

Współzależność podtypu receptorowego raka piersi z remisją węzłową

Correlation between breast cancer receptor subtypes and nodal remission

Agnieszka Kołacińska¹, Maria Błasińska-Morawiec², Izabela Dowgier-Witczak³, Radziśław Kordek⁴, Zbigniew Morawiec¹

¹Oddział Chirurgii Onkologicznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Mikołaja Kopernika w Łodzi; ordynator Oddziału: dr hab. n. med. Zbigniew Morawiec

²Oddział Chorób Rozrostowych Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Mikołaja Kopernika w Łodzi; ordynator Oddziału: dr n. med. Maria Błasińska-Morawiec

³Oddział Chemioterapii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

⁴Zakład Patomorfologii Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi;

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

Przeгляд Menopauzalny 2012; 3: 174–177

Streszczenie

Wstęp: Całkowita histopatologiczna remisja węzłowa po przedoperacyjnym leczeniu systemowym, stosowanym w raku piersi z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych to brak żywych komórek nowotworowych w tych węzłach w badaniu histopatologicznym preparatu pooperacyjnego.

Cel pracy: Celem pracy było określenie związku pomiędzy podtypem receptorowym [receptor estrogenowy (ER), receptor progesteronowy (PR), receptor dla ludzkiego czynnika naskórkowego typu 2 (*human growth factor receptor* – HER2)] raka piersi u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych po stronie guza, poddanych systemowemu leczeniu przedoperacyjnemu, a odpowiedzią węzłową potwierdzoną w badaniu histopatologicznym usuniętych węzłów pachowych trzech pięt.

Materiał i metody: Do badania zakwalifikowano 97 chorych na raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych, które poddano przedoperacyjnemu leczeniu systemowemu, a następnie wykonano limfadenektomię pachową z jednoczesną mastektomią lub zabiegiem oszczędzającym pierś.

Wyniki: Wśród 97 chorych zakwalifikowanych do badania 25 kobiet osiągnęło całkowitą histopatologiczną remisję węzłową [25/97, frakcja (f) = 0,26] po przedoperacyjnej chemioterapii. W grupie kobiet z rakiem piersi potrójnie ujemnym frakcja kobiet z całkowitą histopatologiczną remisją węzłową wynosiła 0,48 (17/35), w grupie ER(–) PR(–) HER2(+) f = 0,21 (3/14), w grupie ER(+) PR(+) HER2(–) f = 0,13 (5/39), w grupie ER(+) PR(+) HER2(+) f = 0 (0/9).

Wnioski: Całkowite histopatologiczne remisje węzłowe po chemioterapii przedoperacyjnej występują istotnie statystycznie częściej w grupie raków piersi potrójnie ujemnych ER(–) PR(–) HER2(–) w stosunku do raków ER(+) PR(+) HER2(–) ($p < 0,002$; $\chi^2 = 9,639$). Całkowite histopatologiczne remisje węzłowe występują też istotnie statystycznie częściej w grupie raków piersi potrójnie ujemnych w stosunku do raków ER(+) PR(+) HER2(+) ($p < 0,03$; $\chi^2 = 5,222$). Identyfikacja grup chorych z całkowitą remisją węzłową może prowadzić do bardziej oszczędzających operacji węzłowych.

Słowa kluczowe: rak piersi, remisja węzłowa, leczenie systemowe przedoperacyjne.

Summary

Background: An axillary pathological complete response (pCR) after neoadjuvant systemic treatment, used in breast cancer with axillary metastases, is defined as no residual cancer in the axilla reported by the pathologist.

Aim: The aim of the study is to correlate the ER, PR, HER2 receptor subtype in breast cancer patients axillary node positive with axillary pCR after neoadjuvant systemic treatment.

Material and methods: 97 consecutive breast cancer patients with axillary metastases were enrolled in the study. Axillary lymph node dissection was performed after neoadjuvant 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

Results: Twenty five out of 97 breast cancer patients with axillary metastases achieved an axillary pCR (fraction 0.26). In triple negative ER(-) PR(-) HER2(-), ER(-) PR(-) HER2(+), ER(+) PR(+) HER2(-) and ER(+) PR(+) HER2(+) breast cancer group, these fractions were 0.48 (17/35), 0.21 (3/14), 0.13 (5/39) and 0 (0/9), respectively.

