

POMORSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W SZCZECINIE



lek. Agnieszka Rakowska

**OCENA WARTOŚCI PROGNOSTYCZNEJ WYBRANYCH
MARKERÓW HEMATOLOGICZNYCH ODPOWIEDZI ZAPALNEJ
U PACJENEK Z RAKIEM PIERSI POTRÓJNIE UJEMNYM
ORAZ HER2-DODATNIM KWALIFIKOWANYCH DO
NEOADJUWANTOWEJ CHEMIOTERAPII**

Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Dyscyplina nauki medyczne

Promotor: prof. dr hab. n. med. Tomasz Byrski

Szczecin 2022 r.

PODZIĘKOWANIA

Dziękuję
Panu Profesorowi Tomaszowi Byrskiemu
za opiekę naukową

Dziękuję
Panu Doktorowi Michałowi Falco
za wsparcie podczas pisania pracy

Szczególnie dziękuję mojej Mamie
za miłość, cierpliwość i wiarę we mnie

Spis treści

| | |
|---|-----|
| Spis skrótów | 5 |
| 1. Wstęp | 8 |
| 1.1. Epidemiologia raka piersi..... | 8 |
| 1.2. Klasyfikacja raka piersi..... | 10 |
| 1.2.1. Klasyfikacja histologiczna..... | 10 |
| 1.2.2. Podtypy biologiczne raka piersi | 11 |
| 1.3. Klasyczne czynniki prognostyczne i predykcyjne u chorych na raka piersi..... | 15 |
| 1.4. Rola stanu zapalnego w nowotworzeniu | 20 |
| 1.5. Hematologiczne markery odpowiedzi zapalnej jako nowe czynniki prognostyczne i predykcyjne w raku piersi..... | 23 |
| 1.6. Leczenie HER2-dodatniego i potrójnie ujemnego raka piersi w stopniu zaawansowania I-III..... | 27 |
| 1.6.1. Leczenie miejscowe..... | 27 |
| 1.6.2. Okołooperacyjne leczenie systemowe..... | 29 |
| 2. Cele pracy | 37 |
| 3. Materiał i metody | 38 |
| 3.1. Badana populacja, materiał..... | 38 |
| 3.2. Metody statystyczne..... | 43 |
| 4. Wyniki | 45 |
| 4.1. Charakterystyka grupy badanej | 45 |
| 4.2. Część I. Charakterystyka szczegółowa badanej populacji..... | 53 |
| 4.2.1. Całkowita odpowiedź patologiczna a podtyp biologiczny raka piersi | 54 |
| 4.2.2. Wznowa miejscowa i przerzuty odległe | 55 |
| 4.2.3. Czas przeżycia całkowitego i przeżycia swoistego dla raka piersi a podtyp biologiczny raka piersi | 73 |
| 4.2.4. Przeżycie wolne od choroby (DFS) a podtyp biologiczny raka piersi | 76 |
| 4.3. Część II. Ocena wartości prognostycznej i predykcyjnej wybranych markerów hematologicznych przed leczeniem neoadjuwantowym | 77 |
| 4.3.1. Ocena wartości predykcyjnej w odniesieniu do wystąpienia całkowitej odpowiedzi patologicznej na leczenie..... | 77 |
| 4.3.2. Ocena wartości prognostycznej w odniesieniu do nawrotu miejscowego i przerzutów odległych | 84 |
| 4.3.3. Ocena wartości prognostycznej w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego.. | 141 |

| | |
|--|------------|
| 4.3.4. Ocena wartości prognostycznej w odniesieniu do przeżycia swoistego dla raka piersi | 168 |
| 4.3.5. Ocena wartości prognostycznej w odniesieniu do przeżycia wolnego od objawów choroby | 195 |
| 5. Omówienie wyników i dyskusja | 224 |
| 5.1. Dyskusja dotycząca części I..... | 224 |
| 5.2. Dyskusja dotycząca części II | 229 |
| 5.3. Ograniczenia i atuty pracy | 249 |
| 6. Podsumowanie wyników i wnioski..... | 251 |
| 7. Streszczenie..... | 254 |
| 8. Piśmiennictwo | 261 |
| 9. Spis rycin i tabel | 284 |
| Ryciny | 284 |
| Tabele | 291 |
| 10. Aneks | 296 |
| Ryciny | 296 |
| Tabele | 331 |

Spis skrótów

BCSS – ang. *breast cancer specific survival* – czas przeżycia specyficznego dla raka piersi

BMI – ang. *body mass index* – wskaźnik masy ciała

CI – ang. *confidence interval* – przedział ufności

DFS – ang. *disease-free survival* – czas przeżycia wolny od objawów choroby

dNLR - ang. *derived neutrophil-to-lymphocyte ratio* - stosunek bezwzględnej liczby neutrofilów do różnicy bezwzględnej liczby leukocytów i bezwzględnej liczby neutrofilów

DSS – ang. *disease-specific survival* – czas przeżycia specyficzny dla choroby

EFS – ang. *even-free survival* – przeżycie wolne od zdarzeń

ER – ang. *estrogen receptor* – receptor estrogenowy

ESMO – European Society for Medical Oncology

FISH – ang. *fluorescence in situ hybridization* – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ

GnRH – ang. *gonadotropin-releasing hormone* - hormon uwalniający gonadotropiny

Grade – ang. *grade* – stopień złośliwości histologicznej

HER2 – ang. *human epidermal growth factor receptor 2* – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2

HR – ang. *hazard ratio* – ryzyko względne, współczynnik ryzyka

iDFS – ang. *invasive disease-free survival* – przeżycie wolne od objawów choroby inwazyjnej

IHC – immunohistochemia

IL - interleukina

Ki-67 – wskaźnik proliferacji komórkowej

LYM – bezwzględna liczba limfocytów

MLR - ang. *monocyte-to-lymphocyte ratio* - stosunek bezwzględnej liczby monocytów do bezwzględnej liczby limfocytów

MONO – bezwzględna liczba monocytów

NACT – ang. *neoadjuvant chemotherapy* – chemioterapia neoadjuwantowa

NAT – ang. *neoadjuvant treatment* – leczenie neoadjuwantowe

NEU – bezwzględna liczba neutrofilii

NMR - ang. *neutrophil-to-monocyte ratio* - stosunek bezwzględnej liczby neutrofilii do bezwzględnej liczby monocytów

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

NLR – ang. *neutrophil-to-lymphocyte ratio* - stosunek bezwzględnej liczby neutrofilii do bezwzględnej liczby limfocytów

OS – ang. *overall survival* – czas przeżycia całkowitego

p – poziom istotności

pCR – ang. *pathological complete response* – całkowita odpowiedź patologiczna

PFS – ang. *progression-free survival* – czas przeżycia wolny od progresji

PgR – ang. *progesterone receptor* – receptor progesteronowy

PIV - ang. *pan-immune-inflammation-value* - stosunek iloczynu bezwzględnej liczby neutrofilii, płytek krwi i monocytów do bezwzględnej liczby limfocytów

PLR – ang. *platelet-to-lymphocyte ratio* - stosunek bezwzględnej liczby płytek krwi do bezwzględnej liczby limfocytów

PLT - bezwzględna liczba płytek krwi

Q – ang. *quartile* - kwartył

RFS – ang. *recurrence-free survival* – czas przeżycia wolny od nawrotu choroby

SD – odchylenie standardowe

SII - ang. *systemic immune-inflammation index* - stosunek iloczynu bezwzględnej liczby neutrofilii i płytek krwi do bezwzględnej liczby limfocytów

SIRI - ang. *systemic inflammation response index* - stosunek iloczynu bezwzględnej liczby neutrofilii i monocytów do bezwzględnej liczby limfocytów

TNBC – ang. *triple-negative breast cancer* – potrójnie ujemny rak piersi

USG – ultrasonografia

WBC – ang. *white blood cells* – bezwzględna liczba leukocytów

1. Wstęp

1.1 Epidemiologia raka piersi

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet i piątą co do częstości występowania przyczyną zgonów z powodu nowotworów na świecie. W 2020 roku odnotowano 2 260 000 nowych zachorowań na raka piersi wśród kobiet na świecie. [1] W Stanach Zjednoczonych rak piersi stanowi 29% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet. Na podstawie danych uzyskanych z bazy Globocan 2018 można zauważyć silny związek pomiędzy współczynnikiem zachorowalności dostosowanym do wieku i Wskaźnikiem Rozwoju Społecznego (HDI, ang. *Human Development Index*). [2] Według danych z 2020 roku standaryzowany współczynnik zachorowalności dostosowany do wieku był najwyższy w krajach o bardzo wysokim HDI (75,6 na 100 000), podczas gdy w krajach o średnim HDI był ponad dwukrotnie niższy, a w krajach o niskim HDI jeszcze niższy (odpowiednio 36,1 na 100 000 i 27,8 na 100 000). [1]

Rak piersi jest również główną przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet na całym świecie. W 2020 roku był odpowiedzialny za 684 996 zgonów przy współczynniku umieralności dostosowanym do wieku wynoszącym 13,6/100 000. Mimo, że najwyższy współczynnik umieralności odnotowuje się w krajach wysoko rozwiniętych, kraje Azji i Afryki stanowiły 63% ogółu zgonów z powodu raka piersi w 2020 roku. [1]

Rokowanie kobiet, które zachorowały na raka piersi w krajach wysoko rozwiniętych jest znacznie lepsze niż kobiet, które zachorowały w krajach charakteryzujących się niższym HDI. [3] W 2020 roku stosunek umieralności z powodu raka piersi do zapadalności (MIR, ang. *mortality-to-incidence ratio*) traktowany jako reprezentatywny wskaźnik 5-letnich przeżyć [4] wynosił 0,30 w skali całego świata. [1] W państwach o stosunkowo dobrze rozwiniętym systemie opieki zdrowotnej (takich jak Hong-Kong, Singapur, Turcja) 5-letnie przeżycie wynosiło 89,6% dla wczesnego raka piersi i 75,4% dla raka piersi o zaawansowaniu lokoregionalnym. W krajach o niższym HDI (Kostaryka, Indie, Filipiny, Arabia Saudyjska, Tajlandia) wskaźnik 5-letnich przeżyć wynosił 76,3% i 47,4% odpowiednio dla wczesnego i miejscowo zaawansowanego raka piersi. [5]

W ciągu ostatnich trzech dekad zapadalność i śmiertelność z powodu raka piersi na świecie stale wzrasta. W latach 1990-2016 zachorowalność na raka piersi wzrosła ponad dwukrotnie w 60 spośród 102 krajów (m.in. w Afganistanie, Filipinach, Brazylii i Argentynie), podczas gdy liczba zgonów podwoiła się w 43 spośród 102 krajów (m.in. w Jemenie, Paragwaju, Libii, Arabii Saudyjskiej). [6] Aktualne prognozy wskazują, że do 2030 roku światowa liczba zdiagnozowanych nowych przypadków raka piersi osiągnie 2 700 000 rocznie, natomiast liczba zgonów 870 000. [7] W krajach o niskim i średnim HDI prognozowany jest dalszy wzrost zachorowalności na raka piersi z powodu zmiany stylu życia na bardziej zachodni (np. pierwsza ciąża po 30 roku życia, ograniczenie karmienia piersią, wczesna pierwsza miesiączka, brak aktywności fizycznej i zła dieta), oraz stopniowo poprawiającej się wykrywalności i zgłaszalności nowych zachorowań. [8]

W Polsce w 2019 roku odnotowano 19 620 nowych zachorowań na raka piersi, co stanowiło 20,6% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe wśród kobiet. Polska należy do krajów charakteryzujących się średnią zachorowalnością – współczynnik standaryzowany wynosi 55,4 na 100 000. Największą liczbę zachorowań na raka piersi w Polsce obserwuje się wśród kobiet w wieku 65-69 lat (3377 nowych zachorowań w 2019 roku). Współczynnik standaryzowany śmiertelności wynosi 15,0 na 100 000 i zajmuje drugą pozycję w klasyfikacji ogólnej u kobiet w Polsce. [9]

W województwie zachodniopomorskim w roku 2019 odnotowano 947 nowych zachorowań na raka piersi wśród kobiet, co stanowiło 25,1% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe. Standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka piersi w tym województwie wynosił 59,2 na 100 000 i zajmował czwartą pozycję w klasyfikacji wojewódzkiej (za województwem łódzkim – 67,6; kujawsko-pomorskim – 65,6 i wielkopolskim – 65,4). W 2019 roku w województwie zachodniopomorskim odnotowano 310 zgonów z powodu raka piersi wśród kobiet, co stanowiło 13,9% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet. Współczynnik standaryzowany umieralności z powodu raka piersi u kobiet w województwie zachodniopomorskim wynosił 14,6 na 100 000 i zajmował dziewiątą pozycję w ogólnej klasyfikacji wojewódzkiej w 2019 roku. [9]

Czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na raka piersi można podzielić na czynniki niepodlegające modyfikacji: starszy wiek, zachorowania na raka piersi lub/i raka jajnika w rodzinie, nosicielstwo mutacji genetycznych (*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *CDH1*,

PTEN, STK11, ATM, PALB1, BRIP1, CHEK2, XRCC2), brak potomstwa lub pierwsza ciąża po 30 roku życia, brak karmienia piersią, wczesna pierwsza miesiączka (przed 12 rokiem życia), późna menopauza (po 55 roku życia), większa gęstość piersi, wcześniejsze zachorowania na raka piersi lub obecność niektórych łagodnych zmian w piersiach, ekspozycja na promieniowanie jonizujące w przeszłości (zwłaszcza przed 30 rokiem życia) oraz czynniki podlegające modyfikacji: długotrwałe stosowanie hormonalnej terapii zastępczej lub antykoncepcji hormonalnej, mniejsza aktywność fizyczna, nadwaga i otyłość u kobiet po menopauzie, nadużywanie alkoholu, palenie tytoniu. [3]

W 2006 roku w Polsce wprowadzono populacyjny program badań przesiewowych w kierunku raka piersi z zastosowaniem mammografii jako testu przesiewowego. Z programu mogą skorzystać kobiety w wieku 50-69 lat, które w ciągu dwóch lat nie miały wykonywanej mammografii lub mają wskazania do wykonania ponownej mammografii po 12 miesiącach z powodu obciążenia dodatkowymi czynnikami ryzyka zachorowania: rodzinnym występowaniem raka piersi lub nosicielstwem mutacji w obrębie genów *BRCA1* lub *BRCA2*. Badanie składa się z dwóch etapów: podstawowego i pogłębionego (w przypadku wykrycia zmian w badaniu mammograficznym). Na podstawie wytycznych WHO oraz badań przeprowadzonych przez grupę ekspertów – GDG (ang. *Guideline Development Group*) wykazano, że stosowanie populacyjnego programu badań przesiewowych w kierunku raka piersi przyczynia się do zmniejszenia umieralności z powodu tego nowotworu o około 20%. [10]

1.2 Klasyfikacja raka piersi

1.2.1. Klasyfikacja histologiczna

Naciekający rak piersi jest heterogenną chorobą obejmującą wiele typów histologicznych, różniących się między sobą morfologią, przebiegiem klinicznym i rokowaniem. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wyróżnia co najmniej 18 różnych histologicznych typów raka piersi [11], z których najczęstszym jest rak naciekający przewodu (NOS, ang. *invasive duct carcinoma NOS*). NOS zwany dawniej rakiem naciekającym NST (ang. *no special type*), a jeszcze wcześniej rakiem przewodowym,

stanowi 40-80% naciekających raków piersi. Drugim pod względem częstości występowania jest rak zrazikowy (około 10-20%).

Około 25% inwazyjnych raków piersi stanowią nowotwory o typie specjalnym, wykazujące specyficzne cechy cytologiczne rozpoznawane w ponad 90% utkania guza oraz charakterystyczny typ wzrostu. Do nowotworów o specjalnym podtypie morfologicznym zalicza się m.in.: raka cewkowego, śluzowego, sitowatego NOS, metaplastycznego NOS i onkocyтарnego. Najczęstszymi podtypami charakteryzującymi się lepszym rokowaniem są rak sitowaty, cewkowy i śluzowy. [12]

1.2.2. Podtypy biologiczne raka piersi

Niezależnie od klasyfikacji histologicznej raka piersi, w 2000 roku na podstawie oceny stopnia ekspresji genów w obrębie sekwencji mRNA wyodrębniono 4 podtypy molekularne raka piersi: luminalny (ang. *luminal*), HER2 (ang. *HER2-enriched*), bazalny (ang. *basal-like*) i „typu normalnej piersi” (ang. *normal breast-like*). [13] Późniejsze badania pozwoliły podzielić grupę raków luminalnych na dwa podtypy: luminalny A (ang. *luminal A*) i luminalny B (ang. *luminal B*). [14]

W międzynarodowym projekcie Cancer Genome Atlas Project (TCGA) przebadano ponad 300 guzów pierwotnych raka piersi i podzielono na jednorodne podgrupy w zależności od profilu DNA, RNA i białek. Na podstawie przeprowadzonych badań podtrzymano istniejący podział raków piersi na cztery główne podtypy molekularne: luminalny A, luminalny B, HER2 i bazalny. [15] W 2007 roku na podstawie zintegrowanej analizy guzów nowotworowych piersi u człowieka i myszy zidentyfikowano piąty podtyp raka piersi – z niską ekspresją kładyny.

Ze względu na ograniczony dostęp do badań molekularnych wynikający głównie z wysokich kosztów ich przeprowadzania, w praktyce klinicznej wykorzystuje się uproszczoną klasyfikację raka piersi opartą na analizie immunohistochemicznej z oceną ekspresji receptora estrogenowego (ER), progesteronowego (PgR) i nadekspresji receptora dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2) oraz wskaźnika proliferacji komórkowej Ki-67 ocenianego od 2011 roku. [16] Klasyfikacja ta spełnia rolę surogatu klasyfikacji molekularnej raka piersi i pozwala na wyodrębnienie następujących podtypów raka piersi: luminalny A (ER-dodatni, PgR-dodatni, HER2-ujemny, Ki-67 < mediany dla ośrodka), luminalny B HER2-ujemny (ER-dodatni, każdy PgR, HER2-ujemny, Ki-67 \geq mediany dla ośrodka lub ER-dodatni,

PgR<20%, HER2-ujemny, każdy Ki-67), luminalny B HER2-dodatni (ER-dodatni, każdy PgR, HER2-dodatni, każdy Ki-67), Nieluminalny HER2-dodatni (ER-ujemny, PgR-ujemny, HER2-dodatni, każdy Ki-67), potrójnie ujemny (ER-ujemny, PgR-ujemny, HER2-ujemny, każdy Ki-67). [12]

Luminalny rak piersi

Raki luminalne piersi wykazują ekspresję receptora estrogenowego i stanowią prawie 70% wszystkich przypadków raka piersi rozpoznawanych w krajach zachodnich. [17] Ocena stopnia ekspresji genów związanych z proliferacją oraz genów związanych z czynnością receptorów estrogenowych pozwala na zróżnicowanie guzów typu luminalnego na dwa podtypy A i B.

Guzy luminalne A charakteryzują się obecnością receptora estrogenowego (ER) i progesteronowego (PgR) oraz brakiem ekspresji receptora HER2. Ten biologiczny podtyp raka piersi cechuje się ekspresją genów charakterystycznych dla komórek nabłonka wyściełającego światło przewodów sutkowych. [18] Wykazuje również niską ekspresję genów związanych z proliferacją komórkową. [19] Klinicznie raki luminalne A charakteryzują się niższym stopniem złośliwości histologicznej, wolniejszym wzrostem, niskim ryzykiem nawrotu lokoregionalnego i dłuższym czasem przeżycia całkowitego. W przeciwieństwie do podtypu A, guzy luminalne B mają wyższy stopień złośliwości histologicznej, są bardziej zaawansowane w chwili rozpoznania i rokoją gorzej. Wykazują ekspresję receptora estrogenowego, przy czym mogą być PgR-dodatnie lub PgR-ujemne, z ekspresją lub bez ekspresji dla receptora HER2. Do tego wykazują wysoką ekspresję genów związanych z proliferacją (np. *MKI67* i *AURKA*). [20] Ten podtyp nowotworu charakteryzuje się niższym stopniem ekspresji genów lub białek typowych dla nabłonka światła przewodów sutkowych, takich jak *PgR* i *FOXA1*, ale nie *ER*. [21] Stopień ekspresji dla receptora estrogenowego jest podobny w obu podtypach raków luminalnych i jest użytecznym narzędziem służącym do różnicowania raków luminalnych i nieluminalnych.

HER2-dodatni nieluminalny rak piersi

Raki piersi wykazujące nadmierną ekspresję białka HER2 lub amplifikację genu *HER2* stanowią około 10–15% raków piersi. Charakteryzują się wysoką ekspresją HER2, brakiem ekspresji ER i PgR oraz wyższym stopniem ekspresji białek związanych z proliferacją (np. *ERBB2/HER2* i *GRB7*) oraz częstszym występowaniem mutacji w genie *TP53* niż w rakach luminalnych.

Klinicznie nadekspresja HER2 wyrażona jest bardziej agresywnym przebiegiem choroby, wysokim indeksem proliferacyjnym, szybszym wzrostem guza i gorszym rokowaniem niż w rakach luminalnych. Ponadto wykazano, że nadmierna ekspresja HER2 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi. [22-24]

Potrójnie ujemny rak piersi

Potrójnie ujemne raki piersi (TNBC, ang. *triple-negative breast cancer*) stanowią około 20% wszystkich nowotworów piersi i charakteryzują się brakiem ekspresji receptora estrogenowego (ER), progesteronowego (PgR) oraz brakiem nadekspresji receptora HER2. Najczęstszym typem histologicznym raka piersi obserwowanym w TNBC jest rak naciekający przewodu (NOS) o niskim stopniu zróżnicowania. Inne rzadkie typy histologiczne, takie jak podtypy specjalne, np. rak metaplastyczny lub gruczołowotorbielowaty w przypadku TNBC występują znacznie częściej niż w innych podtypach biologicznych raka piersi. [25]

Na podstawie przeprowadzonych badań molekularnych TNBC podzielono na sześć podtypów: podstawny-1 (BL1, ang. *basal-like 1*) i podstawny-2 (BL2, ang. *basal-like 2*), mezenchymalny (M, ang. *mesenchymal*), mezenchymalny z cechami komórek macierzystych (MSL, ang. *mesenchymal stem-like*), immunomodulujący (IM, ang. *immunomodulatory*), luminalny z ekspresją receptora androgenowego (LAR, ang. *luminal androgen receptor*) oraz podtyp zmienny (UNS, ang. *unstable*). Znaczenie kliniczne klasyfikacji molekularnej TNBC wciąż nie zostało określone i wymaga dalszych badań. [26-28]

Przebieg kliniczny potrójnie ujemnego raka piersi różni się od pozostałych podtypów tego nowotworu. TNBC znacznie częściej występuje u Afroamerykanek

i Latynosek oraz u młodszych kobiet z wysokim przedmenopauzalnym wskaźnikiem masy ciała (BMI, ang. *body mass index*). [29] Wykazano, że około 80% raków piersi rozpoznawanych u nosicielek mutacji germinacyjnej w genie *BRCA1* to raki potrójnie ujemne. U około 11-16% chorych na TNBC stwierdza się występowanie mutacji germinacyjnej w genie *BRCA1* lub rzadziej w genie *BRCA2*. W związku z powyższym, zgodnie z wytycznymi towarzystw międzynarodowych, każda pacjentka, u której rozpoznano potrójnie ujemnego raka piersi przed 60 rokiem życia powinna zostać zakwalifikowana do badania w kierunku nosicielstwa mutacji genów *BRCA1/2*. [12]

Częstsze występowanie TNBC u kobiet młodych (przed 50 rokiem życia), brak programu badań profilaktycznych w tej grupie wiekowej oraz agresywny przebieg sprawiają, że stopień zaawansowania klinicznego tego podtypu nowotworu w chwili rozpoznania jest wyższy (najczęściej II i III) niż w przypadku innych podtypów raka piersi. Potrójnie ujemny rak piersi zaliczany jest do tzw. raków interwałowych, czyli częściej wykrywanych pomiędzy kolejnymi przesiewowymi badaniami obrazowymi piersi. [30]

Przez to, że często wykazuje cechy morfologiczne charakterystyczne dla zmian łagodnych może sprawiać trudności w diagnostyce obrazowej (ultrasonograficznej i mammograficznej). W badaniu ultrasonograficznym TNBC przyjmuje najczęściej postać masy o owalnym lub okrągłym kształcie. Znacznie rzadziej można zaobserwować grube i hiperechogeniczne halo charakterystyczne dla zmian złośliwych. [31] W mammografii znacznie rzadziej niż w przypadku innych podtypów raka piersi zaobserwować można skupiska mikrozwapnień. [32] Rozpoznanie raka potrójnie ujemnego wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nawrotu lokoregionalnego w porównaniu z innymi podtypami biologicznymi raka piersi, zwłaszcza w ciągu pierwszych 2-3 lat od rozpoznania choroby. [33] Jako nowotwory o złym rokowaniu i wybitnie agresywnym przebiegu klinicznym charakteryzują się krótszym czasem przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego. [34] Częściej niż inne biologiczne podtypy raka piersi dają przerzuty odległe do narządów trzewnych, zwłaszcza do płuc (ok. 40%) i ośrodkowego układu nerwowego (ok. 30%). Stosunkowo rzadziej natomiast dają przerzuty do kości (10%). [35]

1.3. Klasyczne czynniki prognostyczne i predykcyjne u chorych na raka piersi

Do najważniejszych czynników prognostycznych w raku piersi należą: wiek w chwili zachorowania, typ histologiczny i stopień złośliwości nowotworu, wielkość guza pierwotnego, liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych pachowych, stan receptorów steroidowych (ER i PgR), stan receptora HER2, naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych, stopień proliferacji określony na podstawie wskaźnika Ki-67, podtyp biologiczny raka oraz stopień ekspresji TILs (TILs, ang. *tumor infiltrating lymphocytes*). [12]

Wiek w chwili zachorowania

Wykazano związek pomiędzy wiekiem zachorowania na raka piersi i przebiegiem choroby. Rak piersi zdiagnozowany przed 35 rokiem życia charakteryzuje się agresywnym przebiegiem, wyższym stopniem zaawansowania klinicznego w chwili rozpoznania, większymi rozmiarami guza pierwotnego (>2cm), częstszym zajęciem węzłów chłonnych pachowych w porównaniu z rakiem piersi zdiagnozowanym w starszym wieku. W grupie młodych pacjentek znacznie częściej wykrywa się raki receptorowo ujemne o fenotypie bazalnym oraz TNBC. Wyniki badań wskazują na ponad dwukrotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu regionalnego i zmniejszenie czasu wolnego od progresji oraz czasu przeżycia całkowitego w tej grupie pacjentek. [36-39]

Typ histologiczny nowotworu

Do typów histologicznych raka piersi charakteryzujących się lepszym rokowaniem należą raki cewkowe, śluzowe i sitowate. [12] Typy te charakteryzują się mniejszą złośliwością, rzadziej dają przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych oraz przerzuty odległe. Spośród pacjentek ze zdiagnozowanym nowotworem z tej grupy ok. 60% przeżyje 30 lat (dla porównania z rakiem naciekającym przewodu NOS – tylko 20%). [40]

Stopień histologicznej złośliwości nowotworu

W Polsce do oceny stopnia histologicznej złośliwości inwazyjnych raków piersi powszechnie stosuje się klasyfikację Blooma i Richardsona w modyfikacji Elstona i Ellisa. Opiera się ona na dokładnej analizie cech mikroskopowych guza: stopnia uformowania cewek i gruczołów, pleomorfizmie jądrowym komórek nowotworowych i aktywności mitotycznej. Klasyfikacja wyróżnia trzy stopnie histologicznej złośliwości, z których stopień I (G1) odpowiada rakowi wysoko zróżnicowanemu o niskim stopniu złośliwości, stopień II (G2) – rakowi średnio zróżnicowanemu o pośrednim stopniu złośliwości, a stopień III (G3) – rakowi nisko zróżnicowanemu o wysokim stopniu złośliwości. Wysoki stopień histologicznej złośliwości nowotworu znacznie pogarsza rokowanie i wiąże się ze skróconym czasem przeżycia wolnego od progresji oraz czasem przeżycia całkowitego. Ze względu na wysoką aktywność mitotyczną w stopniu złośliwości G3 nowotwory te są bardziej wrażliwe na leczenie chemioterapią. [3]

Wielkość guza pierwotnego

Wielkość guza pierwotnego jest istotnym czynnikiem prognostycznym u pacjentek bez przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, niezależnie od statusu receptorowego raka piersi. [41]

W 2012 roku Narod przeprowadził badanie 2310 pacjentek leczonych z powodu inwazyjnego raka piersi. Pacjentki podzielono na grupy w zależności od wielkości guza pierwotnego i stanu pachowych węzłów chłonnych. Odsetek 15-letniego przeżycia specyficznego dla raka piersi (BCSS, ang. *breast cancer specific survival*) był najwyższy w przypadku pacjentek z małym guzem pierwotnym (0,1-1,0 cm), bez przerzutów w pachowych węzłach chłonnych i wynosił 92%. Najniższy odsetek 15-letniego BCSS osiągnięto w grupie pacjentek z dużym guzem pierwotnym (2,1-5,0 cm) i obecnością przerzutów w pachowych węzłach chłonnych – 47%. [42]

Billar i wsp. wykazali, że w przeciwieństwie do innych biologicznych podtypów raka piersi TNBC nie wykazuje wyraźnej zależności pomiędzy wielkością guza pierwotnego i obecnością przerzutów do pachowych węzłów chłonnych oraz naciekaniami okołoguzowych naczyń chłonnych. [43]

Stan pachowych węzłów chłonnych

Jednym z najważniejszych niezależnych czynników prognostycznych w raku piersi jest obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Przyjmuje się, że do przeprowadzenia prawidłowej oceny patologicznej regionalnych węzłów chłonnych wymagane jest chirurgiczne wycięcie co najmniej węzłów chłonnych dolnego piętra pachy i mikroskopowa ocena minimum 6 węzłów chłonnych. W przypadku wykonania zabiegu pełnej limfadenektomii pachowej wymagane jest zbadanie 15-20 węzłów chłonnych. [44] Ryzyko wystąpienia wznowy i zgonu z powodu raka piersi rośnie proporcjonalnie do liczby węzłów chłonnych zajętych przerzutami. Dla chorych bez przerzutów 5-letnie przeżycie wynosi około 72%, z przerzutami w jednym, dwóch lub trzech węzłach chłonnych wynosi odpowiednio – 63%, 62% i 59%. [40] Zajęcie powyżej pięciu węzłów chłonnych wiąże się z gorszym rokowaniem i obniżeniem prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia do 41%. [40] Liczba zajętych przerzutami pachowych węzłów chłonnych jest głównym czynnikiem brany pod uwagę podczas kwalifikacji do leczenia neoadjuwantowego oraz adjuwantowego.

Ocena stopnia proliferacji określonego na podstawie wskaźnika Ki-67

Ki-67 jest komórkowym markerem proliferacji i jego obecność można wykazać podczas wszystkich czynnych faz cyklu komórkowego (G1, S, G2 i mitozy). [45] Indeks proliferacyjny określa się za pomocą metod immunohistochemicznych z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego przeciwko białku Ki-67 (MIB-1). Dotychczas nie ustalono wartości wskaźnika Ki-67 świadczącej o wysokim stopniu proliferacji. Przyjmuje się, że wartość ta zawiera się w przedziale 20-29%, w zależności od laboratorium wykonującego badanie. [12] Stopień proliferacji jest niezależnym czynnikiem prognostycznym i predykcyjnym w raku piersi. Udowodniono, że wysoka wartość Ki-67 wykazuje silną korelację z wyższym stopniem złośliwości histologicznej i bardziej agresywnym przebiegiem choroby oraz większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) u pacjentek, u których zastosowano leczenie przedoperacyjne. [46] Wykazanie nadekspresji Ki-67 w ponad 50% komórek wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nawrotu raka piersi. [47]

Ekspresja receptorów steroidowych – estrogenowych (ER) i progesteronowych (PgR)

Oceny ekspresji receptorów steroidowych dokonuje się poprzez wykorzystanie metod immunohistochemicznych. Dla przedstawienia wyników powszechnie używa się skali Allreda, w której ocenia się odsetek wybarwionych jąder komórkowych oraz siłę ich wybarwienia. [48] Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami dla zakwalifikowania pacjentki do leczenia hormonoterapią należy stwierdzić dodatnią reakcję w co najmniej 1% komórek raka. [12] U pacjentek, u których stwierdzono dużą zawartość receptorów ER i PgR szanse na uzyskanie remisji w wyniku zastosowania hormonoterapii ocenia się na około 80%. Ekspresja receptorów estrogenowych i progesteronowych wiąże się z łagodniejszym przebiegiem klinicznym choroby, wolniejszym wzrostem guza, mniejszym ryzykiem wystąpienia nawrotu oraz przerzutów odległych. Raki piersi wykazujące ekspresję receptorów steroidowych częściej występują u pacjentek w podeszłym wieku. [49]

Ekspresja receptora HER-2

Rodzina receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (HER) bierze udział w procesach regulacji wzrostu i różnicowania komórki. Nadekspresja i amplifikacja genu *HER2*, a w konsekwencji zwiększenie liczby monomerów receptora HER2 na powierzchni komórki odgrywa istotną rolę w procesie transformacji nowotworowej, wzrostu guza i tworzenia przerzutów odległych. [50] Do oceny nadekspresji receptora HER-2 w komórkach nowotworowych stosuje się metody immunohistochemiczne. Zgodnie z zaleceniami American Society of Clinical Oncology (ASCO)/College of American Pathologists (CAP) z 2018 roku dla prawidłowej oceny reakcji barwnej i jej interpretacji należy stosować czterostopniową skalę, w której „0” i „1+” odpowiadają wynikowi ujemnemu; „2+” – wynikowi niejednoznacznemu (granicznemu); „3+” – wynikowi dodatniemu. Ekspresja oceniona na „2+” wymaga dalszej diagnostyki z zastosowaniem metod hybrydyzacji in situ pozwalających na ostateczną weryfikację statusu receptora. W przypadku wykorzystania techniki fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH, ang. *fluorescent in situ hybridization*) oceny stopnia amplifikacji genu dokonuje się na podstawie liczby centromerów chromosomu 17, na którym położony jest gen *HER2*. Oceny statusu receptora HER-2 można dokonać również wykorzystując technikę chromogenicznej hybrydyzacji in situ (CISH, ang. *chromogenic in situ*

hybridization). W metodzie tej uzyskanie średniej liczby kopii genu co najmniej 6, bez określania liczby centromerów, potwierdza dodatni status receptora HER-2. [48]

Szacuje się, że nadekspresję białka i/lub amplifikację genu *HER2* wykazuje około 15% raków piersi. Potwierdzenie nadekspresji receptora HER2 jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym i stanowi podstawowe wskazanie do rozpoczęcia leczenia trastuzumabem – rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 oraz innymi lekami anti-HER2.

