

Ocena wyników leczenia chorych na raki piersi współistniejące z ciążą.

Słowa kluczowe: rak piersi współistniejący z ciążą, noworodek, chemioterapia, mastektomia, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu

Niniejsze opracowanie poświęcone jest analizie materiału gromadzonego prospektywnie, dotyczącego chorych ciężarnych, leczonych z powodu raka piersi w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Narodowego Instytutu Onkologicznego - Państwowego Instytutu Badawczego (do 2020 roku: Centrum Onkologii-Instytutu) im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, w latach 1995 – 2020. Ostatecznej analizie poddano 84 chore oraz jednocześnie oceniono ich 72 dzieci. Do badania włączono wyłącznie pacjentki z rakiem piersi rozpoznanym w czasie ciąży, wykluczając te chore, które diagnozę miały postawioną po porodzie.

Głównymi celami pracy były:

- 1) Charakterystyka raków piersi współistniejących z ciążą w oparciu o analizę ich epidemiologii, diagnostyki, leczenia i rokowania.
- 2) Ocena wpływu rozpoznania i leczenia raków piersi u ciężarnych na przebieg ciąży, porodów oraz na parametry urodzeniowe noworodków.

W celu udzielenia odpowiedzi na postawione pytania badawcze przeprowadzono analizy statystyczne przy użyciu pakietu IBM SPSS Statistics 26.

Wiek leczonych pacjentek wahał się od 25 do 43 lat (mediana – 33 lata). Prawie połowa ocenianej grupy (46,4%), miała postawioną diagnozę PABC w ciągu ostatnich 8 lat przeprowadzonej analizy. Niektóre parametry oceniano dodatkowo w podziale na dwa okresy czasowe: lata 1995-2012 i 2013-2020, co wynika z wdrożenia w Klinice po 2012 roku nowych standardów diagnostyczno-terapeutycznych.

W latach 2013-2020 zaawansowanie choroby w stadium I-II stwierdzano u 59,0% pacjentek, a w stadium III u 35,9%, natomiast w latach 1995-2012 odpowiednio u 51,1% i 44,9% chorych. Raka naciekający przewodu NOS stwierdzono u 80,9% pacjentek, a raka zrazikowego - u 6,0% chorych; pozostałe pacjentki miały rozpoznane inne podtypy raka piersi. Największą grupę stanowiły chore, u których rozpoznano raki luminalne A i luminalne B HER2-ujemne (39,3%), następnie HER2-pozytywne - luminalne B i nieluminalne (29,1%) oraz raki potrójnie negatywne (25,3%).

Najwięcej (39,3%) przypadków PABC rozpoznano w drugiej ciąży.

Ukończenie ciąży cięciem cesarskim miało miejsce u 69,4% pacjentek, natomiast siłami natury urodziło 30,6% spośród badanych kobiet ($p < 0,004$). Porody przedwczesne dotyczyły 59,5% kobiet, a mediana wystąpienia porodu przedwczesnego wyniosła 36 tygodni.

Powikłania ciąży wystąpiły u 17 (20,2%) chorych, najcięższymi były 2 obumarcia płodu - w 29. oraz 26. tygodniu ciąży.

Dane na temat płci zebrano dla 87,7% noworodków - w tej grupie znalazło się 42 (59,2%) chłopców oraz 29 (40,8%) dziewczynek. Mediana masy urodzeniowej w ocenionej grupie dzieci wyniosła 2905,0 gramów, mediana długości ciała - 53 centymetry, a mediana punktów Apgar ocenianych w pierwszej minucie życia noworodka wyniosła 10,0. Dostępne parametry urodzeniowe wcześniaków naniesiono na siatki centylowe Fenton - niezależnie od płci, największa grupa wcześniaków znalazła się pomiędzy 10 a 50 centylem, jeśli chodzi o wagę urodzeniową, zaś długość ciała noworodków urodzonych przed terminem w większości przypadków lokalizowała się powyżej 50 centyla.

U 3 (4,2%) dzieci stwierdzono wady wrodzone serca nie wymagające interwencji kardiochirurgicznej (3-milimetrowy ubytek części mięśniowej przegrody międzykomorowej serca oraz 2 przypadki przetrwałego otworu owalnego); u 1 dziecka stwierdzono wrodzonego naczyniaka jamistego twarzy. W momencie zamknięcia niniejszego badania najliczniejszą grupę stanowiły dzieci do 6 roku życia, a najstarsza osoba z ocenionej grupy miała 26 lat. Wszystkie dzieci żyją, a ich rozwój był i pozostaje prawidłowy.

