

Słowa kluczowe: rak piersi, hormonoterapia przedoperacyjna, Ki67

Wprowadzenie

Leczenie systemowe w raku piersi może być stosowane przed operacją albo po zabiegu operacyjnym jako leczenie uzupełniające i obejmuje stosowanie chemioterapii, hormonoterapii, immunoterapii czy leczenia ukierunkowanego molekularnie. Wybór odpowiedniego postępowania w przebiegu raka piersi jest jednym z ważniejszych wyzwań ze względu na jego możliwy heterogeny charakter. Celem systemowego leczenia neoadjuwantowego w raku piersi jest przede wszystkim zmniejszenie wymiarów guza pierwotnego, tak aby możliwe było przeprowadzenie zabiegu oszczędzającego pierś lub możliwość wykonania radykalnej onkologicznie operacji zmiany pierwotnie uważanej za nieoperacyjną. Dostarcza ono także ważnych informacji odnośnie potencjalnych czynników predykcyjnych odpowiedzi na stosowaną terapię.

Epidemiologia raków hormonozależnych pokazuje, że występują one częściej u pacjentek starszych, u których mogą współistnieć dodatkowe schorzenia internistyczne ograniczające zastosowanie chemioterapii. W przypadku pacjentek pomenopauzalnych można rozważyć terapię hormonalną jako mniej toksyczną alternatywę. Hormonoterapia przedoperacyjna (NET, *neoadjuvant endocrine therapy*), pomimo udowodnionej skuteczności oraz dobrej tolerancji leczenia, nie jest w dalszym ciągu powszechnie wybieraną opcją nawet w wyselekcjonowanej grupie pacjentek z rozpoznanym luminalnym rakiem piersi. Od wielu lat ocenia się w badaniach klinicznych skuteczność NET w różnych wskazaniach i grupach docelowych. Dzięki temu wykazano możliwość uzyskania dobrego efektu klinicznego przy jednoczesnej niskiej toksyczności leczenia. Natomiast nie udało się wyodrębnić jasnych kryteriów kwalifikacji, stworzyć wytycznych postępowania, ani określonych markerów kontroli terapii. Najważniejszymi dotychczas wskaźnikami molekularnymi pomocnymi w wyborze są: poziom ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych, indeks Ki67, indeks PEPI (*preoperative endocrine prognostic index*) czy sprofilowane testy genetyczne.

Cel

Celem pracy było określenie odpowiedzi klinicznej i histopatologicznej na przedoperacyjną hormonoterapię u pacjentek z hormonozależnym, HER2 ujemnym rakiem piersi ze szczególnym uwzględnieniem oceny antygenu Ki67 jako markera odpowiedzi wczesnej (w materiale z biopsji gruboigłowej) i późnej (w materiale pooperacyjnym).

Materiał i metody

Praca miała charakter prospektywnego badania oceniającego odpowiedź kliniczną i histopatologiczną na przedoperacyjną hormonoterapię u pacjentek pomenopauzalnych z hormonozależnym, HER2 ujemnym rakiem piersi ze szczególnym uwzględnieniem oceny antygenu Ki67. Do badania zakwalifikowano 127 chorych z rozpoznanym hormonozależnym rakiem piersi w stopniu zaawansowania cT1-4 N0-3 M0, które rozpoczęły przedoperacyjną hormonoterapię w latach 2019-2021 w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Pacjentki wstępnie były diagnozowane w Ambulatorium Kliniki, a następnie zgodnie ze standardami obowiązującymi po rozpoznaniu nowotworu piersi kierowane były na Konsylium wielodyscyplinarne (MDT), które kwalifikowało pacjentki do przedoperacyjnej hormonoterapii. Wszystkie chore miały pierwotnie przeprowadzoną inwazyjną diagnostykę guza piersi jak i podejrzanych klinicznie węzłów chłonnych. W badaniu patomorfologicznym uzyskanego materiału oceniano podtyp raka piersi, stopień złośliwości histologicznej, status receptorów steroidowych, HER2 oraz Ki67. 80 chorych (grupa B) wyraziło pisemną zgodę na przeprowadzenie kontrolnej biopsji gruboigłowej guza po około 4 tygodniach leczenia systemowego. Zabieg był wykonywany podczas standardowej procedury założenia „klipsa” do guza, nie wymagał dodatkowych interwencji. Pozostałe 47 pacjentek (grupa A) leczono według standardowego postępowania. Podczas terapii pacjentki zgłaszały się do poradni onkologicznej w odstępach 2-3 miesięcznych, celem przeprowadzenia badania fizykalnego i niezbędnych badań dodatkowych zgodnie ze schematem obowiązującym w Klinice. Po zakończeniu okresu leczenia przedoperacyjnego pacjentki ponownie kierowano na Konsylium MDT, które kwalifikowało do operacji.