Limfocyty naciekające guz (TILs, ang. *tumor infiltrating lymphocytes*)

Limfocyty naciekające guz mają udowodnione znaczenie prognostyczne w TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym raku piersi. W tych podtypach biologicznych nowotworów rokowanie chorych z wysoką ekspresją TILs jest lepsze w porównaniu z pacjentkami o niskiej ekspresji limfocytów naciekających guz. [51] W 2010 roku Denkert i wsp. jako pierwsi opisali pozytywną zależność pomiędzy stopniem ekspresji TILs i częstością występowania odpowiedzi klinicznej na leczenie neoadjuwantową chemioterapią u pacjentek z rakiem piersi. [52]

W 2013 roku Loi i wsp. wykazali, że wysoki poziom ekspresji TILs w chwili rozpoznania choroby wiąże się z lepszym rokowaniem pacjentek z TNBC, niezależnie od typu zastosowanej chemioterapii adjuwantowej. Ponadto dowiedli, że wysoki stopień ekspresji TILs znacznie redukuje ryzyko nawrotu choroby i zgonu u tych pacjentek. [53]

Dla raków luminalnych HER2-ujemnych wykazano negatywną korelację pomiędzy wysoką ekspresją TILs i czasem przeżycia całkowitego. [54]

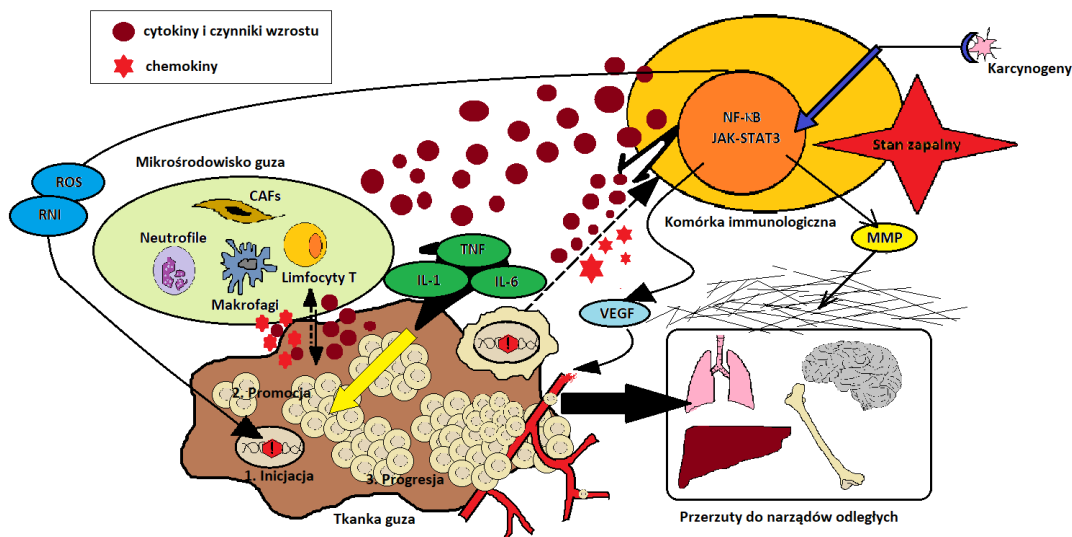
Naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych

Stwierdzenie naciekania przez nowotwór okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych niezależnie od statusu pachowych węzłów chłonnych jest czynnikiem złego rokowania. [12]

1.4. Rola stanu zapalnego w nowotworzeniu

Już w drugiej połowie XIX wieku niemiecki patolog Rudolf Virchow udokumentował istnienie nacieku komórek zapalnych w tkance nowotworowej i sugerował, że utrzymywanie się przewlekłego stanu zapalnego w organizmie może prowadzić do progresji guza. Na początku XX wieku japoński patolog Katsusaburo Yamagiwa, zainspirowany odkryciami Virchowa, wykazał, że sztucznie wywołany przewlekły stan zapalny może prowadzić do powstania guza w modelu zwierzęcym. [55] W ciągu ostatnich 20 lat wielokrotnie udokumentowano udział stanu zapalnego w patogenezie większości guzów litych i nowotworów układu krwiotwórczego.

Oddziaływanie przewlekłego stanu zapalnego na komórki nowotworowe może zachodzić na drodze wewnątrzpochodnej – pobudzania wzrostu komórek nowotworowych przez autokryne wydzielanie różnych cytokin prozapalnych przez komórki guza oraz zewnątrzpochodnego, w którym utrzymujący się stan zapalny oddziałując na inne składniki mikrośrodowiska nowotworowego stwarza korzystne warunki do dalszego rozwoju guza (rycina 1). [56]



Rycina 1. Wpływ przewlekłego stanu zapalnego na rozwój nowotworu (wyjaśnienia skrótów znajdują się w tekście)

Wśród endogennych czynników stymulujących rozwój stanu zapalnego związanego z nowotworem należy wymienić: jądrowy czynnik transkrypcyjny NF- κ B (ang. *Nuclear Factor – κ B*), przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji STAT3 (ang. *signal transducer and activator of transcription 3*) oraz cytokiny prozapalne: IL-1 β , IL-6 i TNF- α . [57-58]

NF- κ B należy do rodziny czynników transkrypcyjnych wiążących DNA. Aktywacja szlaku NF- κ B wpływa na ekspresję genów kodujących m.in. cytokiny prozapalne, czynniki wzrostu, chemokiny i cząsteczki adhezyjne. Dzięki temu NF- κ B odgrywa istotną rolę w procesie onkogenezy - indukuje proliferację, angiogenezę, hamuje apoptozę oraz stymuluje powstawanie przerzutów odległych. [57]

W przeciwieństwie do stanu zapalnego, który rozwija się w organizmie gospodarza przed powstaniem guza, do rozwoju stanu zapalnego związanego z nowotworem dochodzi po etapie inicjacji kancerogenezy. [59]

Różne czynniki endogenne produkowane przez komórki zmienione nowotworowo wywołują reakcję zapalną. Aktywacja onkogenów, takich jak *KRAS* i *MYC* oraz inaktywacja genów supresorowych, takich jak *TP53*, przyczynia się do ustanowienia mikrośrodowiska promującego nowotwór poprzez nadmierną produkcję cytokin prozapalnych i chemokin, rekrutacji komórek odpornościowych i indukcji neoangiogenezy [60-61]. Na przykład utrata p53 w komórkach raka piersi stymuluje makrofagi związane z nowotworem (TAMs, ang. *tumor-associated macrophages*) do produkcji IL-1 β , co skutkuje progresją i tworzeniem przerzutów oraz nasileniem ogólnoustrojowego zapalenia neutrofilowego. [62]

Mikrośrodowisko nowotworowe tworzy heterogenna grupa komórek, do której należą głównie komórki zrębowe (fibroblasty i komórki śródbłonna naczyń krwionośnych), ale także makrofagi, limfocyty i inne komórki układu odpornościowego. Udział poszczególnych populacji komórkowych w tworzeniu mikrośrodowiska guza różni się w zależności od typu nowotworu. Nowotwory gruczołu krokowego, trzustki i piersi zawierają znacznie większe ilości aktywowanych fibroblastów w porównaniu z nowotworami zlokalizowanymi w mózgu lub w nerkach. Oddziaływania między komórkami mikrośrodowiska i komórkami nowotworu zachodzą dwukierunkowo i doprowadzają do rozwoju stanu zapalnego. Interakcja międzykomórkowa zachodzi na drodze oddziaływania bezpośredniego za pomocą cząsteczek adhezyjnych oraz za pośrednictwem mediatorów stanu zapalnego (cytokin, chemokin, czynników wzrostu).

Co ważne, komórki wchodzące w skład mikrośrodowiska nowotworowego są wysoce plastyczne. Poprzez ciągłą zmianę swoich cech fenotypowych i funkcji przyczyniają się do rozwoju nowotworu. [56]

Komórki nowotworowe wytwarzają różne cytokiny i chemokiny, które stymulują migrację leukocytów i tworzenie nacieku białokrwinkowego w obrębie guza. W skład nacieku wchodzi neutrofile, komórki dendrytyczne, makrofagi, eozynofile i mastocyty, a także limfocyty - zdolne do wytwarzania różnych cytokin, czynników cytotoksycznych, w tym reaktywnych form tlenu (ROS, ang. *reactive oxygen species*) i azotu (RNI, ang. *reactive nitrogen intermediates*), seryny i cysteiny, proteaz, metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP, ang. *matrix metalloproteinases*) oraz TNF- α , interleukin i interferonów. [63]

Monocyty w obecności czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) i interleukiny IL-4, różnicują się w niedojrzałe komórki dendrytyczne. Komórki dendrytyczne migrują do tkanki obwodowej objętej stanem zapalnym, gdzie wychwytyują antygeny i po dojrzewaniu migrują do węzłów chłonnych stymulując aktywację limfocytów T. Czynniki rozpuszczalne, takie jak IL-6 i CSF-1, pochodzące z komórek nowotworowych, stymulują komórki prekursorowe w szpiku kostnym do różnicowania w kierunku makrofagów. Co ciekawe, komórki dendrytyczne wchodzące w skład nacieków zapalnych wokół nowotworów są często niedojrzałe i pozbawione zdolności stymulowania limfocytów T.

Makrofagi związane z guzem (TAMs, ang. *tumor associated macrophages*) są istotnym składnikiem nacieku zapalnego w tkankach nowotworowych i pochodzą z monocytów rekrutowanych głównie poprzez działanie czynników chemotaktycznych wydzielanych przez komórki nowotworowe oraz limfocyty T i komórki NK otaczające nowotwór. W początkowej fazie rozwoju nowotworu są to makrofagi o fenotypie M1, które wydzielają mediatory działające przeciwnowotworowo - IL-12, IFN- γ , TNF- α oraz tlenek azotu. [64] Na dalszym etapie rozwoju nowotworu w odpowiedzi na produkowane przez komórki guza czynniki prozapalne m.in. IL-10 czy TGF- β dochodzi jednak do różnicowania makrofagów w kierunku fenotypu M2 o działaniu sprzyjającym rozwojowi nowotworu. Makrofagi o fenotypie M2 wytwarzają szereg silnych angiogennych i limfangiogennych czynników wzrostu, cytokin i proteaz, które hamują działanie

przeciwnowotworowe układu odpornościowego, stymulują neoangiogenezę oraz biorą udział w progresji nowotworu i tworzeniu przerzutów. [65]

Wykazano, że za pośrednictwem indukowania ekspresji VCAM-1 (ang. *vascular cell adhesion protein 1*) na komórkach mezotelium, makrofagi typu M2 mogą przyczyniać się do rozsiewu komórek nowotworowych do otrzewnej. [66]

Makrofagi nie są jedynymi komórkami zapalnymi biorącymi udział w procesie karcynogenezy. Wykazano, że neutrofile, komórki tuczne, eozynofile i aktywowane limfocyty T również przyczyniają się do powstawania nowotworów poprzez uwalnianie proteaz zewnątrzkomórkowych, czynników proangiogennych i chemokin. [67-68]

Przewlekły proces zapalny i odpowiedź immunologiczna w guzie i jego mikrośrodowisku odgrywają kluczową rolę w powstawaniu i progresji nowotworu. [69] Indukowana wzrostem guza nowotworowego ogólnoustrojowa odpowiedź zapalna prowadzi do wzrostu liczby leukocytów we krwi obwodowej. [70]

1.5. Hematologiczne markery odpowiedzi zapalnej jako nowe czynniki prognostyczne i predykcyjne w raku piersi

Od kilku lat podejmowane są próby określenia wartości prognostycznej i predykcyjnej wielu markerów hematologicznych systemowej odpowiedzi zapalnej w różnych nowotworach. W ostatnich badaniach potwierdzono wartość predykcyjną takich markerów jak: współczynnik neutrofile/limfocyty (NLR, ang. *neutrophile to lymphocyte ratio*), limfocyty/monocyty (LMR, ang. *lymphocyte to monocyte ratio*) i płytki krwi/limfocyty (PLR, ang. *platelet to lymphocyte ratio*) dla oceny rokowania w wielu typach nowotworów. [71-73]

Stosunek neutrofilii do limfocytów (NLR)

Rola limfocytów T w procesie nowotworzenia jest niejednorodna. Limfocyty T CD8+ posiadające aktywność cytotoksyczną przyczyniają się do niszczenia komórek nowotworowych. Działanie limfocytów T CD4+ (tzw. limfocytów pomocniczych) jest zróżnicowane. Limfocyty T CD4+ Th1 wydzielają cytokiny o działaniu

przeciwnowotworowym i uczestniczą głównie w odpowiedzi typu komórkowego skierowanej przeciwko patogenom wewnątrzkomórkowym. Limfocyty T CD4+ Th2 uczestniczą w odpowiedzi typu humoralnego skierowanej przeciwko patogenom zewnątrzkomórkowym. Poprzez wydzielanie IL-4 i IL-10 o działaniu immunosupresyjnym ograniczają aktywność cytotoksyczną populacji limfocytów T CD8+ umożliwiając w ten sposób dalszy rozwój nowotworu. Działanie sprzyjające rozwojowi nowotworu wykazują również limfocyty należące do subpopulacji T CD4+ Th17, które dzięki wydzielanej IL-17 stymulują proces neoangiogenezy. Z drugiej strony istnieją również dowody na synergistyczne działanie przeciwnowotworowe limfocytów B i limfocytów T CD8+. Limfocyty B mogą stanowić nawet do 40% limfocytów znajdujących się w mikrośrodkowisku raka piersi. [74] Neutrofile przeciwnie - hamują aktywność cytotoxiczną limfocytów, prowadząc do wzmożonej neoangiogenezy i wzrostu guza oraz progresji. [75] Rola neutrofilii w procesie onkogenezy była przedmiotem wielu wcześniejszych badań i obecnie wiadomo, że mogą one sprzyjać zarówno wzrostowi guza pierwotnego, jak i tworzeniu przerzutów odległych. Ich zdolność do aktywowania enzymów proteolitycznych, szczególnie metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej, umożliwia przekroczenie błony podstawnej naczyń krwionośnych przez komórki nowotworowe i w konsekwencji warunkuje tworzenie nowych naczyń krwionośnych odżywiających guz oraz zdolność tworzenia przerzutów odległych. Neutrofile są również zaangażowane w proces progresji guza dzięki ich zdolności aktywowania przekaźników sygnałowych i aktywatorów transkrypcji 3 (STAT3).

W obszernym badaniu obejmującym 27 031 pacjentów leczonych z powodu różnych nowotworów Proctor i wsp. dokonali oceny wartości prognostycznej NLR, stwierdzając istotny związek między wartością NLR a przeżyciem całkowitym w różnych nowotworach, w tym w raku piersi. [76]

Azab i wsp. jako pierwsi wykazali istnienie zależności pomiędzy wysokim poziomem współczynnika NLR przed rozpoczęciem chemioterapii i zwiększonym ryzykiem zgonu w okresie 5-letniej obserwacji u pacjentek z rakiem piersi. [77]

Guo i wsp. przeprowadzili metaanalizę dotyczącą danych 17 079 pacjentek leczonych z powodu raka piersi. Wykazali, że wysoki poziom NLR był związany z krótszym czasem przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od choroby. Ponadto zauważyli, że związek pomiędzy poziomem NLR i czasem przeżycia całkowitego był silniejszy u pacjentek z TNBC niż z rakiem HER2-dodatnim. [78]

Stosunek limfocytów do monocytów

Wartość prognostyczna współczynnika LMR była oceniana u pacjentów leczonych z powodu różnych nowotworów – raka płuca, raka wątrobowokomórkowego, nowotworów jelita grubego, trzustki, żołądka i jajnika.

Hu i wsp. na podstawie metaanalizy 10 badań obejmujących 5667 pacjentek z rakiem piersi wykazali, że niski poziom współczynnika LMR wiązał się z krótszym czasem przeżycia całkowitego w populacji azjatyckiej oraz u chorych na TNBC. [79]

W innym badaniu Goto i wsp. wykazali, że wysoki poziom LMR wiąże się z dłuższym czasem przeżycia wolnego od choroby u pacjentek z rakiem piersi leczonych chemioterapią przedoperacyjną. [80]

Stosunek płytek krwi do limfocytów (PLR)

Płytki krwi odgrywają istotną rolę w wielu etapach onkogenezy – biorą udział w proliferacji komórek nowotworowych, neoangiogenezie oraz powstawaniu przerzutów odległych. [81-82] Oddziaływanie pomiędzy płytkami krwi i komórkami nowotworowymi ma charakter dwukierunkowy - komórki nowotworowe mogą aktywować płytki krwi, z kolei aktywne płytki krwi sprzyjają rozwojowi nowotworu. Tworzenie kompleksów złożonych z płytek krwi i komórek nowotworowych zwiększa szanse nowotworu na przeżycie. Płytki krwi mogą syntetyzować i magazynować zarówno cząsteczki prozapalne, takie jak cytokiny (selektyna P, CD40L, interleukina IL-1), jak i wiele cytokin przeciwzapalnych. Neoangiogeneza i wzrost guza mogą być stymulowane przez wydzielanie płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF, ang. *platelet derived growth factor*), czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*), transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β , ang. *transforming growth factor β*), oraz czynnika płytkowego 4 (PF4, ang. *platelet factor 4*). [83-84]

Wykazano, że wysoki poziom płytek krwi może być niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w różnych nowotworach m.in. w nowotworach żołądka i jelita grubego. [85] Zhang i wsp. w metaanalizie danych dotyczących 5542 pacjentek z rakiem piersi dokonali oceny wartości prognostycznej współczynnika PLR. Wysoki poziom PLR wiązał się z gorszym rokowaniem – krótszym czasem przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od

choroby. Wartość prognostyczna PLR nie została jednak określona dla poszczególnych podtypów biologicznych raka piersi. [86]

W ostatnich latach pojawiło się kilka badań oceniających wartość prognostyczną innych wskaźników hematologicznych stanu zapalnego, takich jak: NMR (ang. *neutrophil to monocyte ratio*), SII (ang. *systemic immune-inflammation index*), PIV (ang. *pan-immune-inflammation-value*) czy SIRI (ang. *systemic inflammation response index*) u pacjentek z rakiem piersi.

Do tej pory opublikowano pojedyncze badania oceniające wartość prognostyczną NMR w różnych nowotworach. Sun i wsp. wykazali, że wysoki poziom NMR związany jest z gorszym rokowaniem u pacjentów leczonych z powodu raka żołądka. [87] Zhang i wsp. przeprowadzili retrospektywną analizę danych 1583 pacjentek z rakiem piersi, na podstawie której potwierdzili znaczenie wysokiego poziomu wskaźnika NMR jako niezależnego czynnika niekorzystnego rokowania u pacjentek z rakiem piersi. [88]

W ostatnich latach w wielu badaniach oceniano wartość prognostyczną wskaźnika SII w różnych nowotworach. [89-91] Pomimo to, znaczenie prognostyczne SII w raku piersi nie zostało do końca określone.

Hua i wsp. wykazali, że SII oceniany przed operacją u pacjentek leczonych z powodu raka piersi może być wiarygodnym czynnikiem prognostycznym w odniesieniu do przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od przerzutów odległych. [92]

Jiang i wsp. dokonali oceny wartości prognostycznej SII w grupie pacjentek z rakiem piersi leczonych chemioterapią neoadjuwantową. Wykazali, że wysoki poziom SII przed leczeniem jest czynnikiem niekorzystnego rokowania i wiąże się z krótszym czasem przeżycia całkowitego. Ponadto stwierdzili, że wartość prognostyczna SII w grupie pacjentek z rakiem piersi leczonych neoadjuwantową chemioterapią jest wyższa niż NLR i PLR. [93]

PIV jest kolejnym markerem stanu zapalnego o potencjalnym znaczeniu prognostycznym u pacjentek leczonych z powodu raka piersi.

Şahin i wsp. opublikowali pracę, w której PIV okazał się być niezależnym czynnikiem wpływającym na uzyskanie pCR w grupie pacjentek z rakiem piersi leczonych neoadjuwantową chemioterapią. Ponadto stwierdzili, że niski poziom PIV przed

rozpoczęciem leczenia chemioterapią przedoperacyjną wiązał się z lepszym rokowaniem u tych pacjentek. [94]

Ligorio i wsp. przeanalizowali dane pacjentek leczonych z powodu zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi (luminalnego B i nieluminalnego). Grupa pacjentek z niskim poziomem wyjściowym PIV charakteryzowała się dłuższym czasem przeżycia całkowitego (log rank test $p < 0.0001$). [95]

SIRI jest nowym markerem stanu zapalnego, ocenianym na podstawie liczby neutrofilii, monocytów i limfocytów. Jego znaczenie prognostyczne i predykcyjne zostało określone m.in. dla pacjentów leczonych z powodu raka żołądka. [96] Wskaźnik SIRI był do tej pory rzadko oceniany u pacjentek z rakiem piersi leczonych chemioterapią przedoperacyjną.

Wyniki analizy przeprowadzonej przez Chen i wsp. wskazują, że wysoki poziom SIRI przed leczeniem neoadjuwantową chemioterapią u pacjentek z rakiem piersi jest czynnikiem niekorzystnego rokowania. Ponadto u pacjentek, u których w materiale pooperacyjnym nie stwierdzono neuroinwazji, niski poziom SIRI korelował z mniejszym ryzykiem nawrotu w porównaniu z grupą pacjentek z wysokim poziomem SIRI. [97] Dong i wsp. przeanalizowali dane 241 pacjentek z rakiem piersi leczonych neoadjuwantową chemioterapią. Wykazali, że SIRI jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym uzyskania pCR. Pacjentki, u których przed leczeniem chemioterapią przedoperacyjną stwierdzono niski poziom SIRI miały prawie 5-krotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania pCR. [98]

1.6. Leczenie HER2-dodatniego i potrójnie ujemnego raka piersi w stopniu zaawansowania I-III

1.6.1. Leczenie miejscowe

Zasady leczenia chirurgicznego i następowej radioterapii u pacjentek z HER2-dodatnim i potrójnie ujemnym rakiem piersi są takie same jak w przypadku innych podtypów biologicznych raka piersi.

Leczenie chirurgiczne składa się z zabiegu operacyjnego w obrębie piersi oraz zabiegu w obrębie regionalnych węzłów chłonnych. Zabieg operacyjny w obrębie piersi może polegać na leczeniu oszczędzającym (usunięcie części piersi z guzem pierwotnym)

lub usunięciu całej piersi (amputacja). Nieodłącznym elementem leczenia oszczędzającego (BCT, ang. *breast conserving therapy*) jest uzupełniająca radioterapia.

Przeciwwskazania bezwzględne do leczenia oszczędzającego obejmują: brak zgody pacjentki, brak możliwości radykalnego wycięcia raka piersi, przeciwwskazania do zastosowania radioterapii uzupełniającej, obecność mikrozwapnień o charakterze podejrzanym lub złośliwym oraz mutację w genie *ATM*. W przypadku stwierdzenia przeciwwskazań do leczenia oszczędzającego należy wykonać amputację piersi. [118]

Pacjentki z rakiem piersi w stopniu zaawansowania klinicznego IIB i III są rutynowo kwalifikowane do systemowego leczenia przedoperacyjnego. W przypadku raków piersi o fenotypie HER2-dodatnim lub TNBC, guzy o średnicy powyżej 2 cm i/lub potwierdzona w badaniu patologicznym obecność przerzutów raka w regionalnych węzłach chłonnych (cecha cN+) są wskazaniem do zastosowania systemowego leczenia przedoperacyjnego. Przed rozpoczęciem leczenia przedoperacyjnego zakłada się znacznik do piersi w okolicy guza. Leczenie przedoperacyjne zwiększa szansę na wykonanie leczenia oszczędzającego i poprawia odległe wyniki leczenia. [12]

Zabieg operacyjny w obrębie pachowych węzłów chłonnych obejmuje biopsję węzłów wartowniczych lub limfadenektomię pachową. Wskazaniem do wykonania biopsji węzłów wartowniczych jest potwierdzenie klinicznie niezmiennych regionalnych węzłów chłonnych (cN0) w badaniu USG oraz badaniu histopatologicznym materiału uzyskanego na drodze biopsji cienkoigłowej (w przypadku istnienia wskazań do jej wykonania). W ramach badań klinicznych możliwe jest wykonanie procedury biopsji węzłów wartowniczych po systemowym leczeniu przedoperacyjnym, ale tylko wtedy, gdy wyjściowo stopień klinicznego zaawansowania nowotworu w regionalnych węzłach chłonnych był nie wyższy niż cN1 i pacjentka uzyskała całkowitą remisję kliniczną po zastosowanym leczeniu. [118]

U pacjentek, u których wyjściowo stwierdzono cechę N2 lub N3 oraz u tych, które nie uzyskały pełnej remisji klinicznej w węzłach chłonnych po leczeniu przedoperacyjnym należy zawsze wykonać limfadenektomię pachową. [118]

Wskazania do radioterapii uzupełniającej po mastektomii są takie same jak dla innych podtypów biologicznych raka piersi. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi uzupełniająca radioterapia po amputacji piersi należy stosować u wszystkich pacjentek z grupy wysokiego ryzyka dla wystąpienia wznowy miejscowej, z cechą T4 lub T3N0 i dodatkowymi czynnikami ryzyka, z przerzutami w co najmniej 4 pachowych węzłach

chłonnych, w przypadku wąskich marginesów chirurgicznych. Zastosowanie uzupełniającej radioterapii należy rozważyć również u pacjentek z przerzutami w 1-3 pachowych węzłach chłonnych, zwłaszcza gdy towarzyszą im inne czynniki związane z niekorzystnym rokowaniem (młody wiek, brak ekspresji receptorów ER i PgR, G3, naciekanie naczyń limfatycznych). [12]

1.6.2. Okołooperacyjne leczenie systemowe

Chemioterapia jest obecnie jedyną standardową metodą terapii systemowej u pacjentek z TNBC. W przypadku pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim nieluminalnym leczenie systemowe obejmuje chemioterapię oraz leczenie anty-HER2, a w przypadku raków piersi luminalnych B HER2-dodatnich dodatkowo hormonoterapię. Zasady stosowania hormonoterapii w raku piersi luminalnym B HER2-dodatnim są takie same jak dla pozostałych raków luminalnych. Schematy leczenia systemowego poszczególnych podtypów biologicznych raka piersi przedstawiono w tabelach 1, 2 i 3.

Tabela 1. Leczenie systemowe pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim rakiem piersi [99]

| Stopień zaawansowania | | Podtyp biologiczny raka piersi | |
|--|-----|--|-------------------|
| | | HER2-dodatni | TNBC |
| I standardowo leczenie adjuwantowe | T1a | TH* | chemioterapia* |
| | T1b | TH | TC |
| | T1c | TH | AC/T |
| II zalecane leczenie neoadjuwantowe | | AC/TH lub TCH, z P (jeżeli leczenie neoadjuwantowe i/lub N+) | AC/T ^b |
| III zalecane leczenie neoadjuwantowe | | AC/THP lub TCHP ^a | AC/T ^b |
| choroba resztkowa po NACT | | Trastuzumab emtanzyna | Kapecytabina |

* wskazania do leczenia należy rozpatrywać indywidualnie

A – antracykliny; C – cyklofosfamid; H – trastuzumab; P – pertuzumab; T – taksoidy

^a należy rozważyć dodanie neratynibu po leczeniu trastuzumabem, jeżeli występuje ekspresja receptora ER i zajętych ≥ 4 węzły chłonne

^b część ekspertów sugeruje dołączenie karboplatyny do leczenia neoadjuwantowego TNBC

Tabela 2. Schematy chemioterapii okołooperacyjnej stosowane u pacjentek z TNBC [12]

| Schemat | Leki i dawkowanie |
|---|--|
| AC/EC | DOX (60 mg/m ²) lub Epi (75-90 mg/m ²) + CTX (600 mg/m ²) (4 cykle co 21 dni) |
| AC/EC → P* | DOX (60 mg/m ²) lub Epi (75-90 mg/m ²) + CTX (600 mg/m ²) (4 cykle co 21 dni) → PXL (80 mg/m ²) (12 cykli, co tydzień) |
| AC/EC → T* | DOX (60 mg/m ²) lub Epi (75-90 mg/m ²) + CTX (600 mg/m ²) (4 cykle co 21 dni) → DXL (75-100 mg/m ²) (4 cykle, co 21 dni) |
| AC/EC → P* <i>dose-dense</i> | DOX (60 mg/m ²) lub Epi (75-90 mg/m ²) + CTX (600 mg/m ²) (4 cykle co 14 dni) + po każdym cyklu G-CSF → PXL (80 mg/m ²) (12 cykli, co tydzień) |
| AC/EC → T* <i>dose-dense</i> | DOX (60 mg/m ²) lub Epi (75-90 mg/m ²) + CTX (600 mg/m ²) (4 cykle co 14 dni) + po każdym cyklu G-CSF → DXL (75-100 mg/m ²) (4 cykle, co 21 dni) |
| TC | DXL (75 mg/m ²) + CTX (600 mg/m ²) (4 cykle, co 21 dni) |
| CMF | CTX (100 mg/m ²) + MTX (40 mg/m ²) + FU (600 mg/m ²) (6 cykli, co 28 dni) |
| leczenie pacjentek z chorobą resztkową | Kapecytabina (1250 mg/m ²) (6-8 cykli, co 21 dni) |

* można stosować odwróconą sekwencję leków

CTX – cyklofosfamid; DOX – doksorubicyna; Epi – epirubicyna; FU – 5-fluorouracyl; G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*); MTX – metotreksat; PXL – paklitaxel

Tabela 3. Schematy chemioterapii okołooperacyjnej i leczenia anty-HER2 stosowane u pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi [12]

| Schemat | Leki i dawkowanie |
|--|---|
| AC/EC → T + H ± P | DOX (60 mg/m ²) lub Epi (75-90 mg/m ²) + CTX (600 mg/m ²) (4 cykle co 21 dni) → DXL (75-100 mg/m ²) + Tr <i>i.v.</i> (dawka nasycająca 8 mg/kg, następnie 6 mg/kg, co 21 dni) lub Tr (600 mg <i>s.c.</i> co 21 dni) ± Per (dawka nasycająca 840 mg, następnie 420 mg, 4 cykle, co 21 dni); Tr łącznie przez rok, Per 3-6 cykli w leczeniu przedoperacyjnym |
| AC/EC → P + H ± P | DOX (60 mg/m ²) lub Epi (75-90 mg/m ²) + CTX (600 mg/m ²) (4 cykle co 21 dni) → PXL (80 mg/m ²) (12 cykli, co tydzień) + Tr <i>i.v.</i> (dawka nasycająca 8 mg/kg, następnie 6 mg/kg, co 21 dni) lub Tr (600 mg <i>s.c.</i> co 21 dni) ± Per (dawka nasycająca 840 mg, następnie 420 mg, 4 cykle, co 21 dni) Tr łącznie przez rok, Per 3-6 cykli w leczeniu przedoperacyjnym |
| TCH ± P | DXL (75 mg/m ²) + KBPL AUC6 + Tr <i>i.v.</i> (dawka nasycająca 8 mg/kg, następnie 6 mg/kg, co 21 dni) lub Tr (600 mg <i>s.c.</i> co 21 dni) ± Per (dawka nasycająca 840 mg, następnie 420 mg, 4 cykle, co 21 dni) Tr łącznie przez rok, Per 3-6 cykli w leczeniu przedoperacyjnym |
| PCH ± P | PXL (80 mg/m ²) + KBPL AUC2 (6 cykli co 21 dni) + Tr <i>i.v.</i> (dawka nasycająca 8 mg/kg, następnie 6 mg/kg, co 21 dni) lub Tr (600 mg <i>s.c.</i> co 21 dni) ± Per (dawka nasycająca 840 mg, następnie 420 mg, 4 cykle, co 21 dni) Tr łącznie przez rok, Per 3-6 cykli w leczeniu przedoperacyjnym |
| PH** | PXL (80 mg/m ²) (12 cykli, co tydzień jednocześnie z + Tr <i>i.v.</i> (dawka nasycająca 8 mg/kg, następnie 6 mg/kg, łącznie przez rok) lub Tr (600 mg <i>s.c.</i> co 21 dni) |
| leczenie pacjentek z chorobą resztkową | T-DM1 (3,6 mg/kg) (14 cykli, co 21 dni) |

** w Polsce refundowany w stopniu Ic

CTX – cyklofosfamid; DOX – doksorubicyna; Epi – epirubicyna; KBPL – karboplatyna; Per – pertuzumab; PXL – paklitaksel; TDM1 - trastuzumab emtanzyna; Tr – trastuzumab

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi do przedoperacyjnej chemioterapii kwalifikowane są pacjentki z rakiem piersi w stopniu zaawansowania klinicznego IIB i III. W przypadku TNBC i HER2-dodatnich raków piersi do NAT kwalifikowane są również pacjentki w stopniu zaawansowania IIA - guzy o największym wymiarze przekraczającym 2 cm i/lub z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych (cN+). [12]

Około 35 - 40% pacjentek z TNBC leczonych NAT uzyskuje całkowitą patologiczną odpowiedź na leczenie (pCR) [100]. W przypadku raków piersi HER2-dodatnich nieluminalnych odsetek ten wynosi nawet do 60%. [101] Uzyskanie pCR w wyniku zastosowania leczenia neoadjuwantowego jest czynnikiem korzystnego rokowania, zwłaszcza w grupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. [102]

W metaanalizie 52 badań obejmujących populację liczącą ponad 27 000 pacjentek Spring i wsp. wykazali znamienne lepsze 5-letnie EFS (ang. *event-free survival*) u pacjentek, u których uzyskano pCR w porównaniu z pacjentkami z chorobą resztkową (RD, ang. *residual disease*). Różnice były szczególnie wyraźne w przypadku TNBC (HR 0.18, 95% CI: 0.10–0.31) i HER2-dodatniego raka piersi (HR 0.32, 95% CI: 0.21–0.47). [103]

Potrójnie ujemny rak piersi o wielkości $\leq 0,5$ cm (T1a) lub 0,6–1,0 cm (T1b) bez zajęcia węzłów chłonnych charakteryzuje się stosunkowo dobrym rokowaniem, nawet bez zastosowania leczenia systemowego.

W badaniu z udziałem 363 pacjentek z TNBC w stopniu zaawansowania T1a/b N0 nie wykazano istotnych różnic dotyczących 5-letniego przeżycia wolnego od nawrotu odległego pomiędzy grupą pacjentek, u których zastosowano okołoperacyjną chemioterapię i grupą pacjentek nieleczonych. [104]

W wielu badaniach wykazano, że pacjentki z rakiem piersi TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym, którego największy wymiar wynosi >1 cm, ale nie przekracza 2cm (cT1c), również odnoszą korzyści ze stosowania leczenia przedoperacyjnego. [105]

Obecnie obowiązujący w Polsce program lekowy pozwala na zakwalifikowanie pacjentek z pierwotnie operacyjnym rakiem piersi HER2-dodatnim o wielkości powyżej 1 cm do leczenia neoadjuwantowego trastuzumabem. Do przedoperacyjnego leczenia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią kwalifikują się pacjentki z guzem, którego średnica przekracza 2cm i dodatkowo stwierdza się przerzuty

w regionalnych węzłach chłonnych lub nie występuje ekspresja receptorów ER i PgR. [106]

Zgodnie z przedstawionymi w 2019 roku zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, ang. *European Society for Medical Oncology*) oraz konsensusem ekspertów St. Gallen z 2021 roku dotyczącymi zasad leczenia wczesnego raka piersi, nawet TNBC o niskim stopniu zaawansowania (T1b/c N0) powinien być leczony uzupełniająco. Odstąpienie od leczenia systemowego można rozważać jedynie w grupie pacjentek niskiego ryzyka ze specjalnymi podtypami histologicznymi TNBC (np. rak wydzielniczy lub adenoid cystic carcinoma) lub bardzo wczesnym TNBC w stopniu zaawansowania pT1aN0. [107]

W przypadku pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi z grupy niskiego ryzyka nawrotu - w stopniu zaawansowania T1aN0 (dla raka nieluminalnego) oraz T1a/b N0 (dla raka luminalnego) również można rozważyć odstąpienie od stosowania chemioterapii uzupełniającej. [107]

Obecnie kwalifikację do leczenia uzupełniającego przeprowadza się na podstawie wyniku badania histopatologicznego materiału pooperacyjnego. [12]

Zarówno w przypadku TNBC, jak i HER2-dodatniego raka piersi w leczeniu przedoperacyjnym i uzupełniającym zalecane jest stosowanie schematów chemioterapii zawierających antracykliny i taksoidy. Ze względu na działanie kardiotoksyczne trastuzumabu i antracyklin, u pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi nie należy stosować tych leków jednocześnie. [12]

Najczęściej stosuje się terapię sekwencyjną według schematu AC/EC→P (doksorubicyna lub epirubicyna + cyklofosfamid – 4 cykle, co 21 dni, a następnie paklitaksel – 12 cykli, co tydzień) lub AC/EC→T (doksorubicyna lub epirubicyna + cyklofosfamid – 4 cykle, co 21 dni, a następnie docetaksel – 4 cykle, co 21 dni). Sekwencyjne stosowanie antracyklin i taksoidów pozwala na zredukowanie toksycznych działań niepożądanych przy zachowaniu podobnej skuteczności leczenia.

