

Słowa kluczowe : rak przewodowy przedinwazyjny piersi , rak piersi , leczenie oszczędzające , radioterapia , mastektomia

Wprowadzenie

Rak przewodowy przedinwazyjny piersi (ductal carcinoma in situ, DCIS) nie stanowi jednego typu biologicznego, ma różny przebieg naturalny, dlatego dobór odpowiedniego leczenia w indywidualnych przypadkach może stanowić przedmiot kontrowersji. Wśród metod leczenia wymienia się leczenie oszczędzające (wycięcie DCIS i napromienianie pozostawionej części piersi, obecnie leczenie z wyboru), samo wycięcie zmiany, mastektomię, hormonoterapię jako uzupełnienie leczenia miejscowego a w trakcie badań klinicznych znalazła się wyłącznie obserwacja chorych. W Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej wprowadzono przed laty do praktyki klinicznej indeks prognostyczny VNPI celem doboru optymalnej metody leczenia chorych na DCIS poddanych operacji oszczędzającej pierś. Indeks VNPI powstał w oparciu o retrospektywną analizę wielowariantową grupy chorych na DCIS po pierwotnej operacji oszczędzającej. U takich chorych analizuje się 4 czynniki histokliniczne i nadaje im liczbę punktów. U chorych z liczbą punktów 4, 5 lub 6 chora pozostawia się w obserwacji (wycięcie miejscowe). U chorych z liczbą punktów 7, 8 lub 9 chorą kieruje się do radioterapii pozostawionej części piersi (leczenie oszczędzające). U chorych z liczbą punktów 10, 11 lub 12 chora wymaga bezwzględnie wykonania mastektomii. Z uwagi na obserwowaną w Klinice wysoką częstość nawrotów DCIS po wielu latach obserwacji, zdecydowano się przeanalizować wyniki leczenia wszystkich kolejnych chorych na DCIS w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej w latach 1996-2011 celem oceny użyteczności indeksu VNPI i decyzji o dalszym jego stosowaniu lub zarzuceniu go.

Cel

Celem pracy była ocena wartości indeksu prognostycznego Van Nuys Prognostic Index (VNPI), opublikowanego 2003 roku, wykorzystywanego w Centrum Onkologii w Warszawie w codziennej praktyce klinicznej do oszacowania ryzyka nawrotu i doboru właściwej metody leczenia chorych na DCIS.

Materiał, metoda

Praca miała charakter retrospektywny. Baza danych obejmowała grupę 737 kolejnych pacjentek chorych na DCIS, leczonych w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii w Warszawie w latach 1996-2011. Cel pracy zrealizowano w 4 etapach. W pierwszym etapie dokonano oceny wyjściowej wyników leczenia wszystkich, kolejnych 737 chorych na DCIS, które zgłosiły się do Kliniki Nowotworów Piersi Centrum Onkologii w Warszawie w latach 1996-2011, niezależnie od tego, czy były leczone zgodnie z indeksem VNPI, czy nie. Obliczono przeżycie bezobjawowe (Disease Free Survival, DFS), przeżycie całkowite (Overall Survival, OS), odsetki niepowodzeń oraz przyczyny zgonu. W drugim etapie przeanalizowano wyniki leczenia 525 chorych, które rozpoczynały leczenie od wycięcia zmiany, a następnie były kierowane do obserwacji, radioterapii pozostawionej części piersi lub mastektomii. Po powtórным obliczeniu liczby punktów VNPI, wyselekcjonowano chore leczone zgodnie z indeksem VNPI: z liczbą punktów 4, 5 lub 6, u których wykonano wycięcie zmiany (grupa niskiego ryzyka wznowy), chore z liczbą punktów 7, 8 lub 9, u których zastosowano leczenie oszczędzające (grupa średniego ryzyka wznowy) oraz chore z liczbą punktów 10, 11 lub 12 po mastektomii (grupa wysokiego ryzyka wznowy). Pozostałe chore, leczone innymi, niż zalecone w indeksie VNPI metodami, także podzielono na grupy ryzyka z liczbą punktów 4-6, 7-9 i 10-12. Porównano DFS, odsetek wznów i całkowite przeżycie w poszczególnych grupach

ryzyka leczonych zgodnie i niezgodnie z zaleceniami indeksu. Sprawdzono, który sposób leczenia w poszczególnych grupach ryzyka był bardziej korzystny dla chorych: czy ten zgodny z zaleceniami indeksu VNPI czy wybrany przez lekarza na podstawie indywidualnej oceny ryzyka wznowy. W trzecim etapie przeanalizowano rolę radioterapii u chorych leczonych z oszczędzeniem piersi. Porównano odsetki wznów w grupie chorych z liczbą punktów 4, 5 i 6 po samym wycięciu (leczenie zgodne z indeksem VNPI) i po wycięciu i napromienianiu (grupa kontrolna, leczona poza protokołem VNPI z 2003 roku). W ostatnim etapie przeprowadzono analizę na podstawie modelu proporcjonalnego ryzyka Cox' a celem oceny wartości prognostycznej poszczególnych czynników ryzyka wznowy włączonych do indeksu VNPI.

