

## Charakterystyka chorych na raka piersi z całkowitą odpowiedzią histopatologiczną po chemioterapii przedoperacyjnej

### *Characteristics of breast cancer patients with pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy*

Agnieszka Kołacińska<sup>1</sup>, Maria Błasińska-Morawiec<sup>2</sup>, Izabela Dowgier-Witczak<sup>3</sup>, Radziśław Kordek<sup>4</sup>, Zbigniew Morawiec<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oddział Chirurgii Onkologicznej WSS im. M. Kopernika w Łodzi;

ordynator Oddziału: dr hab. n. med. Zbigniew Morawiec

<sup>2</sup>Oddział Chorób Rozrostowych WSS im. M. Kopernika w Łodzi;

ordynator Oddziału: dr n. med. Maria Błasińska-Morawiec

<sup>3</sup>Oddział Chemioterapii WSS im. M. Kopernika w Łodzi;

ordynator Oddziału: lek. med. Izabela Dowgier-Witczak

<sup>4</sup>Zakład Patomorfologii, Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi;

kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Radziśław Kordek

Przeгляд Menopauzalny 2010; 5: 300–304

### Streszczenie

**Wstęp:** Całkowita odpowiedź histopatologiczna po przedoperacyjnym leczeniu systemowym, stosowanym w nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym raku piersi lub w rakach resekcyjnych z intencją zmniejszenia ich średnicy, to brak żywych komórek nowotworowych w piersi i węzłach chłonnych pachowych w badaniu histopatologicznym preparatu pooperacyjnego.

**Cel pracy:** Celem pracy jest charakterystyka kobiet chorych na raka piersi, które osiągnęły całkowitą odpowiedź histopatologiczną po zastosowaniu systemowego leczenia przedoperacyjnego.

**Materiał i metody:** Do badania zakwalifikowano 101 kobiet chorych na raka piersi, które poddano wstępnej chemioterapii ze względu na miejscowe zaawansowanie nowotworu, a następnie operowano.

**Wyniki:** Całkowitą odpowiedź histopatologiczną stwierdzono u 8,91% chorych.

**Wnioski:** Najczęściej całkowitą odpowiedź histopatologiczną w preparatach pooperacyjnych uzyskano w rakach piersi przewodowych naciekających, G3, potrójnie ujemnych ER(-), PR(-), HER2(-) leczonych przedoperacyjnym schematem chemioterapii AT (doksorubicyna, docetaksel).

**Słowa kluczowe:** rak piersi, całkowita odpowiedź histopatologiczna, leczenie systemowe przedoperacyjne.

### Summary

**Objectives:** Pathological complete response (pCR) after neoadjuvant systemic treatment, used in inoperable locally advanced breast cancers or resectable tumours with the intent to reduce their size, is defined as no residual cancer in the breast and axilla reported by the pathologist.

**Aim:** The aim of the study is to characterize breast cancer patients who achieved pathological complete response after neoadjuvant systemic treatment.

**Material and methods:** 101 consecutive patients with locally advanced breast cancer, operated on after adjuvant systemic treatment, were enrolled in the study.

**Results:** 8.91% of patients achieved a pCR.

**Conclusions:** The highest rate of pCR was observed in triple negative breast cancer patients, G3, with invasive ductal carcinoma, receiving a combination of anthracycline- and taxane-based chemotherapy.

**Key words:** breast cancer, pathological complete response, preoperative systemic treatment.

---

Adres do korespondencji:

Agnieszka Kołacińska, Oddział Chirurgii Onkologicznej, ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź, tel. +48 42 689 54 61, e-mail: info@drkolacinska.pl

## Wstęp

Całkowita odpowiedź histopatologiczna (*pathological complete response* – pCR) po przedoperacyjnym leczeniu systemowym, stosowanym w nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym raku piersi lub w rakach resekcyjnych z intencją zmniejszenia ich średnicy, to brak żywych komórek nowotworowych w piersi i węzłach chłonnych pachowych w badaniu histopatologicznym preparatu pooperacyjnego [1, 2]. Sekwencja systemowego leczenia i następującego po nim leczenia chirurgicznego stwarza unikalną okazję do obiektywnej oceny *in vivo* odpowiedzi raka piersi na chemo- lub hormonoterapię [1]. Z jednej strony nowotwory potrójnie ujemne [receptory estrogenowe ER(-), progesteronowe PR(-), receptor dla ludzkiego czynnika naskórkowego typu 2 HER2(-)] oraz guzy HER2+ są bardziej chemiowrażliwe niż nowotwory ER+, HER2- (typ luminalny A), mające niski odsetek całkowitych odpowiedzi histopatologicznych [3]. Z drugiej zaś strony nowotwory potrójnie ujemne oraz HER2+ rokują gorzej w porównaniu z rakami ER+, ale jeśli te pierwsze osiągną całkowitą odpowiedź histopatologiczną, całkowite przeżycia chorych polepszają się [1, 4]. Biorąc pod uwagę rodzaje systemowego leczenia, hormonoterapia w rakach piersi ER+, mniej wrażliwych na chemioterapię, wydaje się być rozsądną alternatywą [5].