W przypadku TNBC i raka piersi HER2-dodatniego, w tym także luminalnego B z dodatkowymi czynnikami ryzyka nawrotu, można rozważyć stosowanie terapii ze skróceniem odstępu między kolejnymi cyklami (tzw. *dose – dense chemotherapy*). Schematy *dose - dense* wymagają stosowania czynników wzrostu kolonii granulocytów w pierwotnej profilaktyce gorączki neutropenicznej. [107]

Niektóre dane sugerują, że stosowanie odwróconej sekwencji leków, czyli rozpoczynanie leczenia od taksoidów i następnie kontynuacja terapii antracyklinami może być nieco bardziej skuteczne w porównaniu z tradycyjnie stosowaną sekwencją rozpoczynającą leczenie od schematów zawierających antracykliny. Earl i wsp. w randomizowanym badaniu III fazy Neo-tAn-Go wykazali, że zastosowanie taksoidów przed antracyklinami w odwróconej sekwencji leków wiąże się ze zwiększeniem odsetka pCR po leczeniu NACT z 15% do 20% ($p=0,03$). Dopuszczalne jest jednak stosowanie obu sekwencji leczenia. [108]

W ostatnich latach prowadzone są badania oceniające korzyści wynikające ze stosowania pochodnych platyny w leczeniu okołoperacyjnym u pacjentek z TNBC. W badaniu GeparSixto wykazano, że dołączenie karboplatyny do doksorubicyny/paklitakselu w leczeniu neoadjuwantowym znacząco zwiększyło odsetek pCR u pacjentek z TNBC z 36,9% do 53,2% (HR 1,94; $p=0,005$). Ponadto zaobserwowano zwiększenie odsetka 3-letnich przeżyć bez objawów choroby (DFS) w grupie pacjentek z TNBC z 76,1% do 85,8% ($p=0,0325$). W grupie pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi dodanie karboplatyny do standardowego leczenia okołoperacyjnego nie zwiększało istotnie pCR i DFS. [109]

Niedawno przeprowadzona metaanaliza dziewięciu randomizowanych badań klinicznych wykazała, że dodanie karboplatyny do schematu $P \rightarrow AC$ u pacjentek z TNBC bez mutacji germlinalnej *BRCA1/2* zwiększyło odsetek pCR o 15% (HR 1,96; $p < 0,001$). Dodanie karboplatyny do standardowej chemioterapii w grupie pacjentek z TNBC i mutacją *BRCA1/2* nie wpływało istotnie na odsetek uzyskiwanych pCR (HR 1,17; $p=0,711$). W żadnej z badanych podgrup nie wykazano korzyści ze stosowania karboplatyny w odniesieniu do EFS i OS. [110]

W przypadku HER2-dodatniego raka piersi w I stopniu zaawansowania zaleca się stosowanie schematu PH (paklitaksel – 12 cykli, co tydzień równocześnie z trastuzumabem – trastuzumab należy stosować łącznie przez rok). W II i III stopniu zaawansowania najczęściej stosowane są schematy z antracyklinami i taksoidami oraz podwójna blokada HER2 (pertuzumab z trastuzumabem) (tabela 3).

U pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych można rozważyć stosowanie przez rok neratynibu

w ramach rozszerzonej terapii anty-HER2 po zakończeniu leczenia trastuzumabem i pod warunkiem, że nie stosowano pertuzumabu. [111]

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy ExteNET potwierdziło korzystny wpływ stosowania dodatkowej terapii anty-HER2 neratynibem po zakończeniu standardowego leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego trastuzumabem.

Pacjentki z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B osiągały większy odsetek 5-letnich iDFS – odpowiednio dla pacjentek, które uzyskały pCR wzrost o 5,1% (HR 0,58; 95% CI 0,41–0,82) i o 7,4% dla pacjentek z chorobą resztkową po NAT (HR 0,60; 95% CI 0,33–1,07). [112]

W przypadku obecności choroby resztkowej po leczeniu chemioterapią neoadjuwantową zawierającą antracykliny i taksony u pacjentek z TNBC, można rozważyć zastosowanie chemioterapii uzupełniającej kapecytabiną. [12]

W randomizowanym badaniu CREATE-X, w którym uczestniczyło 910 azjatyckich pacjentek z HER2-ujemnym rakiem piersi i chorobą resztkową po NACT, dokonano oceny skuteczności kapecytabiny w leczeniu uzupełniającym. W grupie pacjentek z TNBC, która stanowiła jedną trzecią badanej populacji, pacjentki, które otrzymały kapecytabinę miały wyższe wskaźniki 5-letniego DFS i OS w porównaniu z grupą kontrolną – odpowiednio dla DFS 69,8% i 56,1% (HR=0,58; 95% CI 0,39-0,87) i OS 78,8% i 70,3% (HR=0,52; 95% CI 0,30-0,90). [113]

W 2019 roku przeprowadzono metaanalizę dotyczącą siedmiu randomizowanych badań klinicznych obejmujących w sumie 3151 pacjentek z wczesnym TNBC, z czego 1552 pacjentki otrzymały leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe według standardowych schematów i 1599 pacjentek, które otrzymały kapecytabinę w leczeniu adjuwantowym poza obowiązującym standardem. Dołączenie kapecytabiny do terapii adjuwantowej istotnie wydłużyło DFS (HR=0,77; 95% CI 0,66-0,90) oraz OS (HR=0,69; 95% CI 0,56-0,85). [114]

Ostatnio opublikowano wyniki randomizowanego badania III fazy ECOG-ACRIN EA1131, w którym porównano skuteczność leczenia uzupełniającego kapecytabiną i pochodnymi platyny (karboplatiną lub ciplatiną) u pacjentek z podtypem bazalnym TNBC i chorobą resztkową po leczeniu NACT. Nie uzyskano istotnych różnic w odniesieniu do odsetka 3-letnich przeżyć wolnych od choroby inwazyjnej (iDFS, ang. *invasive disease-free survival*). W grupie pacjentek leczonych pochodnymi platyny

częściej występowały działania niepożądane w stopniu 3 i 4 związane z toksycznością terapii. [115]

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) u pacjentek z TNBC, które nie uzyskały pCR po leczeniu NACT należy rozważyć zastosowanie leczenia uzupełniającego kapecytabiną (6-8 cykli). [12]

U pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi, które nie uzyskały pCR po leczeniu neoadjuwantowym zaleca się stosowanie trastuzumabu emtanzyny (T-DM1). W randomizowanym badaniu KATHERINE obejmującym 1486 pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi i chorobą resztkową po leczeniu standardową terapią neoadjuwantową, wykazano, że zastosowanie T-DM1 w leczeniu uzupełniającym zwiększało odsetek 3-letniego iDFS z 77% do 88,3% (HR 0,50; $p < 0,001$). Ponadto stwierdzono, że w grupie leczonej T-DM1 rzadziej występowały nawroty odległe w porównaniu z grupą leczoną trastuzumabem (odpowiednio 10% i 15,9%). [116] Na dzień dzisiejszy zgodnie z obowiązującym w Polsce programem lekowym istnieje możliwość jednorazowego zastosowania trastuzumabu emtanzyny w powyższym wskazaniu. [106]

2. Cele pracy

Głównym celem pracy jest ocena wartości prognostycznej wybranych hematologicznych markerów odpowiedzi zapalnej u pacjentek, u których zastosowano chemioterapię neoadjuwantową z powodu raka piersi. Pacjentki były leczone w Zachodniopomorskim Centrum Onkologii w Szczecinie w latach 2005-2017.

Cele pomocnicze:

- Opis badanej grupy pacjentek z uwzględnieniem podziału na podtyp biologiczny raka piersi – TNBC, HER2-dodatni luminalny B i nieluminalny;
- Porównanie trzech biologicznych podtypów raka piersi: TNBC, HER2-dodatniego luminalnego B i HER2-dodatniego nieluminalnego w zakresie zmiennych jakościowych, ilościowych oraz krzywych przeżycia;
- Charakterystyka i porównanie trzech wybranych podtypów biologicznych raka piersi w odniesieniu do pierwszej lokalizacji wznowy miejscowej i przerzutu odległego oraz czasu od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do wystąpienia wznowy miejscowej lub/i przerzutu odległego oraz czasu przeżycia po rozpoznaniu nawrotu choroby;
- Ocena wartości predykcyjnej wybranych markerów hematologicznych odpowiedzi zapalnej oznaczonych przed rozpoczęciem leczenia neoadjuwantowego u pacjentek z TNBC, HER2-dodatnim luminalnym B i nieluminalnym rakiem piersi;
- Ocena zależności pomiędzy wybranymi parametrami hematologicznymi stanu zapalnego przed leczeniem neoadjuwantowym i częstością występowania przerzutów odległych/wznowy lokoregionalnej u pacjentek leczonych z powodu TNBC oraz HER2-dodatniego raka piersi (luminalnego i nieluminalnego);
- Ocena zależności pomiędzy wybranymi parametrami hematologicznymi stanu zapalnego przed leczeniem neoadjuwantowym i czasem przeżycia całkowitego, przeżycia specyficznego dla raka piersi oraz przeżycia wolnego od objawów choroby w badanej populacji.

3. Materiał i metody

3.1. Badana populacja, materiał

Praca miała charakter retrospektywny. W latach 2005-2017 w Zachodniopomorskim Centrum Onkologii w Szczecinie zarejestrowanych zostało 5729 pacjentek z rozpoznaniem rakiem piersi – tj. 445 pacjentek z TNBC i 841 pacjentek z rakiem piersi z nadekspresją lub amplifikacją HER2. Spośród tej grupy do analizy wybrano pacjentki z TNBC i HER2-dodatnim rakiem piersi (luminalnym B i Nieluminalnym) w stopniu zaawansowania klinicznego I-III, które otrzymały leczenie przedoperacyjne chemioterapią opartą na schematach zawierających antracykliny lub taksony. Z analizy wyłączone zostały pacjentki, które były wcześniej leczone z powodu jakiegokolwiek nowotworu, pacjentki poniżej 18 roku życia, z potwierdzonym zapalnym rakiem piersi, z aktywną infekcją w momencie kwalifikacji do leczenia neoadjuwantowego, zaburzeniami hematologicznymi przed rozpoczęciem leczenia neoadjuwantowego, ostrymi i przewlekłymi chorobami autoimmunologicznymi oraz wcześniej stosujące glikokortykosteroidy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Przeanalizowano dane kliniczno-patomorfologiczne zawarte w historiach chorób 203 pacjentek z TNBC, 153 pacjentek z luminalnym B HER2-dodatnim rakiem piersi i 142 pacjentek z HER2-dodatnim Nieluminalnym rakiem piersi (rycina 2).

Wszystkie pacjentki były leczone w Zachodniopomorskim Centrum Onkologii w Szczecinie. Rozpoznanie raka piersi było każdorazowo potwierdzone histopatologicznie poprzez badanie materiału uzyskanego na drodze biopsji gruboigłowej lub chirurgicznej. Leczenie neoadjuwantowe było prowadzone zgodnie z obowiązującymi standardami. W przypadku raka piersi TNBC postępowanie obejmowało tylko chemioterapię, a w przypadku raka piersi HER2-dodatniego również leczenie trastuzumabem (od 2016 roku). Wszystkie pacjentki po zakończeniu leczenia neoadjuwantowego zostały zakwalifikowane do leczenia operacyjnego. Wskazania do stosowania uzupełniającej radioterapii, chemioterapii i hormonoterapii określano zgodnie z obowiązującymi wytycznymi polskimi i międzynarodowymi. Po zakończonym leczeniu obserwację prowadzono z częstotliwością co 3-6 miesięcy przez pierwsze dwa lata, następnie co 6 miesięcy przez 3-5 lat i co 12 miesięcy powyżej 5 roku obserwacji. [12] Obserwację pacjentek włączonych do grupy badanej zakończono w grudniu 2021 roku.

Kliniczny i patologiczny stopień zaawansowania raka piersi został określony zgodnie z obowiązującym w danym roku 7. lub 8. wydaniem Klasyfikacji TNM nowotworów złośliwych UICC (ang. *Union for International Cancer Control*). [44, 117]

Ocena patomorfologiczna

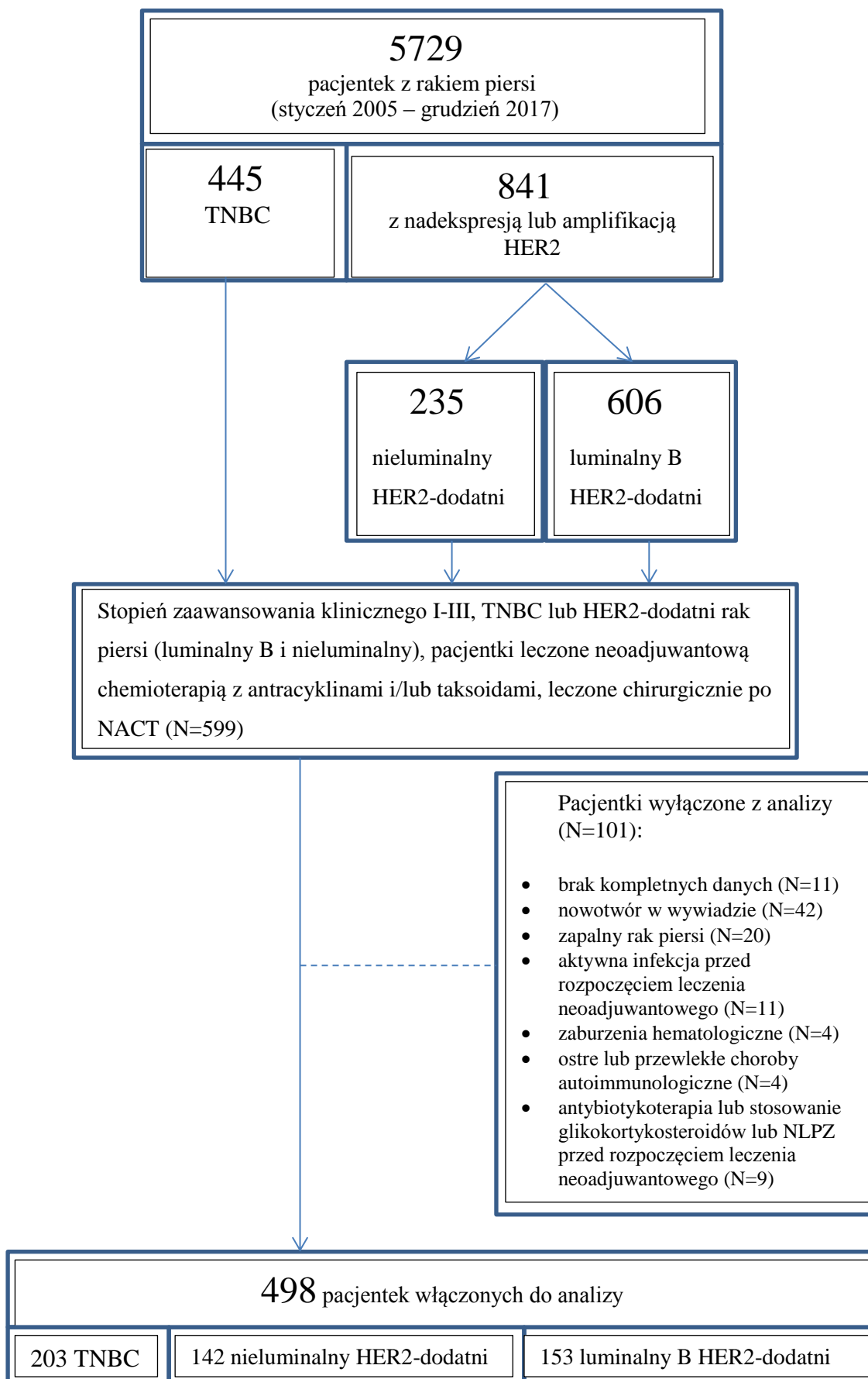
Materiał uzyskany na drodze biopsji gruboigłowych oraz biopsji chirurgicznych został poddany ocenie patomorfologicznej oraz badaniom immunohistochemicznym (IHC) zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Do oceny stopnia ekspresji ER, PgR, HER2 i Ki-67 używano specyficznych przeciwciał lub testów – dla ER klon 6F11, Novocastra; dla PgR klon 16, Novocastra; dla HER2 HercepTest, Dako; dla Ki-67 przeciwciało MIB-1, Dako. Status receptorów estrogenowych i progesteronowych był oceniany jako pozytywny w przypadku stwierdzenia ekspresji w co najmniej 1% komórek raka lub zgodnie ze zmodyfikowanym systemem Allreda: wynik ujemny 0-2 pkt, wynik dodatni 3-8 pkt. [12] Za obecność nadmiernej ekspresji HER2 uznano wynik „3+”, za brak nadmiernej ekspresji wyniki „0” i „1+”. Wynik „2+” traktowano jako niejednoznaczny i poddawano dalszej weryfikacji w badaniu FISH (ang. *fluorescent in situ hybridization*).

Wskaźnik proliferacji Ki-67 oceniano ilościowo jako odsetek wybarwionych jąder komórek raka po zastosowaniu swoistego przeciwciała MIB-1 oraz za pomocą mikroskopu świetlnego. Dotychczas nie ustalono wartości progowej Ki-67 świadczącej o wysokim indeksie proliferacyjnym. W niniejszej analizie traktowano Ki-67 $\geq 30\%$ jako wartość wysoką. [119-121] Stopień złośliwości histologicznej raka piersi oceniano według klasyfikacji *Nottingham Histologic Grade*. [12]

Do analizy włączono pacjentki spełniające definicje poszczególnych podtypów biologicznych raka piersi przedstawione w tabeli 4.

Tabela 4. Definicje analizowanych podtypów biologicznych raka piersi na podstawie surogatów immunohistochemicznych

| Podtyp biologiczny raka piersi | Definicja |
|--------------------------------|--|
| luminalny B HER2-dodatni | ER-dodatni; PgR każdy; HER2-dodatni; Ki-67 każdy |
| HER2-dodatni Nieluminalny | ER-ujemny; PgR-ujemny; HER2-dodatni; Ki-67 każdy |
| TNBC | ER-ujemny; PgR-ujemny; HER2-ujemny; Ki-67 każdy |



Rycina 2. Grupa badana

Wybrane markery hematologiczne odpowiedzi zapalnej

Wybrane do analizy markery hematologiczne odpowiedzi zapalnej wraz z definicjami i punktami odcięcia przedstawiono w tabeli 5.

| Marker hematologiczny | Definicja [jednostka] | Punkt odcięcia (mediana) |
|-----------------------|---|--------------------------|
| WBC | bezwzględna liczba białych krwinek (ang. <i>white blood cells</i>) [K/ μ L] | 7 |
| NEU | bezwzględna liczba neutrofilów [K/ μ L] | 4,35 |
| LYM | bezwzględna liczba limfocytów [K/ μ L] | 1,90 |
| MONO | bezwzględna liczba monocytów [K/ μ L] | 0,50 |
| PLT | bezwzględna liczba płytek krwi [K/ μ L] | 268 |
| NLR | (ang. <i>neutrophil-to-lymphocyte ratio</i>) stosunek bezwzględnej liczby neutrofilów do bezwzględnej liczby limfocytów | 2,17 |
| PLR | (ang. <i>platelet-to-lymphocyte ratio</i>) wyliczany jako stosunek bezwzględnej liczby płytek krwi do bezwzględnej liczby limfocytów | 140,24 |
| MLR | (ang. <i>monocyte-to-lymphocyte ratio</i>) wyliczany jako stosunek bezwzględnej liczby monocytów do bezwzględnej liczby limfocytów | 0,25 |
| NMR | (ang. <i>neutrophil-to-monocyte ratio</i>) wyliczany jako stosunek bezwzględnej liczby neutrofilów do bezwzględnej liczby monocytów | 9 |
| dNLR | (ang. <i>derived neutrophil-to-lymphocyte ratio</i>) wyliczany jako stosunek bezwzględnej liczby neutrofilów do różnicy bezwzględnej liczby leukocytów i bezwzględnej liczby neutrofilów | 1,62 |
| SII | (ang. <i>systemic immune-inflammation index</i>) wyliczany jako stosunek iloczynu bezwzględnej liczby neutrofilów i płytek krwi do bezwzględnej liczby limfocytów | 608,72 |
| SIRI | (ang. <i>systemic inflammation response index</i>) wyliczany jako stosunek iloczynu bezwzględnej liczby neutrofilów i monocytów do bezwzględnej liczby limfocytów | 1,03 |
| PIV | (ang. <i>pan-immune-inflammation-value</i>) wyliczany jako stosunek iloczynu bezwzględnej liczby neutrofilów, płytek krwi i monocytów do bezwzględnej liczby limfocytów | 288,15 |

Tabela 5. Wybrane markery hematologiczne odpowiedzi zapalnej

Morfologię krwi obwodowej z pełnym różnicowaniem granulocytów wykonywano 1-3 dni przed rozpoczęciem leczenia neoadjuwantowego w laboratorium Zachodniopomorskiego Centrum Onkologii w Szczecinie zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Do obliczenia wybranych wskaźników hematologicznych odpowiedzi zapalnej wykorzystano bezwzględne liczby leukocytów, neutrofilii, limfocytów, monocytów oraz płytek krwi.

Ze względu na to, że do przeanalizowania wartości prognostycznej wybranych parametrów hematologicznych wybrano aż siedem punktów końcowych – OS, BCSS, DFS, czas przeżycia do wystąpienia wznowy miejscowej i przeżycia po jej rozpoznaniu, czas do rozpoznania przerzutów odległych i czas przeżycia po rozpoznaniu rozsiewu choroby do narządów odległych – do wyznaczenia punktów odcięcia dla wartości analizowanych parametrów hematologicznych wykorzystano medianę. Na tej podstawie pacjentki podzielono na grupy z wysoką (> mediana) i niską (\leq mediana) wartością ocenianego parametru hematologicznego.

Oceniane punkty końcowe

Definicje ocenianych punktów końcowych przedstawiono w tabeli 6. [122-123]

Tabela 6. Definicje punktów końcowych

| Typ punktu końcowego/surogat | Definicja |
|---|---|
| Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>) | czas od daty przyjęcia do szpitala celem rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do zgonu z każdej przyczyny |
| Przeżycie swoiste dla raka piersi (BCSS, ang. <i>breast cancer-specific survival</i>) | czas od daty przyjęcia do szpitala celem rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do zgonu z powodu raka piersi |
| Czas do rozpoznania wznowy miejscowej | czas od daty przyjęcia do szpitala celem rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do rozpoznania wznowy miejscowej |
| Czas przeżycia po rozpoznaniu wznowy miejscowej | czas od rozpoznania wznowy miejscowej do zgonu z każdej przyczyny |
| Czas do rozpoznania pierwszego przerzutu odległego | czas od daty przyjęcia do szpitala celem rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do rozpoznania pierwszego przerzutu odległego |
| Czas przeżycia po rozpoznaniu pierwszego przerzutu odległego | czas od rozpoznania pierwszego przerzutu odległego do zgonu z każdej przyczyny |
| Przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. <i>disease-free survival</i>) | czas od daty przyjęcia do szpitala celem rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do nawrotu lokoregionalnego lub nawrotu odległego lub nawrotu raka inwazyjnego |

| | |
|---|---|
| | w piersi ipsilateralnej lub kontralateralnej lub zgonu z każdej przyczyny |
| Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR, ang. <i>pathological complete response</i>) | brak komponentu raka inwazyjnego w węzłach chłonnych i piersi po NAT oceniony w badaniu patologicznym materiału pooperacyjnego (ypT0/Tis, ypN0) |

3.2. Metody statystyczne

Analizę statystyczną wykonano dla całej grupy badanej (498 pacjentek), a następnie dla poszczególnych podgrup w zależności od podtypu biologicznego raka piersi – dla 203 pacjentek z TNBC, dla 142 pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi i dla 153 pacjentek z luminalnym B HER2-dodatnim rakiem piersi.

Zmienne ilościowe analizowano wyliczając wartość średnią, medianę, odchylenie standardowe, minimum i maksimum.

W pierwszym etapie za pomocą testu Kołmogorowa-Smirnowa sprawdzono normalność rozkładów badanych zmiennych ilościowych. Odnotowano rozkłady zbliżone do rozkładu normalnego lub odmienne od rozkładu Gaussa. Ze względu na bardzo dużą skośność licznych zmiennych w dalszej analizie zastosowano testy nieparametryczne. Do porównania wartości zmiennych ilościowych w dwóch grupach stosowano test *U* Manna-Whitney’a. Porównań w zakresie trzech i więcej grup dokonywano za pomocą testu Kruskala-Wallisa. Dla zidentyfikowania grup, dla których wykazano różnice istotne statystycznie wykonywano test post-hoc Dunn-Sidak z poprawką Bonferroniego na wielokrotne porównania.

Zmienne jakościowe przedstawiono za pomocą częstości ich występowania w próbie oraz ich rozkładu procentowego.

Porównania w zakresie zmiennych jakościowych wykonano poprzez zastosowanie testu chi-kwadrat lub dokładnego testu Fishera (dla podgrup o niskiej spodziewanej liczebności).

Analizę wpływu poszczególnych zmiennych jakościowych na uzyskanie punktów końcowych przedstawiono za pomocą krzywych Kaplana-Meiera, a do ich porównania wykorzystano test log-rank Mantela-Coxa.

W celu sprawdzenia wartości predykcyjnej i prognostycznej badanych parametrów hematologicznych przeprowadzono serię jednozmiennowych analiz regresji logistycznej metodą wprowadzania, a następnie wielozmiennowych analiz regresji logistycznej metodą hierarchiczno-krokową (selekcji postępującej Walda).

W analizie wielozmiennowej w pierwszym bloku do modelu wprowadzono znane predyktory rokownicze (z wyłączeniem pierwotnie wybranego czynnika Ki-67 ze względu na brak posiadania danych dla tego parametru dla 139 pacjentek). Do modelu dołączane były istotne statystycznie predyktory do momentu, gdy dołączenie kolejnych zmiennych nie powodowało wzrostu wyjaśnionej zmienności i następnie w drugim bloku dołączane były potencjalne predyktory hematologiczne. Wprowadzenie danej zmiennej do modelu było możliwe jedynie w przypadku istotnej statystycznie poprawy przyporządkowania pacjentek do określonych kategorii.

Do wykonania analizy metodą selekcji postępującej Walda wykorzystano następujące znane czynniki predykcyjne i prognostyczne w raku piersi: wiek w chwili rozpoznania, wielkość guza (cT1/2 vs. cT3/4), przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych (cN+ vs. cN0), typ histologiczny guza (NOS vs. pozostałe), stopień złośliwości histologicznej - grade (G1/2 vs. G3), stopień ekspresji ER (obecna vs. brak), PgR (obecna vs. brak) i HER2 (obecna vs. brak). W analizie dotyczącej oceny wartości rokowniczej wybranych parametrów hematologicznych dodatkowo wzięto pod uwagę uzyskanie przez pacjentkę pCR po leczeniu neoadjuwantowym.

Za poziom istotności uznano klasyczny próg $\alpha=0,05$.

Obliczenia statystyczne wykonano przy użyciu pakietu IBM SPSS Statistics 25.

4. Wyniki

Niniejszą pracę podzielono na dwie części. Część pierwsza miała na celu szczegółowe scharakteryzowanie badanej populacji i potwierdzenie opisanych wcześniej w piśmiennictwie różnic pomiędzy trzema analizowanymi podtypami biologicznymi raka piersi dotyczących przeżywalności, nawrotów miejscowych i odległych oraz częstości występowania całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) na leczenie neoadjuwantowe. W drugiej części przeanalizowano wartość prognostyczną i predykcyjną wybranych markerów hematologicznych odpowiedzi zapalnej przed leczeniem neoadjuwantowym w odniesieniu do wybranych punktów końcowych.

4.1. Charakterystyka grupy badanej

W latach 2005-2017 w Zachodniopomorskim Centrum Onkologii w Szczecinie leczonych było 5729 pacjentek z rakiem piersi – w tym 445 pacjentek z TNBC (7,8%) i 841 z rakiem piersi wykazującym nadekspresję lub amplifikację HER2 (14,7%). Do badania zakwalifikowano 498 pacjentek – z czego 203 pacjentki z TNBC (40,8%), 142 pacjentki z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi (28,5%) i 153 pacjentki z rakiem piersi luminalnym B HER2-dodatnim (30,7%). Charakterystykę grupy badanej liczącej 498 pacjentek przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Charakterystyka 498 pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim (luminalnym B i nieluminalnym) rakiem piersi.

| Cecha | Liczba chorych (odsetek%) | | | |
|---|---------------------------|---------------|---|---|
| | Ogółem | TNBC N=203 | HER2- dodatni luminany B N=153 | HER2- dodatni nieluminalny N=142 |
| Liczba chorych | 498 (100%) | 203 (100%) | 153 (100%) | 142 (100%) |
| Wiek w chwili rozpoznania (lata) | | | | |
| Średnia | 53,5 | 53,9 | 52 | 54,6 |
| Mediana | 54 | 55 | 54 | 55 |
| Zakres | 24-87 | 24-80 | 28-87 | 28-83 |
| | | | | |

| | | | | |
|--|-------------|-------------|-------------|------------|
| BMI (kg/m²) | | | | |
| Średnia | 26,3 | 27 | 25,7 | 25,9 |
| Mediana | 25,7 | 26,4 | 24,9 | 25,6 |
| Zakres | 16,5-49,1 | 16,5-49,1 | 16,7-46,5 | 18-37,8 |
| Stopień zaawansowania klinicznego cTNM | | | | |
| I | 9 (1,8%) | 1 (0,5%) | 5 (3,3%) | 3 (2,1%) |
| II | 232 (46,6%) | 96 (47,3%) | 84 (54,9%) | 52 (36,6%) |
| III | 257 (51,6%) | 106 (52,2%) | 64 (41,8%) | 87 (61,3%) |
| Kliniczny stopień zaawansowania guza pierwotnego przed rozpoczęciem leczenia neoadjuwantowego | | | | |
| cT1b | 4 (0,8%) | 2 (1%) | 2 (1,3%) | 0 |
| cT1c | 57 (11,4%) | 15 (7,4%) | 17 (11,1%) | 25 (17,6%) |
| cT2 | 320 (64,3%) | 137 (67,5%) | 103 (67,2%) | 80 (56,3%) |
| cT3 | 59 (11,8%) | 25 (12,2%) | 13 (8,5%) | 21 (14,8%) |
| cT4a | 4 (0,8%) | 2 (1,0%) | 1 (0,7%) | 1 (0,7%) |
| cT4b | 50 (10,1%) | 20 (9,9%) | 16 (10,5%) | 14 (9,9%) |
| cT4c | 3 (0,6%) | 2 (1%) | 1 (0,7%) | 0 |
| brak danych | 1 (0,2%) | 0 | 0 | 1 (0,7%) |
| Kliniczny stopień zaawansowania w regionalnych węzłach chłonnych przed rozpoczęciem leczenia neoadjuwantowego | | | | |
| cN0 | 88 (17,7%) | 40 (19,7%) | 33 (21,6%) | 15 (10,6%) |
| cN1 | 202 (40,6%) | 79 (38,9%) | 70 (45,7%) | 53 (37,3%) |
| cN2 | 180 (36,1%) | 74 (36,5%) | 39 (25,5%) | 67 (47,2%) |
| cN3 | 28 (5,6%) | 10 (4,9%) | 11 (7,2%) | 7 (4,9%) |
| Największy wymiar guza pierwotnego przed leczeniem neoadjuwantowym (mm) | | | | |
| Średnia | 34,6 | 35,9 | 32,2 | 29,6 |
| Mediana | 30 | 32 | 26 | 27 |
| Zakres | 8-150 | 8-150 | 8-100 | 11-150 |
| Typ histologiczny guza oceniany na podstawie badania materiału pooperacyjnego: | | | | |
| NOS (dawniej przewodowy, NST) | 316 (63,5%) | 134 (65,9%) | 109 (71,2%) | 73 (51,4%) |
| zrądkowy | 6 (1,2%) | 2 (1,0%) | 3 (2,0%) | 1 (0,7%) |
| rdzeniasty | 1 (0,2%) | 1 (0,5%) | 0 | 0 |
| metaplastyczny | 7 (1,4%) | 6 (3,0%) | 0 | 1 (0,7%) |

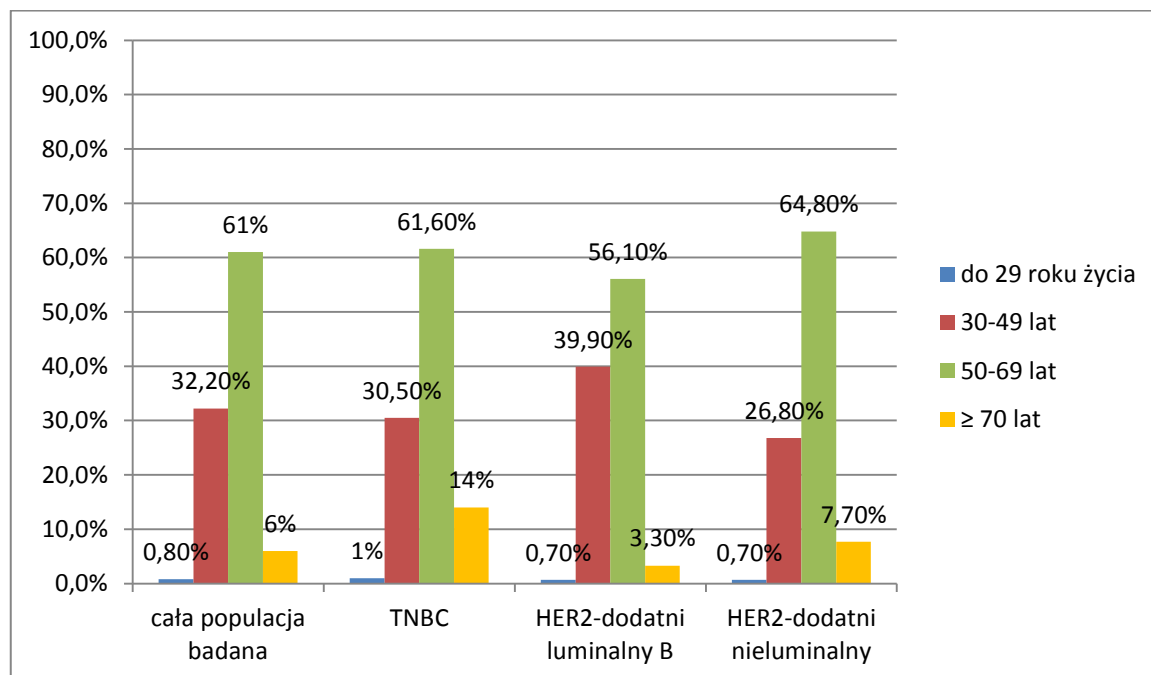
| | | | | |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|
| inne | 25 (5,0%) | 6 (3,0%) | 11 (7,2%) | 8 (5,6%) |
| brak danych | 143 (28,7%) | 54 (26,6%) | 30 (19,6%) | 59 (41,6%) |
| Stopień złośliwości histologicznej | | | | |
| 1 | 4 (0,8%) | 0 | 2 (1,3%) | 2 (1,4%) |
| 2 | 124 (24,9%) | 36 (17,7%) | 52 (34%) | 36 (25,4%) |
| 3 | 327 (65,7%) | 161 (79,3%) | 72 (47,1%) | 94 (66,2%) |
| brak danych | 43 (8,6%) | 6 (3,0%) | 27 (17,6%) | 10 (7,0%) |
| Ekspresja receptora ER | | | | |
| obecna | 153 (30,7%) | 0 | 153 (100%) | 0 |
| brak | 345 (69,3%) | 203 (100%) | 0 | 142 (100%) |
| Ekspresja receptora PgR | | | | |
| obecna | 79 (15,9%) | 0 | 79 (51,6%) | 0 |
| brak | 419 (84,1%) | 203 (100%) | 74 (48,4%) | 142 (100%) |
| Ekspresja receptora HER2 | | | | |
| 0 lub 1+ | 196 (39,4%) | 196 (96,6%) | 0 | 0 |
| 2+, wynik negatywny po FISH | 7 (1,4%) | 7 (3,4%) | 0 | 0 |
| 2+, wynik pozytywny po FISH | 19 (3,8%) | 0 | 11 (7,2%) | 8 (5,6%) |
| 3+ | 276 (55,4%) | 0 | 142 (92,8%) | 134 (94,4%) |
| Poziom ekspresji Ki-67 | | | | |
| niski $\leq 30\%$ | 134 (26,9%) | 29 (14,3%) | 56 (36,6%) | 49 (34,5%) |
| wysoki $>30\%$ | 222 (44,6%) | 110 (54,2%) | 64 (41,8%) | 48 (33,8%) |
| brak danych | 142 (28,5%) | 64 (31,5%) | 33 (21,6%) | 45 (31,7%) |
| Stopień zaawansowania patologicznego po leczeniu neoadjuwantowym pTNM | | | | |
| pCR | 108 (21,7%) | 44 (21,7%) | 23 (15,0%) | 41 (28,9%) |
| I | 102 (20,5%) | 44 (21,7%) | 31 (20,3%) | 27 (19,0%) |
| II | 148 (29,7%) | 59 (29,0%) | 50 (32,7%) | 39 (27,5%) |
| III | 140 (28,1%) | 56 (27,6%) | 49 (32,0%) | 35 (24,6%) |
| Stopień zaawansowania patologicznego guza po leczeniu neoadjuwantowym (ypT) | | | | |
| ypT0 | 143 (28,7%) | 54 (26,6%) | 30 (19,6%) | 59 (41,5%) |
| ypT1 | 230 (46,2%) | 81 (39,9%) | 90 (58,8%) | 59 (41,5%) |
| ypT2 | 107 (21,5%) | 53 (26,1%) | 31 (20,3%) | 23 (16,3%) |
| ypT3 | 18 (3,6%) | 15 (7,4%) | 2 (1,3%) | 1 (0,7%) |
| | | | | |

| Stopień zaawansowania patologicznego w pachowych węzłach chłonnych po leczeniu neoadjuwantowym (ypN) | | | | |
|--|-------------|-------------|------------|------------|
| ypN0 | 237 (47,6%) | 110 (54,2%) | 55 (35,9%) | 72 (50,7%) |
| ypN1 | 126 (25,3%) | 41 (20,2%) | 50 (32,7%) | 35 (24,6%) |
| ypN2 | 89 (17,9%) | 27 (13,3%) | 35 (32,9%) | 27 (19,1%) |
| ypN3 | 46 (9,2%) | 25 (12,3%) | 13 (8,5%) | 8 (5,6%) |

Mediana czasu obserwacji wyniosła 62 miesiące (zakres od 5 do 195 miesięcy). Średni wiek w chwili rozpoznania raka piersi u 498 pacjentek z rakiem piersi TNBC i HER2-dodatnim rakiem piersi wynosił 53,5 roku, a mediana 54 lata. Najmłodsza pacjentka miała 24 lata, a najstarsza 87 lat. Najczęściej raka piersi TNBC i HER2-dodatniego stwierdzano w grupie wiekowej 50-69 lat (61%), najrzadziej u pacjentek do 29 roku życia – 0,8%. Pacjentki w wieku 30-49 lat stanowiły 32,2% badanej populacji, a pacjentki w wieku ≥ 70 lat - 6%.