Conclusions: The rate of the axillary pCR is statistically significantly higher in triple negative breast cancer patients in comparison with ER(+) PR(+) HER2(-) tumors ($p < 0.002$; $\chi^2 = 9.639$) and ER(+)PR(+)HER2(+) cancers ($p < 0.03$; $\chi^2 = 5.222$). Identification of these patients with the axillary pCR could result in more axilla conserving therapies.

Key words: breast cancer, nodal remission, preoperative systemic treatment.

Wstęp

W świetle publikowanych metaanaliz zastosowanie przedoperacyjnej chemioterapii w raku piersi pierwotnie operacyjnym o dużej średnicy pozwala zmniejszyć zakres leczenia chirurgicznego, tj. wykonać zabieg oszczędzający pierś zamiast mastektomii u średnio 25,6% chorych [1]. Nie tylko guz w piersi może ulec regresji [2–4]. Stwierdza się również całkowite remisje węzłowe, nie tylko w badaniu klinicznym czy obrazowym, ale – co najważniejsze – histopatologiczne, czyli brak żywych komórek raka w preparacie limfadenektomii pachowej po zakończeniu przedoperacyjnego leczenia systemowego u 22–38% chorych, u których przed zastosowaniem leczenia przerzuty do tych węzłów były potwierdzone cytologicznie [5–7]. Zasadny wydaje się więc postulat o wyselekcjonowaniu grupy chorych na raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych, u których systemowe leczenie przedoperacyjne mogłoby spowodować całkowitą histopatologiczną remisję węzłową, a w konsekwencji rozległy zakres limfadenektomii pachowej mógłby nie być konieczny [7].

Cel pracy

Celem pracy było określenie związku pomiędzy podtypem receptorowym [receptor estrogenowy (ER), receptor progesteronowy (PR), receptor dla ludzkiego czynnika naskórkowego typu 2 (*human growth factor receptor* – HER2)] raka piersi u chorych pierwotnie z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych po stronie guza, poddanych systemowemu leczeniu przedoperacyjnemu, a odpowiedzią węzłową potwierdzoną w badaniu histopatologicznym usuniętych węzłów pachowych trzech piersi.

Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 97 kobiet chorych na raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych po stronie guza, potwierdzonych biopsją aspiracyjną cienkoigłową, poddanych przedoperacyjnemu leczeniu systemowemu, a następnie operowanych na Oddziale Chirurgii Onkologicznej od listopada 2007 do maja 2010 r. U wszystkich chorych wykonano lim-

fadenektomię pachową, u 94 chorych łącznie z mastektomią, u pozostałych 3 zabieg oszczędzający pierś. Przed rozpoczęciem chemioterapii wykonano biopsję gruboigłową raka piersi oraz oznaczono stężenie 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 (USG) piersi, regionalnych węzłów chłonnych (wraz z biopsją aspiracyjną cienkoigłową) i jamy brzusznej oraz badanie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej w celu określenia stopnia zaawansowania wg klasyfikacji TNM (ang. *tumor* – guz pierwotny, *nodus* – węzeł chłonny, *metastases* – przerzuty odległe). Schematy przedoperacyjnej chemioterapii (96 chorych) i hormonoterapii (anastrozol – 1 chora) były zgodne z obowiązującymi standardami. Zastosowano następujące schematy systemowego leczenia przedoperacyjnego: AT (doksorubicyna 50 mg/m² p.c., docetaksel 75 mg/m² p.c.) – u 70 pacjentek, FAC (5-fluorouracyl 500 mg/m² p.c., doksorubicyna 50 mg/m² p.c., cyklofosfamid 500 mg/m² p.c.) – u 9 chorych, FEC (5-fluorouracyl 500 mg/m² p.c., epirubicyna – 100 mg/m² p.c., cyklofosfamid 500 mg/m² p.c.) – u 7, AC (doksorubicyna 60 mg/m² p.c., cyklofosfamid 600 mg/m² p.c.) – 5, EC (epirubicyna 100 mg/m² p.c., cyklofosfamid 600 mg/m² p.c.) – u 2, TAC (docetaksel 75 mg/m² p.c., doksorubicyna 50 mg/m² p.c., cyklofosfamid 500 mg/m² p.c.) – u 1, CMF (cyklofosfamid 100 mg/m² p.c., metotreksat 40 mg/m² p.c., 5-fluorouracyl 600 mg/m² p.c.) – u 1, cysplatynę w monoterapii (75 mg/m² p.c.) – u 1 chorej oraz u 1 chorej anastrozol 1 mg dziennie. Powyższe schematy chemioterapii stosowano co 21 dni z wyjątkiem CMF stosowanego co 28 dni.

