

Słowa kluczowe: DCIS, przedinwazyjny rak przewodowy, podtyp biologiczny, ryzyko nawrotu, Ki-67
leczenie z zaoszczędzeniem piersi, deeskalacja terapii

Wprowadzenie

DCIS jest niejednorodną chorobą pod względem biologii, przebiegu klinicznego i rokowania. Zasadniczą metodą leczenia uzupełniającego po operacji oszczędzającej pierś jest radioterapia, która zmniejsza względne ryzyko wznowy o połowę, jednak bez wpływu na przeżycie zależne od raka piersi. Te spostrzeżenia skłaniają do deeskalacji leczenia uzupełniającego. W ostatnich latach oceniono wartość testów genetycznych, ale ich użyteczność kliniczna i powszechna dostępność także jest dyskutowana. Trwają próby połączenia testów genetycznych z klasycznymi czynnikami ryzyka, ale i te nie znalazły powszechnej akceptacji. Nadal brak prostego, powszechnie dostępnego narzędzia umożliwiającego znalezienie grupy bardzo niskiego ryzyka wznowy, która mogłaby bezpiecznie uniknąć radioterapii uzupełniającej bez wpływu na rokowanie.

Cel

Pierwszym celem pracy jest ocena znaczenia podtypu biologicznego pierwotnego DCIS w przewidywaniu ryzyka nawrotu, czasu do nawrotu i charakteru wznowy u chorych leczonych z zaoszczędzeniem piersi.

Drugim celem pracy jest poszukiwanie grupy bardzo niskiego ryzyka „very low risk group” (ryzyko < 10% w ciągu 10 lat obserwacji), z wykorzystaniem podtypu biologicznego (ER, PR, HER2, Ki-67) lub poszczególnych jego elementów (ta analiza została przeprowadzona tylko w obrębie materiału po samym wycięciu bez radioterapii).

Materiał i metoda

Praca miała charakter retrospektywny. Baza danych obejmowała grupę 400 kolejnych chorych na DCIS, leczonych z oszczędzeniem piersi w NIO-PIB w Warszawie w latach 1996-2011. Spośród 400 chorych, u 159 chorych wykonano tylko wycięcie miejscowe (bez radioterapii) a 241 – leczenie oszczędzające (wycięcie miejscowe DCIS z napromienianiem uzupełniającym piersi). Żadna chora w całej badanej grupie nie była leczona hormonalnie uzupełniając tamoksyfenem. Wszystkie pacjentki zakończyły leczenie przed 11-26 laty. Mediana czasu obserwacji wyniosła 15 lat, z zakresem obserwacji od 1 do 27 lat. W celu oceny wartości prognostycznej podtypów biologicznych 400 pierwotnych DCIS, przeprowadzono analizę immunohistochemiczną materiału operacyjnego z bloków parafinowych i wydzielono następujące podtypy biologiczne: ER/PgR+HER2- Ki67 < 20% (luminalny A), ER/PgR+ HER2- Ki-67=>20 (luminalny B HER2-ujemny), ER/PgR+HER2+ (luminalny HER2-dodatni), ER-PgR-HER2+ (nieluminalny HER2-dodatni) i ER-PgR-HER2- (potrójnie ujemny). W ten sam sposób oceniono podtyp biologiczny nawrotów. Obliczono przeżycie wolne od nawrotu, przeżycie całkowite i odsetki nawrotów metodą konkurujących ryzyk (wznowa w piersi o charakterze raka in situ i/lub raka inwazyjnego i/lub przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych). W następnym etapie przeprowadzono analizę statystyczną wpływu podtypu biologicznego na ryzyko nawrotu z wykorzystaniem modelu regresji proporcjonalnego ryzyka dla konkurujących ryzyk. Do modelu włączono 10 zmiennych: (wiek, wymiar DCIS, stopień złośliwości jądrowej, obecność martwicy typu comedo, metoda rozpoznania DCIS, margines tkanek zdrowych wokół wyciętej zmiany, podtyp biologiczny DCIS, ekspresja receptora ER, ekspresja receptora HER2 i poziom białka Ki-67). W ostatnim etapie wydzielono 3 grupy bardzo niskiego ryzyka wznowy wykorzystując wiek, wielkość DCIS i poziom Ki-67 w celu sprawdzenia, czy możliwe jest wyselekcjonowanie w warunkach polskich,

zastępując komercyjny test genetyczny Oncotype DX DCIS surogatem w postaci markera Ki-67, grupy bardzo dobrze rokującej, która mogłaby uniknąć napromieniania po wycięciu miejscowym DCIS.