Wyniki dotyczące częstości zachorowań w zależności od wieku pacjentki w poszczególnych podtypach biologicznych raka piersi przedstawiono na rycinie 3.

Rycina 3. Częstość zachorowań na raka piersi w zależności od wieku pacjentki



Średnia wartość wskaźnika BMI (ang. *body mass index*) wyniosła 26,3 kg/m², mediana 25,7 kg/m² (zakres od 16,5 do 49,1). w badanej populacji najczęściej występowała prawidłowa wartość wskaźnika BMI (BMI 18,5-24,9) (42,8%). Aż u 36,5% pacjentek stwierdzono nadwagę (BMI 25-29,9), u 19,1% otyłość (BMI ≥ 30). Zaledwie u 1,6% pacjentek stwierdzono niedowagę (BMI 17,0-18,4) lub wychudzenie (BMI 16,0-16,9).

W chwili rozpoznania raka piersi najczęściej stwierdzano III stopień zaawansowania klinicznego (51,6%). Wartość średnia największego wymiaru guza pierwotnego piersi przed rozpoczęciem leczenia neoadjuwantowego wyniosła 34,6 mm, mediana 30 mm (zakres od 8 mm do 150 mm). Wielkość guza pierwotnego oceniana przed leczeniem neoadjuwantowym najczęściej zawierała się w przedziale 2-5 cm (cecha cT2) - 64,3%.

Zaawansowanie kliniczne w regionalnych węzłach chłonnych najczęściej obejmowało przerzuty w ruchomych węzłach chłonnych pachowych I, II piętra po stronie guza pierwotnego (cecha cN1) – 40,6%.

Najczęściej rozpoznawanym typem histologicznym był rak piersi typu NOS (dawniej rak przewodowy, NST), który stwierdzono u 316 pacjentek (63,5%). U 327 pacjentek (65,7%) stwierdzono cechę G3.

Poziom wskaźnika proliferacji Ki-67 oceniono u 356 pacjentek (71,5%). Niski poziom ekspresji Ki-67 ≤ 30% stwierdzono u 134 pacjentek (26,9%), wysoki u 222 pacjentek (44,6%).

W trakcie całej obserwacji w grupie 498 pacjentek u 7 (1,4%) rozpoznano raka inwazyjnego drugiej piersi. Mediana czasu jaki upłynął od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do rozpoznania drugiego raka inwazyjnego piersi wyniosła 33 miesiące (zakres od 3 do 84 miesięcy).

Tabela 8. Sposób leczenia 498 pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim (luminalnym B i nieluminalnym) rakiem piersi.

| Sposób leczenia | Liczba pacjentek (odsetek %) | | | |
|---|------------------------------|-------------------|--|---|
| | Ogółem N=498 | TNBC N=203 | HER2- dodatni luminalny B N=153 | HER2- dodatni nieluminalny N=142 |
| Liczba pacjentek | 498 (100%) | 203 (100%) | 153 (100%) | 142 (100%) |
| Chemioterapia przedoperacyjna (neoadjuwantowa) | | | | |
| antracykliny (AC, EC, FAC, FEC) | 438 (88%) | 31 (15,3%) | 17 (11,1%) | 12 (8,5%) |
| taksoidy+antracykliny (AT, TAC) | 60 (12%) | 172 (84,7%) | 136 (88,9%) | 130 (91,5%) |
| Trastuzumab w leczeniu neoadjuwantowym | N=295 | | | |
| tak | 91 (30,8%) | nie dotyczy | 47 (30,7%) | 44 (31,0%) |
| nie | 204 (69,2%) | | 106 (69,3%) | 98 (69,0%) |
| Zabieg operacyjny w obrębie piersi | | | | |
| Zmodyfikowana radykalna mastektomia | 389 (78,1%) | 154 (75,9%) | 112 (73,2%) | 123 (86,6%) |
| Leczenie oszczędzające | 93 (18,7%) | 39 (19,2%) | 39 (25,5%) | 15 (10,6%) |
| Mastektomia prosta | 16 (3,2%) | 10 (4,9%) | 2 (1,3%) | 4 (2,8%) |
| Zabieg operacyjny w obrębie pachowych węzłów chłonnych | | | | |
| Limfadenektomia pachowa | 427 (85,7%) | 179 (88,2%) | 131 (85,6%) | 125 (88,0%) |
| Biopsja węzła wartowniczego lub usunięcie węzłów chłonnych i piętra pachy | 71 (14,3%) | 24 (11,8%) | 22 (14,4%) | 17 (12,0%) |
| Chemioterapia uzupełniająca | | | | |
| tak | 128 (25,7%) | 59 (29,1%) | 38 (24,8%) | 31 (21,8%) |
| nie | 370 (74,3%) | 144 (70,9%) | 115 (75,2%) | 111 (78,2%) |
| | | | | |

| | | | | |
|--|--------------|-------------|-------------|-------------|
| Chemioterapia uzupełniająca | N=128 | N=59 | N=38 | N=31 |
| antracykliny | 104 (81,2%) | 46 (78,0%) | 33 (86,8%) | 25 (80,6%) |
| taksoidy | 17 (13,3%) | 7 (11,8%) | 5 (13,2%) | 5 (16,1%) |
| CMF | 1 (0,8%) | 1 (1,7%) | 0 | 0 |
| inne | 6 (4,7%) | 5 (8,5%) | 0 | 1 (3,3%) |
| Trastuzumab w leczeniu uzupełniającym | N=295 | | | |
| tak | 204 (69,2%) | nie dotyczy | 101 (66,0%) | 103 (72,5%) |
| nie | 91 (30,8%) | | 52 (34,0%) | 39 (27,5%) |
| Radioterapia uzupełniająca | | | | |
| tak | 466 (93,6%) | 182 (89,7%) | 149 (97,4%) | 135 (95,1%) |
| nie | 32 (6,4%) | 21 (10,3%) | 4 (2,6%) | 7 (4,9%) |
| Hormonoterapia uzupełniająca | N=153 | | | |
| tak | 140 (91,5%) | nie dotyczy | 140 (91,5%) | nie dotyczy |
| nie | 13 (8,5%) | | 13 (8,5%) | |

Wszystkie pacjentki włączone do badania były pierwotnie leczone chemioterapią neoadjuwantową, a następnie operowane (tabela 8). U 438 pacjentek zastosowano chemioterapię neoadjuwantową według schematów zawierających antracykliny z fluorouracylem lub bez - AC, EC, FAC, FEC (88%). Zaledwie u 60 pacjentek zastosowano schematy zawierające antracykliny i taksoidy – AT lub TAC (12%).

Spośród 295 pacjentek z rakiem piersi z nadekspresją lub amplifikacją HER2 u 91 zastosowano trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu przedoperacyjnym (30,8%). Zgodnie z obowiązującym w Polsce programem lekowym stosowanie trastuzumabu w formie iniekcji podskórnych w leczeniu neoadjuwantowym u pacjentek z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi było możliwe od 2016 roku [124].

Zabieg operacyjny w obrębie piersi najczęściej obejmował zmodyfikowaną radykalną mastektomię sposobem Maddena - 389 pacjentek (78,1%). Leczenie oszczędzające wykonano u 93 pacjentek (18,7%), a mastektomię prostą tylko u 16 pacjentek (3,2%). U 427 pacjentek wykonano limfadenektomię pachową (85,7%), a u 71 pacjentek (14,3%) biopsję węzła wartowniczego lub usunięcie węzłów chłonnych pachowych I piętra.

W badaniu patologicznym materiału pooperacyjnego u 108 pacjentek stwierdzono całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR) co stanowiło 21,7% badanej grupy pacjentek. Całkowitą odpowiedź patologiczną uzyskały 44 z 203 pacjentek z TNBC (21,7%), 23 ze 153 pacjentek z luminalnym B HER2-dodatnim rakiem piersi (15,0%) i 41 ze 142 pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi (28,9%).

Pacjentki były kwalifikowane do leczenia uzupełniającego zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Chemioterapię adjuwantową zastosowano u 128 pacjentek (25,7%). Najczęściej stosowano schematy zawierające antracykliny (81,2%) oraz taksoidy (13,3%).

W grupie pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi trastuzumab w leczeniu uzupełniającym zastosowano u 204 z 295 pacjentek (69,2%).

U większości pacjentek z rakiem piersi luminalnym B HER2-dodatnim stosowano hormonoterapię uzupełniającą (91,5%). Najczęściej stosowano tamoksyfen (40,7%), inhibitory aromatazy (27,1%) oraz tamoksyfen z analogiem GnRH (16,4%). Do uzupełniającej hormonoterapii ze względu na występowanie istotnych nie zakwalifikowano 13 pacjentek (8,5%).

Uzupełniającą radioterapię zastosowano u 466 pacjentek (93,6%).

4.2. Część I: Charakterystyka szczegółowa badanej populacji

Tabela 9. Podstawowe statystyki opisowe badanych zmiennych ilościowych

| | <i>M</i> | <i>Me</i> | <i>SD</i> | <i>Sk.</i> | <i>Kurt.</i> | <i>Min.</i> | <i>Maks.</i> | <i>W</i> | <i>p</i> |
|--|----------|-----------|-----------|------------|--------------|-------------|--------------|----------|----------|
| Parametry hematologiczne (przed leczeniem przedoperacyjnym) | | | | | | | | | |
| WBC | 7,61 | 7 | 3,29 | 6,27 | 79,65 | 1,10 | 54 | 0,13 | <0,001 |
| NEU | 4,85 | 4,35 | 2,36 | 1,97 | 5,60 | 0,01 | 17,20 | 0,13 | <0,001 |
| LYM | 2,09 | 1,90 | 2,20 | 18,68 | 391,22 | 0,50 | 48,20 | 0,27 | <0,001 |
| MONO | 0,50 | 0,50 | 0,20 | 0,93 | 4,75 | 0,01 | 1,80 | 0,13 | <0,001 |
| PLT | 277,26 | 268 | 75,38 | 1,26 | 4,51 | 99 | 719 | 0,07 | <0,001 |
| NLR | 2,86 | 2,17 | 2,37 | 3,53 | 16,04 | 0,01 | 19,25 | 0,20 | <0,001 |
| PLR | 157,60 | 140,24 | 77,30 | 2,27 | 8,01 | 3,40 | 622 | 0,13 | <0,001 |
| MLR | 0,27 | 0,25 | 0,13 | 2,04 | 8,40 | 0 | 1,17 | 0,13 | <0,001 |
| NMR | 16,77 | 9 | 51,99 | 9,66 | 99,08 | 0,03 | 640 | 0,40 | <0,001 |
| dNLR | 2,10 | 1,62 | 1,72 | 3,45 | 14,58 | 0,01 | 14 | 0,23 | <0,001 |
| SII | 808,92 | 608,72 | 757,87 | 3,96 | 22,89 | 3,80 | 7654,14 | 0,21 | <0,001 |
| SIRI | 1,36 | 1,03 | 1,18 | 3,30 | 16,25 | 0 | 11,23 | 0,19 | <0,001 |
| PIV | 393,82 | 288,15 | 410,24 | 4,28 | 29,40 | 1,14 | 4592,49 | 0,21 | <0,001 |
| Parametry czasu | | | | | | | | | |
| Czas przeżycia całkowitego (OS) | 70,04 | 62 | 41,82 | 0,72 | 0,07 | 6 | 195 | 0,09 | <0,001 |
| Czas przeżycia specyficznego dla raka piersi (BCSS) | 34,83 | 28,50 | 23,41 | 1,50 | 2,45 | 6 | 124 | 0,13 | <0,001 |
| Czas przeżycia wolnego od objawów choroby (DFS) | 26,81 | 17,50 | 23,04 | 2,06 | 5,53 | 1 | 151 | 0,17 | <0,001 |
| Czas do rozpoznania wznowy miejscowej | 27,40 | 16 | 26,08 | 1,85 | 3,22 | 1 | 116 | 0,24 | <0,001 |
| Czas przeżycia po rozpoznaniu wznowy miejscowej | 24,91 | 18 | 27,70 | 1,87 | 3,48 | 1 | 121 | 0,22 | <0,001 |
| Czas do rozpoznania pierwszego przerzutu odległego | 26,15 | 18 | 22,66 | 2,35 | 7,33 | 1 | 151 | 0,17 | <0,001 |
| Czas przeżycia po rozpoznaniu pierwszego przerzutu odległego | 17,35 | 11 | 21,53 | 2,17 | 5,07 | 0 | 110 | 0,22 | <0,001 |

M – średnia; *Me* – mediana; *SD* – odchylenie standardowe; *Sk.* – skośność; *Kurt.* – kurtosis; *Min i Maks.* – najniższa i najwyższa wartość rozkładu; *w* – wynik testu Kolmogorowa-Smirnowa; *p* – istotność

4.2.1. Całkowita odpowiedź patologiczna a podtyp biologiczny raka piersi

W grupie badanej całkowita odpowiedź patologiczna na zastosowane leczenie neoadjuwantowe wystąpiła u 108 pacjentek (21,7%). Najczęściej pCR uzyskiwały pacjentki leczone z powodu HER2-dodatniego nieluminalnego raka piersi (41 ze 142 pacjentek – 28,9%), najrzadziej wystąpienie pCR obserwowano w grupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B (23 ze 153 pacjentek – 15%).

Sprawdzono czy odsetek uzyskiwanych całkowitych odpowiedzi patologicznych na zastosowane leczenie neoadjuwantowe jest związany z podtypem biologicznym raka piersi. Wykonano test χ^2 , który okazał się istotny statystycznie, $\chi^2(2) = 8,31$; $p = 0,0162$. Procentowy udział pacjentek, u których odnotowano pCR był wyraźnie niższy w podtypie luminalnym B HER2-dodatnim niż w TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym (tabela 10). Siła odnotowanego efektu była jednak niska, $V = 0,13$.

Tabela 10. Całkowita odpowiedź patologiczna a podtyp biologiczny raka piersi

| | | potrójnie ujemny rak piersi TNBC | HER2 dodatni luminalny B | HER2 dodatni nieluminalny |
|------------|----------|-------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Brak pCR | <i>N</i> | 159 | 130 | 101 |
| | % | 78,30% | 85,00% | 71,10% |
| Obecna pCR | <i>N</i> | 44 | 23 | 41 |
| | % | 21,70% | 15,00% | 28,90% |

Podsumowanie 1

Charakterystyka i porównanie trzech wybranych podtypów biologicznych raka piersi w odniesieniu do wystąpienia całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) na leczenie neoadjuwantowe

1. Odnotowano istotnie mniejszy odsetek całkowitych odpowiedzi patologicznych (pCR) w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi w porównaniu z podgrupą z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi.

4.2.2. Wznowa miejscowa i przerzuty odległe

Charakterystyka i porównanie trzech wybranych podtypów biologicznych raka piersi w odniesieniu do pierwotnej lokalizacji wznowy miejscowej i przerzutu odległego oraz czasu przeżycia od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do wystąpienia wznowy miejscowej lub/i przerzutu odległego oraz czasu przeżycia po rozpoznaniu nawrotu choroby

W trakcie całej obserwacji do nawrotu miejscowego lub odległego raka piersi doszło u 211 z 498 pacjentek (42,4%). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli 11 i na rycinie 4.

Tabela 11. Częstość występowania i lokalizacja wznowy miejscowej i przerzutów odległych w grupie 498 pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim rakiem piersi

| Typ nawrotu choroby w trakcie całej obserwacji | Liczba pacjentek ogółem i w zależności od podtypu biologicznego raka piersi (odsetek %) | | | |
|---|---|-------------------------|--|--|
| | Cała grupa badana N=498 (100%) | TNBC N=203 (100%) | HER2-dodatni luminalny B N=153 (100%) | HER2-dodatni nieluminalny N=142 (100%) |
| Wznowa lokoregionalna | | | | |
| tak | 47 (9,4%) | 27 (13,3%) | 7 (4,6%) | 13 (9,2%) |
| nie | 451 (90,6%) | 176 (86,7%) | 146 (95,4%) | 129 (90,8%) |
| Lokalizacja wznowy lokoregionalnej* | N=47 | N=27 | N=7 | N=13 |
| wznowa w piersi lub ścianie klatki piersiowej | 25 (53,2%) | 15 (55,6%) | 2 (28,6%) | 8 (61,5%) |
| wznowa w pachowych węzłach chłonnych | 7 (14,9%) | 3 (11,1%) | 1 (14,3%) | 3 (23,1%) |
| wznowa w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego | 19 (40,4%) | 12 (44,4%) | 4 (57,1%) | 3 (23,1%) |
| Przerzuty odległe | | | | |
| tak | 164 (32,9%) | 64 (31,5%) | 45 (29,4%) | 55 (38,7%) |
| nie | 334 (67,1%) | 139 (68,5%) | 108 (70,6%) | 87 (61,3%) |

| | Cała grupa badana N=498 (100%) | TNBC N=203 (100%) | HER2-dodatni luminalny B N=153 (100%) | HER2-dodatni nieluminalny N=142 (100%) |
|--|---|----------------------------------|--|---|
| Lokalizacja przerzutów odległych* | N=164 | N=64 | N=45 | N=55 |
| Kości | 59 (36,0%) | 17 (26,6%) | 29 (64,4%) | 13 (23,6%) |
| Płuco | 53 (32,3%) | 25 (39,1%) | 9 (20,0%) | 19 (34,5%) |
| Wątroba | 55 (33,5%) | 20 (31,3%) | 17 (37,8%) | 18 (32,7%) |
| Mózg | 55 (33,5%) | 31 (48,4%) | 9 (20,0%) | 15 (27,3%) |
| Płyn w opłucnej | 10 (6,1%) | 3 (4,7%) | 3 (6,7%) | 4 (7,3%) |
| Węzły chłonne nadobojczykowe po przeciwnej stronie w stosunku do guza pierwotnego, węzły chłonne szyjne lub kontralateralnej jamy pachowej | 20 (12,2%) | 9 (14,1%) | 6 (13,3%) | 5 (9,1%) |
| Skóra | 2 (1,2%) | 2 (3,1%) | 0 | 0 |
| Jama brzuszna i węzły chłonne zaotrzewnowe | 11 (6,7%) | 5 (7,8%) | 0 | 6 (10,9%) |
| Jajniki, trzon macicy | 4 (2,4%) | 1 (1,6%) | 1 (2,2%) | 2 (3,6%) |
| Śródpiersie | 6 (3,7%) | 1 (1,6%) | 2 (4,4%) | 3 (5,5%) |
| Inne | 2 (1,2%) | 2 (3,1%) | 0 | 0 |

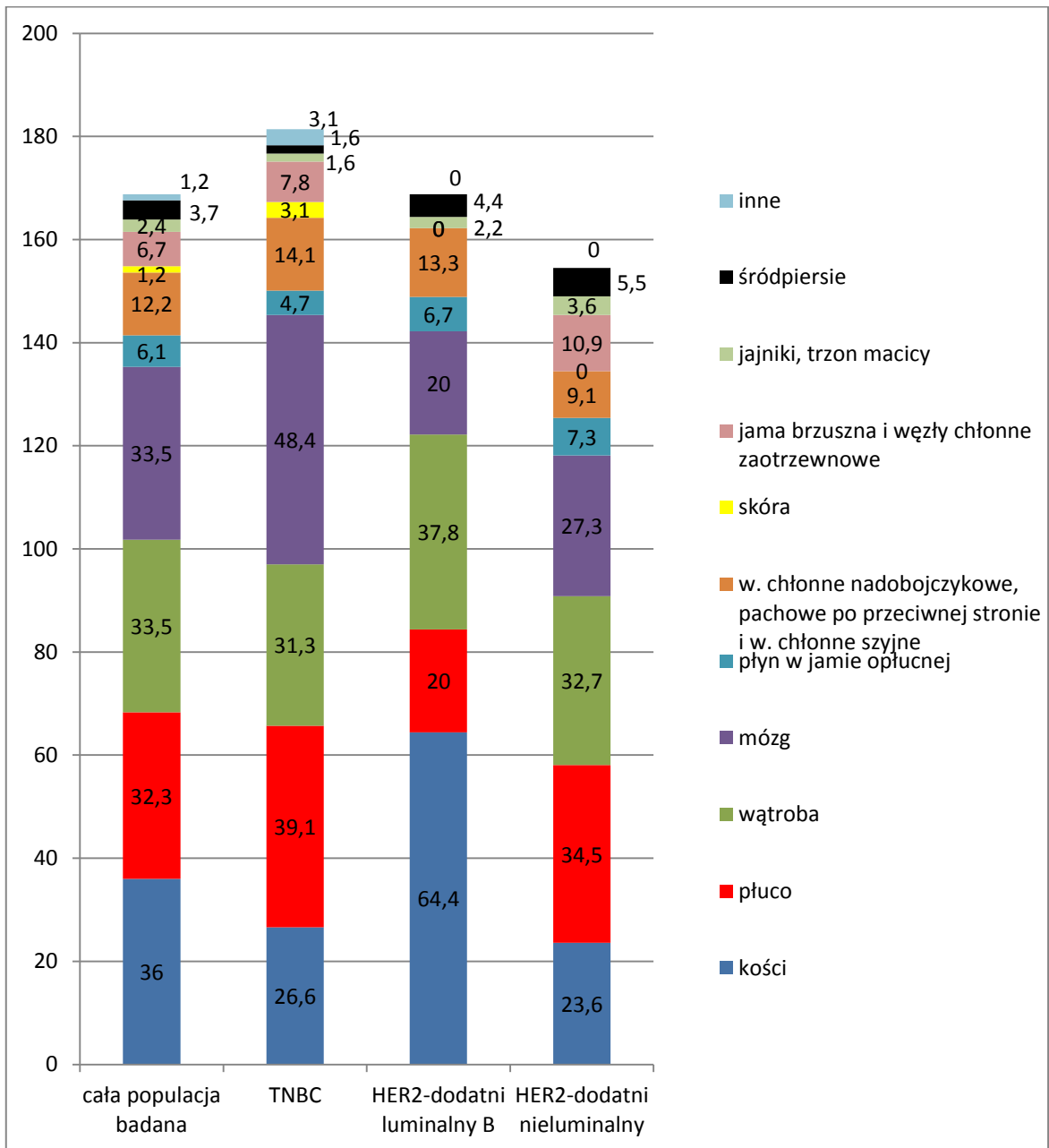
*suma wyników przekracza 100%, ponieważ w wielu przypadkach odnotowano wznowę miejscową i/lub przerzuty odległe w kilku lokalizacjach u jednej pacjentki

Wystąpienie wznowy miejscowej odnotowano u 47 z 498 pacjentek (9,4%). Najczęściej do nawrotu miejscowego dochodziło u pacjentek z TNBC (27 z 203 pacjentek - 13,3%), najrzadziej zaś w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi (7 ze 153 pacjentek - 4,6%). W całej badanej populacji najczęściej rozpoznawano wznowę miejscową w piersi (25 z 47 pacjentek – 53,2%). Nieco rzadziej występowała wznowa miejscowa zlokalizowana w obrębie węzłów chłonnych nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego (19 z 47 pacjentek – 40,4%).

Wystąpienie przerzutów odległych zaobserwowano u 164 z 498 pacjentek (32,9%). W analizowanej grupie rozsiew choroby do narządów odległych najczęściej stwierdzano w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim Nieluminalnym rakiem piersi (55 ze 142 pacjentek – 39,7%). Przerzuty odległe najrzadziej rozpoznawano w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Wśród pacjentek leczonych z powodu TNBC u 64 z 203 pacjentek (31,5%) rozpoznano przerzuty do narządów odległych.

W populacji ogólnej najczęstszą lokalizacją przerzutów odległych były kości (36,0%), wątroba (33,5%), mózg (33,5%) i płuco (32,3%). W podgrupie pacjentek z TNBC najczęstsza lokalizacja przerzutów odległych obejmowała: mózg (48,4%), płuco (39,1%), wątrobę (31,3%) i kości (26,6%). W grupie pacjentek z luminalnym B HER2-dodatnim rakiem piersi – kości (64,4%), wątrobę (37,8%), płuco (20,0%) i mózg (20,0%). U pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim Nieluminalnym najczęściej występował rozsiew choroby do płuc (34,5%), wątroby (32,7%), mózgu (27,3%) oraz kości (23,6%) (rycina 4).

Rycina 4. Lokalizacja przerzutów odległych w trakcie całej obserwacji w zależności od podtypu biologicznego raka piersi



Pierwsza lokalizacja wznowy miejscowej a podtyp biologiczny raka piersi

Następnie sprawdzono, czy pierwsza lokalizacja wznowy miejscowej jest odmienna w zależności od podtypu biologicznego raka piersi. Wykonano dokładny test Fishera, który okazał się nie być istotny statystycznie, $p = 0,475$. Wyniki zestawiono w tabeli 12.

Tabela 12. Pierwsza lokalizacja wznowy miejscowej a podtyp biologiczny raka piersi

| | | potrójnie ujemny rak piersi TNBC | HER2 dodatni luminalny B | HER2 dodatni nieluminalny |
|---|----------|-------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| wznowa miejscowa w piersi lub ścianie klatki piersiowej | <i>N</i> | 15 | 2 | 8 |
| | % | 55,60% | 28,60% | 61,50% |
| wznowa w pachowych węzłach chłonnych | <i>N</i> | 2 | 1 | 2 |
| | % | 7,40% | 14,30% | 15,40% |
| wznowa w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego | <i>N</i> | 10 | 4 | 3 |
| | % | 37,00% | 57,10% | 23,10% |

Warto jednak dodać, że sam fakt rozpoznania wznowy miejscowej niezależnie od jej lokalizacji okazał się występować z istotnie odmienną częstością w badanych grupach, $\chi^2(2) = 7,79$; $p = 0,020$. Wystąpienie wznowy miejscowej najczęściej obserwowano w grupie pacjentek z TNBC, najrzadziej zaś w grupie pacjentek z rakiem piersi luminalnym B HER2-dodatnim. Siła odnotowanego efektu była jednak niska, $V = 0,13$. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli 13.

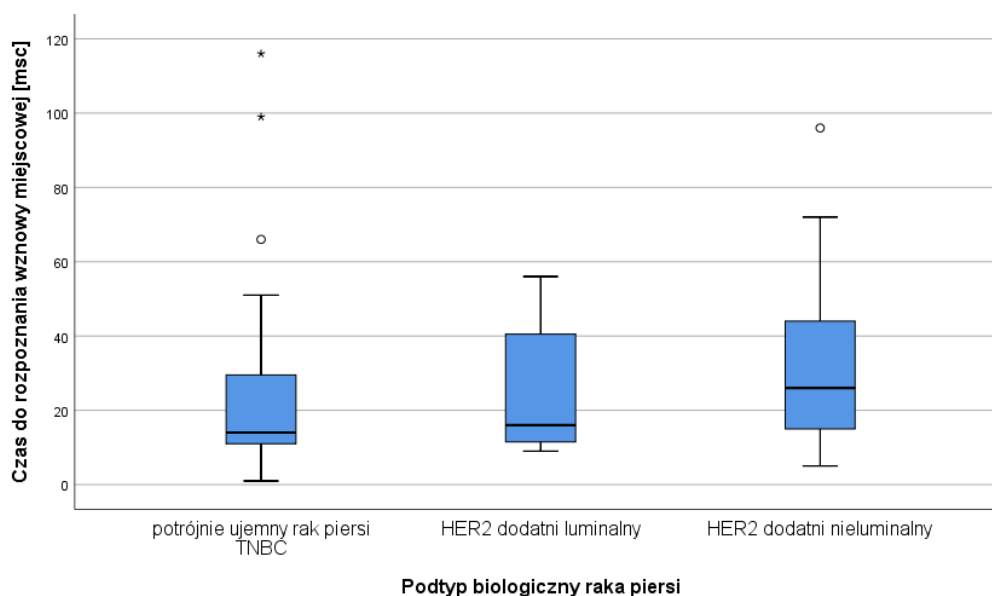
Tabela 13. Lokalizacja wznowy miejscowej a podtyp biologiczny raka piersi

| | | TNBC | HER2-dodatni luminalny B | HER2-dodatni nieluminalny |
|--|----------|--------|-----------------------------|------------------------------|
| brak wznowy lokoregionalnej | <i>N</i> | 176 | 146 | 129 |
| | % | 86,70% | 95,40% | 90,80% |
| wznowa miejscowa w piersi lub w ścianie klatki piersiowej | <i>N</i> | 15 | 2 | 8 |
| | % | 7,40% | 1,30% | 5,60% |
| wznowa w jamie pachowej | <i>N</i> | 2 | 1 | 2 |
| | % | 1,00% | 0,70% | 1,40% |
| wznowa w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego piersi | <i>N</i> | 10 | 4 | 3 |
| | % | 4,90% | 2,60% | 2,10% |

Czas od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do rozpoznania wznowy miejscowej

Mediana czasu do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi w badanej populacji wyniosła 60 miesięcy, w podgrupie pacjentek z TNBC – 14 miesięcy, z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi – 16 miesięcy, a z HER2-dodatnim nieluminalnym – 26 miesięcy.

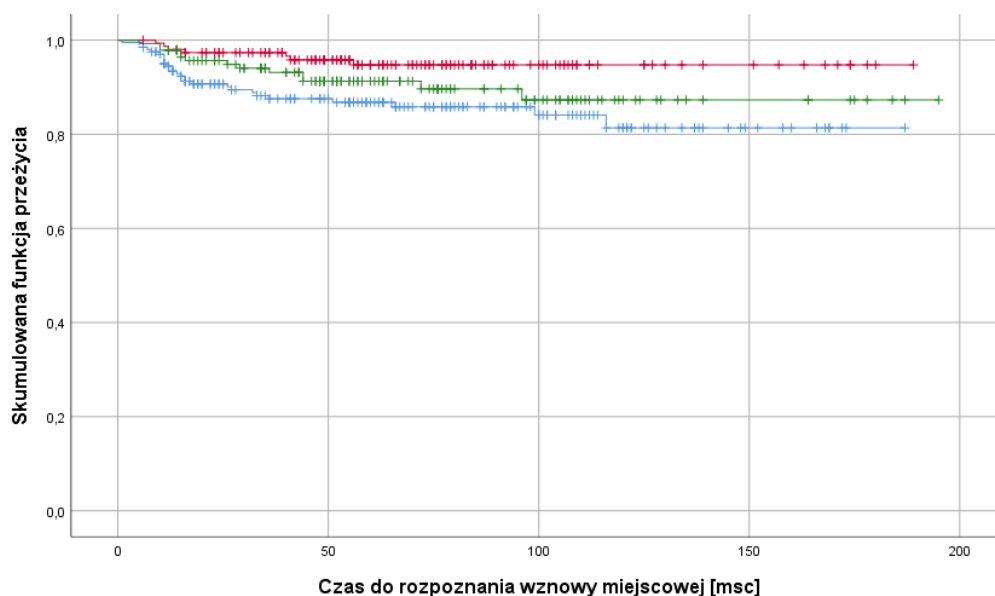
Przeanalizowano, czy czas liczony od daty rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi był zależny od podtypu biologicznego raka piersi. Wyniki testu Kruskala-Wallisa nie były istotne statystycznie, $H(2) = 1,40$; $p = 0,497$. Czas przeżycia do wystąpienia nawrotu miejscowego nie był istotnie odmienny w zależności od podtypu biologicznego raka piersi. Wyniki przedstawiono na rycinie 5.



Rycina 5. Czas do rozpoznania wznowy miejscowej. Na wykresach zaprezentowano, od dołu: minimum, dolny kwartyl, medianę, górny kwartyl, maksimum nieodstające, kółko: wartość odstająca, gwiazdka: wartość skrajna.

Wykonano także krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla trzech porównywanych grup pacjentek w zależności od podtypu biologicznego raka piersi. Analiza log-rank Mantela-Coxa okazała się być istotna statystycznie, $\chi^2(2) = 8,70$; $p = 0,013$. Najkrótszy czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej odnotowano w podgrupie

pacjentek z TNBC, a najdłuższy w podgrupie z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Wyniki przedstawiono na rycinie 6.