Po zakończeniu chemioterapii przedoperacyjnej (4–6 cykli) chore konsultowane były przez chirurgów onkologów i kwalifikowane do operacji (limfadenektomia pachowa z jednoczasową mastektomią lub zabiegiem oszczędzającym pierś). Preparat pooperacyjny przesyłano do Zakładu Patomorfologii Katedry Onkologii w celu wykonania badania histopatologicznego. Ponieważ powyższe procedury nie odbiegały od obowiązujących standardów leczenia, dodatkowa zgoda komisji bioetycznej nie była potrzebna.

Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono przy użyciu programu Microsoft Office Excel 2007 i Statistica v. 8.0 (StatSoft). W opracowaniu zastosowano następujące metody statystyczne: test niezależności χ^2 , test niezależności χ^2 z poprawką Yatesa, test dokładny Fishera. Wynik uznawano za istotny statystycznie przy poziomie istotności $p < 0,05$.

Wyniki

Wśród 97 chorych w wieku 33–77 lat (śr. 56,66 roku) zakwalifikowanych do badania u 25 kobiet (w wieku 33–71 lat, śr. 55,84 roku) doszło do całkowitej histopatologicznej remisji węzłowej, tj. braku żywych komórek raka w usuniętych węzłach chłonnych pachowych trzech pięter potwierdzonych przez histopatologa. U tych 25 kobiet zastosowane schematy przedoperacyjnej chemioterapii to: AT – u 19 pacjentek, FAC – u 3, FEC – u 1, EC – u 1, cysplatyna – u 1. Wśród tych 25 chorych z całkowitą histopatologiczną remisją węzłową 17 kobiet to chore na raka piersi potrójnie ujemnego: ER(-) PR(-) HER2(-), 3 kobiety to chore na raka piersi ER(-) PR(-) HER2(+), 5 kobiet to chore na raka piersi ER(+) PR(+) HER2(-). W całej 97-osobowej grupie chorych zakwalifikowanych do badania rozkład receptorów przedstawiał się następująco: raki potrójnie ujemne ER(-) PR(-) HER2(-) – 35 kobiet, raki ER(-) PR(-) HER2(+) – 14 kobiet, raki ER(+) PR(+) HER2(-) – 39 chorych, raki ER(+) PR(+) HER2(+) – 9 chorych (tab. I).

W grupie kobiet z rakami piersi potrójnie ujemnymi frakcja (f) kobiet z całkowitą histopatologiczną remisją węzłową wynosiła 0,48 (17/35), w grupie ER(-) PR(-)

HER2(+) f = 0,21 (3/14), w grupie ER(+) PR(+) HER2(-) f = 0,13 (5/39), w grupie ER(+) PR(+) HER2(+) f = 0 (0/9).

Wnioski

Całkowite histopatologiczne remisje węzłowe po chemioterapii przedoperacyjnej występują istotnie statystycznie częściej w grupie raków potrójnie ujemnych ER(-) PR(-) HER2(-) w stosunku do raków ER(+) PR(+) HER2(-) ($p < 0,002$; $\chi^2 = 9,639$). Całkowite histopatologiczne remisje węzłowe występują też istotnie statystycznie częściej w grupie raków piersi potrójnie ujemnych w stosunku do raków ER(+) PR(+) HER2(+) ($p < 0,03$; $\chi^2 = 5,222$; tab. II). Pozostałe różnice w częstości występowania remisji węzłowych w badanych grupach były nieistotne statystycznie ($p > 0,05$).

