

Streszczenie

Wstęp: Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet na świecie. Potrójnie ujemny rak piersi i rak piersi z nadekspresją lub amplifikacją HER2 stanowią odpowiednio 10-15% i 20% wszystkich zachorowań na ten nowotwór u kobiet. Oba wyżej wymienione podtypy biologiczne raka piersi wiążą się z bardziej agresywnym przebiegiem i gorszym rokowaniem. Od kilku lat w piśmiennictwie pojawiają się doniesienia na temat wartości prognostycznej i predykcyjnej nowych markerów biologicznych związanych ze stanem zapalnym u pacjentek leczonych z powodu raka piersi. Ich znaczenie nie zostało jednak jednoznacznie wyjaśnione w grupie pacjentek, u których zastosowano chemioterapię neoadjuwantową.

Cel pracy: Celem pracy była ocena wartości predykcyjnej i prognostycznej większości opisywanych wcześniej w piśmiennictwie hematologicznych markerów odpowiedzi zapalnej u pacjentek, u których zastosowano chemioterapię neoadjuwantową z powodu najbardziej agresywnych podtypów biologicznych raka piersi.

Materiał i metody: Spośród 5729 pacjentek leczonych z powodu raka piersi w Zachodniopomorskim Centrum Onkologii w Szczecinie w latach 2005-2017 do analizy wybrano 203 pacjentki z TNBC, 153 pacjentki z luminalnym B HER2-dodatnim i 142 z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi otrzymujące chemioterapię neoadjuwantową przed leczeniem operacyjnym. Wartości analizowanych markerów odpowiedzi zapalnej wyliczono na podstawie bezwzględnej liczby leukocytów, neutrofilii, limfocytów, monocytów i płytek krwi z morfologii krwi obwodowej wykonywanej bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia neoadjuwantowego. Wartości punktów odcięcia dla poszczególnych markerów wyznaczono za pomocą mediany. Całkowitą remisję patologiczną zdefiniowano jako brak komórek raka inwazyjnego w piersi oraz pachowych węzłach chłonnych w materiale pooperacyjnym. Wartość prognostyczną analizowanych markerów hematologicznych stanu zapalnego oceniano w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego (OS), czasu przeżycia swoistego dla raka piersi (BCSS), czasu przeżycia wolnego od objawów choroby (DFS) oraz czasu przeżycia po wznowie miejscowej i rozpoznaniu przerzutów odległych. W analizie statystycznej wykorzystano test chi-kwadrat, test Fishera, log-rank Mantela-Coxa, *U* Manna-Whitney'a, Kruskala-Wallisa. Wyniki przedstawiono graficznie za pomocą krzywych Kaplana-Meiera. Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p=0,05$.

Wyniki: W całej grupie badanej pCR odnotowano u 108 pacjentek (21,7%). Najczęściej pCR występowała u pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi (28,9%).

Mediana OS wyniosła 62 miesiące, BCSS – 28,5 miesiąca, a DFS – 17,5 miesiąca. Najdłuższy czas przeżycia całkowitego odnotowano w grupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Spośród analizowanych markerów odpowiedzi zapalnej istotnym predyktorem wystąpienia pCR na leczenie był poziom WBC, NEU (w całej grupie badanej) i SIRI (w grupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi). Poziom NEU przed leczeniem neoadjuwantowym okazał się istotnie poprawiać poziom wyjaśnianej zmienności w analizie wieloczynnikowej. Ponadto, wyższy poziom WBC, NEU i PLT przed leczeniem wiązał się z krótszym OS, BCSS i DFS niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi. Wyższy poziom WBC, NEU, PLT, PLR, SII i PIV przed leczeniem wiązał się z większym ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych w całej grupie pacjentek. W grupie pacjentek z TNBC niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w odniesieniu do OS, BCSS i DFS okazał się wyższy poziom WBC, NEU, PLT, PLR, SII, SIRI oraz PIV przed leczeniem. W analizie wielozmiennowej młodszy wiek, wyższy stopień zaawansowania guza pierwotnego przed leczeniem, brak uzyskania pCR oraz wyższy poziom PLT przed leczeniem wiązał się z większym ryzykiem zgonu z powodu raka piersi. Ponadto wyższy poziom PLT, PLR, SII i PIV przed leczeniem wiązał się z większym ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych. W grupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi wyższy poziom PLT przed leczeniem wiązał się z krótszym BCSS i większym ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych w trakcie całej obserwacji. W grupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi wyższy poziom WBC i NEU przed leczeniem wiązał się z krótszym DFS i większym ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych. W analizie wielozmiennowej w tej grupie pacjentek nieuzyskanie pCR w wyniku leczenia, obecności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych przed leczeniem neoadjuwantowym oraz wyższy poziom NEU przed leczeniem, zwiększały ryzyko wystąpienia przerzutów odległych w trakcie całej obserwacji. W analizie wielozmiennowej wyższy poziom NEU przed leczeniem był jedynym predyktorem włączonym do modelu związanym z krótszym DFS.

