

Primeri dveh nomogramov za določanje verjetnosti zasevkov v nesentinel bezgavkah pri bolnicah z zgodnjim rakom dojk

Andraž Perhavec in Janez Žgajnar

Uvod

V medicini pogosto presojamo, kdaj je neko zdravljenje za bolnika še smiselno in kdaj je škoda, ki jo povzroči takšno zdravljenje, večja od potencialne koristi. Odgovor na to vprašanje ni preprost in je odvisen od številnih dejavnikov, ki se pojavljajo pri konkretnem bolniku. V literaturi pa navadno najdemo le podatke, ki predstavljajo povprečje bolj ali manj heterogene populacije, zato so za konkretnega bolnika lahko malo uporabni. Eden od načinov za izbiro najprimernejšega zdravljenja za konkretnega bolnika je izdelava nomograma, ki upošteva klinično pomembne podatke tega bolnika.

Nomogram je diagram za računanje ali odčitavanje namesto enačbe (1). Izumil ga je francoski matematik P. M. Ocagne leta 1889. Sprva so se nomogrami uporabljali v inženirstvu za grafični prikaz kompleksnih enačb. Omogočali so hitrejši izračun kot pri računanju z enačbo. V medicini so preprosti nomogrami v uporabi že dolgo. Primer preprostega nomograma je prikazan na diagramu 1. V zadnjem desetletju pa se je

razširila tudi uporaba kompleksnejših nomogramov, ki želijo napovedati verjetnost izida bolezni za konkretnega bolnika. Nomogram izdelamo s pomočjo podatkov številnih bolnikov in ga nato uporabimo za konkretnega bolnika. Tako dobimo bolj individualizirano informacijo, ki omogoča bolj individualizirano zdravljenje.

Nomogram MSKCC za določanje verjetnosti zasevkov v nesentinel bezgavkah pri bolnicah z zgodnjim rakom dojk

Najpomembnejši prognostični dejavnik za preživetje bolnic z zgodnjim rakom dojk je prizadetost pazdušnih bezgavk. Za določitev prizadetosti pazdušnih bezgavk poznamo dve metodi. Pri prvi metodi – disekciji pazdušnih bezgavk – operativno odstranimo vse bezgavke iz pazduhe. Patolog jih pregleda in ugotovi, koliko je prizadetih. Drugo metodo – biopsijo sentinel bezgavke – uporabimo, če zasevkov v pazdušnih bezgavkah predoperativno nismo dokazali. Pri tej metodi odstranimo le prvo/-e bezgavko/-e, ki drenira/-jo območje, kjer se nahaja tumor. Tako odstranjena bezgavka se

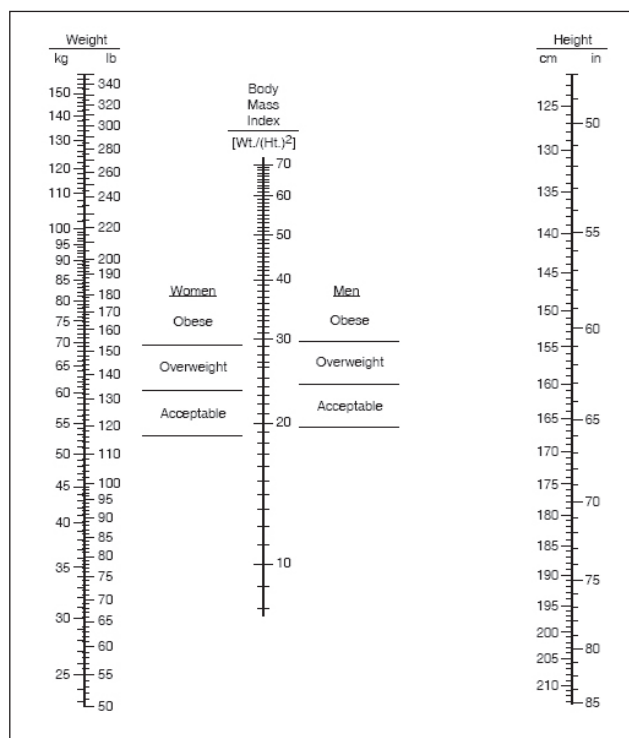


Diagram 1. Primer preprostega nomograma za računanje indeksa telesne mase. Indeks telesne mase (sredinska lestvica) dobimo, če povežemo telesno maso (leva lestvica) s telesno višino (desna lestvica).

