

Streszczenie

WSTĘP: Potrójnie ujemny rak piersi (TNBC) stanowi wyzwanie dla klinicystów z uwagi na bardzo krótkie przeżycie od nawrotu i brak skutecznych metod jego leczenia.

CEL: Celem pracy była próba selekcji czynników ryzyka nawrotu choroby oraz ocena skuteczności dotychczasowego leczenia.

MATERIAŁ I METODY: Spośród 4563 kolejnych chorych na raka piersi leczonych w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie w latach 2005-2008 wybrano 502 kolejne chore na TNBC i poddano analizie. Dokonano oceny czasu przeżyć: DFS, RFS i OS w całej analizowanej populacji i w poszczególnych stopniach zaawansowania. Przeprowadzono ocenę nawrotu choroby, oceniono czynniki ryzyka nawrotu choroby i zgonu, w tym zgonu z powodu TNBC. Dodatkowo u losowo wybranych 157 chorych przeprowadzono dodatkową analizę wybranych biomarkerów molekularnych (CD24, CD44, AR i TILs). Poza tym oceniono również skuteczność chemioterapii przedoperacyjnej i pooperacyjnej (odsetki pCR, skuteczność poszczególnych schematów w leczeniu neo/-adiuwantowym).

WYNIKI: Mediana czasu obserwacji całej grupy wyniosła 60 miesięcy. Mediana wieku chorych wyniosła 55 lat. Stopień klinicznego zaawansowania TNBC w chwili rozpoznania był następujący: I -19%, II – 49%, III – 26% i IV – 5% chorych. Stopień nasilenia ekspresji Ki67 był następujący: <14% - 28% TNBC, 14-30% - 36% TNBC i >30% - 26% TNBC. Ekspresję wimentyny stwierdzono w 16% przypadków. Stan nosicielstwa mutacji *BRCA* oceniono u 123 chorych, spośród nich u 29 chorych (24%) potwierdzono jej obecność. U 325 chorych (65% wszystkich TNBC) wykonano pierwotną operację. Uzupełniającą chemioterapię zastosowano u 72% chorych z nich. Z kolei przedoperacyjnej chemioterapii poddano 141 chorych. Odsetek pCR wyniósł 13%.

Do nawrotu choroby doszło u 31% chorych (odsetki w poszczególnych stopniach klinicznego zaawansowania: I – 10%, II – 25% i III – 57%). Mediana DFS wyniosła 101 miesięcy. Nie osiągnięto mediany RFS. 5-letni odsetek RFS wyniósł 67%, w tym w stopniu I, II i III odpowiednio: 90%, 74% i 35%. Największe ryzyko rozsiewu obserwowano między 6 a 24 miesiącem od rozpoznania. W trakcie całej obserwacji przerzuty wystąpiły w płucach (50%

chorych z nawrotem), OUN (42%), kościach (36%), wznowy miejscowe (31%) i w wątrobie (27%).

U chorych leczonych przedoperacyjnie rokowanie było znacznie lepsze w zakresie RFS i OS, gdy osiągnięto pCR. Porównanie poszczególnych schematów chemioterapii wskazało na nieco lepszą skuteczność schematu 4AT→4CMF. W leczeniu uzupełniającym nie wyodrębniono najlepszego schematu. Nie stwierdzono rokowniczej zależności pomiędzy czasem od operacji do rozpoczęcia uzupełniającej chemioterapii. Chore w I stopniu zaawansowania poddane oszczędzającej operacji miały lepsze rokowanie w zakresie RFS w porównaniu z pacjentkami poddanymi mastektomii bez radioterapii.

Wykazano znamienne zwiększenie ryzyka nawrotu i zgonu w zależności od wyjściowego stopnia zaawansowania. W analizie wieloczynnikowej była to jedyna istotna zmienna. Nie wykazano wpływu na rokowanie chorych w zakresie RFS i OS pozostałych analizowanych czynników ryzyka, w tym nosicielstwa mutacji germinalnych *BRCA1/2*.

W dodatkowej analizie przeprowadzonej u 157 chorych ekspresję AR stwierdzono u 59% chorych, ekspresję CD24 u 21% chorych, a CD44 u 5% chorych. Odsetki TILs w guzach pierwotnych wyniosły odpowiednio: TILs <10% w 33% TNBC, TILs 10-25% u 36% chorych, a TILs>25% u 31% chorych. W analizie jednoczynnikowej stwierdzono większe skumulowane ryzyko nawrotów i zgonów z powodu TNBC w grupie bez ekspresji CD44, niemniej analiza wieloczynnikowa tego nie potwierdziła. Podobnie nie wykazano wartości rokowniczej AR, CD24 i TILs.

Mediana OS chorych wyjściowo w I-III stopniu zaawansowania wyniosła 102 miesiące, 5 lat przeżyło 62% chorych. Mediana czasu przeżycia liczona od rozsiewu do zgonu wyniosła 8,5 miesiące. Paliatywną chemioterapię zastosowano u 74% chorych z rozsiewem. Mediany czasu trwania paliatywnej chemioterapii w kolejnych liniach wyniosły: I – 3,6 miesiące, II – 2,5 miesiące i III – 2,1 miesiące. Paliatywną radioterapię zastosowano u 53% chorych (najczęściej na OUN). Czas przeżycia po nawrocie był dłuższy, gdy nawrót wystąpił po 3 latach od pierwotnego rozpoznania (takich chorych było zdecydowanie mniej – 14%). Najkrócej żyły chore z nawrotem w oponach mózgowo-rdzeniowych i mózgu (odpowiednio 1,75 i 4 miesiące).

WNIOSKI:

1. Do nawrotu choroby dochodzi u 1/3 chorych na TNBC, w zdecydowanej większości przypadków w ciągu pierwszych 3 lat, szczególnie pomiędzy 6 a 24 miesiącem od rozpoznania. Charakterystyka nawrotu TNBC jest unikalna i różni się od opisywanej w innych podtypach biologicznych raka piersi. 90% chorych z nawrotem choroby nie przeżywa 3 lat, a ⅓ chorych umiera w ciągu roku od nawrotu.
2. Ryzyko nawrotu TNBC jest wprost proporcjonalne do wyjściowego stopnia klinicznego zaawansowania choroby.
3. Poza stopniem klinicznego zaawansowania raka, nie udało się wyselekcjonować żadnego ze znanych ani wybranych, nowych czynników prognostycznych, na podstawie których można byłoby przewidzieć wysokie prawdopodobieństwo nawrotu choroby.
4. U chorych leczonych chemioterapią przedoperacyjną wykazano wartość rokowniczą całkowitej patologicznej odpowiedzi. U chorych, które po chemioterapii przedoperacyjnej nie uzyskały całkowitej patologicznej regresji zmian, gdy pozostała choroba resztkowa, ryzyko nawrotu i zgonu po 3 latach było odpowiednio o 40% i 36% większe, niż u chorych z pCR.
5. U chorych w I stopniu zaawansowania, leczenie oszczędzające (tumorektomia + radioterapia) jest bardziej skuteczne od mastektomii (bez radioterapii) w odniesieniu do ryzyka nawrotu choroby, jednak równoważne w odniesieniu do całkowitego przeżycia i przeżycia zależnego od raka piersi.
6. U chorych na raka piersi TNBC z mutacją germinálną w genach *BRCA1/2* rokowanie jest porównywalne z rokowaniem chorych bez tej mutacji.