Wyniki

I etap. W grupie kolejnych 737 chorych na DCIS stwierdzono 66 (9%) nawrotów. U 61 chorych stwierdzono wznowę miejscową, u 4 wznowę w regionalnych węzłach chłonnych a u 1 przerzuty do wątroby i kości. W 42% przypadków nawrót choroby wystąpił w postaci raka przedinwazyjnego a w 58% w postaci raka inwazyjnego lub w postaci mieszanej z komponentą raka inwazyjnego. Przeżycie wolne od nawrotu DCIS po 15 latach obserwacji, po mastektomii, leczeniu oszczędzającym i wycięciu miejscowym wynosiło odpowiednio 72%, 65% i 48% ($p < 0.001$). Skumulowane ryzyko nawrotów po 15 latach obserwacji, po mastektomii, leczeniu oszczędzającym i wycięciu miejscowym wynosiło odpowiednio 3.2%, 19.5% i 31.2% ($p < 0.001$). Przeżycie całkowite OS po 15 latach obserwacji, po mastektomii, leczeniu oszczędzającym i wycięciu miejscowym wynosiło odpowiednio 75%, 83% i 70% i nie różniło się statystycznie istotnie w zależności od sposobu leczenia, $p = 0.329$. Zgony z powodu progresji DCIS stwierdzono u 4 (0.5%) chorych. Zdecydowana większość zgonów miała związek z wiekiem chorych i innymi chorobami, tym innymi nowotworami.

II etap. Porównano odsetki niepowodzeń poleceniu zgodnym i niezgodnym z indeksem VNPI. W grupie niskiego ryzyka według VNPI, z liczbą punktów 4, 5 lub 6, odsetek nawrotów po wycięciu miejscowym (leczenie zgodne z założeniami indeksu VNPI) wynosił 28.8% w 15-letniej obserwacji. U chorych z tej grupy, ryzyko nawrotu po leczeniu oszczędzającym i mastektomii (leczenie niezgodne z zaleceniami indeksu VNPI) wynosiło odpowiednio 2% i 0%, $p = 0.012$. W grupie średniego ryzyka według VNPI, z liczbą punktów 7, 8 lub 9, odsetek nawrotów po leczeniu oszczędzającym (leczenie zgodne z indeksem VNPI) w 15-letniej obserwacji wynosił 23.8%. U chorych z tej grupy, ryzyko nawrotu po wycięciu miejscowym i po mastektomii (leczenie niezgodne z zaleceniami indeksu VNPI) wynosiło odpowiednio 53% i 2.5%, $p < 0.001$. W grupie wysokiego ryzyka według VNPI, z liczbą punktów 10, 11 lub 12, odsetek nawrotów po mastektomii (leczenie zgodne z indeksem VNPI) w 15-letniej obserwacji wynosił 8.7%. U chorych z tej grupy, ryzyko nawrotu po leczeniu oszczędzającym (leczenie niezgodne z zaleceniami indeksu VNPI) wynosiło 66%, $p = 0.014$. Przeżycie całkowite 15-letnie chorych leczonych zgodnie z zaleceniami indeksu VNPI, w trzech grupach ryzyka, to jest po mastektomii, leczeniu oszczędzającym i wycięciu miejscowym wynosiło odpowiednio 78%, 82% i 72% i nie różniło się statystycznie istotnie, $p = 0.872$.

III etap. Radioterapia w statystycznie istotny sposób zmniejszała ryzyko wznowy u chorych na DCIS po wycięciu miejscowym. Napromienianie grupy niskiego ryzyka (4, 5 lub 6 punktów), która według zaleceń indeksu VNPI nie wymaga takiego leczenia, powodowało zmniejszenie ryzyka nawrotu o 26.8% w 15-letniej obserwacji (28.8% nawrotów bez radioterapii i 2% po radioterapii), jednak bez wpływu na całkowite przeżycie.

IV etap. Analiza wielowariantowa Cox'a wykazała wpływ martwicy typu comedo na ryzyko nawrotu, przy czym, paradoksalnie, obecność martwicy wiązała się z lepszym rokowaniem. Nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu pozostałych 5 czynników (wieku chorej, sposobu rozpoznania DCIS, wielkości DCIS, marginesu tkanek zdrowych wokół wyciętej zmiany, stopnia złośliwości jądrowej NG) na ryzyko niepowodzenia.

Wnioski

1. Indeks prognostyczny VNPI dzieli chore na grupy ryzyka różniące się pod względem prognozy, ale nie jest optymalnym narzędziem do wyboru sposobu leczenia chorych na DCIS. Może być pomocny tylko w niektórych, trudnych klinicznie przypadkach jako jedna z wielu metod oceny ryzyka nawrotu DCIS.
2. Przedziały dotyczące wieku, wielkości DCIS i wielkości marginesu, którym w indeksie VNPI nadano odpowiednią wartość liczbową nie są zgodne z aktualnymi wynikami badań i zaleceniami towarzystw onkologicznych.
3. Poszukiwanie grupy niskiego ryzyka nawrotu za pomocą indeksu VNPI, w której można byłoby bezpiecznie zrezygnować z radioterapii po operacji oszczędzającej zakończyło się niepowodzeniem. Wyniki wskazują na zbyt wysoki odsetek wznów w grupie niskiego ryzyka leczonych wyłącznie chirurgicznie oszczędzająco, chociaż obserwowane w badanym materiale wznowy nie miały wpływu na całkowite przeżycie. Większość chorych na DCIS po wycięciu DCIS powinna być napromieniana, a decyzja o nie napromienianiu powinna być podejmowana w zespole interdyscyplinarnym, wspólnie z chorą.
4. Należy kontynuować badania nad identyfikacją grupy chorych z niskim ryzykiem nawrotu, które mogłyby bezpiecznie uniknąć radioterapii.