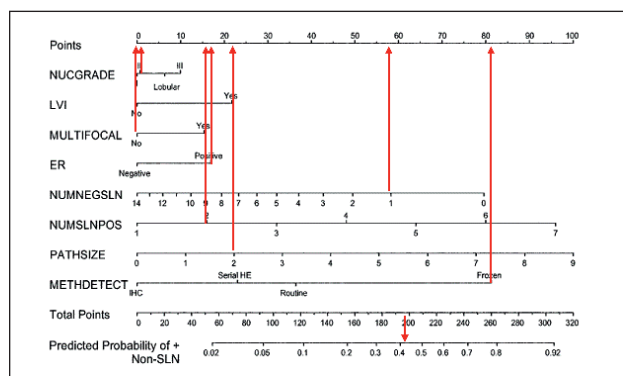


Diagram 2. Nomogram MSKCC za določanje verjetnosti zasevkov v nesentinel bezgavkah pri bolnicah z rakom dojk in prizadeto sentinel bezgavko. Verjetnost za zasevke v nesentinel bezgavkah dobimo tako, da najprej povežemo vsako izmed osmih spremenljivk z zgornjo lestvico (Points), kjer dobimo določeno število točk. Točke seštejemo in seštevke prenesemo na lestvico Total Points, ki jo povežemo s spodnjo lestvico (Predicted Probability of + Non-SLN), kjer je navedena verjetnost za zasevke v nesentinel bezgavkah. Prikazan je primer bolnice z unifokalnim (MULTIFOCAL) invazivnim duktalnim karcinomom, velikim 2 cm (PATHSIZE), gradusa II (NUCGRADE), brez limfovaskularne invazije (LVI), s pozitivnimi estrogenskimi receptori (ER), z eno neprizadeto (NUMNEGS LN) in dvema prizadetima (NUMSLN POS) sentinel bezgavkama, ki sta bili diagnosticirani z zmrzlim rezom (METHDETECT). Verjetnost za zasevke v nesentinel bezgavkah je pri tej bolnici po nomogramu MSKCC 42-odstotna.

imenuje sentinel (tudi prva, varovalna ali drenažna) bezgavka. Tudi to/te pregleda patolog. Če je/so sentinel bezgavka/-e neprizadeta/-e, lahko disekcijo pazdušnih bezgavk varno opustimo (2). V nasprotnem primeru je standardno zdravljenje disekcija pazdušnih bezgavk, saj ima v povprečju 50 % bolnic s prizadeto sentinel bezgavko dodatne zasevke tudi v preostalih (nesentinel) bezgavkah (3). Druga polovica bolnic z rakom dojke in prizadeto sentinel bezgavko nima dodatnih zasevkov v nesentinel bezgavkah (3), zato bi pri njih disekcijo pazdušnih bezgavk z vsemi posledicami (limfedem zgornje okončine, parestezije, slabša gibljivost v ramenskem obroču, večja ogroženost za okužbe roke) opravili po nepotrebnem. Raziskovalci po svetu so skušali ugotoviti, kateri dejavniki so povezani s tako majhno verjetnostjo zasevkov v nesentinel bezgavkah, da bi disekcijo pazdušnih bezgavk lahko opustili. V Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) so izdelali in validirali nomogram, ki napoveduje verjetnost zasevkov v nesentinel bezgavkah pri bolnicah z zgodnjim rakom dojke in prizadeto sentinel bezgavko (diagram 2). V nomogram je vključenih osem neodvisnih spremenljivk – patološka velikost tumorja, tip tumorja in jedrni gradus, limfovaskularna invazija, multifokalnost, status estrogenskih receptorjev primarnega tumorja, metoda, s katero so bili odkriti zasevki v sentinel bezgavki/-ah, število prizadetih sentinel bezgavk in število neprizadetih sentinel bezgavk. Na njihovi populaciji bolnic je nomogram pravilno napovedal zasevke v nesentinel bezgavkah v 77 % primerov (4). Nomogram je bil validiran tudi v drugih centrih po svetu. Zasevke v nesentinel bezgavkah je pravilno napovedal v 58 do 86 % primerov (3, 5–14).