Rycina 6. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do rozpoznania wznowy miejscowej. Na niebiesko zaznaczono grupę pacjentek z TNBC, na czerwono grupę z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi, na zielono grupę z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Czas przeżycia po wystąpieniu wznowy miejscowej a podtyp biologiczny raka piersi

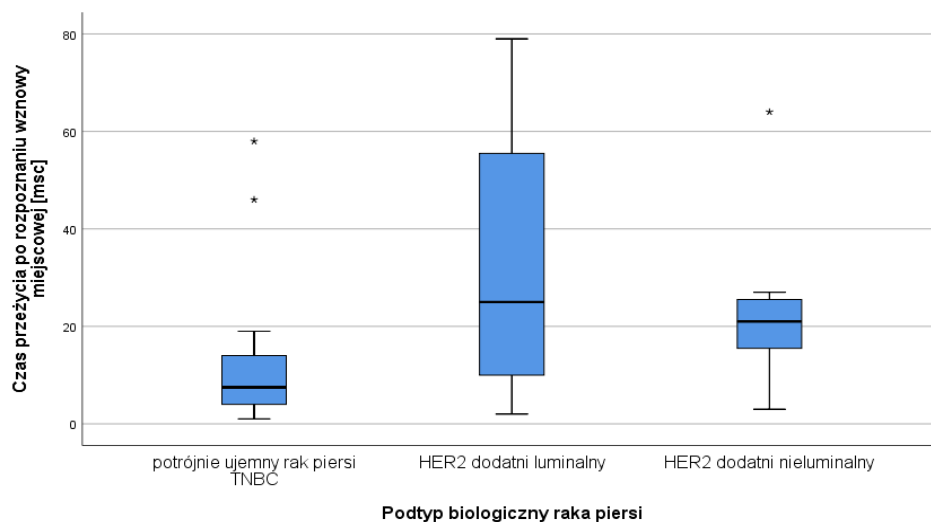
Mediana czasu przeżycia po rozpoznaniu wznowy miejscowej raka piersi w badanej populacji wyniosła 18 miesięcy, w podgrupie pacjentek z TNBC – 8 miesięcy, z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi – 60 miesięcy, a z HER2-dodatnim nieluminalnym – 23 miesiące.

Sprawdzono czy czas przeżycia pacjentek po wystąpieniu wznowy miejscowej różni się istotnie w zależności od podtypu biologicznego raka piersi. Wykonano dokładny test Fishera, który okazał się nie być istotny statystycznie ($p = 0,379$). Wyniki zestawiono w tabeli 14.

Tabela 14. Czas przeżycia po wystąpieniu wznowy miejscowej a podtyp biologiczny raka piersi

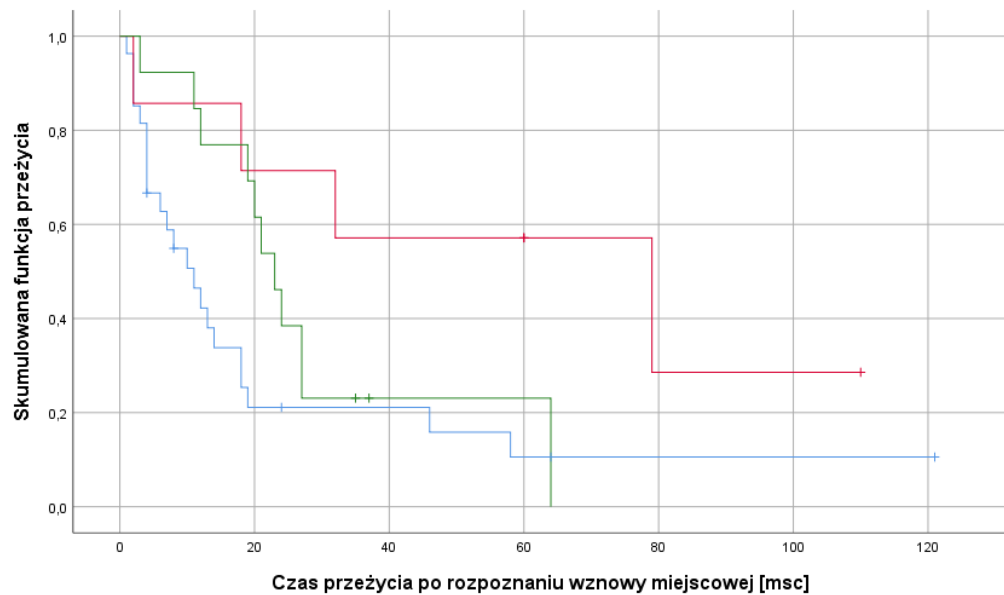
| | | TNBC | HER2 dodatni luminalny B | HER2 dodatni nieluminalny |
|------|----------|--------|--------------------------|---------------------------|
| Żyje | <i>N</i> | 5 | 3 | 2 |
| | % | 18,50% | 42,90% | 15,40% |
| Zgon | <i>N</i> | 22 | 4 | 11 |
| | % | 81,50% | 57,10% | 84,60% |

Następnie zbadano, czy czas przeżycia po wystąpieniu wznowy miejscowej u pacjentek, u których ostatecznie stwierdzono zgon, był odmienny w analizowanych podgrupach. Wykonano test Kruskala-Wallisa, odnotowując wynik istotny statystycznie, $H(2) = 8,08$; $p = 0,018$. Wykonano więc analizy *post-hoc* przy użyciu testu Dunn-Sidak z poprawką Bonferroniego na wielokrotne porównania. Odnotowano jedną różnicę istotną statystycznie. Czas przeżycia był krótszy w grupie pacjentek z TNBC w porównaniu z grupą z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi ($p = 0,023$). Pozostałe różnice nie były istotne statystycznie. Wyniki zaprezentowano na rycinie 7.



Rycina 7. Czas przeżycia po wystąpieniu wznowy miejscowej u pacjentek, u których stwierdzono zgon w zależności od podtypu biologicznego raka piersi. Na wykresach zaprezentowano, od dołu: minimum, dolny kwartył, medianę, górny kwartył, maksimum nieodstające, gwiazdka: wartość skrajna.

Poniżej przedstawiono krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla trzech porównywalnych grup pacjentek. Analiza log-rank Mantela-Coxa okazała się istotna statystycznie, $\chi^2(2) = 6,41$; $p = 0,041$. Najkrótszy czas przeżycia po rozpoznaniu wznowy miejscowej odnotowano w grupie pacjentek z TNBC, a najdłuższy w podgrupie z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Wyniki przedstawiono na rycinie 8.



Rycina 8. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia po rozpoznaniu wznowy miejscowej. Na niebiesko zaznaczono grupę pacjentek z TNBC, na czerwono grupę z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi, na zielono grupę z HER2-dodatnim Nieluminalnym rakiem piersi. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Lokalizacja pierwszego przerzutu odległego a podtyp biologiczny raka piersi

Sprawdzono, czy pierwsza lokalizacja przerzutu odległego jest odmienna w zależności od podtypu biologicznego raka piersi. Wykonano dokładny test Fishera, który okazał się być istotny statystycznie, $p < 0,001$. Siła odnotowanego efektu była umiarkowanie duża, $V = 0,38$. Wyniki zestawiono w tabeli 15.

Tabela 15. Pierwsza lokalizacja przerzutu odległego a podtyp biologiczny raka piersi

| | | potrójnie ujemny rak piersi TNBC | HER2-dodatni luminalny B | HER2-dodatni nieluminalny |
|---|----------|-------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Kości | <i>N</i> | 12 | 27 | 6 |
| | % | 18,80% | 60,00% | 10,90% |
| Płuco | <i>N</i> | 17 | 3 | 16 |
| | % | 26,60% | 6,70% | 29,10% |
| Płuco i kontralateralne węzły chłonne nadobojczykowe, szyjne lub kontralateralnej jamy pachowej | <i>N</i> | 1 | 0 | 0 |
| | % | 1,60% | 0,00% | 0,00% |
| Wątroba | <i>N</i> | 11 | 5 | 10 |
| | % | 17,20% | 11,10% | 18,20% |
| Mózg | <i>N</i> | 17 | 6 | 12 |
| | % | 26,60% | 13,30% | 21,80% |
| Płyn w opłucnej | <i>N</i> | 1 | 1 | 2 |
| | % | 1,60% | 2,20% | 3,60% |
| Węzły chłonne nadobojczykowe kontralateralne, szyjne lub kontralateralnej jamy pachowej | <i>N</i> | 5 | 2 | 3 |
| | % | 7,80% | 4,40% | 5,50% |
| Jama brzuszna i węzły chłonne zaotrzewnowe | <i>N</i> | 0 | 0 | 3 |
| | % | 0,00% | 0,00% | 5,50% |
| Jajniki, trzon macicy | <i>N</i> | 0 | 0 | 1 |
| | % | 0,00% | 0,00% | 1,80% |
| Śródpiersie | <i>N</i> | 0 | 1 | 2 |
| | % | 0,00% | 2,20% | 3,60% |

Następnie sprawdzono czy pierwotna lokalizacja przerzutu odległego jest odmienna w zależności od podtypu biologicznego raka piersi. Wykonano dokładny test Fishera, uzyskując wynik istotny statystycznie, $p < 0,001$. Siła odnotowanego efektu była jednak niska, $V = 0,22$. Wyniki zestawiono w tabeli 16.

Warto jednak dodać, że sam fakt wystąpienia przerzutu odległego niezależnie od jego lokalizacji okazał się występować ze zbliżoną częstością w badanych grupach, $\chi^2(2) = 3,20$; $p = 0,202$ (tabela 8).

Tabela 16. Pierwotna lokalizacja przerzutu odległego a podtyp biologiczny raka piersi

| | | TNBC | HER2-dodatni luminalny B | HER2-dodatni nieluminalny |
|---|----------|--------|--------------------------|---------------------------|
| Brak przerzutów | <i>N</i> | 139 | 108 | 87 |
| | % | 68,50% | 70,60% | 61,30% |
| Kości | <i>N</i> | 12 | 27 | 6 |
| | % | 5,90% | 17,60% | 4,20% |
| Płuco | <i>N</i> | 17 | 3 | 16 |
| | % | 8,40% | 2,00% | 11,30% |
| Płuco i węzły chłonne nadobojczykowe kontralateralne, węzły chłonne szyjne lub kontralateralnej jamy pachowej | <i>N</i> | 1 | 0 | 0 |
| | % | 0,50% | 0,00% | 0,00% |
| Wątroba | <i>N</i> | 11 | 5 | 10 |
| | % | 5,40% | 3,30% | 7,00% |
| Mózg | <i>N</i> | 17 | 6 | 12 |
| | % | 8,40% | 3,90% | 8,50% |
| Płyn w opłucnej | <i>N</i> | 1 | 1 | 2 |
| | % | 0,50% | 0,70% | 1,40% |
| Węzły chłonne nadobojczykowe kontralateralne, węzły chłonne szyjne lub kontralateralnej jamy pachowej | <i>N</i> | 5 | 2 | 3 |
| | % | 2,50% | 1,30% | 2,10% |
| Jama brzuszna i węzły chłonne zaotrzewnowe | <i>N</i> | 0 | 0 | 3 |
| | % | 0,00% | 0,00% | 2,10% |
| Jajniki, trzon macicy | <i>N</i> | 0 | 0 | 1 |
| | % | 0,00% | 0,00% | 0,70% |
| Śródpiersie | <i>N</i> | 0 | 1 | 2 |
| | % | 0,00% | 0,70% | 1,40% |

Przeanalizowano, który z typów rozsiewu choroby występował częściej w badanych podgrupach - wznowa miejscowa czy przerzuty odległe. Analizę wykonano dla całej populacji pacjentek i w podgrupach - dla trzech podtypów biologicznych raka piersi. Wykonano testy Wilcoxon.

Wynik analizy przeprowadzonej dla całej grupy pacjentek okazał się być istotny statystycznie, $z = -9,85$; $p < 0,001$. Znacznie częściej występowały przerzuty odległe niż wznowa miejscowa (tabela 17). Siła odnotowanego efektu była duża, $r = 0,44$.

Tabela 17. Częstość występowania wznowy miejscowej i przerzutów odległych w grupie 498 pacjentek z rakiem piersi TNBC i HER2-dodatnim

| | | | Obecność wznowy miejscowej | | Ogółem |
|---------------------------------|----------|----------|----------------------------|--------|--------|
| | | | brak | obecna | |
| Rozpoznanie przerzutu odległego | nie | <i>N</i> | 322 | 12 | 334 |
| | | % | 64,70% | 2,40% | 67,10% |
| | tak | <i>N</i> | 129 | 35 | 164 |
| | | % | 25,90% | 7,00% | 32,9% |
| Ogółem | <i>N</i> | 451 | 47 | | |
| | | % | 90,60% | 9,40% | |

Następnie wykonano analizę w podgrupie pacjentek z TNBC. Odnotowano wynik istotny statystycznie, $Z = -5,18$; $p < 0,001$. w podgrupie pacjentek z TNBC przerzuty odległe rozpoznawano częściej niż wznowę miejscową (tabela 18). Siła odnotowanego efektu była umiarkowanie duża, $r = 0,36$.

Tabela 18. Częstość występowania wznowy miejscowej i przerzutów odległych w grupie pacjentek z TNBC

| | | | Wznowa miejscowa | | Ogółem |
|---------------------------------|----------|----------|------------------|--------|--------|
| | | | brak | obecna | |
| Rozpoznanie przerzutu odległego | nie | <i>N</i> | 132 | 7 | 139 |
| | | % | 65,00% | 3,40% | 68,50% |
| | tak | <i>N</i> | 44 | 20 | 64 |
| | | % | 21,70% | 9,90% | 31,50% |
| Ogółem | <i>N</i> | 176 | 27 | | |
| | | % | 86,70% | 13,30% | |

W podgrupie pacjentek z luminalnym B HER2-dodatnim rakiem piersi również stwierdzono częstsze występowanie przerzutów odległych niż wznowy miejscowej ($Z = -5,86$; $p < 0,001$). Siła odnotowanego efektu była duża, $r = 0,47$.

Wyniki przedstawiono w tabeli 19.

Tabela 19. Częstość występowania wznowy miejscowej i przerzutów odległych w grupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B

| | | | Obecność wznowy miejscowej | | Ogółem |
|---------------------------------|----------|----------|----------------------------|--------|--------|
| | | | brak | obecna | |
| Rozpoznanie przerzutu odległego | nie | <i>N</i> | 106 | 2 | 108 |
| | | % | 69,30% | 1,30% | 70,60% |
| | tak | <i>N</i> | 40 | 5 | 45 |
| | | % | 26,10% | 3,30% | 29,40% |
| Ogółem | <i>N</i> | 146 | 7 | | |
| | % | 95,40% | 4,60% | | |

W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi rozpoznanie przerzutu odległego było wyraźnie częstsze niż wznowy miejscowej ($Z = -6,06$; $p < 0,001$). Siła odnotowanego efektu była duża, $r = 0,51$. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli 20.

Tabela 20. Częstość występowania wznowy miejscowej i przerzutu odległego w grupie pacjentek z HER-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi

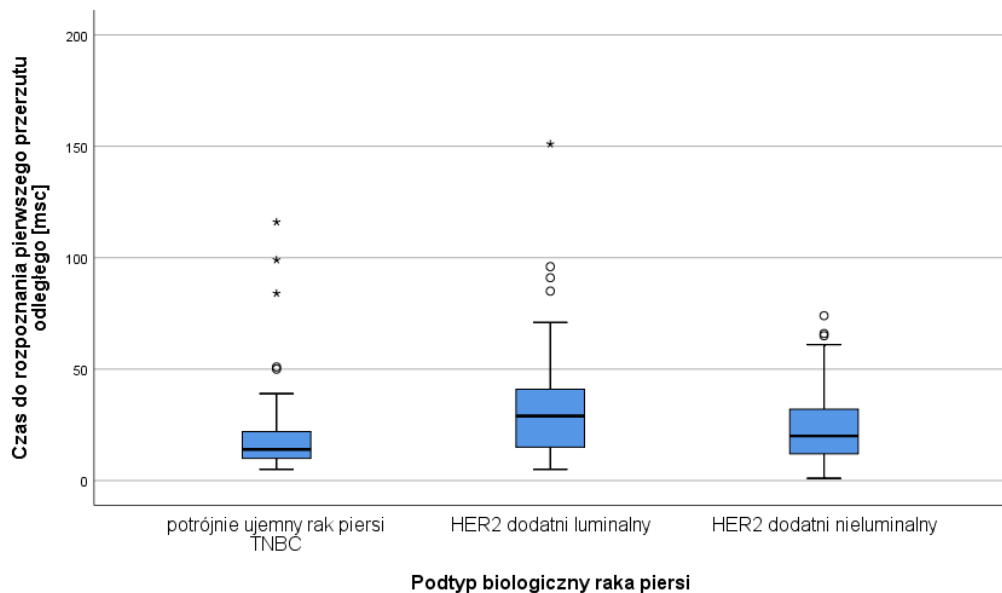
| | | | Obecność wznowy miejscowej | | Ogółem |
|---------------------------------|----------|----------|----------------------------|--------|--------|
| | | | brak | obecna | |
| Rozpoznanie przerzutu odległego | nie | <i>N</i> | 84 | 3 | 87 |
| | | % | 59,20% | 2,10% | 61,30% |
| | tak | <i>N</i> | 45 | 10 | 55 |
| | | % | 31,70% | 7,00% | 38,70% |
| Ogółem | <i>N</i> | 129 | 13 | | |
| | % | 90,80% | 9,20% | | |

Czas od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do rozpoznania przerzutu odległego

Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do rozpoznania przerzutów odległych w badanej populacji wyniosła 57,5 miesiąca, w podgrupie pacjentek z TNBC – 14 miesięcy, z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi – 29 miesięcy, a z HER2-dodatnim nieluminalnym – 20 miesięcy.

Przeanalizowano, czy czas przeżycia liczony od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do rozpoznania przerzutów odległych był odmienny w zależności od podtypu biologicznego raka piersi. Wynik testu Kruskala-Wallisa okazał się istotny statystycznie, $H(2) = 15,13$; $p = 0,001$. Wykonano więc analizy *post-hoc* przy użyciu testu

Dunn-Sidaka z poprawką Bonferroniego na wielokrotne porównania. Odnotowano jedną różnicę istotną statystycznie. Czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutów odległych był krótszy w grupie pacjentek z TNBC w porównaniu z grupą pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B ($p < 0,001$). Pozostałe różnice nie były istotne statystycznie. Wyniki zaprezentowano na rycinie 9.



Rycinia 9. Czas od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do rozpoznania pierwszego przerzutu odległego. Na wykresach zaprezentowano, od dołu: minimum, dolny kwartył, medianę, górny kwartył, maksimum nieodstające, kółko: wartość odstająca, gwiazdka: wartość skrajna.

Analiza log-rank Mantela-Coxa dla krzywych przeżycia Kaplana-Meiera trzech porównywanych grup nie była istotna statystycznie, $\chi^2(2) = 3,25$; $p = 0,197$ (rycina A1 w aneksie).

Dodatkowo wyodrębniono grupę pacjentek, u której w trakcie obserwacji rozpoznano zarówno wznowę miejscową, jak i przerzuty odległe. Sprawdzone które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze – wznowa miejscowa czy przerzut odległy. Wykonano serię testów Wilcoxon.

Wyniki analizy dla całej grupy badanej nie były istotne statystycznie ($Z = -1,48$; $p = 0,140$). W czterech przypadkach czas do rozpoznania pierwszego przerzutu odległego był krótszy niż czas do rozpoznania wznowy miejscowej, w 11 przypadkach był dłuższy,

zaś w 20 przypadkach wystąpił w tym samym czasie. Nie odnotowano także wyników istotnych statystycznie w przypadku analiz wykonanych w podgrupach w zależności od podtypu biologicznego raka piersi.

Czas przeżycia po wystąpieniu przerzutu odległego a podtyp biologiczny raka piersi

Mediana czasu przeżycia po rozpoznaniu przerzutów odległych w badanej populacji wyniosła 11 miesięcy, w podgrupie pacjentek z TNBC – 4 miesiące, z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi – 18 miesięcy, a z HER2-dodatnim Nieluminalnym – 13 miesięcy.

Sprawdzono, czy czas przeżycia po rozpoznaniu przerzutów odległych różnił się istotnie w zależności od podtypu biologicznego raka piersi. Wykonano test χ^2 , który okazał się istotny statystycznie, $\chi^2(2) = 7,56$; $p = 0,023$. Dłuższy czas przeżycia po rozpoznaniu przerzutu odległego stwierdzono w grupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B (tabela 21). Siła odnotowanego efektu była jednak niska, $V = 0,22$.

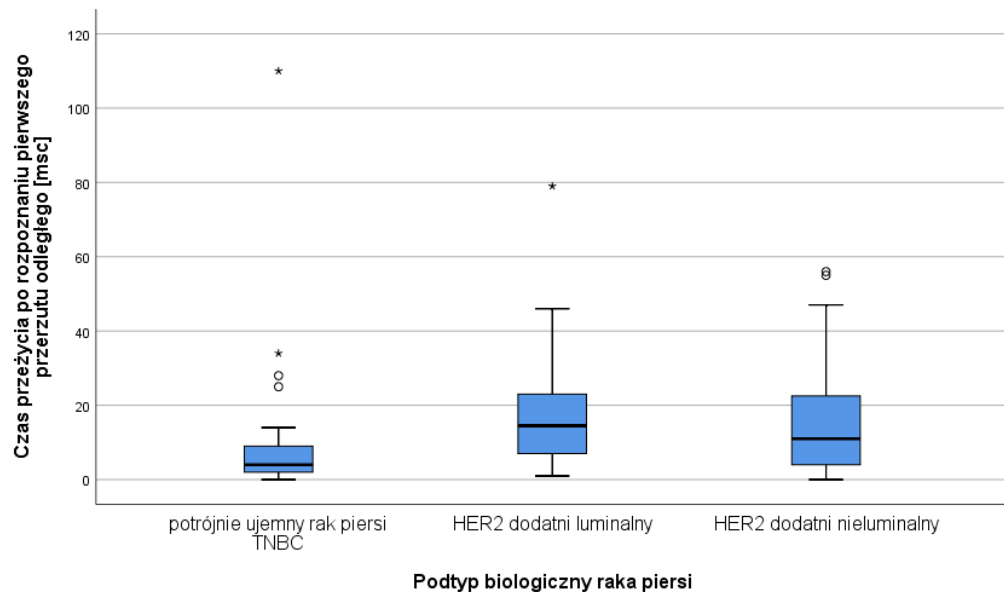
Tabela 21. Czas przeżycia po rozpoznaniu przerzutu odległego a podtyp biologiczny raka piersi

| | | potrójnie ujemny rak piersi TNBC | HER2-dodatni luminalny B | HER2-dodatni Nieluminalny |
|------|----------|----------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Żyje | <i>N</i> | 4 | 11 | 7 |
| | % | 6,30% | 24,40% | 12,70% |
| Zgon | <i>N</i> | 60 | 34 | 48 |
| | % | 93,80% | 75,60% | 87,30% |

Sprawdzono, czy czas przeżycia po rozpoznaniu przerzutów odległych w grupie pacjentek, u których ostatecznie stwierdzono zgon różnił się w zależności od podtypu biologicznego raka piersi. Wykonano test Kruskala-Wallisa, odnotowując wynik istotny statystycznie, $H(2) = 22,07$; $p < 0,001$. Wykonano więc analizy *post-hoc* przy użyciu testu Dunn-Sidak z poprawką Bonferroni na wielokrotne porównania. Odnotowano dwie różnice istotne statystycznie. Czas przeżycia był krótszy w grupie pacjentek z TNBC w porównaniu z grupą z HER2-dodatnim Nieluminalnym rakiem piersi ($p < 0,001$) oraz w porównaniu z grupą z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi ($p < 0,001$).

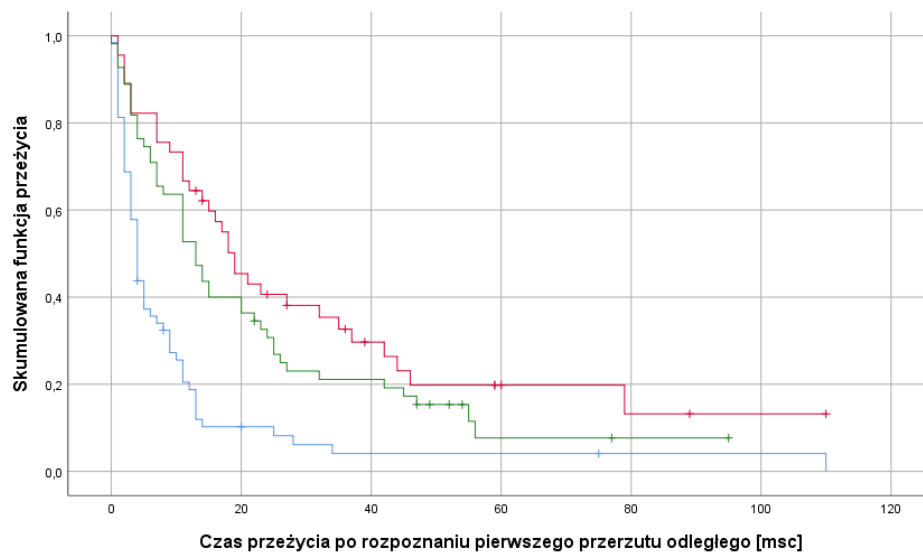
Podgrupy z HER2-dodatnim luminalnym B i nieluminalnym rakiem piersi nie różniły się natomiast istotnie statystycznie między sobą ($p = 1$).

Wyniki przedstawiono na rycinie 10.



Rycina 10. Czas przeżycia po wystąpieniu przerzutu odległego pacjentek, u których stwierdzono zgon w zależności od podtypu biologicznego raka piersi. Na wykresach zaprezentowano, od dołu: minimum, dolny kwartył, medianę, górny kwartył, maksimum nieodstające, gwiazdka: wartość skrajna.

Wykonano także krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla trzech porównywanych grup. Analiza log-rank Mantela-Coxa okazała się istotna statystycznie, $\chi^2(2) = 31,19$; $p < 0,001$. Wyniki przedstawiono na rycinie 11.



Rycinia 11. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia po wystąpieniu przerzutu odległego. Na niebiesko zaznaczono pacjentki z TNBC, na czerwono zaznaczono grupę z HER2-dodatnim luminalnym rakiem piersi, na zielono grupę z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Podsumowanie 2

Charakterystyka i porównanie trzech wybranych podtypów biologicznych raka piersi w odniesieniu do pierwszej lokalizacji wznowy miejscowej i przerzutu odległego oraz czasu od rozpoczęcia NAT do wystąpienia wznowy miejscowej lub/i przerzutu odległego oraz czasu przeżycia po rozpoznaniu nawrotu choroby – miejscowego i odległego.

1. Pierwotna lokalizacja wznowy miejscowej raka piersi nie różniła się istotnie w zależności od podtypu biologicznego raka piersi w całej grupie pacjentek;
2. Wznowę miejscową, niezależnie od jej pierwotnej lokalizacji, najczęściej rozpoznawano w grupie pacjentek z TNBC, najrzadziej w grupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi;
3. Czas od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do rozpoznania wznowy miejscowej nie był istotnie odmienny w zależności od podtypu biologicznego raka piersi w badanej populacji;
4. Czas przeżycia po rozpoznaniu wznowy miejscowej nie różnił się w zależności od podtypu biologicznego raka piersi;
5. W grupie pacjentek, u których ostatecznie nastąpił zgon czas przeżycia po rozpoznaniu wznowy miejscowej był istotnie krótszy w podgrupie z TNBC w porównaniu z podgrupą z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi;
6. Najdłuższy czas przeżycia po rozpoznaniu wznowy miejscowej w grupie pacjentek, u których wystąpił zgon odnotowano w podgrupie z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi, najkrótszy – w podgrupie z TNBC;
7. Pierwsza lokalizacja przerzutu odległego różniła się istotnie w zależności od podtypu biologicznego raka piersi – w podgrupie pacjentek z TNBC najczęstszą pierwszą lokalizacją przerzutu odległego były płuca i mózg, w podgrupie z HER2-dodatnim luminalnym B – kości, a w przypadku HER2-dodatniego nieluminalnego raka piersi – płuca;
8. W całej grupie badanej oraz w podgrupach pacjentek z trzema podtypami biologicznymi raka piersi znacznie częściej dochodziło do rozsiewu odległego niż do wznowy miejscowej;

9. Czas od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do rozpoznania przerzutu odległego był istotnie krótszy w podgrupie pacjentek z TNBC w porównaniu z pacjentkami z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi;
10. Czas przeżycia po rozpoznaniu przerzutów odległych różnił się znacząco w zależności od podtypu biologicznego raka piersi i był najdłuższy w grupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi;
11. Czas przeżycia po rozpoznaniu przerzutów odległych w grupie pacjentek, u których ostatecznie doszło do zgonu różnił się istotnie w zależności od podtypu biologicznego raka piersi – w podgrupie pacjentek z TNBC odnotowano krótszy czas przeżycia w porównaniu z podgrupą pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B i neluminalnym rakiem piersi. Czas przeżycia w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B i neluminalnym rakiem piersi nie różnił się istotnie.

4.2.3. Czas przeżycia całkowitego i przeżycia swoistego dla raka piersi a podtyp biologiczny raka piersi

Mediana czasu przeżycia całkowitego w badanej populacji wyniosła 62 miesiące, w podgrupie pacjentek z TNBC – 56 miesięcy, z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi – 66 miesięcy, a z HER2-dodatnim nieluminalnym – 59 miesięcy.

Mediana czasu przeżycia swoistego dla raka piersi w badanej populacji wyniosła 28,5 miesiąca, w podgrupie z TNBC – 56 miesięcy, z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi – 66 miesięcy, a z HER2-dodatnim nieluminalnym – 59 miesięcy.

Przeanalizowano czas przeżycia całkowitego i przeżycia swoistego dla raka piersi w zależności od podtypu biologicznego raka piersi. Wykonano testy χ^2 . Dla przeżycia całkowitego uzyskano wynik istotny statystycznie, $\chi^2(2) = 6,89$; $p = 0,032$. Nadłuższy czas przeżycia całkowitego odnotowano w grupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B (tabela 22). Siła odnotowanego efektu była jednak niska, $V = 0,12$. Wynik analizy dla przeżycia swoistego dla raka piersi okazał się nie być istotny statystycznie, $\chi^2(2) = 4,73$; $p = 0,094$. Wyniki przedstawiono w tabeli 23.

Tabela 22. Całkowity czas przeżycia a podtyp biologiczny raka piersi

| | | potrójnie ujemny rak piersi TNBC | HER2 dodatni luminalny | HER2 dodatni nieluminalny |
|------|----------|----------------------------------|------------------------|---------------------------|
| Żyje | <i>N</i> | 125 | 113 | 88 |
| | % | 61,60% | 73,90% | 62,00% |
| Zgon | <i>N</i> | 78 | 40 | 54 |
| | % | 38,40% | 26,10% | 38,00% |

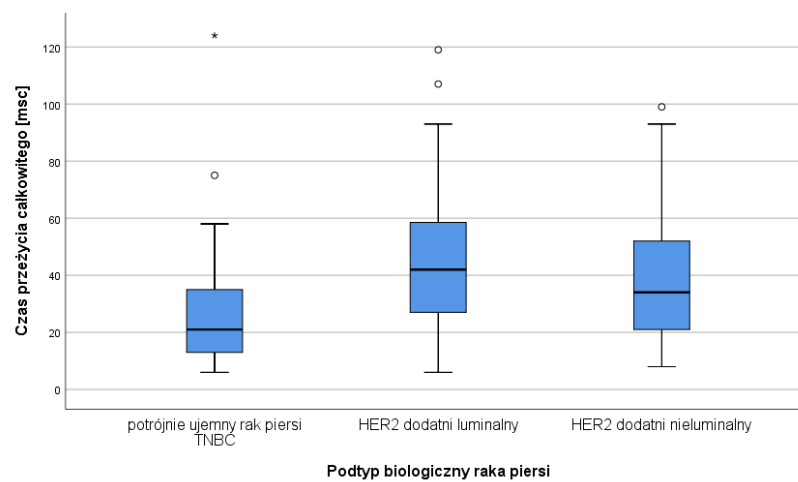
Tabela 23. Przeżycie swoiste dla raka piersi a podtyp biologiczny raka piersi

| | | potrójnie ujemny rak piersi TNBC | HER2 dodatni luminalny | HER2 dodatni nieluminalny |
|---|----------|----------------------------------|------------------------|---------------------------|
| Żyje, lub ostatnia obserwacja przed śmiercią bez czynnego raka piersi | <i>N</i> | 140 | 118 | 94 |
| | % | 69,00% | 77,10% | 66,20% |
| Zgon z powodu raka piersi | <i>N</i> | 63 | 35 | 48 |
| | % | 31,00% | 22,90% | 33,80% |

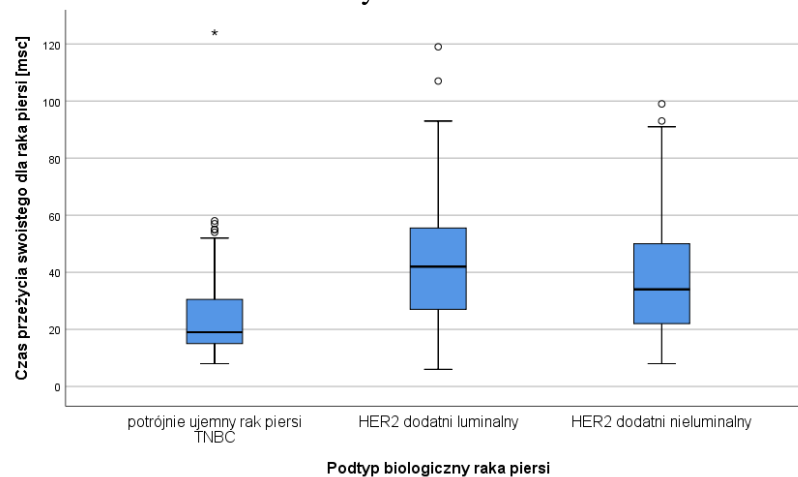
Sprawdzono, czy czasy przeżycia całkowitego i przeżycia swoistego dla raka piersi w grupie pacjentek, u których ostatecznie stwierdzono zgon różniły się w zależności od podtypu biologicznego raka piersi. Wykonano testy Kruskala-Wallisa, odnotowując wyniki

istotne statystycznie – dla OS $H(2) = 26,67$; $p < 0,001$; dla BCSS $H(2) = 25,09$; $p < 0,001$. Wykonano analizy *post-hoc* przy użyciu testu Dunn-Sidaka z poprawką Bonferroniego na wielokrotne porównania. Odnotowano dwie różnice istotne statystycznie. Zarówno czas przeżycia całkowitego, jak i czas przeżycia swoistego dla raka piersi był krótszy w grupie pacjentek z TNBC w porównaniu do grupy z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi ($p = 0,002$) oraz HER2-dodatnim luminalnym B ($p < 0,001$). Te dwie grupy nie różniły się między sobą istotnie statystycznie (dla OS $p = 0,283$; dla BCSS $p = 0,414$). Wyniki przedstawiono na rycinach 12 i 13.

Rycina 12.



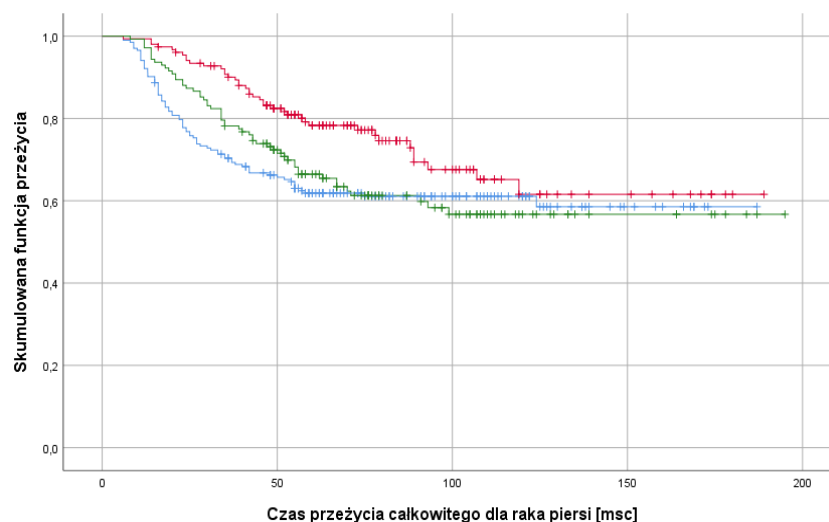
Rycina 13.



