

## STRESZCZENIE

Rak piersi (RP) najczęściej diagnozowany jest u kobiet w grupie wiekowej 50-69 lat, co wynika z naturalnego przebiegu tego schorzenia (większość zachorowań w okresie pomenopauzalnym) oraz aktywnego skriningu skierowanego do tej grupy, jednak coraz częściej rozpoznawany jest u młodszych pacjentek. W Polsce stanowi on blisko 1/3 zachorowań u kobiet w wieku 30-49 lat, a w ciągu ostatnich 3 dekad prawie dwukrotnie zwiększyła się zachorowalność na raka piersi wśród kobiet, w wieku 20-49 lat [2].

Rak piersi (RP) stanowił pierwszą przyczynę zachorowań na nowotwory złośliwe wśród kobiet <45 r.ż. na świecie ( $13,4/10^5$ ), podobnie wśród młodych Europejki był przyczyną 28,8% zachorowań na nowotwory złośliwe, przy stale rosnącej zachorowalności [7].

Nowotwory złośliwe piersi u młodych kobiet roją gorzej z powodu większej agresywności i wyższego wskaźnika nawrotów miejscowych w tej grupie wiekowej. Znamienne częściej występują wyższe stopnie złośliwości, wyższy wskaźnik proliferacji komórkowej oraz inwazja naczyń krwionośnych i chłonnych. Na złe rokowanie ma wpływ wyższy odsetek dodatniej ekspresji receptora HER2 i częstsze występowanie raków potrójnie ujemnych, w porównaniu do kobiet po menopauzie. Powyższe czynniki przekładają się także na wyższe wskaźniki umieralności w grupie młodych chorych na RP [10,11].

Wśród czynników mogących wpływać na ryzyko zachorowania na raka piersi u młodych kobiet możemy wyróżnić: czynniki osobnicze, genetyczne oraz związane z preferencjami żywieniowymi i stylem życia.

Najważniejszym czynnikiem odpowiedzi na systemowe leczenie (predykcynym) u chorych na raka piersi jest stan receptorów steroidowych (ER i PR). Chore bez ekspresji receptorów steroidowych są niepodatne na leczenie hormonalne. Ekspresja receptorów steroidowych wiąże się również z lepszą odpowiedzią na leczenie i korzystniejszym rokowaniem. Nadekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu *HER2* stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy oraz wiąże się ze wskazaniem do zastosowania leczenia anty-HER2 (trastuzumab, lapatynib) [10].

W celu wyboru metody leczenia, która będzie indywidualnie dopasowana do każdej pacjentki i tym samym przyniesie najlepsze efekty terapii, wyodrębniono szereg czynników prognostycznych, które określają przebieg choroby nowotworowej: wiek w momencie rozpoznania, wielkość guza pierwotnego (cecha T), obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachy oraz liczba zajętych węzłów (cecha N), stopień złośliwości histologicznej G, obecność receptora estrogenowego ER, progesteronowego PR oraz HER2, wartość wskaźnika proliferacji Ki67 oraz podtyp biologiczny raka.

**Celem pracy:** była retrospektywna analiza wpływu wybranych czynników prognostycznych i predykcynych u młodych kobiet w województwie podkarpackim, leczonych z powodu raka piersi w latach 2004-2014, z oceną czasu do progresji oraz czasu przeżycia.

**Material i metodyka badań:** Dane pochodzą z zasobów Zakładu Epidemiologii i Podkarpackiego Rejestru Nowotworów oraz z historii choroby pacjentek poniżej 45 roku życia, leczonych z powodu nowotworu piersi w Podkarpackim Centrum Onkologii w Rzeszowie (PCO), w latach 2004-2014.

W przeprowadzonym badaniu retrospektywnym populacja młodych chorych obejmowała 345 kobiet, które w momencie rozpoznania raka piersi nie przekraczały 44 roku życia.

**Wyniki:** Odnotowano wzrost zachorowań na raka piersi o 59,6%, u młodych chorych leczonych w PCO w latach 2004 – 2014. Najmłodsza badana miała 24, najstarsza 44 lata - mediana 39 lat.

