických studií. Ty však mají vzhledem k malému zastoupení ILC pouze omezenou výpovědní hodnotu. Nejrychlejší cestou k vyhodnocení chemosenzitivity onemocnění jsou neoadjuvantní studie. Zatím největší z retrospektivních klinických studií je práce německé skupiny, která provedla retrospektivní analýzu pacientek s ILC, které byly léčeny v neoadjuvantních studiích chemoterapií založenými na bazi antracyklinu a taxanu. Výsledky byly publikované v roce 2014. Vyhodnoceno bylo celkem 1 051 pacientek s histologií ILC. Procento dosažených kompletních patologických remisí (pCR) bylo 6,2 % ve srovnání s 17,4 % u IDC. Vyšší

procento pCR dosahovaly ILC nádory s vyšším gradem a negativními estrogenovými receptory. Překvapivý byl fakt, že pacientky, které dosáhly pCR neměly lepší prognózu, než pacientky, které pCR nedosáhly (16). Na základě této analýzy autoři doporučují neoadjuvantní chemoterapii pouze pro pacientky s ILC s negativními estrogenovými receptory. U ostatních pacientek s ILC je procento dosažených pCR velice nízké a nemá vliv na celkovou prognózu pacientek.

Jak tedy přistupovat k větším ILC, které jsou na hranici operability. Často se jedná o pacientky postmenopauzální s pozitivními estrogenovými receptory. Nabízí se proto možnost použití neoadjuvantní hormonální léčby, na co se v klinické praxi často zapomíná. V jedné ze studií bylo celkem 61 pacientek s ILC nevhodných pro konzervativní výkon nebo nevhodných pro systémovou chemoterapii léčeno neoadjuvantní hormonální léčbou. Po 3 měsících léčby mohlo parciální mastektomii podstoupit 39 % pacientek a po 6 měsících léčby až 66 % pacientek (17). Je tedy ke zvážení, zda u postmenopauzálních pacientek s ILC a pozitivními estrogenovými receptory nevyužít více neoadjuvantní hormonální léčbu k dosažení operability onemocnění. K rozhodnutí o event. adjuvantní chemoterapii lze potom využít PEPI skóre (Proliferation Endocrine Prognostic Index) (18). Index byl sestaven na základě výsledků neoadjuvantní hormonální léčby u 228 pacientek s ER pozitivním karcinomem prsu ve studii P024. Po neoadjuvanci byly v resekátu vyhodnoceny tyto parametry: velikost nádoru, pozitivita uzlin, pozitivita estrogenových receptorů, a proliferace (tabulka č. 1). Medián sledování pacientek byl 61,2 měsíce. Na základě relapsů onemocnění u pacientek byl potom sestaven prognostický index, podle kterého lze na základě uvedených parametrů predikovat relaps onemocnění a nutnost další terapie, tedy chemoterapie (tabulka 2).

LITERATURA

1. Arpino G, Bardou V, Clark G, Elledge R. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res* 2004; 6: R149–156.
2. Li Ci, Anderson BQ, Daling JR, et al. Trend in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA*. 2003; 289: 1421–1424.
3. Li Ci, Wiess NS, Stanford JL, et al. Hormone replacement therapy in relation to risk of lobular and ductal breast carcinoma in middle-aged women. *Cancer* 2000; 882: 570–577.
4. Bex G, Van RF. The E-cadherin/catenin complex an important gatekeeper in breast cancer tumorigenesis and malignant

Adjuvantní léčba

Klinické studie, které se zabývaly přínosem adjuvantní léčby u pacientek s karcinomem prsu, dělily pacientky podle postižení axilárních uzlin, positivity estrogenových receptorů, nebo věku. Žádná velká studie však nedělila pacientky podle histologického typu. Zastoupení ILC ve studiích nebylo početné a proto následné subanalýzy neměly dostatečnou statistickou sílu na prokázání rozdílu v léčebných ramenech.

Většina ILC má vysoce pozitivní estrogenové receptory a proto adjuvantní HT patří k základním léčebným postupům. Výsledky kombinované analýzy studie ATLAS a aTTom prokázaly přínos delší adjuvantní hormonální léčby tamoxifenem (19). Podle retrospektivních analýz víme, že nádory ILC mají častější pozdní relapsy než IDC (v době 5–10 let od diagnózy). Delší adjuvantní HT je proto ke zvážení hlavně u pacientek s postižením axilárních uzlin. Na konferenci v San Antoniu 2012 byly prezentované nové výsledky klinické studie BIG 1–98, která srovnává přínos adjuvantní léčby tamoxifenem proti adjuvantní léčbě letrozolem. Pacientky s ILC měly větší přínos z léčby letrozolem nezávisle od proliferace, i když pacientky s vyšší proliferací měly největší přínos. Je tedy ke zvážení, zda pacientky s ILC neléčit inhibitorem aromatázy up-front. Pokud bychom ale pacientky s ILC s vyšším rizikem relapsu chtěli léčit prodlouženou adjuvantní hormonální léčbou, tedy více než 5 let, otázkou je, v jaké léčbě pokračovat. U pacientek s dobrou tolerancí léčby inhibitorem aromatázy, bez rizika fraktury na základě osteoporózy, by bylo možné v léčbě pokračovat a u pacientek s horší tolerancí nebo s rizikem fraktury na základě osteoporózy zvážit další léčbu tamoxifenem.