## Cel pracy

Celem pracy jest charakterystyka kobiet chorych na raka piersi, które osiągnęły całkowitą odpowiedź histopatologiczną po zastosowaniu systemowego leczenia przedoperacyjnego w Regionalnym Ośrodku Onkologicznym w Łodzi.

## Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 101 kobiet chorych na raka piersi, które poddano wstępnej chemioterapii ze względu na miejscowe zaawansowanie nowotworu (rak nieoperacyjny lub operacyjny z intencją wykonania zabiegu oszczędzającego), a następnie operowano na Oddziale Chirurgii Onkologicznej w okresie od listopada 2007 do kwietnia 2010 roku. Przed rozpoczęciem chemioterapii wykonano biopsję gruboigłową oraz oznaczono stężenie receptorów ER, PR i HER2 (w części przypadków dysponowano jedynie biopsją aspiracyjną cienkoigłową wraz z oznaczonym stężeniem ER i PR). Obecność receptorów oceniano przy użyciu metod immunohistochemicznych, w wybranych przypadkach hybrydyzacji *in situ*. Ponadto wykonano podstawowe badania obrazowe: mammografię, ultrasonografię piersi, regionalnych węzłów chłonnych i jamy brzusznej oraz badanie rentgenowskie klatki piersiowej w celu określenia stopnia zaawansowania

TNM. Zastosowane schematy przedoperacyjnej chemioterapii i hormonoterapii (atrozol – 1 chora) były zgodne z obowiązującymi standardami. Zastosowano następujące schematy systemowego leczenia przedoperacyjnego: AT (doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup>, docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup>) u 72 pacjentek, FAC (5-fluorouracyl 500 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup>) u 11 chorych, FEC (5-fluorouracyl 500 mg/m<sup>2</sup>, epirubicyna 100 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup>) u 7, AC (doksorubicyna 60 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup>) u 5, EC (epirubicyna 100 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup>) u 2, TAC (docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup>) u 2, cisplatynę w monoterapii (75 mg/m<sup>2</sup>) u 1 chorej oraz u 1 chorej CMF (cyklofosfamid 100 mg/m<sup>2</sup>, metotreksat 40 mg/m<sup>2</sup>, 5-fluorouracyl 600 mg/m<sup>2</sup>), a następnie atrozol 1 mg dziennie. Powyższe schematy stosowano co 21 dni z wyjątkiem CMF stosowanego co 28 dni.

Po zakończeniu chemioterapii przedoperacyjnej (4–6 cykli) wszystkie przypadki konsultowane były przez chirurgów onkologów, w wyniku czego pacjentki kwalifikowano do amputacji piersi lub zabiegu oszczędzającego pierś. Preparat pooperacyjny przesyłano do Zakładu Patomorfologii Katedry Onkologii w celu wykonania badania histopatologicznego. Ze względu na fakt, że powyższe procedury nie odbiegały od obowiązujących standardów leczenia, dodatkowa zgoda od komisji bioetycznych nie była potrzebna.

W pracy zastosowano metody opisu statystycznego przy użyciu pakietu Excel.

## Wyniki

### Charakterystyka wszystkich chorych

Pacjentki objęte badaniem były w wieku 30–78 lat, średni wiek to 56,1 roku. U 88 kobiet rozpoznano inwazyjnego raka piersi przewodowego, u 9 chorych inwazyjnego raka zrazikowego (w tym 3 nowotwory pleomorficzne), u 3 raka metaplastycznego, u 1 pacjentki raka śluzowego. U 11 chorych rakowi naciekającemu towarzyszył komponent wewnątrzprzewodowy. Stopień złośliwości histologicznej G przedstawiał się następująco: G1 u 1 chorej, G2 u 16 pacjentek, G3 u 53 kobiet, u pozostałych badanych Gx (brak oznaczonej cechy G przed rozpoczęciem przedoperacyjnej chemioterapii). Stopień zaawansowania raka piersi przed zastosowaniem przedoperacyjnej chemioterapii określono jako IIA u 3 chorych, IIB u 13, IIIA u 37, IIIB u 43, IIIC u 3, IV u 2 chorych. Rozkład receptorów ER, PR oraz HER2 w badanej grupie przedstawiał się następująco: nowotwory potrójnie ujemne ER(-), PR(-), HER2(-) wystąpiły u 38 pacjentek, nowotwory ER(+), PR(+), HER2(-) u 31 chorych, nowotwory ER(+), PR(+), HER2(+) u 12 pacjentek, nowotwory ER(-), PR(-), HER2(+) u 9 kobiet, nowotwory ER(+), PR(-), HER2(+) u 4 pacjentek, nowotwory ER(+), PR(-), HER2 niejedno-