Wyniki

Prawdopodobieństwo przeżycia bezobjawowego 5 lat, 10 lat, 15 lat i 20 lat wynosiło odpowiednio 99%, 76%, 63% i 46%. Prawdopodobieństwo przeżycia bezobjawowego 5 lat, 10 lat, 15 lat i 20 lat w grupie po leczeniu oszczędzającym wynosiło odpowiednio 90%, 80%, 67% i 54% a w grupie po samym wycięciu miejscowym odpowiednio 87%, 70%, 57% i 24% ($p=0.016$). Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego 5 lat, 10 lat, 15 lat i 20 lat wynosiło odpowiednio 98%, 94%, 87% i 71%. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego 5 lat, 10 lat, 15 lat i 20 lat w grupie po leczeniu oszczędzającym wynosiło odpowiednio 99%, 95%, 89% i 79% a w grupie po samym wycięciu zmiany odpowiednio 96%, 93%, 84% i 58% ($p=0.057$). Prawdopodobieństwo nawrotu choroby po 5, 10 i 15 latach w grupie chorych po leczeniu oszczędzającym wynosiło 8.4%, 12.8% i 20% a po wycięciu miejscowym wynosiło odpowiednio 7%, 17% i 21%. Różnice nie były istotne statystycznie ($p=0.63$). Ogółem stwierdzono 74 nawroty: 72 wznowy w piersi, 8 wznów w regionalnych węzłach chłonnych, w tym u 6 chorych wznowę miejscową i przerzuty do węzłów chłonnych. W 42% przypadków stwierdzono nawrót w postaci DCIS a w 58% w postaci raka inwazyjnego. Skumulowane ryzyko nawrotów w ciągu 18 lat obserwacji w obrębie 3 (HER2+, potrójnie ujemnym i luminalnym HER2 ujemnym) i, niezależnie, 5 podtypów biologicznych pierwotnego DCIS nie różniło się statystycznie znamienne. Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic pomiędzy odsetkami nawrotów i czasem ich pojawiania się w obrębie podtypów biologicznych DCIS. Jednakże, chore na DCIS z nadekspresją HER2 miały większy potencjał do nawrotów niż raki luminalne HER2-ujemne. Ponadto, zwracały uwagę 2 piki nawrotów niezależnie od podtypu biologicznego: pierwszy w ciągu pierwszych 6 lat od zakończenia leczenia pierwotnego i drugi, w ciągu drugiej dekady obserwacji co budzi podejrzenie pojawienia się drugiego, pierwotnego raka w tej samej piersi. W analizie wieloczynnikowej, dla żadnego z badanych klasycznych czynników histo-klinicznych ani dla podtypu biologicznego DCIS nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu na ryzyko nawrotu. Natomiast stwierdzono wpływ na ryzyko nawrotu wyłącznie dla zmiennej Ki-67 ($p=0.005$). Wyselekcjonowano 3 grupy niskiego ryzyka wznowy ($< 10\%$ w ciągu 10 lat), która mogłaby uniknąć radioterapii: 1: Ki67 <15 i guz ≤ 1 cm i wiek ≥ 50 ; 2: Ki67 <15 i guz ≤ 1 cm i wiek <50 ; 3: Ki67 <15 i 1,1cm $<$ guz $\leq 2,5$ cm i wiek ≥ 50 . Tylko grupa 1. (Ki67 <15 i guz ≤ 1 cm i wiek ≥ 50) spełniła kryteria „very low risk”: po 10 latach obserwacji ryzyko niepowodzenia leczenia wynosiło 10% (95% przedział ufności 0.02, 0.18), chociaż w drugiej dekadzie nadal obserwowano niepowodzenia leczenia.

Wnioski

1. Ryzyko zdarzeń u chorych na DCIS utrzymuje się w ciągu 20 lat obserwacji i nie osiąga plateau. Pacjentki w ciągu całego życia po rozpoznaniu i leczeniu DCIS są narażone na ryzyko nawrotu miejscowego, lokoregionalnego i drugiego, pierwotnego raka tej samej piersi.
2. Nie udowodniono znaczenia prognostycznego podtypu biologicznego pierwotnego DCIS oznaczanego metodą immunohistochemiczną w ocenie ryzyka nawrotu. Ekspresja białka Ki-67 powyżej 15%, jako jedyna składowa podtypu biologicznego, korelowała z podwyższonym ryzykiem wznowy miejscowej i lokoregionalnej.
3. Znajomość ekspresji białka Ki-67 może być pomocne w określeniu grupy niskiego ryzyka wznowy. U chorej w wieku ponad 50 lat, z DCIS o średnicy do 1 cm i poziomem Ki-67 $< 15\%$ ryzyko wznowy w ciągu 10 lat obserwacji jest mniejsze niż 10% (very low risk), co usprawiedliwia ewentualne bezpieczne odstępnie od radioterapii po wycięciu miejscowym.