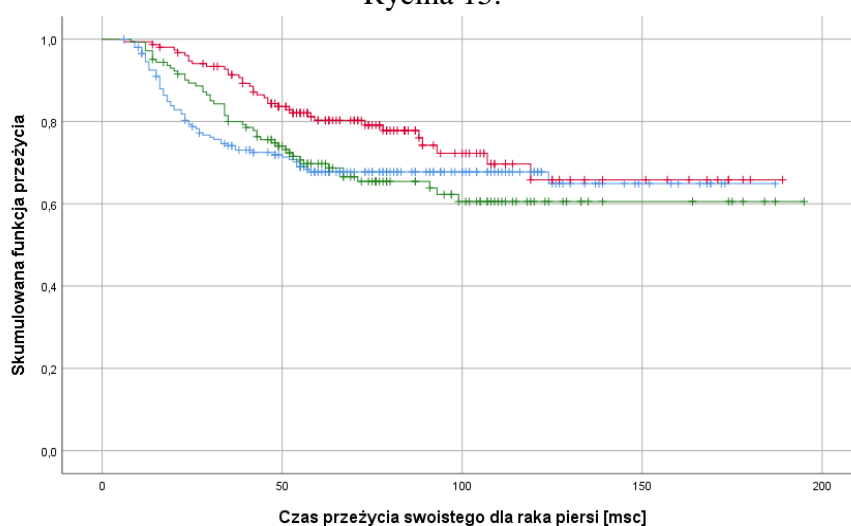
Czas przeżycia całkowitego (rycina 12) i swoistego dla raka piersi (rycina 13) w grupie pacjentek, u których stwierdzono zgon w zależności od podtypu biologicznego raka piersi. Na wykresach zaprezentowano, od dołu: minimum, dolny kwartył, medianę, górny kwartył, maksimum nieodstające, kółko: wartość odstająca, gwiazdka: wartość skrajna.

Poniżej przedstawiono krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla trzech porównywalnych grup. Analiza log-rank Mantela-Coxa dla OS okazała się istotna statystycznie, $\chi^2(2) = 7,72; p = 0,021$. W przypadku BCSS nie odnotowano różnic istotnych statystycznie ($\chi^2(2) = 5,45; p = 0,066$). Wyniki przedstawiono na rycinach 14 i 15.

Rycina 14.



Rycina 15.



Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego (rycina 14) i czasu przeżycia swoistego dla raka piersi (rycina 15). Na niebiesko zaznaczono grupę pacjentek z TNBC, na czerwono z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B, zaś na zielono grupę z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

4.2.4. Przeżycie wolne od objawów choroby (DFS) a podtyp biologiczny raka piersi

Mediana czasu przeżycia bez objawów choroby w badanej populacji wyniosła 57 miesięcy, w podgrupie z TNBC – 56 miesięcy, z HER2-dodatnim luminalnym B – 58 miesięcy, a z HER2-dodatnim Nieluminalnym – 52 miesiące. Przeanalizowano czy odmienny jest czas przeżycia wolny od objawów choroby w zależności od podtypu biologicznego raka piersi. Analiza log-rank Mantela-Coxa dla całej grupy badanej okazała się nie być istotna statystycznie, $\chi^2(2) = 5,80$; $p = 0,055$ (rycina A2 w aneksie).

Podsumowanie 3

Charakterystyka i porównanie trzech wybranych podtypów biologicznych raka piersi w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego (OS), czasu przeżycia swoistego dla raka piersi (BCSS) i czasu przeżycia wolnego od objawów choroby (DFS).

1. Czas przeżycia całkowitego różnił się znacząco w zależności od podtypu biologicznego raka piersi – najdłuższy OS odnotowano w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi.
2. Czas przeżycia swoistego dla raka piersi nie był znacząco odmienny w zależności od podtypu biologicznego raka piersi – we wszystkich podgrupach odnotowano porównywalny BCSS.
3. W grupie pacjentek, u których ostatecznie doszło do zgonu zarówno BCSS, jak i OS okazały się istotnie odmienne w zależności od podtypu biologicznego raka piersi - zarówno czas przeżycia całkowitego, jak i czas przeżycia swoistego dla raka piersi był krótszy w podgrupie pacjentek z TNBC w porównaniu do grupy z HER2-dodatnim Nieluminalnym oraz HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Różnice pomiędzy podgrupą pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B i Nieluminalnym rakiem piersi nie były istotne statystycznie.
4. Czas przeżycia wolnego od objawów choroby (DFS) nie był znacząco odmienny w zależności od podtypu biologicznego raka piersi.

4.3. CZĘŚĆ II. Wartość prognostyczna i predykcyjna wybranych markerów hematologicznych stanu zapalnego przed leczeniem neoadjuwantowym

Poziom analizowanych markerów hematologicznych odpowiedzi zapalnej a podtyp biologiczny raka piersi

Przeanalizowano, czy poziom poszczególnych parametrów hematologicznych jest znacząco odmienny w zależności od podtypu biologicznego raka piersi. Wykonano serię testów Kruskala-Wallisa. Nie odnotowano żadnych wyników istotnych statystycznie (tabela A1 w aneksie). Należy więc przyjąć, że poziom parametrów hematologicznych był zbliżony u pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim luminalnym B i nieluminalnym rakiem piersi.

4.3.1. Ocena wartości predykcyjnej wybranych hematologicznych markerów stanu zapalnego w odniesieniu do wystąpienia całkowitej odpowiedzi patologicznej na leczenie

Całkowita odpowiedź patologiczna a poziom parametrów hematologicznych

Sprawdzono czy pacjentki, które osiągnęły całkowitą odpowiedź patologiczną na leczenie neoadjuwantowe różniły się znacząco od siebie poziomem parametrów hematologicznych przed NAT. Wykonano serię testów *U* Manna-Whitney'a. Jak widać w tabeli 24 odnotowano pięć różnic istotnych statystycznie. Poziom parametrów WBC, NEU, NMR, SIRI oraz PIV przed NAT był wyższy w grupie pacjentek, które nie uzyskały całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR). Siła odnotowanych efektów, mierzona współczynnikiem *r*, była jednak niska. W zakresie pozostałych parametrów hematologicznych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Tabela 24. Całkowita odpowiedź patologiczna a poziom parametrów hematologicznych przed NAT

| | Brak odpowiedzi (n = 390) | | Obecna odpowiedź (n = 108) | | <i>U</i> | <i>Z</i> | <i>p</i> | <i>r</i> |
|------|------------------------------|------------|-------------------------------|------------|----------|----------|--------------|----------|
| | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | | | | |
| WBC | 7,20 | 3,03 | 6,70 | 2,75 | 17911,5 | -2,379 | 0,017 | 0,11 |
| NEU | 4,50 | 2,50 | 3,90 | 2,38 | 17555,0 | -2,649 | 0,008 | 0,12 |
| LIM | 1,90 | 0,90 | 1,90 | 0,98 | 20990,0 | -0,053 | 0,958 | 0 |
| MONO | 0,50 | 0,20 | 0,50 | 0,20 | 20952,5 | -0,083 | 0,934 | 0 |
| PLT | 271,50 | 83,00 | 258,00 | 93,50 | 19099,5 | -1,481 | 0,138 | 0,07 |
| NLR | 2,21 | 1,54 | 2,00 | 1,64 | 18688,0 | -1,792 | 0,073 | 0,08 |
| PLR | 143,82 | 78,32 | 129,94 | 63,52 | 19835,5 | -0,925 | 0,355 | 0,04 |
| MLR | 0,25 | 0,11 | 0,25 | 0,14 | 20902,0 | -0,119 | 0,905 | 0,01 |
| NMR | 9,25 | 5,20 | 8,50 | 3,65 | 18422,5 | -1,993 | 0,046 | 0,09 |
| dNLR | 1,66 | 1,08 | 1,54 | 1,10 | 18805,5 | -1,704 | 0,088 | 0,08 |
| SII | 622,72 | 512,86 | 548,67 | 386,08 | 18473,5 | -1,954 | 0,051 | 0,09 |
| SIRI | 1,06 | 0,89 | 0,92 | 0,77 | 18444,5 | -1,976 | 0,048 | 0,09 |
| PIV | 306,06 | 277,15 | 227,55 | 256,49 | 18257,5 | -2,118 | 0,034 | 0,10 |

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach pacjentek w zależności od podtypu biologicznego raka piersi. Najpierw wykonano analizę dla grupy pacjentek z TNBC. Wykonano test *U* Manna-Whitney'a. Nie odnotowano żadnych wyników istotnych statystycznie. Należy więc przyjąć, że żaden z badanych parametrów hematologicznych nie był w znaczący sposób powiązany z wystąpieniem całkowitej odpowiedzi patologicznej w tej grupie pacjentek (tabela A2 w aneksie).

Analogiczną analizę wykonano w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B i nieluminalnym rakiem piersi.

Jak widać w tabeli 25, w grupie pacjentek z luminalnym B HER2-dodatnim rakiem piersi odnotowano trzy różnice istotne statystycznie. Poziom parametrów NEU, NLR oraz dNLR był wyższy w grupie pacjentek, u których nie odnotowano całkowitej odpowiedzi patologicznej. Siła odnotowanych efektów była jednak niska. W zakresie pozostałych parametrów hematologicznych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Tabela 25. Całkowita odpowiedź patologiczna a poziom parametrów hematologicznych w podgrupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B

| | Brak odpowiedzi (n = 130) | | Obecna odpowiedź (n = 23) | | U | Z | p | r |
|------|------------------------------|--------|------------------------------|--------|--------|-------|--------------|------|
| | Mdn | IQR | Mdn | IQR | | | | |
| WBC | 7,20 | 3,30 | 6,40 | 3,30 | 1271,5 | -1,14 | 0,254 | 0,09 |
| NEU | 4,50 | 2,70 | 3,70 | 2,50 | 1093,5 | -2,05 | 0,040 | 0,17 |
| LIM | 1,90 | 1,00 | 1,90 | 1,30 | 1319,5 | -0,90 | 0,370 | 0,07 |
| MONO | 0,50 | 0,20 | 0,50 | 0,20 | 1388,5 | -0,55 | 0,581 | 0,04 |
| PLT | 258,00 | 90,00 | 277,00 | 105,00 | 1274,5 | -1,13 | 0,260 | 0,09 |
| NLR | 2,31 | 1,64 | 1,81 | 1,38 | 1071,0 | -2,16 | 0,030 | 0,17 |
| PLR | 140,57 | 70,83 | 130,56 | 43,04 | 1382,0 | -0,58 | 0,564 | 0,05 |
| MLR | 0,25 | 0,13 | 0,26 | 0,10 | 1425,5 | -0,35 | 0,723 | 0,03 |
| NMR | 9,38 | 5,20 | 8,40 | 4,55 | 1136,5 | -1,83 | 0,067 | 0,15 |
| dNLR | 1,73 | 1,02 | 1,31 | 1,03 | 1058,5 | -2,23 | 0,026 | 0,18 |
| SII | 644,17 | 514,83 | 534,55 | 336,04 | 1207,0 | -1,47 | 0,141 | 0,12 |
| SIRI | 1,07 | 1,18 | 0,87 | 0,43 | 1131,0 | -1,86 | 0,063 | 0,15 |
| PIV | 303,29 | 332,07 | 241,66 | 153,93 | 1248,0 | -1,26 | 0,207 | 0,10 |

W grupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi odnotowano trzy różnice istotne statystycznie. Poziom parametru PLT, SII oraz PIV był wyższy w grupie pacjentek, u których nie odnotowano całkowitej odpowiedzi patologicznej. Siła odnotowanych efektów była jednak niska. W zakresie pozostałych parametrów hematologicznych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Wyniki przedstawiono w tabeli 26.

Tabela 26. Całkowita odpowiedź patologiczna a poziom parametrów hematologicznych w podgrupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim nieluminalnym

| | Brak odpowiedzi (n = 101) | | Obecna odpowiedź (n = 41) | | U | Z | p | r |
|------|------------------------------|--------|------------------------------|--------|--------|-------|--------------|------|
| | Mdn | IQR | Mdn | IQR | | | | |
| WBC | 7,00 | 2,90 | 6,70 | 1,70 | 1755,5 | -1,42 | 0,156 | 0,12 |
| NEU | 4,30 | 2,40 | 3,80 | 2,00 | 1705,0 | -1,65 | 0,100 | 0,14 |
| LIM | 1,90 | 0,80 | 1,80 | 0,80 | 2065,5 | -0,02 | 0,982 | 0,00 |
| MONO | 0,50 | 0,20 | 0,50 | 0,20 | 1974,5 | -0,44 | 0,660 | 0,04 |
| PLT | 280,00 | 88,00 | 249,00 | 101,00 | 1564,0 | -2,28 | 0,023 | 0,19 |
| NLR | 2,24 | 1,35 | 2,00 | 1,48 | 1815,5 | -1,15 | 0,251 | 0,10 |
| PLR | 157,06 | 78,10 | 128,33 | 62,92 | 1691,0 | -1,71 | 0,088 | 0,14 |
| MLR | 0,25 | 0,10 | 0,25 | 0,15 | 1988,5 | -0,37 | 0,712 | 0,03 |
| NMR | 8,75 | 5,67 | 8,50 | 4,50 | 1925,5 | -0,65 | 0,514 | 0,05 |
| dNLR | 1,62 | 0,83 | 1,47 | 1,09 | 1826,0 | -1,10 | 0,271 | 0,09 |
| SII | 652,65 | 514,52 | 492,00 | 382,22 | 1590,0 | -2,16 | 0,031 | 0,18 |
| SIRI | 0,98 | 0,81 | 0,89 | 0,56 | 1822,5 | -1,12 | 0,264 | 0,09 |
| PIV | 311,09 | 286,21 | 216,33 | 167,58 | 1627,5 | -1,99 | 0,046 | 0,17 |

W kolejnym kroku przeanalizowano, które z badanych parametrów hematologicznych są istotnymi statystycznie predyktorami wystąpienia całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) na zastosowane leczenie neoadjuwantowe. Wykonano serię jednozmiennowych analiz regresji logistycznej metodą wprowadzania. Jak widać w zbiorczej tabeli 27 odnotowano dwa wyniki istotne statystycznie – dla predyktorów w postaci poziomu parametru WBC oraz NEU przed NAT. Niższy poziom obu parametrów wiązał się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia całkowitej odpowiedzi patologicznej na zastosowane leczenie neoadjuwantowe. W obu przypadkach poziom wyjaśnionej zmienności był jednak niski.

Tabela 27. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR)

| | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | $95\% CI$ | |
|------|---------|---------|--------|------|--------------|----------|-----------|-------|
| | | | | | | $Exp(B)$ | LL | UL |
| WBC | 0,024 | -0,128 | 0,05 | 6,63 | 0,010 | 0,880 | 0,798 | 0,970 |
| NEU | 0,027 | -0,159 | 0,06 | 7,32 | 0,007 | 0,853 | 0,760 | 0,957 |
| LIM | 0,001 | -0,033 | 0,08 | 0,18 | 0,676 | 0,967 | 0,828 | 1,130 |
| MONO | 0,001 | -0,269 | 0,56 | 0,23 | 0,632 | 0,764 | 0,254 | 2,301 |
| PLT | 0 | -0,001 | 0,001 | 0,14 | 0,707 | 0,999 | 0,997 | 1,002 |
| NLR | 0,012 | -0,110 | 0,06 | 3,17 | 0,075 | 0,896 | 0,793 | 1,011 |
| PLR | 0,002 | -0,001 | 0,002 | 0,69 | 0,407 | 0,999 | 0,996 | 1,002 |
| MLR | 0,002 | -0,735 | 0,89 | 0,68 | 0,408 | 0,479 | 0,084 | 2,739 |
| NMR | 0 | 0 | 0,002 | 0,02 | 0,902 | 1 | 0,996 | 1,004 |
| dNLR | 0,009 | 0,126 | 0,08 | 2,2 | 0,120 | 0,882 | 0,752 | 1,033 |
| SII | 0,011 | -0,0003 | 0,0002 | 2,85 | 0,091 | 1 | 0,999 | 1 |
| SIRI | 0,014 | -0,233 | 0,12 | 3,64 | 0,057 | 0,792 | 0,623 | 1,007 |
| PIV | 0,010 | -0,0006 | 0,0004 | 2,55 | 0,110 | 0,999 | 0,999 | 1 |

Analiza wykonana w podgrupie pacjentek z TNBC nie wykazała żadnych wyników istotnych statystycznie (tabela A3 w aneksie).

Analogiczna analiza wykonana w podgrupie pacjentek z luminalnym B HER2-dodatnim rakiem piersi wykazała jeden wynik istotny statystycznie – dla poziomu parametru SIRI. Niższy poziom współczynnika SIRI przed NAT wiązał się w większym prawdopodobieństwem wystąpienia całkowitej odpowiedzi patologicznej. Wartość współczynnika R^2 Nagelkerkego była wciąż niska, przy czym wyraźnie wyższa niż w przypadku wcześniej raportowanych analiz (tabela 28).

Tabela 28. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie całkowitej odpowiedzi patologicznej w podgrupie pacjentek z luminalnym B HER2-dodatnim rakiem piersi

| | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | $95\% CI$ | |
|------|---------|--------|-------|------|--------------|------------|-----------|--------|
| | | | | | | Exp(B) | LL | UL |
| WBC | 0,023 | -0,13 | 0,099 | 1,73 | 0,188 | 0,878 | 0,723 | 1,066 |
| NEU | 0,054 | -0,254 | 0,136 | 3,52 | 0,061 | 0,775 | 0,594 | 1,012 |
| LIM | 0,024 | 0,415 | 0,285 | 2,13 | 0,145 | 1,514 | 0,867 | 2,645 |
| MONO | 0,001 | 0,352 | 1,24 | 0,08 | 0,777 | 1,422 | 0,125 | 16,149 |
| PLT | 0,009 | 0,003 | 0,003 | 0,77 | 0,380 | 1,003 | 0,997 | 1,009 |
| NLR | 0,042 | -0,26 | 0,167 | 2,41 | 0,121 | 0,771 | 0,555 | 1,071 |
| PLR | 0,002 | -0,001 | 0,003 | 0,18 | 0,674 | 0,999 | 0,992 | 1,005 |
| MLR | 0,013 | -2,391 | 2,363 | 1,02 | 0,312 | 0,092 | 0,001 | 9,394 |
| NMR | 0,024 | 0,006 | 0,004 | 1,67 | 0,197 | 1,006 | 0,997 | 1,014 |
| dNLR | 0,030 | -0,273 | 0,203 | 1,82 | 0,178 | 0,761 | 0,512 | 1,132 |
| SII | 0,038 | -0,001 | 0,001 | 2,28 | 0,131 | 0,999 | 0,998 | 1 |
| SIRI | 0,065 | -0,803 | 0,405 | 3,94 | 0,047 | 0,448 | 0,203 | 0,99 |
| PIV | 0,049 | -0,002 | 0,001 | 3,25 | 0,071 | 0,998 | 0,995 | 1 |

Z kolei w podgrupie pacjentek z rakiem HER2-dodatnim nieluminalnym ponownie nie odnotowano żadnych wyników istotnych statystycznie (tabela A4 w aneksie).

Następnie przeprowadzono wielozmienną analizę regresji logistycznej. Spośród czynników mających największe znaczenie rokownicze do modelu wprowadzono stan ekspresji receptora estrogenowego. Stwierdzenie braku ekspresji ER wiązało się z większą szansą wystąpienia całkowitej odpowiedzi patologicznej u pacjentki. Współczynnik R^2 Nagelkerkego był stosunkowo niski i wynosił jedynie 9,6%. Pozostałe potencjalne predyktory włączane w pierwszym bloku nie zostały uwzględnione w modelu, gdyż nie poprawiały poziomu dopasowania wyników. Spośród parametrów hematologicznych włączanych w drugim bloku do modelu dołączono poziom NEU. Współczynnik R^2 Nagelkerkego wzrastał nieznacznie – 1,8%, jednakże różnica ta była istotna statystycznie. Prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej odpowiedzi patologicznej rosło wraz ze spadkiem poziomu NEU przed leczeniem neoadjuwantowym. Pozostałe parametry hematologiczne nie zostały dołączone w kolejnych krokach do modelu (tabela 29).

Tabela 29. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokową (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia całkowitej odpowiedzi patologicznej

| Krok | | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | | |
|------|--------------|---------|-------|------|-------|--------|------------|----------|------|
| | | | | | | | Exp(B) | 95% CI | |
| | | | | | | | LL | UL | |
| 1 | Ekspresja ER | 0,096 | -1,95 | 0,48 | 16,83 | <0,001 | 0,14 | 0,06 | 0,36 |
| | Stała | | -1,24 | 0,13 | 87,79 | <0,001 | 0,29 | | |
| 2 | Ekspresja ER | 0,114 | -1,93 | 0,48 | 16,34 | <0,001 | 0,15 | 0,06 | 0,37 |
| | NEU | | -0,15 | 0,07 | 4,41 | 0,036 | 0,86 | 0,75 | 0,99 |
| | Stała | | -0,56 | 0,34 | 2,76 | 0,097 | 0,57 | | |

Następnie analizę wykonano w podgrupie pacjentek z TNBC. Spośród czynników mających największe znaczenie rokownicze do modelu wprowadzono stopień zaawansowania klinicznego guza pierwotnego (cT). Większe prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej odnotowano w przypadku niższego stopnia zaawansowania (cecha cT 1/2). Współczynnik R^2 Negelkerkego był bardzo niski i wynosił jedynie 3,6%. W drugim kroku nie dołączono żadnych parametrów hematologicznych do modelu (tabela A5 w aneksie).

Następnie analizę wykonano w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Do modelu nie włączono jednak żadnego predyktora.

Następnie analizę wykonano w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Spośród czynników mających największe znaczenie rokownicze do modelu wprowadzono wiek pacjentki w momencie rozpoznania raka piersi. Większe prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej odpowiedzi patologicznej odnotowano u starszych pacjentek. Współczynnik R^2 Negelkerkego był niski i wynosił 9,6%. W drugim kroku nie dołączono żadnych parametrów hematologicznych do modelu (tabela A6 w aneksie).

Podsumowanie 4

Ocena wartości predykcyjnej wybranych markerów hematologicznych odpowiedzi zapalnej w odniesieniu do wystąpienia całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) na zastosowane leczenie przedoperacyjne.

Podsumowanie serii testów *U* Manna-Whitney'a:

1. Odnotowano istotnie niższy poziom parametrów WBC, NEU, NMR, SIRI oraz PIV przed NAT w grupie pacjentek, które uzyskały pCR w wyniku zastosowanego leczenia neoadjuwantowego w porównaniu z pacjentkami, u których nie stwierdzono pCR;
2. W podgrupie pacjentek z TNBC nie odnotowano istotnych zależności pomiędzy wyjściowym poziomem wybranych parametrów hematologicznych i wystąpieniem pCR;
3. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi odnotowano istotnie niższy poziom NEU, NLR oraz dNLR przed NAT u pacjentek, które uzyskały pCR w porównaniu z grupą pacjentek, u której nie stwierdzono pCR;
4. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim neluminalnym rakiem piersi, u których odnotowano wystąpienie pCR poziom PLT, SII oraz PIV przed NAT był niższy niż w grupie pacjentek, u których nie stwierdzono pCR.

Podsumowanie serii jednozmiennowych analiz regresji logistycznej:

1. Niższy poziom WBC oraz NEU przed NAT był związany z większym prawdopodobieństwem wystąpienia pCR na zastosowane leczenie neoadjuwantowe niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi.
2. Żaden z analizowanych parametrów hematologicznych nie był istotnym predyktorem wystąpienia pCR w podgrupie pacjentek z TNBC.
3. Niższy poziom współczynnika SIRI przed NAT wiązał się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia pCR w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi.
4. Żaden z analizowanych parametrów hematologicznych nie był istotnym predyktorem wystąpienia pCR w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim neluminalnym rakiem piersi.

4.3.2. Ocena wartości prognostycznej wybranych hematologicznych markerów odpowiedzi zapalnej przed leczeniem neoadjuwantowym w odniesieniu do wznowy miejscowej i przerzutów odległych

Wystąpienie wznowy miejscowej a poziom parametrów hematologicznych przed leczeniem neoadjuwantowym

Różnice w poziomie parametrów hematologicznych w grupie pacjentek, u których odnotowano bądź nie odnotowano wystąpienia wznowy miejscowej

Przeanalizowano, czy wystąpienie wznowy miejscowej było związane z poziomem wybranych markerów hematologicznych odpowiedzi zapalnej przed NAT.

Wykonano serie testów *U* Manna-Whitney'a. Jak widać w tabeli 30 odnotowano tylko jedną różnicę istotną statystycznie. Poziom współczynnika NMR przed NAT był wyższy w grupie pacjentek, u których rozpoznano wznowę miejscową. Siła odnotowanego efektu była jednak bardzo niska. W zakresie pozostałych parametrów hematologicznych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Tabela 30. Wystąpienie wznowy miejscowej a poziom wybranych parametrów hematologicznych przed NAT

| | nie (n = 451) | | tak (n = 47) | | <i>U</i> | <i>Z</i> | <i>p</i> | <i>r</i> |
|------|---------------|------------|--------------|------------|----------|----------|--------------|----------|
| | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | | | | |
| WBC | 7,00 | 2,80 | 7,30 | 3,80 | 9419,5 | -1,26 | 0,209 | 0,06 |
| NEU | 4,30 | 2,30 | 4,60 | 3,10 | 9400,0 | -1,28 | 0,202 | 0,06 |
| LIM | 1,90 | 0,90 | 2,00 | 1,00 | 9957,5 | -0,68 | 0,494 | 0,03 |
| MONO | 0,50 | 0,20 | 0,50 | 0,20 | 10025,5 | -0,62 | 0,535 | 0,03 |
| PLT | 267,00 | 88,00 | 280,00 | 104,00 | 9695,5 | -0,96 | 0,336 | 0,04 |
| NLR | 2,17 | 1,51 | 2,21 | 1,83 | 9989,5 | -0,65 | 0,517 | 0,03 |
| PLR | 140,00 | 71,88 | 146,52 | 85,28 | 10568,5 | -0,03 | 0,975 | 0,00 |
| MLR | 0,25 | 0,12 | 0,25 | 0,14 | 10067,5 | -0,57 | 0,572 | 0,03 |
| NMR | 8,80 | 4,90 | 10,25 | 5,67 | 8576,5 | -2,15 | 0,031 | 0,10 |
| dNLR | 1,62 | 1,05 | 1,72 | 1,09 | 9837,0 | -0,81 | 0,417 | 0,04 |
| SII | 606,30 | 486,33 | 628,86 | 483,07 | 9691,0 | -0,97 | 0,334 | 0,04 |
| SIRI | 1,02 | 0,83 | 1,09 | 1,01 | 10026,0 | -0,61 | 0,542 | 0,03 |
| PIV | 283,56 | 268,06 | 296,69 | 258,47 | 9858,5 | -0,79 | 0,431 | 0,04 |

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach pacjentek z trzema podtypami biologicznymi raka piersi. W grupie pacjentek z TNBC odnotowano dwie różnice istotne statystycznie (tabela 31). Poziom PLT oraz NMR przed NAT był wyższy w grupie

pacjentek, u których rozpoznano wznowę miejscową. Siła obu odnotowanych efektów była jednak niska. W zakresie pozostałych parametrów hematologicznych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Tabela 31. Wystąpienie wznowy miejscowej a poziom wybranych parametrów hematologicznych przed NAT w podgrupie pacjentek z TNBC

| | nie (n = 176) | | tak (n = 27) | | U | Z | p | r |
|------|---------------|--------|--------------|--------|--------|-------|--------------|------|
| | Mdn | IQR | Mdn | IQR | | | | |
| WBC | 7,00 | 2,88 | 7,30 | 3,50 | 2145,5 | -0,81 | 0,417 | 0,06 |
| NEU | 4,40 | 2,35 | 4,60 | 2,90 | 2100,5 | -0,97 | 0,332 | 0,07 |
| LIM | 2,00 | 0,88 | 1,90 | 1,00 | 2369,0 | -0,02 | 0,980 | 0,00 |
| MONO | 0,50 | 0,20 | 0,50 | 0,20 | 2117,5 | -0,93 | 0,355 | 0,06 |
| PLT | 269,50 | 73,50 | 300,00 | 77,00 | 1806,0 | -2,01 | 0,045 | 0,14 |
| NLR | 2,12 | 1,54 | 2,41 | 1,82 | 2135,5 | -0,85 | 0,397 | 0,06 |
| PLR | 136,45 | 73,67 | 153,33 | 81,43 | 2082,5 | -1,03 | 0,302 | 0,07 |
| MLR | 0,24 | 0,13 | 0,26 | 0,15 | 2247,0 | -0,45 | 0,650 | 0,03 |
| NMR | 8,80 | 4,38 | 10,67 | 5,63 | 1696,0 | -2,39 | 0,017 | 0,17 |
| dNLR | 1,62 | 1,16 | 1,77 | 1,29 | 2121,0 | -0,90 | 0,370 | 0,06 |
| SII | 595,39 | 482,07 | 644,00 | 470,12 | 2003,0 | -1,31 | 0,189 | 0,09 |
| SIRI | 1,03 | 0,93 | 1,11 | 0,87 | 2199,0 | -0,62 | 0,533 | 0,04 |
| PIV | 292,72 | 251,32 | 337,11 | 221,39 | 2055,0 | -1,13 | 0,259 | 0,08 |

W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi nie odnotowano żadnych różnic istotnych statystycznie. Należy więc przyjąć, że poziom parametrów hematologicznych w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi nie wiązał się w znaczącym stopniu z wystąpieniem wznowy miejscowej raka piersi (tabela A7 w aneksie).

Następnie przeanalizowano podgrupę pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Nie odnotowano jednak żadnych różnic istotnych statystycznie. Należy więc przyjąć, że poziom parametrów hematologicznych w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi nie był w znaczącym stopniu związany z wystąpieniem wznowy miejscowej (tabela A8 w aneksie).

W kolejnym kroku postanowiono sprawdzić, które z badanych parametrów hematologicznych są istotnymi statystycznie predyktorami wystąpienia wznowy miejscowej w badanej grupie pacjentek. Wykonano serię jednozmiennowych analiz regresji logistycznej metodą wprowadzania. Nie odnotowano żadnych wyników istotnych statystycznie (tabela A9 w aneksie).

Analogiczna analiza wykonana w podgrupie pacjentek z TNBC także nie wykazała, by którykolwiek z potencjalnych predyktorów pozwalał przewidywać wystąpienie wznowy miejscowej (tabela A10 w aneksie).

Analogiczna analiza wykonana w podgrupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B także nie wykazała żadnych wyników istotnych statystycznie (tabela A11 w aneksie).

W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim Nieluminalnym rakiem piersi również nie odnotowano żadnych wyników istotnych statystycznie (tabela A12 w aneksie).

Następnie przeprowadzono wielozmienną analizę regresji logistycznej. Spośród czynników mających największe znaczenie rokownicze do modelu wprowadzono dwa predyktory: uzyskanie pCR oraz ekspresję recetora estrogenowego (ER). Ryzyko wystąpienia wznowy miejscowej było większe w przypadku nieuzyskania przez pacjentkę pCR oraz braku ekspresji ER. Pozostałe potencjalne predyktory włączane w pierwszym bloku nie zostały uwzględnione w modelu, gdyż nie poprawiały poziomu dopasowania wyników. Żaden z parametrów hematologicznych włączanych w drugim bloku nie został ostatecznie dołączony do modelu regresji. Należy więc przyjąć, że żaden parametr hematologiczny nie poprawiał znacząco poziomu wyjaśnionej zmienności wystąpienia wznowy miejscowej (tabela A13 w aneksie).

Następnie analizę wykonano w podgrupie pacjentek z TNBC. Spośród czynników mających największe znaczenie rokownicze do modelu wprowadzono jedynie wystąpienie pCR. Do wznowy miejscowej dochodziło rzadziej w przypadku uzyskania przez pacjentkę pCR na leczenie, stąd istotność bliska 1. Pozostałe potencjalne predyktory włączane w pierwszym bloku nie zostały uwzględnione w modelu, gdyż nie poprawiały poziomu dopasowania wyników. W drugim kroku nie dołączono żadnych parametrów hematologicznych do modelu (tabela A14 w aneksie).

Następnie analizę wykonano w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Do modelu nie włączono żadnych zmiennych.

Następnie analizę wykonano w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim Nieluminalnym rakiem piersi. Spośród czynników mających największe znaczenie rokownicze do modelu wprowadzono dwa: stopień zaawansowania guza pierwotnego przed leczeniem (cT) oraz typ histologiczny guza. Wznowa miejscowa występowała

częściej w przypadku zaawansowania cT 3/4 oraz typu NOS. Pozostałe potencjalne predyktory włączane w pierwszym bloku nie zostały uwzględnione w modelu, gdyż nie poprawiały poziomu dopasowania wyników. W drugim kroku nie dołączono żadnych parametrów hematologicznych do modelu (tabela A15 w aneksie).

Różnice w czasie od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do wystąpienia wznowy miejscowej w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie leukocytów przed NAT wyznaczonym medianą

W kolejnym kroku sprawdzono, czy czas do wystąpienia wznowy miejscowej jest odmienny w zależności od wyjściowego poziomu WBC przed leczeniem neoadjuwantowym. Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa dla całej grupy badanej okazały się nie być istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 1,01$; $p = 0,315$. Wyniki analiz przeprowadzonych w podgrupach pacjentek z trzema podtypami biologicznymi raka piersi również nie były istotne statystycznie: TNBC, $\chi^2(1) = 0,97$; $p = 0,325$; HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 0,41$; $p = 0,524$; HER2-dodatni Nieluminalny, $\chi^2(1) = 2,05$; $p = 0,153$. Należy więc przyjąć, że czas od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi zarówno w całej grupie chorych, jak i w podgrupach wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi nie był znacząco odmienny w grupach pacjentek o niskim i wysokim poziomie WBC przed NAT.

Różnice w czasie od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do wystąpienia wznowy miejscowej w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie neutrofilii przed NAT wyznaczonym medianą

W kolejnym kroku sprawdzono, czy czas od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi jest odmienny w zależności od wyjściowego poziomu NEU przed leczeniem neoadjuwantowym.

Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa dla całej grupy badanej nie były istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 0,83$; $p = 0,363$. Wyniki nieistotne statystycznie odnotowano również dla podgrup pacjentek wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi: TNBC, $\chi^2(1) =$

0,40; $p = 0,528$; HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 0,29$; $p = 0,589$; HER2-dodatni nieluminalny, $\chi^2(1) = 2,04$; $p = 0,153$.

Należy więc przyjąć, że czas od rozpoczęcia leczenia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi zarówno w całej grupie pacjentek, jak i w podgrupach wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi nie różnił się w zależności od wyjściowego poziomu NEU przed NAT.

Różnice w czasie od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do wystąpienia wznowy miejscowej w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie limfocytów przed NAT wyznaczonym medianą

Postanowiono sprawdzić, czy czas od rozpoczęcia NAT do wystąpienia wznowy miejscowej raka piersi był odmienny w zależności od wyjściowego poziomu LYM przed leczeniem neoadjuwantowym. Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa dla całej grupy badanej okazały się nie być istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 0,25$; $p = 0,618$.

Nieistotne statystycznie wyniki tej analizy odnotowano także dla podgrup pacjentek wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi: TNBC, $\chi^2(1) = 0,50$; $p = 0,478$; HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 0,24$; $p = 0,623$; HER2-dodatni nieluminalny, $\chi^2(1) = 1,91$; $p = 0,167$. Należy więc przyjąć, że czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi zarówno w całej grupie chorych, jak i w podgrupach wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi nie był znacząco odmienny w zależności od wyjściowego poziomu LYM przed NAT.

Różnice w czasie od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do wystąpienia wznowy miejscowej w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie monocytów przed NAT wyznaczonym medianą

Zbadano, czy czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi jest odmienny w zależności od wyjściowego poziomu MONO przed leczeniem neoadjuwantowym. Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa przeprowadzonej dla całej grupy badanej nie były istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 0,66$; $p = 0,417$.

Nieistotne statystycznie wyniki tej analizy odnotowano także dla podgrup wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi: TNBC, $\chi^2(1) = 1,08$; $p = 0,298$; HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 0,39$; $p = 0,531$; HER2-dodatni Nieluminalny, $\chi^2(1) = 0,35$; $p = 0,557$. Należy więc przyjąć, że czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi zarówno w całej grupie chorych, jak i w podgrupach wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi nie różnił się w zależności od wyjściowego poziomu monocytów przed NAT.