Validacija nomograma MSKCC na naši populaciji bolnic

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo ugotovili, da imajo bolnice z rakom dojke in klinično neprizadetimi pazdušnimi

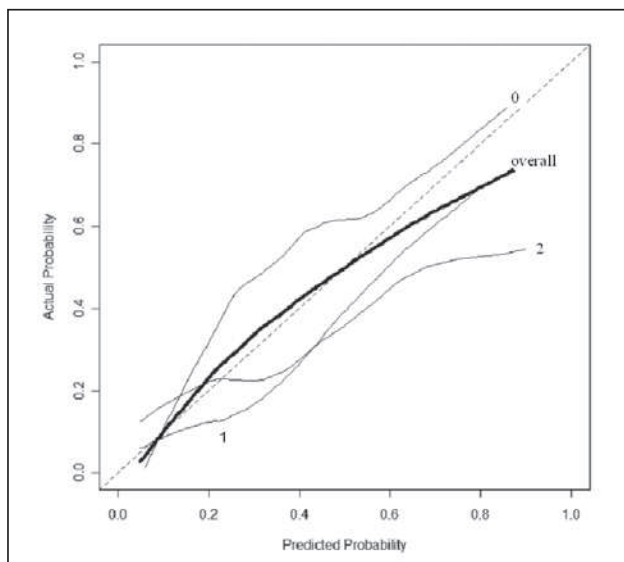


Diagram 3. Rezultati validacije – kalibracijska krivulja – nomograma MSKCC na naši populaciji bolnic, ki so bile razdeljene v tri skupine: 0 – skupina, ki ni imela opravljenega UZ pazduhe ($n = 126$), 1 – skupina, pri kateri UZ pazduhe ni pokazal prizadetih pazdušnih bezgavk ($n = 109$), 2 – skupina, pri kateri je UZ pazduhe pokazal sumljivo pazdušno bezgavko, ki pa je bila citološko negativna ($n = 41$); overall – vse bolnice skupaj ($n = 276$).

bezgavkami, ki so imele predoperativno opravljen ultrazvok (UZ) pazduhe in je bil ta normalen, manjše tumorsko breme v pazdušnih bezgavkah kot bolnice, ki predoperativno niso imele opravljenega UZ pazduhe (15, 16). Zato nas je zanimalo, kolikšna je natančnost nomograma za napoved verjetnosti zasevkov v nesentinel bezgavkah pri različnih skupinah bolnic glede na predoperativni izvid UZ pazduhe: (i) skupina, ki ni imela opravljenega UZ pazduhe, (ii) skupina, pri kateri UZ pazduhe ni pokazal prizadetih pazdušnih bezgavk, in (iii) skupina, pri kateri je UZ pazduhe pokazal sumljivo pazdušno bezgavko, ki pa je bila citološko negativna. Ugotovili smo, da nomogram MSKCC podcenjuje verjetnost zasevkov v nesentinel bezgavkah pri skupini bolnic z neopravljenim UZ pazduhe in preceni verjetnost pri skupini bolnic z UZ-neprizadetimi pazdušnimi bezgavkami in pri skupini bolnic, pri katerih je UZ pazduhe pokazal sumljivo pazdušno bezgavko, ki pa je bila citološko negativna (diagram 3). Površina pod krivuljo ROC (ang. Receiver Operating Curve) je za vse bolnice skupaj znašala 0,72 (17).

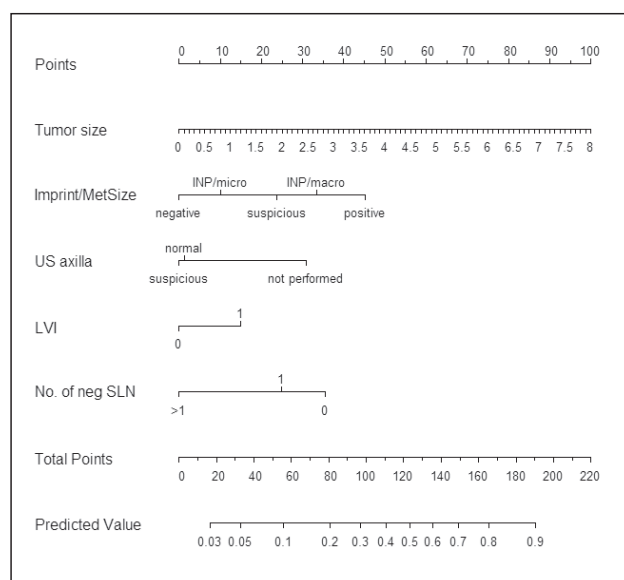


Diagram 4. Nomogram za napoved verjetnosti zasevkov v nesentinel bezgavkah, ki vključuje tudi podatek o predoperativnem izvidu UZ pazduhe. Nomogram uporabimo podobno kot nomogram MSKCC (glej diagram 2). Na lestvici Imprint/MetSize uporabimo podatek o intraoperativni preiskavi sentinel bezgavke z metodo imprint citologije, če je bolnica to preiskavo imela (negative, suspicious, positive), oziroma podatek o velikosti zasevka v sentinel bezgavki (INP/micro, INP/macro), če imprint citologija ni bila opravljena.