znaczny u 3 chorych oraz nowotwory ER(+), PR(+), HER2 niejednoznaczny u 4 chorych. U 10 chorych wystąpił obustronny rak piersi w wywiadzie, w tym u 1 pacjentki synchronicznie.

### Typ zabiegu operacyjnego

Dziewięćdziesiąt siedem chorych kobiet poddano amputacji piersi sposobem Maddena, u 4 pacjentek wykonano leczenie oszczędzające pierś (3,96%). Charakterystykę chorych, u których wykonano zabieg oszczędzający, przedstawiono w tabeli I. Żadna z pacjentek z całkowitą odpowiedzią histopatologiczną nie wyraziła zgody na leczenie oszczędzające.

### Charakterystyka chorych z całkowitą odpowiedzią histopatologiczną

W badaniu mikroskopowym preparatu pooperacyjnego całkowitą odpowiedź histopatologiczną

ypTON0, to jest zupełną regresję raka w piersi i węzłach chłonnych pachowych (brak żywych komórek raka), stwierdzono u 9 chorych, co stanowiło 8,91% wszystkich badanych. Pacjentki te były w wieku 44–71 lat, średni wiek to 61,33 roku. U wszystkich chorych, które osiągnęły całkowitą odpowiedź histopatologiczną, stwierdzono inwazyjnego raka przewodowego G3, potrójnie ujemnego (u 2 chorych brak danych co do statusu HER2); stopień zaawansowania choroby przed zastosowaniem chemioterapii przedstawiał się następująco: cT2N1 u jednej chorej, cT2N2 u jednej chorej, cT3N1 u dwóch, cT3N2 u jednej, cT4N0 u jednej, cT4N1 u dwóch, cT4N2 u jednej. U 8 pacjentek, które osiągnęły całkowitą odpowiedź histopatologiczną, zastosowano chemioterapię wg schematu AT, u 1 zaś schemat FEC. Pacjentki z nowotworami potrójnie ujemnymi, które osiągnęły całkowitą odpowiedź histopatologiczną, stanowiły 23,68% wszystkich chorych z nowotworami piersi potrójnie negatywnymi, zakwalifikowanych do badania (tab. II).

Tab. I. Charakterystyka chorych po chemioterapii przedoperacyjnej, u których wykonano zabieg oszczędzający

Pacjentka	Wiek	Podtyp receptorowy	Zaawansowanie przed chemioterapią cTNM	TNM w badaniu histopatologicznym po chemioterapii ypTN	Średnica guza w preparacie [cm]	Liczba węzłów chłonnych zmienionych przerzutowo	Typ raka	Lokalizacja	Schemat chemioterapii
1	39	potrójnie ujemny	cT2N1M0	ypTON1	0 (brak żywych komórek w piersi)	1 na 9 usuniętych (średn. przerzutu 3 mm)	przewodowy	KGZ	AT
2	58	potrójnie ujemny	cT3N2M0	ypT2N1	4	1 na 14	przewodowy	KGZ	AT
3	52	HER2 dodatni	cT3N0M0	ypT1bN0	0,9	0 na 13	przewodowy	KGZ	AT
4	56	ER, PR dodatni	cT4N1M0	ypT1N1	0,5	1 na 8	przewodowy	KGZ	EC

KGZ – kwadrant górny zewnętrzny; AT – doksorubicyna, docetaksel; EC – epirubicyna, cyklofosfamid

Tab. II. Charakterystyka chorych z całkowitą odpowiedzią histopatologiczną w preparacie pooperacyjnym po chemioterapii przedoperacyjnej ypTON0