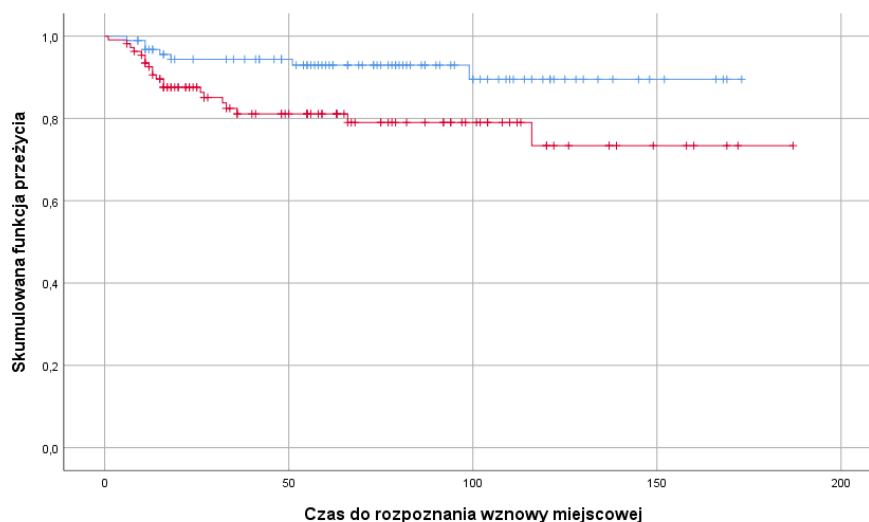
Różnice w czasie od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do wystąpienia wznowy miejscowej w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie płytek krwi przed NAT wyznaczonym medianą

Sprawdzono, czy czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi jest odmienny w zależności od wyjściowego poziomu PLT przed leczeniem neoadjuwantowym. Wyniki analizy przeprowadzonej dla całej grupy badanej nie były istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 1,02$; $p = 0,312$ (rycina A3 w aneksie).

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach pacjentek z trzema podtypami biologicznymi raka piersi.

Wyniki istotne statystycznie odnotowano tylko w podgrupie pacjentek z TNBC, $\chi^2(1) = 6,11$; $p = 0,013$. Krótszy czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi odnotowano w grupie pacjentek z wysokim poziomem PLT przed NAT (rycina 16).

W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B i Nieluminalnym rakiem piersi nie odnotowano wyników istotnych statystycznie: luminalny B, $\chi^2(1) = 0,64$; $p = 0,425$; Nieluminalny, $\chi^2(1) = 0,64$; $p = 0,425$. W obu podgrupach czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi nie różnił się w zależności od wyjściowego poziomu PLT przed NAT (ryciny A4 i A5 w aneksie).



Rycina 16. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej w podgrupie pacjentek z TNBC. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PLT przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie PLT przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w czasie od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do rozpoznania wznowy miejscowej w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie współczynnika MLR przed NAT wyznaczonym medianą

W kolejnym kroku przeanalizowano czy czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi jest odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika MLR przed leczeniem neoadjuwantowym.

Wyniki analizy przeprowadzonej dla całej grupy badanej nie były istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 0,14$; $p = 0,705$.

Nieistotne statystycznie wyniki tej analizy odnotowano także dla podgrup wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi: TNBC, $\chi^2(1) = 0,92$; $p = 0,338$; HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 0,09$; $p = 0,764$; HER2-dodatni nieluminalny, $\chi^2(1) = 0,07$; $p = 0,795$.

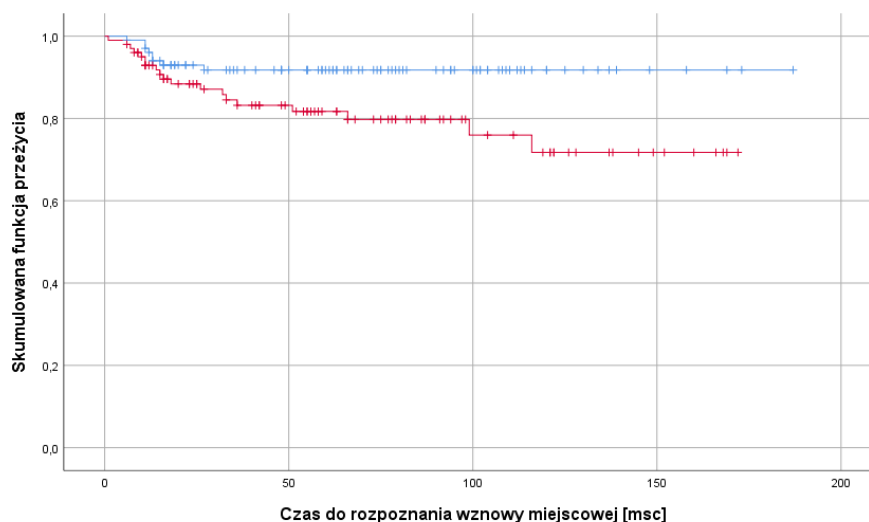
Należy więc przyjąć, że czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi zarówno w całej grupie badanej, jak i w podgrupach wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi nie był znacząco odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika MLR przed NAT.

Różnice w czasie od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do wystąpienia wznowy miejscowej w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie współczynnika NMR przed NAT wyznaczonym medianą

Następnie sprawdzono, czy czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi jest odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika NMR przed leczeniem neoadjuwantowym. Wyniki analizy przeprowadzonej dla całej grupy badanej nie były istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 2,85$; $p = 0,091$ (rycina A6 w aneksie).

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach pacjentek z trzema podtypami biologicznymi raka piersi. Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa okazały się być istotne statystycznie tylko dla podgrupy pacjentek z TNBC, $\chi^2(1) = 5,44$; $p = 0,020$. Czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi był krótszy w grupie pacjentek, u których stwierdzono wyjściowo wysoki poziom współczynnika NMR przed NAT (rycina 17).

W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B i Nieluminalnym rakiem piersi nie odnotowano wyników istotnych statystycznie: luminalny B, $\chi^2(1) = 0,29$; $p = 0,593$; Nieluminalny, $\chi^2(1) = 0,35$; $p = 0,557$. W obu podgrupach czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi nie był znacząco odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika NMR przed NAT (ryciny A7 i A8 w aneksie).



Rycina 17. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi w podgrupie pacjentek z TNBC. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie NMR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie NMR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w czasie od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do wystąpienia wznowy miejscowej w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie współczynnika dNLR przed NAT wyznaczonym medianą

Sprawdzono, czy czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi jest odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika dNLR przed leczeniem neoadjuwantowym. Wyniki analiz log-rank Mantela-Coxa dla całej grupy badanej i podgrup w zależności od podtypu biologicznego raka piersi nie były istotne statystycznie: dla całej grupy badanej, $\chi^2(1) = 0,26$; $p = 0,613$; TNBC, $\chi^2(1) = 0,41$; $p = 0,524$; HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 0,06$; $p = 0,807$; HER2-dodatni nieluminalny, $\chi^2(1) = 0,01$; $p = 0,936$. Należy więc przyjąć, że czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi zarówno w całej grupie badanej, jak i w podgrupach wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi nie był znacząco odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika dNLR przed NAT.

Różnice w czasie od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do wystąpienia wznowy miejscowej w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie współczynnika SII przed NAT wyznaczonym medianą

Następnie zbadano, czy czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi jest odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika SII przed leczeniem neoadjuwantowym.

Wyniki analiz log-rank Mantela-Coxa dla całej grupy badanej i podgrup w zależności od podtypu biologicznego raka piersi nie były istotne statystycznie: dla całej grupy badanej, $\chi^2(1) = 0,43$; $p = 0,514$; TNBC, $\chi^2(1) = 0,75$; $p = 0,387$; HER2-dodatniego luminalnego B, $\chi^2(1) = 0,24$; $p = 0,625$; HER2-dodatniego Nieluminalnego, $\chi^2(1) = 0,40$; $p = 0,528$. Należy więc przyjąć, że czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi zarówno w całej grupie badanej, jak i w podgrupach wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi nie był znacząco odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika SII przed NAT.

Różnice w czasie od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do wystąpienia wznowy miejscowej w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie współczynnika SIRI przed NAT wyznaczonym medianą

Przeanalizowano, czy czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi był odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika SIRI przed leczeniem neoadjuwantowym.

Wyniki analiz log-rank Mantela-Coxa dla całej grupy badanej i podgrup w zależności od podtypu biologicznego raka piersi nie były istotne statystycznie: dla całej grupy badanej, $\chi^2(1) = 0,48$; $p = 0,490$; TNBC, $\chi^2(1) = 1,33$; $p = 0,249$; HER2-dodatniego luminalnego B, $\chi^2(1) = 0,02$; $p = 0,876$; HER2-dodatniego Nieluminalnego, $\chi^2(1) = 0,06$; $p = 0,800$. Należy więc przyjąć, że czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi zarówno w całej grupie badanej, jak i w podgrupach wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi nie był znacząco odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika SIRI przed NAT.

Różnice w czasie od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do wystąpienia wznowy miejscowej w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie współczynnika PIV przed NAT wyznaczonym medianą

Sprawdzono, czy czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi był odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika PIV przed leczeniem neoadjuwantowym.

Wyniki analiz log-rank Mantela-Coxa dla całej grupy badanej i podgrup w zależności od podtypu biologicznego raka piersi nie były istotne statystycznie: dla całej grupy badanej, $\chi^2(1) = 0,51$; $p = 0,477$; TNBC, $\chi^2(1) = 1,16$; $p = 0,282$; HER2-dodatniego luminalnego B, $\chi^2(1) = 0,07$; $p = 0,788$; HER2-dodatniego Nieluminalnego, $\chi^2(1) = 0,08$; $p = 0,781$. Należy więc przyjąć, że czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi zarówno w całej grupie badanej, jak i w podgrupach wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi nie był znacząco odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika PIV przed NAT.

Różnice w czasie od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do wystąpienia wznowy miejscowej w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie współczynnika NLR przed NAT wyznaczonym medianą

Postanowiono sprawdzić, czy czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi jest odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika NLR przed leczeniem neoadjuwantowym.

Wyniki analiz log-rank Mantela-Coxa dla całej grupy badanej i podgrup w zależności od podtypu biologicznego raka piersi nie były istotne statystycznie: dla całej grupy badanej, $\chi^2(1) = 0,30$; $p = 0,583$; TNBC, $\chi^2(1) = 1,48$; $p = 0,224$; HER2-dodatniego luminalnego B, $\chi^2(1) = 0,07$; $p = 0,795$; HER2-dodatniego Nieluminalnego, $\chi^2(1) = 0,39$; $p = 0,533$. Należy więc przyjąć, że czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi zarówno w całej grupie badanej, jak i w podgrupach wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi nie był znacząco odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika NLR przed NAT.

Różnice w czasie od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do wystąpienia wznowy miejscowej w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie współczynnika PLR przed NAT wyznaczonym medianą

Zbadano, czy czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi był odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika PLR przed leczeniem neoadjuwantowym.

Wyniki analiz log-rank Mantela-Coxa dla całej grupy badanej i podgrup w zależności od podtypu biologicznego raka piersi nie były istotne statystycznie: dla całej grupy badanej, $\chi^2(1) = 0,04$; $p = 0,833$; TNBC, $\chi^2(1) = 1,34$; $p = 0,247$; HER2-dodatniego luminalnego B, $\chi^2(1) = 1,01$; $p = 0,315$; HER2-dodatniego nieluminalnego, $\chi^2(1) = 0,24$; $p = 0,625$. Należy więc przyjąć, że czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi zarówno w całej grupie badanej, jak i w podgrupach wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi nie był znacząco odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika PLR przed NAT.

Zgon po wznowie miejscowej a poziom wybranych parametrów hematologicznych odpowiedzi zapalnej przed leczeniem neoadjuwantowym

Różnice w poziomie parametrów hematologicznych przed leczeniem neoadjuwantowym w grupie pacjentek, u których odnotowano bądź nie odnotowano zgonu po wznowie miejscowej raka piersi

Przeanalizowano, czy wystąpienie zgonu po rozpoznaniu wznowy miejscowej raka piersi było związane z wyjściowym poziomem wybranych parametrów hematologicznych przed leczeniem neoadjuwantowym.

Wykonano serie testów *U* Manna-Whitney'a. Nie odnotowano żadnych wyników istotnych statystycznie (tabela A16 w aneksie). Poziom parametrów hematologicznych przed leczeniem neoadjuwantowym nie był znacząco odmienny w grupie pacjentek, które zmarły bądź przeżyły po rozpoznaniu wznowy miejscowej raka piersi.

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach pacjentek dla trzech podtypów biologicznych raka piersi.

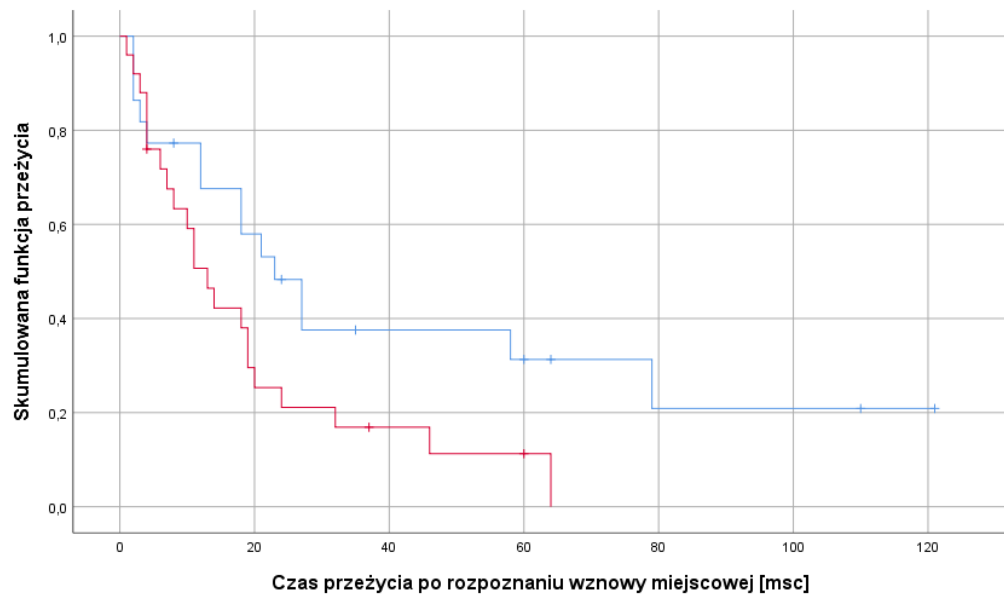
Wyniki analizy przeprowadzonej w grupie pacjentek z TNBC nie były istotne statystycznie (tabela A17 w aneksie). Wyjściowy poziom parametrów hematologicznych przed NAT nie różnił się w zależności od tego, czy po rozpoznaniu wznowy miejscowej raka piersi wystąpił lub nie wystąpił zgon.

Analizy w podgrupach pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B oraz HER2-dodatnim neluminalnym rakiem piersi nie mogły zostać rzetelnie wykonane ze względu na zbyt małą liczebność grup pacjentek, które przeżyły po rozpoznaniu wznowy miejscowej raka piersi.

Różnice w czasie od rozpoznania wznowy miejscowej do zgonu w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie wybranych parametrów hematologicznych przed NAT wyznaczonym medianą

Zbadano, czy czas od rozpoznania wznowy miejscowej do zgonu jest odmienny w zależności od wyjściowego poziomu wybranych parametrów hematologicznych przed leczeniem neoadjuwantowym. Analizy wykonano dla całej grupy badanej. Odnotowano tylko jeden wynik istotny statystycznie - dla poziomu współczynnika SII przed NAT, $\chi^2(1) = 4,27$; $p = 0,039$.

Czas przeżycia po rozpoznaniu wznowy miejscowej raka piersi był krótszy w podgrupie pacjentek z wysokim poziomem współczynnika SII przed leczeniem neoadjuwantowym (rycina 18).



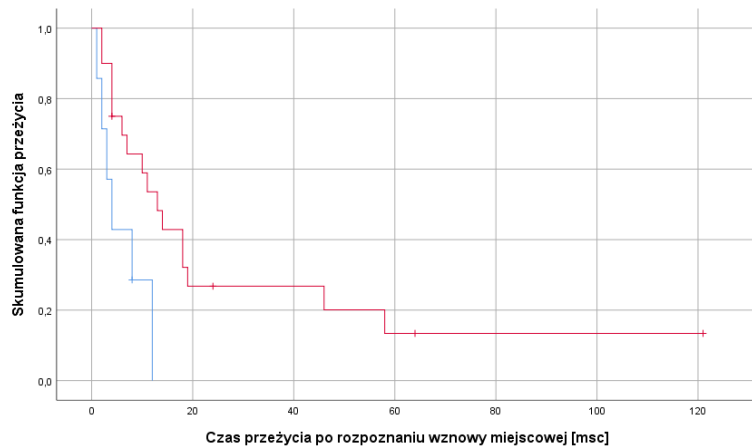
Rycina 18. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi do zgonu. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie SII przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie SII przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

W zakresie pozostałych parametrów hematologicznych nie odnotowano wyników istotnych statystycznie. Wszystkie wyniki zestawiono w formie skumulowanej w tabeli 32.

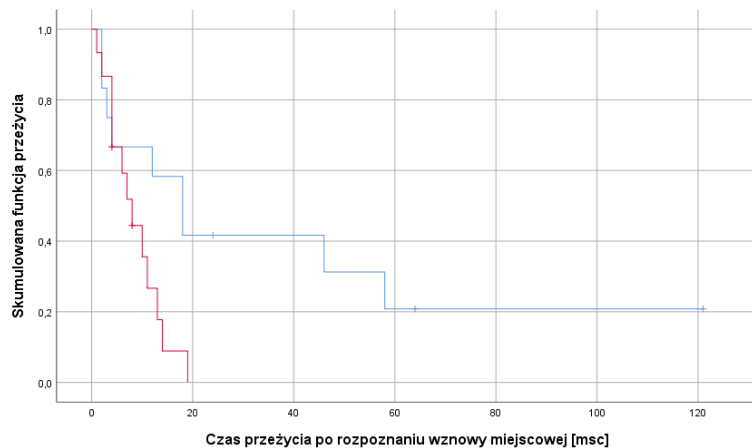
Tabela 32. Oszacowane wartości średnie i mediany dla czasu od rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi do zgonu wraz z wynikiem analizy regresji Mantela-Coxa

| | | <i>M</i> | <i>SE</i> | 95% <i>CI</i> | | <i>Mdn</i> | <i>SE</i> | 95% <i>CI</i> | | Log Rank |
|------|---------|----------|-----------|---------------|-----------|------------|-----------|---------------|-----------|--------------------|
| | | | | <i>LL</i> | <i>UL</i> | | | <i>LL</i> | <i>UL</i> | |
| WBC | niskie | 37,91 | 9,72 | 18,85 | 56,96 | 21,00 | 5,42 | 10,38 | 31,62 | $\chi^2(1) = 0,54$ |
| | wysokie | 25,47 | 5,55 | 14,60 | 36,34 | 14,00 | 4,32 | 5,54 | 22,46 | $p = 0,464$ |
| NEU | niskie | 41,82 | 9,54 | 23,12 | 60,52 | 23,00 | 4,91 | 13,38 | 32,62 | $\chi^2(1) = 2,54$ |
| | wysokie | 19,80 | 3,75 | 12,46 | 27,14 | 12,00 | 2,46 | 7,18 | 16,82 | $p = 0,120$ |
| LIM | niskie | 28,73 | 8,19 | 12,67 | 44,79 | 13,00 | 4,40 | 4,37 | 21,63 | $\chi^2(1) = 0,24$ |
| | wysokie | 33,58 | 7,53 | 18,83 | 48,34 | 18,00 | 4,29 | 9,60 | 26,40 | $p = 0,627$ |
| MONO | niskie | 31,09 | 6,83 | 17,71 | 44,47 | 18,00 | 3,83 | 10,50 | 25,50 | $\chi^2(1) = 0,36$ |
| | wysokie | 27,46 | 5,94 | 15,82 | 39,09 | 20,00 | 5,37 | 9,49 | 30,52 | $p = 0,548$ |
| PLT | niskie | 27,69 | 6,34 | 15,27 | 40,11 | 21,00 | 8,00 | 5,33 | 36,68 | $\chi^2(1) = 0,54$ |
| | wysokie | 35,63 | 8,58 | 18,81 | 52,45 | 18,00 | 3,03 | 12,05 | 23,95 | $p = 0,464$ |
| MLR | niskie | 31,78 | 6,76 | 18,52 | 45,03 | 18,00 | 4,80 | 8,59 | 27,41 | $\chi^2(1) = 0,06$ |
| | wysokie | 33,72 | 9,51 | 15,08 | 52,37 | 14,00 | 4,51 | 5,16 | 22,84 | $p = 0,815$ |
| NMR | niskie | 39,44 | 10,46 | 18,95 | 59,94 | 19,00 | 3,18 | 12,76 | 25,24 | $\chi^2(1) = 0,63$ |
| | wysokie | 28,56 | 6,37 | 16,08 | 41,04 | 14,00 | 4,97 | 4,27 | 23,73 | $p = 0,428$ |
| dNLR | niskie | 38,28 | 8,70 | 21,23 | 55,34 | 21,00 | 5,65 | 9,92 | 32,08 | $\chi^2(1) = 1,18$ |
| | wysokie | 20,84 | 4,12 | 12,77 | 28,91 | 13,00 | 2,31 | 8,47 | 17,53 | $p = 0,278$ |
| SII | niskie | 45,64 | 10,31 | 25,43 | 65,85 | 23,00 | 4,81 | 13,58 | 32,42 | $\chi^2(1) = 4,27$ |
| | wysokie | 19,47 | 4,04 | 11,56 | 27,38 | 13,00 | 2,41 | 8,28 | 17,72 | $p = 0,039$ |
| SIRI | niskie | 37,27 | 8,40 | 20,81 | 53,73 | 21,00 | 5,28 | 10,66 | 31,34 | $\chi^2(1) = 1,00$ |
| | wysokie | 21,36 | 4,46 | 12,62 | 30,10 | 12,00 | 3,68 | 4,78 | 19,22 | $p = 0,317$ |
| PIV | niskie | 37,88 | 8,97 | 20,30 | 55,47 | 21,00 | 6,14 | 8,97 | 33,03 | $\chi^2(1) = 0,82$ |
| | wysokie | 22,07 | 4,30 | 13,63 | 30,50 | 14,00 | 4,22 | 5,74 | 22,27 | $p = 0,364$ |
| NLR | niskie | 65,74 | 9,88 | 46,37 | 85,11 | 55,00 | 20,54 | 14,75 | 95,25 | $\chi^2(1) = 1,27$ |
| | wysokie | 49,18 | 7,54 | 34,40 | 63,95 | 37,00 | 8,27 | 20,79 | 53,22 | $p = 0,259$ |
| PLR | niskie | 68,52 | 9,98 | 48,95 | 88,08 | 57,00 | 14,92 | 27,75 | 86,25 | $\chi^2(1) = 2,08$ |
| | wysokie | 47,93 | 7,64 | 32,96 | 62,90 | 30,00 | 6,74 | 16,80 | 43,20 | $p = 0,149$ |

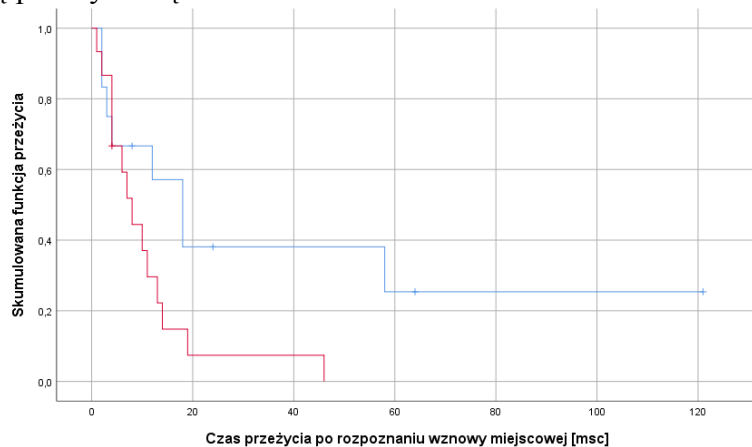
Analogiczną analizę przeprowadzono w podgrupie pacjentek z TNBC. Odnotowano trzy wyniki istotne statystycznie. Czas przeżycia po rozpoznaniu wznowy miejscowej był krótszy w grupie pacjentek, u których stwierdzono niski poziom PLT przed NAT (rycina 19) oraz wysoki poziom współczynnika dNLR (rycina 20) oraz SII przed NAT (rycina 21). W zakresie pozostałych parametrów hematologicznych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Wszystkie wyniki zaprezentowano w zbiorczej tabeli 33.



Rycina 19. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoznania wznowy miejscowej do zgonu w podgrupie pacjentek z TNBC. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PLT przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie PLT przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



Rycina 20. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoznania wznowy miejscowej do zgonu w podgrupie pacjentek z TNBC. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie dNLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie dNLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



Rycina 21. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoznania wznowy miejscowej do zgonu w podgrupie pacjentek z TNBC. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie SII przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie SII przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Tabela 33. Oszacowane wartości średnie i mediany dla czasu od rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi do zgonu wraz z wynikiem analizy regresji Mantela-Coxa w podgrupie pacjentek z TNBC

| | | <i>M</i> | <i>SE</i> | 95% <i>CI</i> | | <i>Mdn</i> | <i>SE</i> | 95% <i>CI</i> | | Log Rank |
|------|---------|----------|-----------|---------------|-----------|------------|-----------|---------------|-----------|-----------------------------------|
| | | | | <i>LL</i> | <i>UL</i> | | | <i>LL</i> | <i>UL</i> | |
| WBC | niskie | 24,80 | 10,9 8 | 3,28 | 46,32 | 8,00 | 4,72 | 0,00 | 17,26 | $\chi^2(1) = 0$ $p = 0,957$ |
| | wysokie | 18,69 | 5,53 | 7,84 | 29,53 | 11,00 | 4,47 | 2,24 | 19,77 | |
| NEU | niskie | 35,93 | 13,5 0 | 9,47 | 62,39 | 13,00 | 5,08 | 3,05 | 22,95 | $\chi^2(1) = 1,75$ $p = 0,186$ |
| | wysokie | 13,43 | 4,07 | 5,45 | 21,42 | 10,00 | 5,28 | 0,00 | 20,35 | |
| LIM | niskie | 18,57 | 9,23 | 0,48 | 36,66 | 10,00 | 2,53 | 5,03 | 14,97 | $\chi^2(1) = 0,69$ $p = 0,406$ |
| | wysokie | 23,92 | 6,83 | 10,52 | 37,31 | 12,00 | 6,93 | 0,00 | 25,58 | |
| MONO | niskie | 22,51 | 7,81 | 7,21 | 37,80 | 8,00 | 3,18 | 1,77 | 14,23 | $\chi^2(1) = 0,39$ $p = 0,533$ |
| | wysokie | 20,00 | 8,49 | 3,37 | 36,63 | 14,00 | 4,55 | 5,08 | 22,92 | |
| PLT | niskie | 6,00 | 1,78 | 2,50 | 9,50 | 4,00 | 1,31 | 1,43 | 6,57 | $\chi^2(1) = 5,28$ $p = 0,022$ |
| | wysokie | 30,18 | 9,18 | 12,18 | 48,18 | 13,00 | 2,85 | 7,42 | 18,58 | |
| MLR | niskie | 20,44 | 6,03 | 8,62 | 32,26 | 13,00 | 4,87 | 3,46 | 22,54 | $\chi^2(1) = 0,04$ $p = 0,842$ |
| | wysokie | 26,00 | 11,7 6 | 2,96 | 49,04 | 8,00 | 4,28 | 0,00 | 16,39 | |
| NMR | niskie | 39,13 | 16,8 6 | 6,08 | 72,17 | 18,00 | 4,11 | 9,95 | 26,05 | $\chi^2(1) = 2,13$ $p = 0,144$ |
| | wysokie | 15,75 | 4,73 | 6,48 | 25,02 | 8,00 | 2,59 | 2,92 | 13,08 | |
| dNLR | niskie | 40,96 | 13,3 5 | 14,80 | 67,12 | 18,00 | 5,12 | 7,96 | 28,04 | $\chi^2(1) = 4,86$ $p = 0,028$ |
| | wysokie | 8,51 | 1,43 | 5,70 | 11,32 | 8,00 | 1,79 | 4,49 | 11,51 | |
| SII | niskie | 43,58 | 14,9 0 | 14,37 | 72,79 | 18,00 | 4,63 | 8,93 | 27,07 | $\chi^2(1) = 4,04$ $p = 0,044$ |
| | wysokie | 10,93 | 3,08 | 4,89 | 16,96 | 8,00 | 1,79 | 4,49 | 11,51 | |
| SIRI | niskie | 33,18 | 11,8 7 | 9,91 | 56,45 | 18,00 | 5,85 | 6,53 | 29,47 | $\chi^2(1) = 1,73$ $p = 0,189$ |
| | wysokie | 12,57 | 4,43 | 3,88 | 21,26 | 8,00 | 3,40 | 1,34 | 14,67 | |
| PIV | niskie | 35,40 | 14,0 5 | 7,87 | 62,93 | 18,00 | 5,33 | 7,56 | 28,44 | $\chi^2(1) = 1,15$ $p = 0,285$ |
| | wysokie | 14,60 | 4,50 | 5,79 | 23,42 | 10,00 | 4,61 | 0,97 | 19,03 | |
| NLR | niskie | 64,73 | 14,5 3 | 36,25 | 93,21 | 55,00 | 14,86 | 25,87 | 84,13 | $\chi^2(1) = 2,39$ $p = 0,122$ |
| | wysokie | 35,81 | 8,30 | 19,54 | 52,09 | 23,00 | 6,00 | 11,24 | 34,76 | |
| PLR | niskie | 65,55 | 14,9 4 | 36,27 | 94,83 | 55,00 | 14,31 | 26,95 | 83,05 | $\chi^2(1) = 2,36$ $p = 0,124$ |
| | wysokie | 35,75 | 8,93 | 18,25 | 53,25 | 23,00 | 9,00 | 5,36 | 40,64 | |

Analizy w podgrupach pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B i nieluminalnym rakiem piersi nie mogły zostać rzetelnie wykonane, ponieważ grupy pacjentek, które przeżyły po wystąpieniu wznowy miejscowej były zbyt nieliczne.

W kolejnym kroku postanowiono sprawdzić, które z badanych parametrów hematologicznych są istotnymi statystycznie predyktorami wystąpienia zgonu po rozpoznaniu wznowy miejscowej w badanej grupie pacjentek. Wykonano serię jednozmiennowych analiz regresji logistycznej metodą wprowadzania nie odnotowując wyników istotnych statystycznie (tabela A18 w aneksie). Analizy w podgrupach nie mogły zostać wykonane ze względu na zbyt małą liczebność.

Następnie przeprowadzono analizy wielozmiennowej regresji logistycznej. Spośród czynników mających największe znaczenie rokownicze do modelu wprowadzono tylko uzyskanie pCR. Nie odnotowano żadnego zgonu po wystąpieniu pCR. Z tego też względu poziom istotności dla tego predyktora, pomimo jego włączenia do modelu, wynosił 1. Pozostałe potencjalne predyktory włączane w pierwszym bloku nie zostały uwzględnione w modelu, gdyż nie poprawiały poziomu dopasowania wyników. Żaden z parametrów hematologicznych włączanych w drugim bloku nie został ostatecznie dołączony do modelu regresji. Należy więc przyjąć, że żaden parametr hematologiczny nie poprawiał znacząco poziomu wyjaśnionej zmienności wystąpienia zgonu po wznowie miejscowej (tabela A19 w aneksie).

Następnie analizę wykonano w podgrupie pacjentek z TNBC. Spośród czynników mających największe znaczenie rokownicze do modelu wprowadzono jedynie brak nadekspresji HER2 (brak w IHC vs. brak po FISH). Do zgonu po wznowie miejscowej częściej dochodziło przy braku nadekspresji HER2 ocenionym w IHC. Pozostałe potencjalne predyktory włączane w pierwszym bloku nie zostały uwzględnione w modelu, gdyż nie poprawiały poziomu dopasowania wyników. W drugim kroku do modelu dołączono poziom MLR (tabela 34). Wartość współczynnika R^2 Negelkerkego wzrosła o 0,332. Niższy poziom MLR przed NAT wiązał się z większym ryzykiem zgonu po rozpoznaniu wznowy miejscowej. Pozostałe potencjalne predyktory włączane w pierwszym bloku nie zostały uwzględnione w modelu, gdyż nie poprawiały poziomu dopasowania wyników.

Tabela 34. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokovą (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia zgonu po wznowie miejscowej w podgrupie pacjentek z TNBC

| | | | | | | | <i>HR</i> | <i>95% CI</i> | |
|------|------------|---------|----------|-----------|------|----------|-----------------|---------------|-----------|
| Krok | | R^2_n | <i>B</i> | <i>SE</i> | Wald | <i>p</i> | Exp(<i>B</i>) | <i>LL</i> | <i>UL</i> |
| 1 | HER2 | 0,255 | -2,30 | 1,22 | 3,57 | 0,059 | 0,10 | 0,01 | 1,09 |
| | Stała | | 2,71 | 1,03 | 6,88 | 0,009 | 15,00 | | |
| 2 | HER2 | 0,587 | -6,32 | 2,89 | 4,79 | 0,029 | 0,00 | 0,00 | 0,52 |
| | MLR | | -35,46 | 17,74 | 3,99 | 0,046 | 0,00 | 0,00 | 0,51 |
| | Stała | | 14,88 | 6,81 | 4,78 | 0,029 | 2890873,93 | | |

Następnie analizę wykonano w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Do modelu nie włączono żadnych zmiennych.

Następnie analizę wykonano w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Spośród czynników mających największe znaczenie rokownicze do modelu wprowadzono tylko uzyskanie pCR. Nie odnotowano żadnego zgonu po wystąpieniu pCR. Z tego też względu poziom istotności dla tego predyktora, pomimo jego włączenia do modelu, wynosił 1. Pozostałe potencjalne predyktory włączane w pierwszym bloku nie zostały uwzględnione w modelu, gdyż nie poprawiały poziomu dopasowania wyników. Żaden z parametrów hematologicznych włączanych w drugim bloku nie został ostatecznie dołączony do modelu regresji. Należy więc przyjąć, że żaden parametr hematologiczny nie poprawiał znacząco poziomu wyjaśnionej zmienności wystąpienia zgonu po wznowie miejscowej (tabela A20 w aneksie).

Podsumowanie 7

Ocena wartości prognostycznej wybranych parametrów hematologicznych przed leczeniem neoadjuwantowym w odniesieniu do wystąpienia wznowy miejscowej, jej pierwotnej lokalizacji oraz czasu do rozpoznania wznowy miejscowej i przeżycia po rozpoznaniu wznowy miejscowej.

Podsumowanie wyników serii testów *U* Manna-Whitney'a:

1. Niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi poziom NMR przed NAT był wyższy w grupie pacjentek, u których rozpoznano wznowę miejscową raka piersi;
2. W podgrupie pacjentek z TNBC poziom PLT i NMR przed NAT był wyższy w grupie pacjentek, u których rozpoznano wznowę miejscową raka piersi;
3. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B i Nieluminalnym rakiem piersi poziom analizowanych parametrów hematologicznych przed NAT nie był związany z wystąpieniem wznowy miejscowej raka piersi;
4. Niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi poziom analizowanych parametrów hematologicznych przed NAT nie był znacząco odmienny w grupie pacjentek, które zmarły bądź przeżyły po rozpoznaniu wznowy miejscowej raka piersi;
5. W podgrupie pacjentek z TNBC poziom parametrów hematologicznych przed NAT nie był znacząco odmienny w zależności od tego czy po rozpoznaniu wznowy miejscowej raka piersi u pacjentki stwierdzono zgon.