Dyskusja

Stwierdzenie przerzutów raka piersi w węzłach chłonnych pachowych jest wskazaniem do wykonania limfadenektomii pachowej [8]. Jednakże opisywane we współczesnej onkologii zjawisko całkowitej histopatologicznej remisji węzłowej po zastosowaniu nowoczesnych schematów przedoperacyjnego leczenia systemowego może stać się przesłanką do weryfikacji tego wskazania w ściśle wyselekcjonowanych grupach pacjentów [7, 9]. Kluczowe jest pytanie, jak precyzyjnie określić taką grupę chorych. Analiza piśmiennictwa wskazuje m.in. na znaczenie podtypu receptorowego [3, 4, 9, 10]. I tak na przykład artykuł redakcyjny wydawnictwa Europejskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicz-

Tab. I. Rozkład podtypów receptorowych u chorych na raka piersi pierwotnie z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych, które osiągnęły całkowitą histopatologiczną remisję węzłową po chemioterapii przedoperacyjnej

Podtyp receptorowy raka piersi	Liczba chorych na raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych zakwalifikowanych do badania (n = 97)	Liczba chorych na raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych zakwalifikowanych do badania, które osiągnęły całkowitą histopatologiczną remisję węzłową typ NO (n = 25)	Frakcja chorych (25/97; f = 0,26)
ER(-) PR(-) HER2(-)	n = 35	n = 17	17/35; f = 0,48
ER(-) PR(-) HER2(+)	n = 14	n = 3	3/14; f = 0,21
ER(+) PR(+) HER2(-)	n = 39	n = 5	5/39; f = 0,13
ER(+) PR(+) HER2(+)	n = 9	n = 0	0/9; f = 0

Tab. II. Porównanie podtypów receptorowych raka piersi w zakresie całkowitej histopatologicznej remisji węzłowej

Podtyp receptorowy raka piersi (frakcja pacjentek z całkowitą histopatologiczną remisją węzłową)	Podtyp receptorowy raka piersi (frakcja pacjentek z całkowitą histopatologiczną remisją węzłową)	Poziom istotności
ER(-) PR(-) HER2(-) (f = 0,48)	ER(+) PR(+) HER2(-) (f = 0,13)	$p < 0,002$ ($\chi^2 = 9,639$)
ER(-) PR(-) HER2(-) (f = 0,48)	ER(+) PR(+) HER2(+) (f = 0)	$p < 0,03$ ($\chi^2 = 5,222$)

nej z roku 2010 prezentuje na podstawie danych literaturowych, że u pacjentek z chorobą potrójnie ujemną lub HER2(+) istnieje ponad 50% szansy całkowitej remisji węzłowej po chemioterapii przedoperacyjnej \pm trastuzumab, przeciwnie u chorych z dużą ekspresją ER – częstość tych remisji wynosiła jedynie 4% [6, 7, 11]. Podobnie w przedstawionym w niniejszej pracy badaniu całkowite histopatologiczne remisje węzłowe, czyli brak żywych komórek raka w preparacie limfadenektomii pachowej u chorych poddanych przedoperacyjnej chemioterapii, stwierdzono u prawie połowy chorych na raka piersi potrójnie ujemnego, czyli istotnie statystycznie częściej w porównaniu z grupą ER(+), w której całkowitą remisję węzłową osiągała mniej niż co siódma chora. Drugą co do częstości w zakresie całkowitej histopatologicznej remisji węzłowej w omawianym badaniu była grupa chorych ER(-) PR(-) HER2(+). W aspekcie powyższych wyników chirurdzy piersi z Memorial Sloan-Kettering w Nowym Jorku i Centrum Raka Piersi z Edynburga rekomendują u chorych pierwotnie z cechą N+, u których stwierdza się całkowitą remisję węzłową w badaniu klinicznym i obrazowym po przedoperacyjnym leczeniu systemowym, biopsję węzła wartowniczego ze wskazaniem do limfadenektomii pachowej podjętym w zależności od jego oceny histopatologicznej [7, 12, 13]. Są również przeciwnicy takiego postępowania, którzy argumentują swoje stanowisko zmniejszoną częstością identyfikacji węzła wartowniczego po zastosowaniu przedoperacyjnego leczenia systemowego [14]. Dlatego też interesującym badaniem naukowym w zakresie identyfikacji chorych z całkowitą histopatologiczną remisją węzłową jest mapowanie pachy ziarnami radioaktywnego jodu 125 (*Marking of the Axilla with Radioactive Iodine-125 seeds – MARI*) zaproponowane przez chirurgów z Instytutu Onkologii w Amsterdamie. Do potwierdzonych cytologicznie, przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych pachowych są wprowadzane pod kontrolą USG ziarna radioaktywnego jodu 125 (T1/2 ok. 59 dni). Następnie chora jest poddawana przedoperacyjnej chemioterapii. Po jej zakończeniu przeprowadzany jest zabieg oszczędzający pierś lub mastektomia, z detekcją mapowanego jodem, pierwotnie zmienionego przerzutowo węzła przy użyciu ręcznego detektora promieniowania z opcją I¹²⁵. Histopatologiczne badanie powyższego węzła wykazuje precyzyjnie, czy przerzuty istnieją, czy też doszło do ich całkowitej remisji [2]. Ponadto, na obecnym etapie wiedzy, pełna limfadenektomia pachowa jest wykonywana w celu odpowiedzi na pytanie, czy w przypadku stwierdzenia całkowitej remisji histopatologicznej w mapowanym pierwotnie zmienionym przerzutowo węzle pozostałe węzły chłonne są również bez przerzutów.