Podsumowanie wyników i wnioski:

1. Mniejsza liczba bezwzględna leukocytów oraz neutrofilii we krwi obwodowej przed leczeniem neoadjuwantowym istotnie zwiększała prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej odpowiedzi patologicznej na leczenie przedoperacyjne niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi;
2. Niższy poziom współczynnika SIRI przed leczeniem neoadjuwantowym w grupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi wiązał się z istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia całkowitej odpowiedzi patologicznej na leczenie przedoperacyjne;
3. Żaden z analizowanych markerów stanu zapalnego nie był istotnym predyktorem wystąpienia całkowitej odpowiedzi patologicznej na leczenie przedoperacyjne w grupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi;
4. Większa liczba bezwzględna leukocytów, neutrofilii i płytek krwi przed leczeniem neoadjuwantowym była związana z krótszym czasem przeżycia całkowitego, przeżycia swoistego dla raka piersi i przeżycia wolnego od objawów choroby niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi;
5. Większa liczba bezwzględna leukocytów, neutrofilii oraz wyższy poziom współczynnika SIRI i PIV przed leczeniem neoadjuwantowym wiązał się z krótszym czasem przeżycia całkowitego w grupie pacjentek, u których zastosowano chemioterapię neoadjuwantową z powodu TNBC;
6. Większa liczba bezwzględna neutrofilii, płytek krwi oraz wyższy poziom współczynników PLR, SII, SIRI i PIV przed leczeniem neoadjuwantowym wiązał się z krótszym czasem przeżycia swoistego dla raka piersi w grupie pacjentek z TNBC;
7. Wyższy poziom współczynnika PIV przed leczeniem neoadjuwantowym wiązał się z krótszym czasem przeżycia wolnego od objawów choroby w grupie pacjentek z TNBC;
8. W grupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi tylko większa liczba bezwzględna płytek krwi przed leczeniem neoadjuwantowym wiązała się z krótszym czasem przeżycia swoistego dla raka piersi;

9. Większa liczba bezwzględna leukocytów i neutrofilii przed leczeniem neoadjuwantowym wiązała się z krótszym czasem przeżycia wolnego od objawów choroby w grupie pacjentek leczonych z powodu HER2-dodatniego nieluminalnego raka piersi;
10. Większa liczba bezwzględna leukocytów, neutrofilii, płytek krwi oraz wyższy poziom współczynników PLR, SII oraz PIV przed leczeniem neoadjuwantowym wiązał się z większym ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych w trakcie obserwacji w całej grupie badanej niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi;
11. Większa liczba bezwzględna płytek krwi oraz wyższy poziom współczynników PLR, SII i PIV przed leczeniem neoadjuwantowym wiązał się z większym ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych w grupie pacjentek z TNBC;
12. Większa liczba bezwzględna płytek krwi przed leczeniem neoadjuwantowym wiązała się z większym ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych w grupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi;
13. Większa liczba bezwzględna leukocytów i neutrofilii przed leczeniem neoadjuwantowym wiązała się z większym ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych w grupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi.

Abstract

Background: Breast cancer is the most frequently diagnosed malignancy in women worldwide today. Triple-negative breast cancer and HER2-positive breast cancer account for 10-15% and 20% of any newly diagnosed breast cancer, respectively. Both of these subtypes are generally linked to more aggressive behavior and poor outcomes. In the last few years, inflammatory blood markers have emerged as predictive and prognostic factors in breast cancer. However, their importance is less clear-cut for patients with localized disease receiving neo-adjuvant chemotherapy.

Aim of the study: The aim of this study was to investigate the predictive and prognostic value of most of the previously described inflammatory blood markers in patients who received neoadjuvant chemotherapy due to the most aggressive biological subtypes of breast cancer.