Wszystkie kobiety miesiączkowały, a u 82,3% pierwszą menarche odnotowano w wieku 13-15 lat. Wśród badanych 76,2% kobiet rodziło od 1 do 3 razy, a 15,9% nigdy nie było w ciąży. U 10,1% kobiet wystąpiło od 1-3 poronień. Karmienie piersią odnotowano u 75,9% badanych, używanie wyrobów tytoniowych potwierdziło 10,7% chorych, natomiast doustną antykoncepcję hormonalną przyjmowało 6,1%. Prawidłową masę ciała w chwili rozpoznania miało 37,4% kobiet, natomiast 12,2% było otyłych. Mieszkanki obszarów wiejskich stanowiły 54,2%.

Zbadano także rodzinne uwarunkowania predysponujące do rozwoju raka piersi. U 14,2 % chorych występowały zachorowania na raka piersi u krewnych płci żeńskiej w I, II III i IV stopniu pokrewieństwa. U 2,6 % występowały w rodzinie zachorowania na raka jajnika, natomiast 63,8% badanych nie posiadało obciążonego wywiadu rodzinnego.

Raki T1 zdiagnozowano u 31,6% chorych, a T2 u 31,3% pacjentek. U 61,2 % badanych stwierdzono przerzuty w węzłach chłonnych, a u 5,2% uwidoczniło przerzuty odległe (M). Najczęściej choroba rozpoznawana była w II i III stopniu zaawansowania, odpowiednio 37,1% i 38,0% przypadków. Najliczniejszą grupę stanowiły raki średniozróżnicowane (G2 - 38,8%) oraz niskozróżnicowane (G3 – 40,9%).

Ponad 79% zmian nowotworowych stanowiły raki przewodowe. Wśród raków przewodowych bliżej nie określonych (NOS), ponad połowę przypadków 52,5% stanowił podtyp luminalny A HER(-), typ bazalny trójujemny 11,9%, natomiast z nadekspresją HER2 10,4%. U 70,4% chorych stwierdzono dodatnie receptory estrogenowe (ER) w komórkach raka, a w 50,4% przypadków występowała również ekspresja receptora progesteronowego (PR). Obecność receptora HER2 stwierdzono u 25,5% badanych. Wartość markera Ki67 < 20% odnotowano u 30,1% chorych. Mutację genu *BRCA1* potwierdzono u 17,4 % pacjentek.

Mediana obserwacji wynosiła 132 miesiące (11 lat od 2004-2014) — minimum 0,5 miesiąca, maximum 180 miesięcy.

Dokonując analizy zebranego materiału nie wykazano wpływu wieku badanych chorych na czas do rozpoznania oraz na czas PFS i OS.

Czas rozpoznania nowotworu różnicowało jedynie występowanie mutacji *BRCA1* ( $p = 0,0011$ ). Stwierdzono, że kobiety obciążone genetycznie (17,4%), zachorowały na RP w młodszym wieku, niż pacjentki bez mutacji.

Zachorowania na raka piersi odnotowano w młodszym wieku u kobiet, które zaczęły miesiączkować między 13-15 r.ż., paliły i zamieszkiwały obszary wiejskie. Większe ryzyko zachorowania na RP miały także pacjentki, które nie rodziły, roniły 2 lub 3 - krotnie, nie karmiły piersią, stosowały antykoncepcję hormonalną, paliły, miały niedowagę lub były otyłe. Udowodniono również że u chorych, u których w rodzinie występowały zachorowania na nowotwory złośliwe piersi (C50), jajnika (C56) oraz trzonu macicy (C54), a także w drugiej grupie gdzie występował rak płuca (C34), żołądka (C16) i jelita grubego (C18), zachorowania na raka piersi wystąpiły wcześniej. Dla powyższych czynników nie uzyskano jednak pożądanego istotności statystycznej.

Czas wolny od progresji (PFS) u badanych chorych różnicowały następujące zmienne: cecha M, stopień klinicznego zaawansowania, obecność receptorów progesteronowych oraz stosowanie terapii neoadjuwantowej, w zależności od stopnia zaawansowania. Natomiast na czas przeżycia (OS) miały istotny wpływ: BMI, cecha T, N ,M, ilość usuniętych węzłów chłonnych, stopień klinicznego zaawansowania, stopień histologicznej złośliwości (G), podtyp biologiczny nowotworu, receptory ER i PR, Ki67, lokalizacja guza w piersi, rodzaj zabiegu chirurgicznego, chemioterapia oraz hormonoterapia oraz wystąpienie wznowy ( $p < 0,005$ ).