Wyniki

Do badania włączono 127 chorych, których mediana wieku wynosiła 67 lat. Średni czas trwania leczenia wyniósł 7,7 miesiąca. Większość (53,2%) guzów piersi była oceniana jako cT2 ze średnią wielkością w grupie A 41,1 mm a w grupie B 37 mm ($p=0,510$). Zarówno w badaniu fizykalnym jak i w badaniach obrazowych uzyskano w trakcie leczenia przedoperacyjnego regresję zmian nowotworowych w piersi ($p<0,0001$). Mediana wielkości guza dla całej populacji, oceniana w badaniach obrazowych przed rozpoczęciem leczenia, wynosiła 32,0 mm a przed samym zabiegiem operacyjnym wielkość uległa zmniejszeniu osiągając wartość (mediana) 17,0 mm, stwierdzono redukcję wielkości guza o 47,0%. Zajęcie węzłów chłonnych stwierdzono w 34,0% w grupie A i w 58,8% w grupie B. Była to różnica istotna statystycznie $p=0,026$. W 80,3% w badaniu patomorfologicznym stwierdzono raka piersi przewodowego NOS. Stopień złośliwości histologicznej G2 przeważał w obu grupach, łącznie u 83 (67,7%) chorych. Nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy między grupami ($p=0,146$). W kontrolnej biopsji nie stwierdzono występowania raków G3, u 41,0% doszło do zmniejszenia stopnia złośliwości. W badaniu pooperacyjnym stopień złośliwości histologicznej uległ istotnemu obniżeniu ($p<0,0001$). W przypadku pacjentów, którzy mieli wysoki stopień złośliwości zmiany nowotworowej – G3 regresję do G1 zanotowano u 25,0% badanych, a do G2 u 75,0% badanych z tej podgrupy. U 124 pacjentek w leczeniu przedoperacyjnym zastosowano letrozol. Wszystkie pacjentki włączone do badania cechowała obecność ekspresji receptora estrogenowego oraz progesteronowego (średnia wartość ekspresji ER 97,6% i PgR 57,5%). W badaniu histopatologicznym w kontrolnej biopsji oraz w materiale pooperacyjnym średnia ekspresja PgR wynosiła odpowiednio 16,4% oraz 22,9% (mediana 0,0%; $p<0,0001$). U 102 (80,3%) chorych Ki67 wyjściowo było niższe niż 27%. W trakcie leczenia NET mediana wartości Ki67 zmniejszyła się do 5,0% ($p<0,0001$), a u 26 (33,3%) pacjentek doszło do obniżenia poniżej 2,7%. Odnotowano tylko kilka przypadków, w których doszło do wzrostu Ki67 w trakcie leczenia. Mediana pooperacyjna Ki67 wyniosła 5,0%. U 75 (67,0%) osób podczas przedoperacyjnej terapii hormonalnej nastąpił spadek wartości zarówno Ki67 jak i PgR, tylko u 2 (1,8%) stwierdzono wzrost wartości obu parametrów. Wszystkie pacjentki ($n=127$) zakwalifikowane do leczenia w badaniu nie wykazywały ekspresji HER2 (3+)/FISH+, w badaniu histopatologicznym materiału pobranego podczas biopsji pierwotnej. W biopsji kontrolnej u 5 (6,4%) pacjentek stwierdzono konwersję receptorów HER2 z ujemnych na dodatnie (HER2 3+). Chore te wyłączone z dalszej analizy. Dodatkowo nadekspresję receptora HER2 w pooperacyjnym badaniu patomorfologicznym stwierdzona w 3 (2,7%) guzach nowotworowych. Wyjściowo do

mastektomii zakwalifikowano 64 (50,4%) pacjentki, a do operacji oszczędzającej pierś 63 (49,6%); $p=0,145$. Zabieg BCS wykonano w 60 (52,2%) przypadkach. Biopsję węzłów wartowniczych, bez limfadenektomii wykonano u 75 (65,2%) pacjentek. U 20 (54,1%) pacjentek wyjściowo kwalifikowanych do mastektomii radykalnej wykonano zabieg o pierwotnie zakładanej rozległości, ale u 6 (16,2%) zamiast mastektomii przeprowadzono zabieg oszczędzający pierś. Cechę pN0 stwierdzono u 50,4% chorych, pN1 u 26,1% a pN2-N3 u 23,5% operowanych. Po zakończeniu NET pCR stwierdzono łącznie u 4 (3,5%) pacjentów. Minimalną i umiarkowaną chorobę resztkową (RCB I i II) rozpoznano u 82 (71,3%) pacjentek, a rozległą świadczącą o hormonooporności u 29 (25,2%) leczonych.

Wnioski

1. W przedstawionym badaniu klinicznym potwierdzono skuteczność zastosowania hormonoterapii przedoperacyjnej w redukcji wielkości guza pierwotnego zarówno w badaniu przedmiotowym, jak i w badaniach obrazowych.
2. Wczesna zmiana wartości antygenu Ki67 w trakcie leczenia przedoperacyjnego, może być uznanym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi (wczesnej i późnej) na stosowaną hormonoterapię w hormonozależnym raku piersi.
3. Zastosowanie przedoperacyjnej hormonoterapii ma wpływa na uzyskanie odpowiedzi histopatologicznej ocenianej w badaniu materiału pooperacyjnego.