Legenda: Tumor size – velikost tumorja v cm; Imprint/MetSize – imprint citologija/velikost zasevka: negative – negativna imprint citologija, suspicious – sumljiva imprint citologija, positive – pozitivna imprint citologija, INP/micro – neopravljena imprint citologija, mikro-zasevek v sentinel bezgavki; INP/macro – neopravljena imprint citologija, makro-zasevek v sentinel bezgavki; US axilla – UZ pazduhe: normal – normalen UZ pazduhe, suspicious – sumljiv UZ pazduhe, citološka punkcija negativna, not performed – neopravljen UZ pazduhe; LVI – limfovaskularna invazija: 0 – odsotna, 1 – prisotna; No. of neg SLN – število neprizadetih sentinel bezgavk.

Izdelava nomograma, ki vsebuje tudi podatek o predoperativnem izvidu UZ pazduhe

Glede na rezultate validacije nomograma MSKCC z bolnicami, ki so bile razdeljene glede na predoperativni izvid UZ pazduhe v tri skupine, smo predpostavljali, da bi nomogram, ki bi vključeval tudi predoperativni izvid UZ pazduhe kot eno izmed neodvisnih spremenljivk, natančneje napovedal verjetnost zasevkov v nesentinel bezgavkah kot nomogram MSKCC. Na podlagi podatkov o 534 bolnicah z rakom dojk, ki so bile operirane na Onkološkem inštitutu v Ljubljani od januarja 2000 do januarja 2009 in ki so imele prizadeto sentinel bezgavko ter opravljeno disekcijo pazdušnih bezgavk,

smo izdelali nov nomogram za napoved verjetnosti zasevkov v nesentinel bezgavkah. Testirane so bile vse spremenljivke, ki bi teoretično lahko bile povezane z verjetnostjo za zasevke v nesentinel bezgavke, tudi UZ pazduhe, za katerega smo ugotovili, da je eden od najmočnejših dejavnikov (diagram 4). Nato smo nomogram validirali (navzkrižna validacija, metoda »bootstrap«). Površina pod krivuljo ROC je znašala 0,77 (diagram 5), kar je boljše kot smo dobili pri validaciji nomograma MSKCC. Kalibracijska krivulja je predstavljena na diagramu 6.

Sklep

Nomogram je koristno orodje v klinični medicini. V članku sta predstavljena primera nomograma za napovedovanje verjetnosti zasevkov v nesentinel bezgavke pri bolnicah z rakom dojk in pozitivno sentinel bezgavko. Zdravnik in bolnica se pri izbiri zdravljenja (disekcija pazdušnih bezgavk ali samo opazovanje) opirata na verjetnost za zasevke v nesentinel bezgavke, ki jo dobimo z nomogramom. Ugotovili smo, da je nomogram, ki smo ga izdelali na Onkološkem inštitutu v Ljubljani in ki vsebuje tudi podatek o predoperativnem izvidu UZ pazduhe, na naši populaciji bolnic uporabnejši kot nomogram MSKCC.

Viri

1. Priročni slovar tujk. Cankarjeva založba, 2005.
2. Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349 (6): 546–553.
3. Degnim AC, Reynolds C, Pantvaidya G et al. Nonsentinel node metastasis in breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram. *Am J Surg* 2005; 190 (4): 543–550.
4. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003; 10 (10): 1140–1151.
5. Alran S, De RY, Fourchette V et al. Validation and limitations of use of a breast cancer nomogram predicting the likelihood of non-sentinel node involvement after positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (8): 2195–2201.
6. Cripe MH, Beran LC, Liang WC, Sickel-Santanello BJ. The likelihood of additional nodal disease following a positive sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: validation of a nomogram. *Am J Surg* 2006; 192 (4): 484–487.
7. Dauphine CE, Haukoos JS, Vargas MP, Isaac NM, Khalkhali I, Vargas HI. Evaluation of three scoring systems predicting non sentinel node metastasis in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (3): 1014–1019.
8. Klar M, Jochmann A, Foeldi M et al. The MSKCC nomogram for prediction the likelihood of non-sentinel node involvement in a German breast cancer population. *Breast Cancer Res Treat* 2008.
9. Kocsis L, Svebis M, Boross G et al. Use and limitations of a nomogram predicting the likelihood of non-sentinel node involvement after a positive sentinel node biopsy in breast cancer patients. *Am Surg* 2004; 70 (11): 1019–1024.
10. Lambert LA, Ayers GD, Hwang RF et al. Validation of a breast cancer nomogram for predicting nonsentinel lymph node metastases after a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13 (3): 310–320.
11. Pal A, Provenzano E, Duffy SW, Pinder SE, Purushotham AD. A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. *Br J Surg* 2008; 95 (3): 302–309.