Pacjentka	Wiek	Typ raka	Stopień złośliwości histopatologicznej	ER	PR	HER2	TNM przed chemioterapią	Schemat chemioterapii	ypTNM
1	44	przewodowy	G3	0	0	0	cT2N2	AT	ypTON0
2	50	przewodowy	G3	0	0	0	cT4N0	AT	ypTON0
3	58	przewodowy	G3	0	0	0	cT3N1	AT	ypTON0
4	60	przewodowy	Gx	0	0	b.d.	cT2N2	AT	ypTON0
5	64	przewodowy	G3	0	0	0	cT4N1	AT	ypTON0
6	65	przewodowy	G3	0	0	0	cT4N2	AT	ypTON0
7	69	przewodowy	G3	0	0	0	cT3N2	AT	ypTON0
8	71	przewodowy	G3	0	0	0	cT4N1	AT	ypTON0
9	71	przewodowy	Gx	0	0	b.d.	cT3N1	FEC	ypTON0

## Wnioski

Najczęściej całkowitą odpowiedź histopatologiczną w preparacie pooperacyjnym uzyskiwano w nowotworach piersi przewodowych naciekających, G3, potrójnie ujemnych ER(-), PR(-), HER2(-) leczonych przedoperacyjnym schematem chemioterapii AT.

## Dyskusja

Rak piersi jest chorobą heterogenną. Wyróżnione podtypy charakteryzują się m.in. zróżnicowanym rokowaniem oraz różnorodną odpowiedzią na leczenie systemowe. I tak na przykład Straver i wsp. podają, że całkowita odpowiedź histopatologiczna w raku przewodowym wyniosła 12% w porównaniu z 2% w raku zrazikowym u chorych poddanych przedoperacyjnej chemioterapii [6]. Podobne opinie wyrazili Colleoni, Viale i Goldhirsch z Europejskiego Instytutu Onkologii w Mediolanie [7]. W badaniu zaprojektowanym przez autorów niniejszego opracowania całkowitą odpowiedź histopatologiczną osiągnęło 9 spośród 101 kobiet (8,91%), u wszystkich rozpoznano raka przewodowego, co jest zgodne z doniesieniami cytowanych autorów. Analizując w piśmiennictwie onkologicznym trzy podtypy receptorowe raka piersi, to jest ER(+)/HER2(-); ER(-)/PR(-)/HER2(-) tzw. potrójnie ujemny oraz HER2(+), najwyższy odsetek całkowitych odpowiedzi histopatologicznych po zastosowaniu wstępnej chemioterapii stwierdzono w nowotworach potrójnie ujemnych, a następnie HER2(+). Badanie, którym objęto 254 kobiety chore na raka piersi leczone chemioterapią wstępną, a następnie poddane operacji w Instytucie Onkologii w Amsterdamie, wskazało następujące odsetki całkowitej odpowiedzi histopatologicznej: w podtypie ER(+)/HER2(-) 2%, potrójnie ujemnym ER(-)/PR(-)/HER(-) 28%, HER2(+) 18% [6]. Również badanie przeprowadzone przez autorów prezentowanej pracy wykazało odsetek całkowitej odpowiedzi histopatologicznej o wartości 23,68% w nowotworach potrójnie ujemnych (u 2 kobiet brak danych o statusie HER2). Podobne wnioski głoszą chirurdzy z Centrum Onkologii M.D. Anderson – w ich publikacji podtyp luminalny A raka piersi (charakteryzujący się lepszym rokowaniem, częstszą ekspresją receptorów hormonalnych i wyższym odsetkiem nowotworów wysokozróżnicowanych) był związany z ponad 2,5-krotnie mniejszym prawdopodobieństwem osiągnięcia całkowitej odpowiedzi histopatologicznej po przedoperacyjnej chemioterapii w porównaniu z podtypami nieluminalnymi A (charakteryzującymi się wyższym stopniem złośliwości histologicznej i większą tendencją do tworzenia przerzutów) [8]. Ponadto całkowita odpowiedź histopatologiczna w źle rokujących rakach potrójnie ujemnych czy HER2(+) jest opisywana jako jedyny parametr związany z lepszym rokowaniem [2]. Badane obecnie indeksy proliferacji i podpisy genetyczne raka powinny pomóc w selekcji chorych odnoszących korzyść z leczenia

systemowego (na przykład czy i które nowotwory ER(+)) byłyby leczone skuteczniej z wykorzystaniem chemioterapii w porównaniu z hormonoterapią] [7, 9–11]. Ekspresja HER2 stanowi cel dla terapii humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym przeciwko jego domenie zewnątrzkomórkowej, ale również czynnik predykcyjny odpowiedzi na leczenie systemowe [7].