W zależności od czynników prognostycznych zauważono, że przeżycia 5-letnie PFS i OS malały wraz ze wzrostem ze cechy T, N, M, stopnia zaawansowania oraz stopnia

histologicznej złośliwości, a najkrótszy 5-letni PFS oraz OS miały pacjentki z rakiem trój ujemnym.

W zależności od czynników predykcyjnych, oceniono, że wyższe odsetki przeżyć 5-letnich osiągały pacjentki ER(+) i PR(+) > 20%. W przypadku HER2 nie uzyskano znamienności statystycznej, jednak dłuższy OS miały chore HER(-).

Znacznie dłuższe PFS i OS odnotowano w przypadku leczenia neoadjuwantowego oraz hormonoterapii.

Przeprowadzona analiza wieloczynnikowa wykazała, że dla oceny przeżycia istotne znaczenie miały: stopień histologicznej złośliwości, dodatni status receptorów estrogenowych, ekspresja receptora HER2 oraz cechy T, N i M.

#### **Wnioski:**

1. Występowanie mutacji *BRCA1* różnicowało czas rozpoznania nowotworu ( $p = 0,0011$ ). Stwierdzono, że kobiety obciążone genetycznie (17,4%), zachorowały na RP w młodszym wieku, niż pacjentki bez mutacji.
2. Obecności takich czynników ryzyka jak: data pierwszej miesiączki, ilość ciąż, ilość poronień, karmienie piersią, stosowanie antykoncepcji hormonalnej, palenie papierosów, miejsce zamieszkania oraz obciążenia rodzinne, warunkowały wcześniejsze wystąpienie choroby nowotworowej, jednak dane nie były istotne statystycznie.
3. W badanej grupie wiek chorych w momencie rozpoznania nie różnicował, w istotny sposób żadnego z badanych czynników. Odstąpiono zatem od przeprowadzenia analizy w podziale na pacjentki <36r.ż >.
4. Czas wolny od progresji (PFS) u badanych chorych różnicowały następujące zmienne: cecha M, stopień klinicznego zaawansowania, obecność receptorów progesteronowych oraz stosowanie terapii neoadjuwantowej w zależności od stopnia zaawansowania ( $p < 0,005$ ).
5. Na całkowity czas przeżycia (OS) miały istotny wpływ: BMI, cecha T, N, M, ilość usuniętych węzłów chłonnych, stopień klinicznego zaawansowania, stopień histologicznej złośliwości (G), podtyp biologiczny nowotworu, receptory ER i PR, Ki67, lokalizacja guza w piersi, rodzaj zabiegu chirurgicznego, chemioterapia oraz hormonoterapia oraz wystąpienie wznowy ( $p < 0,005$ ).
6. Dokonując oceny przeżyć 5-letnich PFS i OS, w zależności od czynników prognostycznych zauważono, że wraz ze wzrostem ze cechy T, N, M, stopnia zaawansowania oraz stopnia histologicznej złośliwości, malał odsetek PFS i OS, a najkrótszy 5-letni PFS oraz OS miały pacjentki z rakiem trój ujemnym.
7. Dokonując analizy przeżyć 5-letnich, w zależności od czynników predykcyjnych, oceniono, że wyższe odsetki przeżyć osiągały pacjentki ER(+) i PR(+) > 20%. W przypadku HER2 nie uzyskano znamienności statystycznej, jednak dłuższy OS miały chore HER(-).
8. Poddając ocenie czas do progresji, w zależności od zastosowanego leczenia, osiągnięto znacznie dłuższe PFS i OS, w przypadku leczenia neoadjuwantowego oraz hormonoterapii.
9. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że dla oceny przeżycia istotne znaczenie miały: stopień histologicznej złośliwości, dodatni status receptorów estrogenowych, ekspresja receptora HER2 oraz cechy T, N i M.