Podsumowanie

Stwierdzenie całkowitej histopatologicznej remisji węzłowej po chemioterapii przedoperacyjnej w preparatach wykonanych przez nas limfadenektomii pachowych u ponad 1/4 chorych skłania autorów do zaprojektowania kolejnych poszerzonych badań analizujących obok podtypów receptorowych inne czynniki, jak choćby wielogenowe podpisy molekularne raka piersi, oraz do zastosowania dodatkowych metod detekcji chirurgicznej układu chłonnego w celu precyzyjnej selekcji chorych, u których oszczędzające operacje węzłowe mogłyby być bezpiecznie stosowane.

Piśmiennictwo

1. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 1189-200.
2. Straver ME, Loo CE, Alderliesten T, et al. Marking the axilla with radioactive iodine seeds (MARI procedure) may reduce the need for axillary dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Br J Surg* 2010; 97: 1226-31.
3. Kotacińska A, Błasińska-Morawiec M, Dowgier-Witczak I i wsp. Charakterystyka chorych na raka piersi z całkowitą odpowiedzią histopatologiczną po chemioterapii przedoperacyjnej. *Przegl Menopauz* 2010; 5: 300-4.
4. Straver ME, Rutgers EJ, Rodenhuis S, et al. The relevance of breast cancer subtypes in the outcome of neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2411-8.
5. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9304-11.
6. Beatty JD, Precht LM, Lowe K, et al. Axillary-conserving surgery is facilitated by neoadjuvant chemotherapy of breast cancer. *Am J Surg* 2009; 197: 637-41.
7. Dixon JM, Cody HS 3rd. Role of sentinel node biopsy in patients having neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 511-3.
8. Intra M, Rotmensch N, Mattar D, et al. Unnecessary axillary node dissections in the sentinel lymph node era. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2664-8.
9. Straver ME, Rutgers EJ, Russell NS, et al. Towards rational axillary treatment in relation to neoadjuvant therapy in breast cancer. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2284-92.
10. Huober J, von Minckwitz G, Denkert C, et al. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124: 133-40.
11. Dominici LS, Negron Gonzalez VM, Buzdar AU, et al. Eradication of axillary lymph node metastases occurs in 74% of patients receiving neoadjuvant chemotherapy with concurrent trastuzumab for HER2 positive breast cancer. *Cancer Research* 2009; 69 (Suppl. 2).
12. Kinoshita T. Sentinel lymph node biopsy is feasible for breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer* 2007; 14: 10-5.
13. Reitsamer R, Menzel C, Glueck S, et al. Sentinel lymph node biopsy is precise after primary systemic therapy in stage II-III breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 (Suppl. 3): 289-90.
14. Lee S, Kim EY, Kang SH, et al. Sentinel node identification rate, but not accuracy, is significantly decreased after pre-operative chemotherapy in axillary node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 102: 283-8.