Żadna z 9 chorych, u których w preparacie pooperacyjnym stwierdzono całkowitą odpowiedź histopatologiczną, nie wyraziła zgody na leczenie chirurgiczne oszczędzające piersi. U wszystkich tych chorych wykonano po zakończeniu chemioterapii przedoperacyjnej ponowną mammografię i USG piersi w celu kwalifikacji do zabiegu, przy czym w świetle informacji zaczerpniętych z piśmiennictwa całkowite ustąpienie nacieku w tych badaniach nie wyklucza obecności przetrwałego raka inwazyjnego. Metodą czułą odpowiedzi na wstępne leczenie systemowe oraz skuteczną w rozpoznawaniu przetrwałego nacieku nowotworowego jest badanie piersi za pomocą rezonansu magnetycznego [12, 13]. W opisywanym przez autorów pracy badaniu zabieg oszczędzający wykonano u 4 chorych, u 1 stwierdzono całkowitą odpowiedź histopatologiczną w piersi z drobnym ogniskiem przerzutowym w 1 węźle chłonny pachowym, u 2 pozostałych pojedyncze żywe komórki raka na obszarze odpowiednio 0,5 cm i 0,9 cm, u czwartej pacjentki zastosowanie technik onkoplastycznych pozwoliło na oszczędzenie piersi w guzie o średnicy 4 cm. U opisywanych powyżej 4 pacjentek stwierdzono raka przewodowego, zlokalizowanego w kwadrancie górnym zewnętrznym, co umożliwiło resekcję *en bloc* z limfadenektomią pachową. Dane z piśmiennictwa wskazują na kilkukrotny wzrost odsetka wykonywanych zabiegów oszczędzających u kobiet z przewodowym rakiem piersi w porównaniu ze zrazikowym, znaczący jest również podtyp receptorowy korelujący z odsetkiem całkowitych odpowiedzi histopatologicznych [6]. Ze względu na małą grupę badaną autorzy planują dalsze analizy z zastosowaniem zaawansowanych technologii obrazowych, które będą pomocne w bardziej precyzyjnej i bezpiecznej kwalifikacji do typu leczenia chirurgicznego.

Uzyskane przez autorów pracy wyniki, które traktują oni jako doniesienie wstępne spójne z danymi światowymi, zachęcają do dalszych badań na większej grupie chorych, również z poszerzeniem o profilowanie genowe. Ma to na celu bardziej precyzyjną identyfikację chorych, u których przedoperacyjne leczenie systemowe odnosi rzeczywistą korzyść, oraz określenie, jak agresywny zabieg chirurgiczny (mastektomia lub zabieg oszczędzający piersi) należy wykonać.

## Piśmiennictwo

1. Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ, et al. Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2010; 116: 1431-9.
2. Potemski P. Leczenie w stadium miejscowego zaawansowania. W: Jassem J, Krzakowski M (red.). *Rak piersi. Via Medica* 2009; 118-203.

3. Isakoff SJ. Triple negative breast cancer. *Cancer J* 2010; 16: 53-61.
4. Margenthaler JA. The importance of complete pathologic response after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer research and practice: reply. *World J Surg* 2010; 34: 1986.
5. Tubiana-Hulin M, Stevens D, Lasry S, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy in lobular and ductal breast carcinomas: a retrospective study on 860 patients from one institution. *Ann Onc* 2006; 17: 1228-33.
6. Straver ME, Rutgers EJTh, Rodenhuis S, et al. The relevance of breast cancer subtypes in the outcome of neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2411-8.
7. Colleoni M, Viale G, Goldhirsch A. Lessons on responsiveness to adjuvant systemic therapies learned from the neoadjuvant setting. *Breast* 2009; 18 (Suppl 3): S137-40.
8. Hall C, Krishnamurthy S, Lodhi A, et al. Disseminated tumor cells in biologic subtypes of stage I-III breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2010 Jun 18 [Epub ahead of print].
9. Straver ME, Glas AM, Hannemann J, et al. The 70-gene signature as a response predictor for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119: 551-8.
10. Van't Veer KJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415: 530-6.
11. Mook S, Schmidt MK, Viale G, et al. The 70-gene prognosis signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116: 295-302.
12. Bobek-Billewicz B, Łuczyńska E. Diagnostyka obrazowa. W: Jassem J, Krzakowski M (red.). *Rak piersi*. *Via Medica* 2009; 49-66.
13. Padhani AR, Hades C, Assersohn L, et al. Contrast-enhanced MRI to predict clinic-pathological response of breast cancer to primary chemotherapy-initial clinical results. *Radiology* 2006; 239: 361-374.