W czasie ciąży chemioterapię otrzymały 72 (85,7%) pacjentki. Do roku 2013 najczęściej w leczeniu PABC stosowano antracykliny z alkaloidami Vinca. Po 2012 roku rozpoczęto znacznie częstsze wykorzystywanie taksonów i pochodnych platyny. Schematy o standardowej gęstości dawki zastosowano u 78,6% chorych, natomiast chemioterapia o wysokiej gęstości dawki (dose-dense) została zastosowana u 15 (17,9%) pacjentek - większość w latach 2013-2020. Dzieci pacjentek, u których stosowano chemioterapię o standardowej gęstości dawki charakteryzowały się wyższą wagą i większą długością urodzeniowymi, w porównaniu do dzieci chorych leczonych schematami typu dose-dense, które rodziły się istotnie mniejsze ($p=0,006$). Stwierdzono również, że im większe było zaawansowanie ciąży w momencie rozpoczynania leczenia cytostatycznego, tym dzieci cechowały wyższa masa urodzeniowa ($p=0,033$) oraz większa długość ciała ($p=0,003$). Wyższe wyjściowe zaawansowanie kliniczne PABC w momencie jego rozpoznania korelowało z mniejszymi masą urodzeniową dzieci ($p=0,023$) oraz długością ciała ($p=0,041$).

W czasie ciąży chirurgicznemu leczeniu raka piersi poddano 38,1% pacjentek i mediana zaawansowania ciąży w momencie operacji wyniosła 19 tygodni.

Całkowitą patologiczną remisję (pCR) raka piersi osiągnięto w 9 (22,5%) przypadkach, przy czym wszystkie one stwierdzono w latach 2013-2020.

Okres obserwacji wyniósł 299 miesięcy (mediana: 55 miesięcy).

Ostatecznie na podstawie przeanalizowanych dostępnych danych sformułowano następujące wnioski:

1) Raki piersi współistniejące z ciążą są najczęściej rozpoznawane około 33 roku życia w ciąży drugiej, a ich charakterystyka patomorfologiczna odpowiada rakom piersi stwierdzanym u młodych kobiet; sama ciąża nie determinuje podtypu molekularnego choroby.

2) Aktualna diagnostyka chorych z PABC zbliżona jest do diagnostyki u pacjentek nieciążarnych i opiera się na badaniu przedmiotowym USG piersi i regionalnych węzłów chłonnych, mammografii oraz biopsji gruboigłowej. W uzasadnionych przypadkach należy wykonać inne badania obrazowe.

3) Zdecydowana większość chorych z rozpoznaniem PABC (86%) rozpoczyna terapię systemową w czasie ciąży. Dominują schematy o standardowej intensywności, chociaż w wyselekcjonowanych przypadkach wybiera się programy o podwyższonej gęstości dawki (*dose-dense*). Stosowane u pacjentek z PABC schematy chemioterapii są dobrze tolerowane i tożsame z podawanymi u nieciężarnych

4) Operacje u 2/3 kobiet z rozpoznaniem PABC wykonywane są po porodzie. Nadal dominują mastektomie (2/3 pacjentek) i limfadenektomie pachowe (3/4 pacjentek), jednak zauważalny jest trend wzrostowy wykonywania operacji oszczędzających piersi i regionalne węzły chłonne.

5) W badanym materiale, w okresie trwania obserwacji, nie zostały osiągnięte mediany czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS) i czasu przeżycia całkowitego (OS). Oszacowane wskaźniki przeżyć (pacjentki pierwotnie z cechą M0 - n=79) wyniosły odpowiednio dla DFS i OS: 5-letnie 60,8% i 79,0% i 10-letnie: 56,2% i 68,8%.

6) Chemioterapia w czasie ciąży stanowi istotny czynnik ryzyka wystąpienia zaburzeń wewnątrzmacicznego wzrastania płodu, nie zwiększając ryzyka wystąpienia wad wrodzonych. Większa liczba cykli chemioterapii podanych w czasie ciąży oraz schematy o zwiększonej gęstości dawki istotnie statystycznie zwiększają ryzyko wystąpienia zahamowania wzrostu płodu. W opracowanym materiale stwierdzono tendencję do częstszego występowania porodów przedwczesnych i ukończenia ciąży cięciem cesarskim.

7) Pacjentki z PABC wymagające najbardziej agresywnego leczenia powinny być kwalifikowane do niego po szczególnie wnikliwej ocenie korzyści dla matki i ryzyka dla płodu, przy bardzo ścisłej współpracy onkologa i ginekologa-położnika, w celu wczesnego wykrywania zaburzeń wzrastania płodu.

8) Przy optymalnym postępowaniu multidyscyplinarnym i ścisłej współpracy onkologów, ginekologów i neonatologów, nowoczesne leczenie PABC jest skuteczne i bezpieczne zarówno dla ciężarnych jak i dla noworodków, nie wywołując negatywnych odległych skutków dla rozwoju tych dzieci.

Całość analizy stała się nie tylko wnikliwą charakterystyką badanej grupy, ale i dostarczyła wyników, które mogą mieć znaczenie w codziennej praktyce klinicznej oraz mają szansę pomóc w optymalizacji postępowania w tej wyjątkowo złożonej i trudnej sytuacji jaką jest współistnienie ciąży z zagrażającą życiu matki chorobą nowotworową.