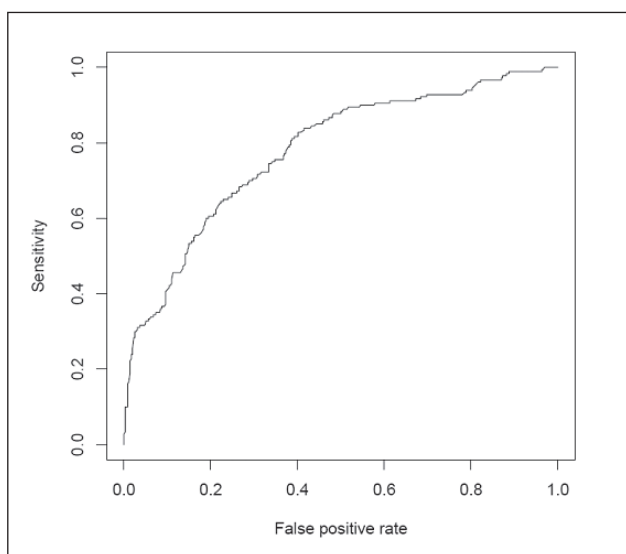


Diagram 5. Rezultati validacije nomograma, ki vključuje tudi podatek o predoperativnem izvidu UZ pazduhe – krivulja ROC. Površina pod krivuljo ROC znaša 0,77.

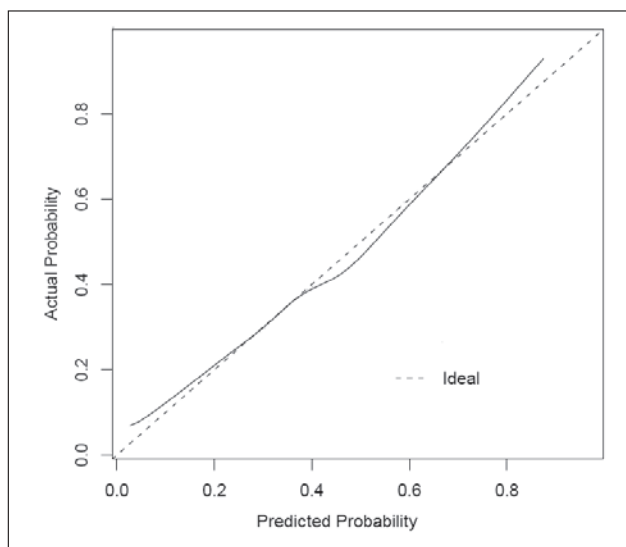


Diagram 6. Rezultati validacije nomograma, ki vključuje tudi podatek o predoperativnem izvidu UZ pazduhe – kalibracijska krivulja. Iz diagrama je razvidno, da je nomogram natančen v celotnem območju verjetnosti.

12. Ponzzone R, Maggiorotto F, Mariani L et al. Comparison of two models for the prediction of nonsentinel node metastases in breast cancer. *Am J Surg* 2007; 193 (6): 686–692.
13. Smidt ML, Kuster DM, van der Wilt GJ, Thunnissen FB, Van Zee KJ, Strobbe LJ. Can the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram predict the likelihood of nonsentinel lymph node metastases in breast cancer patients in the Netherlands? *Ann Surg Oncol* 2005; 12 (12): 1066–1072.
14. Soni NK, Carmalt HL, Gillett DJ, Spillane AJ. Evaluation of a breast cancer nomogram for prediction of non-sentinel lymph node positivity. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31 (9): 958–964.
15. Zgajnar J, Besic N, Podkrajsek M, Hertl K, Frkovic-Grazio S, Hocevar M. Minimal risk of macrometastases in the non-sentinel axillary lymph nodes in breast cancer patients with micrometastatic sentinel lymph nodes and preoperatively ultrasonically uninvolved axillary lymph nodes. *Eur J Cancer* 2005; 41 (2): 244–248.
16. Zgajnar J, Hocevar M, Podkrajsek M et al. Patients with preoperatively ultrasonically uninvolved axillary lymph nodes: a distinct subgroup of early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 97 (3): 293–299.
17. Zgajnar J, Perhavec A, Hocevar M et al. Low performance of the MSKCC nomogram in preoperatively ultrasonically negative axillary lymph node in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2007; 96 (7): 547–553.

Zahvala

Zahvaljujeva se dr. Maji Pohar Perme za izdatno pomoč pri statistični obdelavi podatkov.