Vzhledem k tomu, že nemáme k dispozici informace o přínosu adjuvantní chemoterapie u pacientek s ILC, lze vycházet z informací z klinických studií s neoadjuvantní chemoterapií. Pacientky s ILC dosáhly menší procento pCR

po neoadjuvantní chemoterapii než pacientky s IDC. Vyšší procento pCR dosahovaly ILC nádory s vyšším gradem a negativními estrogenovými receptory, pCR však nemělo vliv na prognózu pacientek. Na základě této analýzy lze tedy doporučit adjuvantní chemoterapii u pacientek s negativními estrogenovými receptory, vyšším gradem a u pacientek s více než 4 postiženými axilárními uzlinami. U pacientek s ILC grade 2 s negativními axilárními uzlinami nebo mikrometastázami v axilárních uzlinách s vyšší proliferací nebo negativitou progesteronového receptoru, kde není jasný přínos adjuvantní chemoterapie, lze využít vyšetření nádoru pomocí multigenového testu Oncotype DX.

Závěr

Podle multigenových testů lze dnes rozdělit karcinom prsu na 5 základních typů. V reálné klinické praxi však toto vyšetření vzhledem k ceně přístupné není a nadále používáme zástupné markery, které vyšetřujeme imunohistochemicky. Jsou to: estrogenové a progesteronové receptory, grade, proliferaci a HER2. Na základě těchto parametrů potom zvažujeme u pacientek systémovou léčbu. Podle publikovaných dat se zdá, že dalším faktorem, který nám může pomoci při rozhodování o léčbě, je i údaj o histologickém typu nádoru. ILC se jeví jako nádor citlivější na hormonální léčbu než na chemoterapii, a proto by hormonální léčba měla tvořit základ systémové léčby. Podle výsledků klinických studií lze u postmenopauzálních pacientek s pozitivními estrogenovými receptory dosáhnout významné zmenšení velikosti nádoru a postižení axilárních uzlin při delší hormonální neoadjuvantní léčbě a umožnit tak pacientkám konzervativní chirurgický zákrok. Chemoterapie by měla být rezervovaná hlavně pro pacientky s postižením více než 4 axilárních uzlin, s negativními estrogenovými receptory a grade 3 ILC.

Dedikace: RECAMO2020 LO1413.

nant progression. *Breast Cancer Res*. 2001; 3: 289–293.

5. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C, et al. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology*. 2000; 121: 1348–1353.

6. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: update consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet*. 2010; 47: 436–444.

7. Yoder BJ, Wilkinson EJ, Massoll NA. Molecular and morphologic distinctions between infiltrating ductal and lobular car-

cinoma of the breast. *Breast J* 2007; 13: 172–179.

8. Houssami N, Turner R, Macaskill P, et al. An individual person data meta-analysis of preoperative magnetic resonance imaging and breast cancer recurrence. *J Clin Oncol* 2014; 32: 392–401.

9. Biglia N, Maggiorotto F, Liberale V, et al. Clinical-pathologic features, long term-outcome and surgical treatment in a large series of patients with invasive lobular carcinoma (ILC) and invasive ductal carcinoma (IDC). *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 455–460.

10. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on margins for breast-conserving surgery

with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1507–1515.

11. van den Broek N, van den Sangen MJ, et al. Margin status and the risk of local recurrence after breast-conserving treatment of lobular breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105: 63–68.

12. Wasif N, Maggard MA, Ko CY, Giuliano AE. Invasive lobular vs. ductal breast cancer: a stage-matched comparison of outcomes. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1862–9.30.

13. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer

Study Group clinical trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3006–3014.

14. Talman ML, Jensen MB, Rank F. Invasive lobular breast cancer. Prognostic significance of histological malignancy grading. *Acta Oncol* 2007; 46: 803–809.

15. Narbe U, Bendahl PO, Grabau D, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: long-term prognostic value of Ki67 and histological grade, alone and in combination with estrogen receptor. *SpringerPlus* 2014; 3: 70.

16. Loibl S, Volz C, Mau C, et al. Response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy in 1,051 patients with infiltrating lobular breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144: 153–162.

17. Hilton J, Arnaout A, Clemons M. Primary endocrine therapy as an approach for patients with localized breast cancer deemed no to be surgical candidates. *Curr Opin Support Palliat Care* 2014; 8: 53–58.

18. Yeo B, Dowsett M. Neoadjuvant endocrine therapy: Patient selection, treatment duration and surrogate endpoints. *Breast*. 2015; 24(Suppl. 2): S78–83.

19. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. *Lancet*. 2013 Mar 9; 381(9869): 805–16. Erratum in: *Lancet*. 2013; 381(9869): 804.