Material and methods: From 5729 consecutive breast cancer patients treated at the West Pomeranian Oncology Center in Szczecin, between 2005-2017, 203 consecutive TNBC, 153 HER2-positive luminal B and 142 HER2-enriched breast cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy were selected and analyzed. A pretreatment complete blood count was obtained within one week prior to neoadjuvant treatment and blood-based biomarkers were calculated from absolute counts of relevant cell populations. The cut-off points for inflammatory blood markers were determined using the middle *value* (median). The pCR was defined as the absence of invasive tumor cells in both the breast and lymph nodes after surgery treatment. Outcome measures included overall survival (OS), breast cancer-specific survival (BCSS), disease-free survival (DFS) and survival after local recurrence and distant metastasis. Tests such as: chi-squared, Fisher, log-rank Mantel-Cox, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis were used in the statistical analyses. Kaplan-Meier curves were used in graphical illustration of the results. P value below 0,05 was set as the level of statistical significance.

Results: In the entire study group, pCR was found in 108 patients (21.7%). The most common pCR was in patients with HER2-enriched breast cancer (28.9%). The median OS was 62 months, BCSS – 28,5 months, and DFS – 17,5 months. The longest overall survival was reported among patients with HER2-positive luminal B breast cancer. Pretreatment WBC, NEU (in the entire study group) and SIRI (in the group of patients with HER2-positive luminal B breast cancer) were a significant predictor of the occurrence of pCR. Multivariate regression models identified NEU before NAT as significantly associated with pCR.

regardless of the breast cancer subtype. In addition, higher pre-treatment WBC, NEU and PLT were associated with shorter OS, BCSS, and DFS regardless of the breast cancer subtype. Higher WBC, NEU, PLT, PLR, SII and PIV before treatment were associated with a higher risk of distant metastases in the entire group of patients. Higher WBC, NEU, PLT, PLR, SII, SIRI and PIV before NAT were found as an unfavorable prognostic factors in the TNBC group with respect to OS, BCSS and DFS. In a multivariate analysis, younger age, higher primary tumor staging before treatment, no pCR achievement, and higher PLT before NAT were associated with a higher risk of death from breast cancer. In addition, higher levels of PLT, PLR, SII, and PIV before treatment were associated with a greater risk of distant metastasis. In the HER2-positive luminal B breast cancer group, higher PLT before NAT was associated with a shorter BCSS and a higher risk of distant metastases throughout the follow-up. In the group of patients with HER2-enriched breast cancer, higher WBC and NEU before treatment were associated with a shorter DFS and a higher risk of distant metastases. In a multivariate analysis in this group of patients, no pCR achievement, the presence of metastases in regional lymph nodes before neoadjuvant treatment, and a higher NEU before treatment increased the risk of distant metastases throughout the follow-up. In multivariate analysis higher pre-treatment NEU was the only predictor included in the model associated with shorter DFS.

Results submit and conclusions:

1. Lower absolute leukocytes and neutrophils counts prior to NAT significantly increased the probability of a complete pathological response regardless of the biological subtype of breast cancer;
2. Lower SIRI index before neoadjuvant treatment in HER2-positive luminal B breast cancer patients was associated with a significantly higher probability of a complete pathological response;
3. None of the analyzed inflammatory blood markers was a significant predictor of complete pathological response in TNBC and HER2-enriched breast cancer patients;
4. Higher absolute leukocytes, neutrophils and platelets counts prior to neoadjuvant treatment were associated with shorter overall survival, breast cancer-specific survival, and disease-free survival regardless of the biological breast cancer subtype;

5. Higher absolute leukocytes, neutrophils counts and higher SIRI and PIV index prior to neoadjuvant treatment were associated with shorter overall survival in TNBC patients;
6. Higher absolute neutrophils, platelets counts and higher PLR, SII, SIRI and PIV index prior to neoadjuvant treatment were associated with poorer breast cancer-specific survival in TNBC patients;
7. Higher PIV index before neoadjuvant treatment was associated with poorer DFS in TNBC patients;
8. Only a higher absolute platelets count before neoadjuvant treatment was associated with a poorer BCSS in HER2-positive luminal B breast cancer patients;
9. Higher absolute leukocytes and neutrophils counts prior to neoadjuvant treatment were associated with shorter disease-free survival in patients treated for HER2-enriched breast cancer;
10. Higher absolute leukocytes, neutrophils, platelets counts and higher PLR, SII, and PIV index prior to neoadjuvant treatment were associated with a higher risk of distant metastases during follow-up in the entire group regardless of the biological type of breast cancer;
11. Higher absolute platelets count and higher PLR, SII and PIV index prior to neoadjuvant treatment were associated with a higher risk of distant metastases in TNBC patients;
12. Higher absolute platelet count prior to neoadjuvant treatment was associated with a higher risk of distant metastases in HER2-positive luminal B breast cancer patients;
13. Higher absolute leukocytes and neutrophils counts prior to neoadjuvant treatment were associated with a higher risk of distant metastases in HER2-enriched breast cancer patients.