Podsumowanie serii analiz log-rank Mantela-Coxa i krzywych przeżycia Kaplana-Meiera:

1. Niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi nie wykazano istotnego związku pomiędzy wyjściowym poziomem WBC, NEU, LYM, MONO, PLT, MLR, NMR, dNLR, SII, SIRI, PIV, NLR, PLR przed NAT i czasem od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi;
2. W podgrupie pacjentek z TNBC czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi był krótszy w grupie pacjentek z wysokim poziomem PLT, NMR przed NAT;

3. W podgrupie pacjentek z TNBC nie wykazano istotnego związku pomiędzy czasem od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi i poziomem WBC przed NAT;
4. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi nie różnił się istotnie w zależności od poziomu WBC, NEU, LYM, MONO, PLT, MLR, NMR, dNLR, SII, SIRI, PIV, NLR, PLR przed NAT;
5. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim Nieluminalnym rakiem piersi czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi nie różnił się istotnie w zależności od poziomu WBC, NEU, LYM, MONO, PLT, MLR, NMR, dNLR, SII, SIRI, PIV, NLR, PLR przed NAT;
6. Niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi czas przeżycia po rozpoznaniu wznowy miejscowej raka piersi był krótszy w grupie pacjentek, u których odnotowano wysoki poziom SII przed NAT;
7. W podgrupie pacjentek z TNBC czas przeżycia po rozpoznaniu wznowy miejscowej raka piersi był krótszy w grupie pacjentek z wysokim poziomem dNLR, SII przed NAT oraz niskim poziomem PLT przed NAT.

Podsumowanie serii jednozmiennowych analiz regresji logistycznej:

1. Zarówno analiza przeprowadzona niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi, jak i analizy wykonane dla podgrup pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim luminalnym B i Nieluminalnym rakiem piersi wykazały, że żaden z analizowanych parametrów hematologicznych przed NAT nie był istotnym statystycznie czynnikiem pozwalającym na przewidywanie wystąpienia u pacjentki wznowy miejscowej raka piersi;
2. Żaden z analizowanych parametrów hematologicznych przed NAT nie był istotnym statystycznie czynnikiem pozwalającym przewidywać czas przeżycia po rozpoznaniu wznowy miejscowej raka piersi u pacjentki.

Rozpoznanie przerzutów odległych a poziom parametrów hematologicznych

Różnice w poziomie parametrów hematologicznych przed leczeniem neoadjuwantowym w grupie pacjentek, u których odnotowano bądź nie odnotowano wystąpienia przerzutu odległego

Przeanalizowano, czy wystąpienie przerzutu odległego było powiązane z wyjściowym poziomem parametrów hematologicznych. Wykonano serie testów *U* Manna-Whitney'a. Odnotowano dziesięć różnic istotnych statystycznie. Poziom WBC, NEU, PLT, NLR, PLR, NMR, dNLR, SII, SIRI oraz PIV przed NAT był wyższy w grupie pacjentek, u których rozpoznano przerzuty odległe. Siła odnotowanych efektów była jednak niska. W zakresie pozostałych parametrów hematologicznych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie (tabela 35).

Tabela 35. Wystąpienie przerzutu odległego a poziom wybranych parametrów hematologicznych przed NAT

| | nie (n = 334) | | tak (n = 164) | | <i>U</i> | <i>Z</i> | <i>p</i> | <i>r</i> |
|------|---------------|------------|---------------|------------|----------|----------|------------------|----------|
| | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | | | | |
| WBC | 6,80 | 2,93 | 7,40 | 2,78 | 24339,0 | -2,02 | 0,043 | 0,09 |
| NEU | 4,20 | 2,40 | 4,65 | 2,40 | 23630,0 | -2,49 | 0,013 | 0,11 |
| LIM | 1,90 | 0,90 | 1,90 | 0,80 | 26504,5 | -0,59 | 0,558 | 0,03 |
| MONO | 0,50 | 0,20 | 0,50 | 0,20 | 26821,0 | -0,38 | 0,703 | 0,02 |
| PLT | 261,50 | 78,00 | 290,50 | 108,00 | 21892,5 | -3,64 | <0,001 | 0,16 |
| NLR | 2,09 | 1,48 | 2,35 | 1,52 | 23149,0 | -2,81 | 0,005 | 0,13 |
| PLR | 132,09 | 74,42 | 155,52 | 67,10 | 23023,0 | -2,89 | 0,004 | 0,13 |
| MLR | 0,24 | 0,12 | 0,26 | 0,13 | 24862,0 | -1,67 | 0,094 | 0,08 |
| NMR | 8,75 | 4,78 | 10,00 | 4,96 | 23970,5 | -2,26 | 0,024 | 0,10 |
| dNLR | 1,57 | 1,07 | 1,78 | 1,01 | 23159,0 | -2,80 | 0,005 | 0,13 |
| SII | 555,68 | 471,52 | 717,73 | 482,07 | 21419,5 | -3,95 | <0,001 | 0,18 |
| SIRI | 0,96 | 0,80 | 1,19 | 0,99 | 22772,5 | -3,06 | 0,002 | 0,14 |
| PIV | 243,42 | 254,07 | 337,84 | 288,87 | 21360,0 | -3,99 | <0,001 | 0,18 |

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach pacjentek z trzema podtypami biologicznymi raka piersi. W podgrupie pacjentek z TNBC odnotowano cztery różnice istotne statystycznie (tabela 36). Poziom PLT, PLR, SII oraz PIV był wyższy w grupie pacjentek, u których rozpoznano przerzuty odległe. Siła wszystkich odnotowanych efektów była jednak niska. W zakresie pozostałych parametrów hematologicznych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Tabela 36. Wystąpienie przerzutu odległego a poziom wybranych parametrów hematologicznych przed NAT w podgrupie pacjentek z TNBC

| | nie (n = 139) | | tak (n = 64) | | <i>U</i> | <i>Z</i> | <i>p</i> | <i>r</i> |
|------|---------------|------------|--------------|------------|----------|----------|--------------|----------|
| | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | | | | |
| WBC | 6,80 | 2,90 | 7,45 | 3,43 | 3931,5 | -1,33 | 0,184 | 0,09 |
| NEU | 4,30 | 2,10 | 4,70 | 2,93 | 3780,5 | -1,72 | 0,086 | 0,12 |
| LIM | 2,00 | 0,80 | 1,90 | 0,80 | 4005,0 | -1,14 | 0,254 | 0,08 |
| MONO | 0,50 | 0,20 | 0,50 | 0,20 | 4338,0 | -0,29 | 0,774 | 0,02 |
| PLT | 267,00 | 67,00 | 290,50 | 115,25 | 3593,0 | -2,20 | 0,028 | 0,15 |
| NLR | 2,11 | 1,47 | 2,47 | 1,83 | 3732,5 | -1,84 | 0,066 | 0,13 |
| PLR | 132,27 | 71,65 | 155,91 | 82,31 | 3604,5 | -2,17 | 0,030 | 0,15 |
| MLR | 0,24 | 0,13 | 0,26 | 0,13 | 3980,0 | -1,20 | 0,229 | 0,08 |
| NMR | 8,80 | 3,95 | 10,29 | 4,75 | 3793,0 | -1,68 | 0,092 | 0,12 |
| dNLR | 1,56 | 1,07 | 1,82 | 1,24 | 3733,0 | -1,84 | 0,066 | 0,13 |
| SII | 575,22 | 466,87 | 761,71 | 625,88 | 3515,0 | -2,40 | 0,016 | 0,17 |
| SIRI | 0,98 | 0,78 | 1,24 | 1,15 | 3701,5 | -1,92 | 0,055 | 0,13 |
| PIV | 254,57 | 229,97 | 338,37 | 445,77 | 3529,0 | -2,36 | 0,018 | 0,17 |

W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi nie odnotowano żadnych różnic istotnych statystycznie (tabela A21 w aneksie). Należy przyjąć, że poziom parametrów hematologicznych przed NAT w tej podgrupie pacjentek nie wiązał się w znaczącym stopniu z wystąpieniem przerzutów odległych.

W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim Nieluminalnym rakiem piersi odnotowano osiem różnic istotnych statystycznie. Poziom WBC, NEU, PLT, NLR, dNLR, SII, SIRI oraz PIV był wyższy w grupie pacjentek, u których rozpoznano przerzuty odległe. Siła czterech pierwszych z wymienionych efektów była jednak niska, czterech pozostałych zaś umiarkowanie duża. W zakresie pozostałych parametrów hematologicznych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie (tabela 37).

Tabela 37. Wystąpienie przerzutu odległego a poziom wybranych parametrów hematologicznych przed NAT w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi

| | nie (n = 87) | | tak (n = 55) | | U | Z | p | r |
|------|--------------|--------|--------------|--------|--------|-------|------------------|------|
| | Mdn | IQR | Mdn | IQR | | | | |
| WBC | 6,40 | 2,30 | 7,40 | 2,70 | 1853,5 | -2,26 | 0,024 | 0,19 |
| NEU | 3,80 | 2,50 | 4,80 | 2,50 | 1751,0 | -2,69 | 0,007 | 0,23 |
| LIM | 1,90 | 1,00 | 1,80 | 0,60 | 2353,0 | -0,17 | 0,868 | 0,01 |
| MONO | 0,50 | 0,20 | 0,50 | 0,20 | 2296,5 | -0,41 | 0,682 | 0,03 |
| PLT | 257,00 | 81,00 | 295,00 | 102,00 | 1882,5 | -2,14 | 0,033 | 0,18 |
| NLR | 1,93 | 1,11 | 2,43 | 1,48 | 1733,0 | -2,76 | 0,006 | 0,23 |
| PLR | 129,33 | 83,75 | 160,00 | 63,13 | 2005,5 | -1,62 | 0,105 | 0,14 |
| MLR | 0,25 | 0,10 | 0,25 | 0,12 | 2147,0 | -1,03 | 0,304 | 0,09 |
| NMR | 8,29 | 5,71 | 10,00 | 5,17 | 1932,5 | -1,93 | 0,054 | 0,16 |
| dNLR | 1,47 | 0,75 | 1,82 | 1,00 | 1684,0 | -2,97 | 0,003 | 0,25 |
| SII | 537,94 | 383,93 | 730,94 | 470,52 | 1546,0 | -3,54 | <0,001 | 0,30 |
| SIRI | 0,82 | 0,79 | 1,26 | 1,01 | 1681,0 | -2,98 | 0,003 | 0,25 |
| PIV | 216,33 | 243,27 | 372,26 | 283,04 | 1508,5 | -3,70 | <0,001 | 0,31 |

W kolejnym kroku sprawdzono, które z badanych parametrów hematologicznych są istotnymi statystycznie predyktorami wystąpienia przerzutu odległego w badanej grupie pacjentek. Wykonano serię jednozmiennowych analiz regresji logistycznej metodą wprowadzania. W zbiorczej tabeli 38 odnotowano sześć wyników istotnych statystycznie. Wyższy poziom WBC, NEU, PLT, PLR, SII oraz PIV przed NAT wiązał się z większym ryzykiem wystąpienia przerzutu odległego w całej grupie badanej. Najsilniejszym predyktorem był poziom PLT przed NAT, o czym świadczy najwyższa, choć wciąż niska, wartość współczynnika R^2 Negelkerkego.

Tabela 38. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie przerzutu odległego w całej grupie badanej

| | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | 95% CI | |
|------|---------|---------|---------|-------|------------------|---------|---------|---------|
| | | | | | | Exp(B) | LL | UL |
| WBC | 0,017 | 0,077 | 0,034 | 5,00 | 0,025 | 1,08 | 1,01 | 1,155 |
| NEU | 0,016 | 0,093 | 0,039 | 5,58 | 0,018 | 1,098 | 1,016 | 1,186 |
| LIM | 0,003 | 0,041 | 0,048 | 0,76 | 0,385 | 1,042 | 0,949 | 1,144 |
| MONO | 0,001 | 0,349 | 0,483 | 0,52 | 0,470 | 1,417 | 0,55 | 3,65 |
| PLT | 0,036 | 0,005 | 0,001 | 12,40 | <0,001 | 1,005 | 1,002 | 1,007 |
| NLR | 0,005 | 0,054 | 0,039 | 1,97 | 0,161 | 1,056 | 0,979 | 1,139 |
| PLR | 0,011 | 0,002 | 0,001 | 4,11 | 0,043 | 1,002 | 1 | 1,005 |
| MLR | 0,004 | 0,829 | 0,719 | 1,33 | 0,249 | 2,291 | 0,56 | 9,371 |
| NMR | 0,003 | -0,002 | 0,003 | 0,89 | 0,347 | 0,998 | 0,993 | 1,003 |
| dNLR | 0,003 | 0,058 | 0,054 | 1,19 | 0,274 | 1,06 | 0,955 | 1,177 |
| SII | 0,013 | 0,00026 | 0,00012 | 4,53 | 0,033 | 1,00026 | 1,00002 | 1,00051 |
| SIRI | 0,010 | 0,148 | 0,079 | 3,52 | 0,061 | 1,159 | 0,993 | 1,353 |
| PIV | 0,015 | 0,00053 | 0,00024 | 5,02 | 0,025 | 1,00053 | 1,00007 | 1,00099 |

Analogiczna analiza wykonana w podgrupie pacjentek z TNBC wykazała istnienie czterech istotnych statystycznie predyktorów wystąpienia przerzutu odległego w badanej podgrupie pacjentek. Tak jak w przypadku analizy dotyczącej całej grupy badanej, tak i w tej podgrupie wyższy poziom PLT, PLR, SII oraz PIV przed NAT wiązał się z wyższym ryzykiem wystąpienia przerzutu odległego w trakcie całej obserwacji. Poziom wyjaśnionej zmienności był najwyższy w przypadku poziomu współczynnika PIV przed NAT (tabela 39).

Tabela 39. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie przerzutu odległego w podgrupie pacjentek z TNBC

| | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | $95\% CI$ | |
|------|---------|---------|---------|------|--------------|----------|-----------|---------|
| | | | | | | $Exp(B)$ | LL | UL |
| WBC | 0,029 | 0,099 | 0,061 | 2,65 | 0,104 | 1,104 | 0,98 | 1,243 |
| NEU | 0,025 | 0,148 | 0,078 | 3,63 | 0,057 | 1,159 | 0,996 | 1,35 |
| LIM | 0,009 | 0,053 | 0,057 | 0,88 | 0,349 | 1,055 | 0,944 | 1,179 |
| MONO | 0,005 | 0,607 | 0,741 | 0,67 | 0,412 | 1,836 | 0,43 | 7,844 |
| PLT | 0,033 | 0,004 | 0,002 | 4,62 | 0,032 | 1,004 | 1,00039 | 1,009 |
| NLR | 0,016 | 0,106 | 0,072 | 2,17 | 0,141 | 1,112 | 0,966 | 1,279 |
| PLR | 0,031 | 0,004 | 0,002 | 4,32 | 0,038 | 1,004 | 1,00023 | 1,008 |
| MLR | 0,013 | 1,634 | 1,201 | 1,85 | 0,174 | 5,124 | 0,487 | 53,945 |
| NMR | 0 | 0,00045 | 0,003 | 0,02 | 0,896 | 1,00045 | 0,994 | 1,007 |
| dNLR | 0,008 | 0,105 | 0,097 | 1,18 | 0,277 | 1,111 | 0,919 | 1,343 |
| SII | 0,036 | 0,00053 | 0,00025 | 4,53 | 0,033 | 1,00053 | 1,00004 | 1,00101 |
| SIRI | 0,035 | 0,313 | 0,143 | 4,83 | 0,028 | 1,368 | 1,034 | 1,809 |
| PIV | 0,054 | 0,00115 | 0,00043 | 7,12 | 0,008 | 1,00115 | 1,00031 | 1,002 |

Analogiczna analiza wykonana w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi wykazała istnienie jednego istotnego statystycznie predyktora wystąpienia przerzutu odległego w postaci poziomu PLT przed NAT. Wyższy poziom PLT wiązał się z wyższym ryzykiem rozpoznania przerzutu odległego (tabela 40).

Tabela 40. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie przerzutu odległego w podgrupie pacjentek z HER-dodatnim luminalnym B rakiem piersi

| | R_n^2 | B | SE | Wald | p | HR | | 95% CI | |
|------|---------|---------|---------|------|--------------|------------|---------|---------|--|
| | | | | | | Exp(B) | LL | UL | |
| WBC | 0 | 0 | 0,063 | 0,00 | 0,996 | 1 | 0,884 | 1,132 | |
| NEU | 0 | -0,003 | 0,066 | 0,00 | 0,969 | 0,997 | 0,876 | 1,136 | |
| LIM | 0 | -0,015 | 0,235 | 0,00 | 0,949 | 0,985 | 0,621 | 1,562 | |
| MONO | 0 | 0,22 | 0,973 | 0,05 | 0,821 | 1,246 | 0,185 | 8,392 | |
| PLT | 0,048 | 0,006 | 0,003 | 5,01 | 0,025 | 1,006 | 1,001 | 1,011 | |
| NLR | 0,002 | -0,037 | 0,075 | 0,24 | 0,623 | 0,964 | 0,833 | 1,116 | |
| PLR | 0,003 | 0,001 | 0,002 | 0,28 | 0,595 | 1,001 | 0,997 | 1,006 | |
| MLR | 0,007 | 1,291 | 1,502 | 0,74 | 0,390 | 3,638 | 0,192 | 69,097 | |
| NMR | 0,014 | -0,014 | 0,017 | 0,71 | 0,399 | 0,986 | 0,954 | 1,019 | |
| dNLR | 0,007 | -0,085 | 0,105 | 0,66 | 0,418 | 0,918 | 0,748 | 1,128 | |
| SII | 0 | 0,00005 | 0,00024 | 0,05 | 0,826 | 1,00005 | 0,99958 | 1,00053 | |
| SIRI | 0,001 | 0,041 | 0,166 | 0,06 | 0,804 | 1,042 | 0,752 | 1,444 | |
| PIV | 0,010 | 0,001 | 0,001 | 1,05 | 0,305 | 1,001 | 0,999 | 1,002 | |

W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim Nieluminalnym rakiem piersi odnotowano dwa wyniki istotne statystycznie: poziom WBC oraz NEU przed NAT. Wyższy poziom tych parametrów wiązał się z większym ryzykiem wystąpienia przerzutu odległego w trakcie całej obserwacji (tabela 41).

Tabela 41. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie przerzutu odległego w podgrupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim Nieluminalnym

| | R_n^2 | B | SE | Wald | p | HR | | 95% CI | |
|------|---------|---------|---------|------|--------------|------------|---------|--------|--|
| | | | | | | Exp(B) | LL | UL | |
| WBC | 0,047 | 0,147 | 0,067 | 4,76 | 0,029 | 1,159 | 1,015 | 1,323 | |
| NEU | 0,059 | 0,175 | 0,073 | 5,75 | 0,016 | 1,192 | 1,033 | 1,375 | |
| LIM | 0,002 | -0,113 | 0,264 | 0,18 | 0,668 | 0,893 | 0,532 | 1,498 | |
| MONO | 0 | 0,167 | 0,849 | 0,04 | 0,844 | 1,181 | 0,224 | 6,231 | |
| PLT | 0,027 | 0,004 | 0,002 | 2,76 | 0,097 | 1,004 | 0,999 | 1,008 | |
| NLR | 0,020 | 0,1 | 0,071 | 1,99 | 0,158 | 1,105 | 0,962 | 1,27 | |
| PLR | 0,003 | 0,001 | 0,002 | 0,37 | 0,544 | 1,001 | 0,997 | 1,006 | |
| MLR | 0 | -0,189 | 1,139 | 0,03 | 0,868 | 0,828 | 0,089 | 7,72 | |
| NMR | 0,012 | -0,004 | 0,005 | 0,73 | 0,393 | 0,996 | 0,987 | 1,005 | |
| dNLR | 0,029 | 0,17 | 0,102 | 2,79 | 0,095 | 1,186 | 0,971 | 1,448 | |
| SII | 0,013 | 0,00022 | 0,0002 | 1,28 | 0,258 | 1,00022 | 0,99984 | 1,0006 | |
| SIRI | 0,004 | 0,081 | 0,118 | 0,47 | 0,495 | 1,084 | 0,86 | 1,367 | |
| PIV | 0,001 | 0,0001 | 0,00031 | 0,11 | 0,741 | 1,0001 | 0,9995 | 1,0007 | |

Następnie przeprowadzono wielozmienną analizę regresji logistycznej. Spośród czynników mających największe znaczenie rokownicze do modelu wprowadzono cztery predyktory: uzyskanie pCR, stopień zaawansowania w regionalnych węzłach chłonnych przed leczeniem (cN), stopień zaawansowania guza pierwotnego (cT) oraz wiek w chwili

rozpoznania. Ryzyko wystąpienia przerzutu odległego było większe w przypadku nieuzyskania przez pacjentkę pCR, obecności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (cN+), wyższego stopnia zaawansowania guza pierwotnego (cT 3/4) oraz u młodszych pacjentek. Pozostałe potencjalne predyktory włączane w pierwszym bloku nie zostały uwzględnione w modelu, gdyż nie poprawiały poziomu dopasowania wyników. Spośród parametrów hematologicznych włączanych w drugim bloku do modelu dołączono poziom PLT przed NAT. Współczynnik R^2 Nagelkerkego wzrastał nieznacznie – o 2,3%, jednakże różnica ta była istotna statystycznie. Ryzyko wystąpienia przerzutu odległego rosło wraz ze wzrostem poziomu PLT przed NAT. Pozostałe parametry hematologiczne nie zostały dołączone do modelu. Wyniki zestawiono w tabeli 42.

Tabela 42. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokową (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia przerzutu odległego

| Krok | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | $95\% CI$ | | |
|-------|---------|------------|---------|--------|-------|------------|-----------|--------|--------|
| | | | | | | Exp(B) | LL | UL | |
| 1 | 0,146 | pCR | -1,58 | 0,37 | 17,71 | <0,001 | 0,21 | 0,10 | 0,43 |
| | | cN | 0,92 | 0,32 | 8,21 | 0,004 | 2,51 | 1,34 | 4,71 |
| | | cT | 0,55 | 0,24 | 5,39 | 0,02 | 1,74 | 1,09 | 2,77 |
| | | Wiek | -0,03 | 0,01 | 8,80 | 0,003 | 0,97 | 0,95 | 0,99 |
| | | Stała | 0,19 | 0,56 | 0,11 | 0,74 | 1,20 | | |
| 2 | 0,169 | pCR | -1,65 | 0,38 | 18,62 | <0,001 | 0,19 | 0,09 | 0,41 |
| | | cN | 0,95 | 0,32 | 8,60 | 0,003 | 2,59 | 1,37 | 4,89 |
| | | cT | 0,40 | 0,25 | 2,68 | 0,102 | 1,50 | 0,92 | 2,42 |
| | | Wiek | -0,03 | 0,01 | 7,22 | 0,007 | 0,97 | 0,96 | 0,99 |
| | | PLT | 0,00413 | 0,0014 | 8,56 | 0,003 | 1,00414 | 1,0014 | 1,0069 |
| Stała | -1,08 | 0,71 | 2,33 | 0,127 | 0,34 | | | | |

Następnie analizę wykonano w podgrupie pacjentek z TNBC. Spośród czynników mających największe znaczenie rokownicze do modelu wprowadzono następujące predyktory: uzyskanie pCR, stopień zaawansowania guza pierwotnego (cT) oraz wiek w chwili rozpoznania. Ryzyko wystąpienia przerzutu odległego było większe w przypadku braku pCR, wyższego stopnia zaawansowania guza pierwotnego (cT 3/4) oraz u młodszych pacjentek. Pozostałe potencjalne predyktory włączane w pierwszym bloku nie zostały uwzględnione w modelu, gdyż nie poprawiały poziomu dopasowania

wyników. Spośród parametrów hematologicznych włączanych w drugim bloku do modelu dołączono poziom PLT przed NAT. Współczynnik R^2 Nagelkerkego wzrastał nieznacznie – o 2,8%, jednakże różnica ta była istotna statystycznie. Prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutu odległego rosło wraz ze wzrostem poziomu PLT przed NAT. Pozostałe parametry hematologiczne nie zostały dołączone do modelu. Wyniki zestawiono w tabeli 43.

Tabela 43. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokovą (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia przerzutu odległego w podgrupie pacjentek z TNBC

| | | | | | | <i>HR</i> | <i>95% CI</i> | | |
|------|------------|---------|----------|-----------|-------|-----------|-----------------|-----------|-----------|
| Krok | | R^2_n | <i>B</i> | <i>SE</i> | Wald | <i>p</i> | Exp(<i>B</i>) | <i>LL</i> | <i>UL</i> |
| 1 | pCR | 0,241 | -2,53 | 0,76 | 11,22 | 0,001 | 0,08 | 0,02 | 0,35 |
| | cT | | 1,10 | 0,37 | 8,98 | 0,003 | 3,00 | 1,46 | 6,17 |
| | Wiek | | -0,04 | 0,02 | 6,37 | 0,012 | 0,96 | 0,94 | 0,99 |
| | Stała | | 1,29 | 0,82 | 2,48 | 0,115 | 3,64 | | |
| 2 | pCR | 0,269 | -2,57 | 0,76 | 11,45 | 0,001 | 0,08 | 0,02 | 0,34 |
| | cT | | 0,97 | 0,38 | 6,56 | 0,01 | 2,63 | 1,26 | 5,51 |
| | Wiek | | -0,04 | 0,02 | 5,63 | 0,018 | 0,96 | 0,94 | 0,99 |
| | PLT | | 0,00099 | 0,00049 | 4,19 | 0,041 | 1,00099 | 1,00004 | 1,00194 |
| | Stała | | 0,84 | 0,86 | 0,97 | 0,326 | 2,32 | | |

Następnie analizę wykonano w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Spośród czynników mających największe znaczenie rokownicze do modelu wprowadzono tylko stopień złośliwości histologicznej (G). Wystąpienie przerzutu odległego było bardziej prawdopodobne w przypadku wyższego stopnia złośliwości histologicznej nowotworu (G3). Pozostałe potencjalne predyktory włączane w pierwszym bloku nie zostały uwzględnione w modelu, gdyż nie poprawiały poziomu dopasowania wyników (tabela A22 w aneksie).

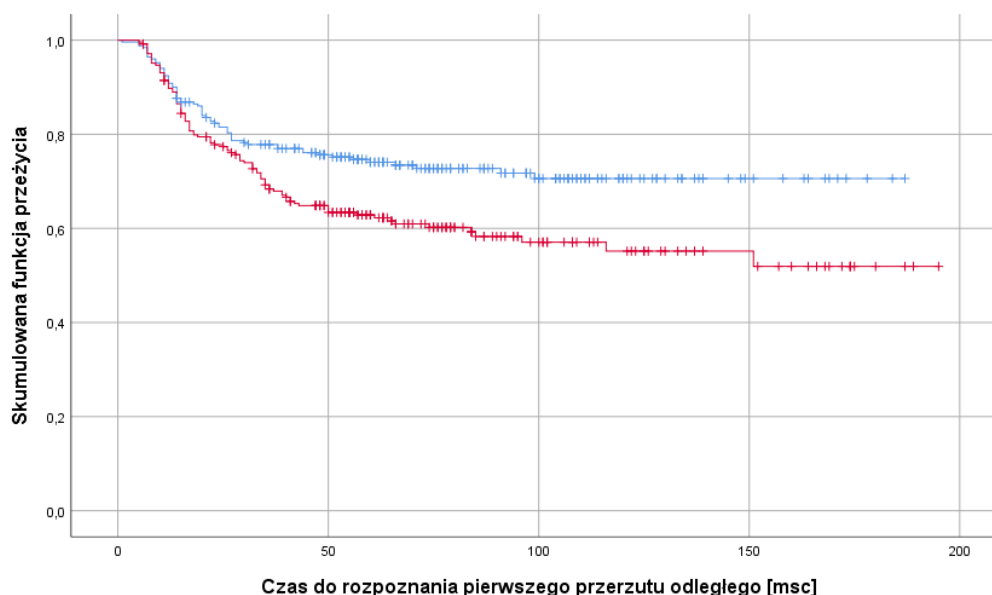
Następnie analizę wykonano w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Spośród czynników mających największe znaczenie rokownicze do modelu wprowadzono uzyskanie pCR oraz stopień zaawansowania w regionalnych węzłach chłonnych (cN). Ryzyko wystąpienia przerzutu odległego było większe w przypadku braku pCR, obecności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych przed leczeniem (cN+). Pozostałe potencjalne predyktory włączane w pierwszym bloku nie zostały uwzględnione w modelu, gdyż nie poprawiały poziomu dopasowania wyników. Spośród parametrów hematologicznych włączanych w drugim bloku do modelu dołączono poziom NEU przed NAT. Współczynnik R^2 Negelkerkego wzrastał o 4%. Ryzyko wystąpienia przerzutu odległego rosło wraz ze wzrostem poziomu NEU przed NAT. Pozostałe parametry hematologiczne nie zostały dołączone w kolejnych krokach do modelu. Wyniki zestawiono w tabeli 44.

Tabela 44. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokową (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia przerzutu odległego w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi

| | | | | | | <i>HR</i> | <i>95% CI</i> | | |
|------|-------|---------|----------|-----------|------|-----------|-----------------|-----------|-----------|
| Krok | | R^2_n | <i>B</i> | <i>SE</i> | Wald | <i>p</i> | Exp(<i>B</i>) | <i>LL</i> | <i>UL</i> |
| 1 | pCR | | -1,16 | 0,48 | 5,86 | 0,015 | 0,31 | 0,12 | 0,80 |
| | cN | 0,145 | 2,25 | 1,06 | 4,50 | 0,034 | 9,53 | 1,19 | 76,40 |
| | Stała | | -2,27 | 1,05 | 4,69 | 0,03 | 0,10 | | |
| 2 | pCR | | -1,07 | 0,49 | 4,88 | 0,027 | 0,34 | 0,13 | 0,89 |
| | cN | 0,185 | 2,27 | 1,07 | 4,50 | 0,034 | 9,70 | 1,19 | 79,28 |
| | NEU | | 0,17 | 0,09 | 4,00 | 0,045 | 1,19 | 1,00 | 1,41 |
| | Stała | | -3,13 | 1,15 | 7,42 | 0,006 | 0,04 | | |

Różnice w czasie od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do wystąpienia przerzutu odległego w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie WBC przed NAT wyznaczonym medianą

Sprawdzono, czy czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego różnił się w zależności od wyjściowego poziomu WBC przed leczeniem neoadjuwantowym. Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa przeprowadzonej dla całej grupy badanej okazały się istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 8,27$; $p = 0,004$. Czas od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do wystąpienia przerzutu odległego był krótszy w grupie pacjentek z wysokim poziomem WBC przed NAT. Wyniki przedstawiono na rycinie 22.

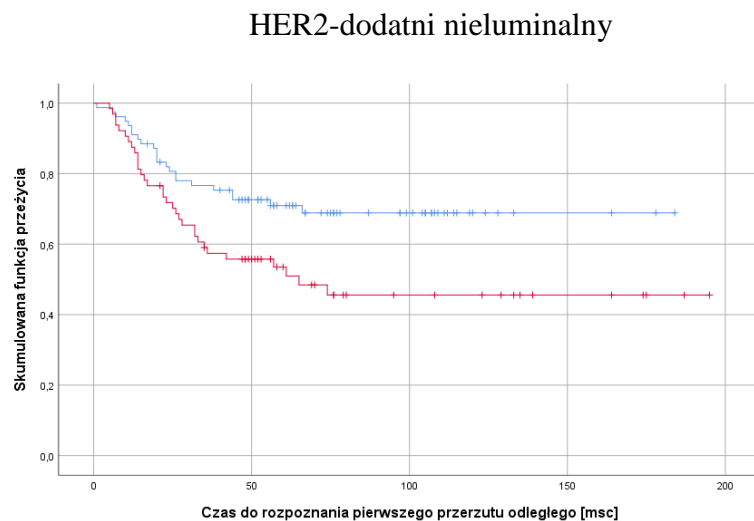
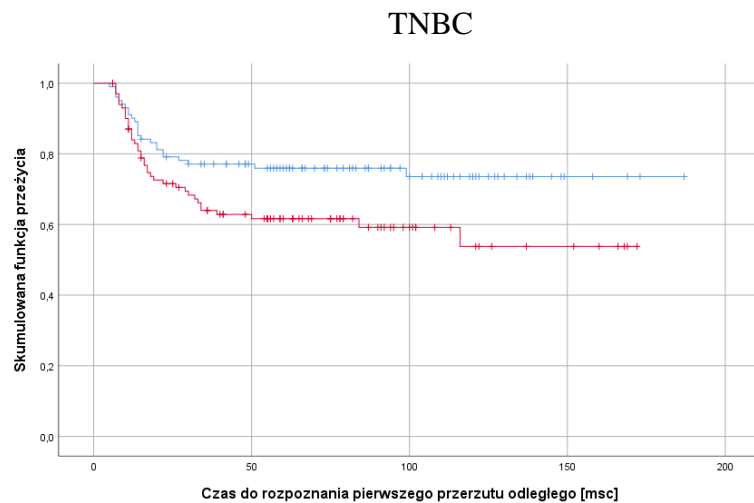


Rycina 22. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego dla raka piersi w całej grupie badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie WBC przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie WBC przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach pacjentek z trzema podtypami biologicznymi raka piersi.

Wyniki istotne statystycznie otrzymano dla grupy pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi: TNBC, $\chi^2(1) = 5,01$; $p = 0,025$; HER2-dodatni nieluminalny, $\chi^2(1) = 6,09$; $p = 0,014$. W obu przypadkach czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego był krótszy w grupie pacjentek z wysokim poziomem WBC przed NAT (rycina 23).

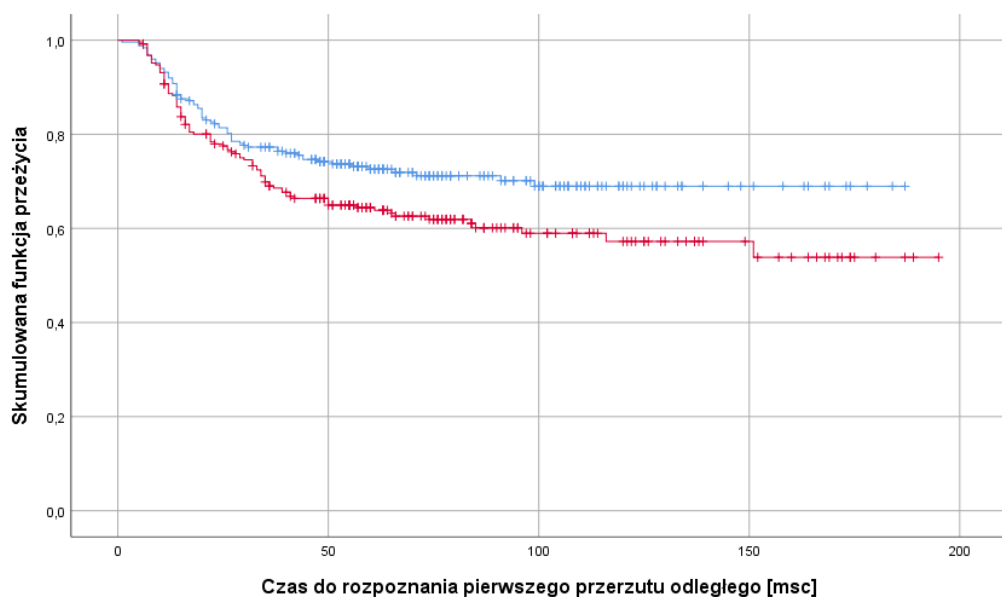
Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa dla podgrupy z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi okazały się nie być istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 0,10$; $p = 0,755$. Czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego w tej podgrupie pacjentek był zbliżony niezależnie od wyjściowego poziomu WBC przed NAT (rycina A9 w aneksie).



Rycina 23. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego dla TNBC i HER2-dodatniego nieluminalnego raka piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie WBC przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie WBC przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w czasie od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do wystąpienia przerzutu odległego w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie NEU przed NAT wyznaczonym medianą

Zbadano, czy czas od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego był odmienny w zależności od wyjściowego poziomu NEU przed leczeniem neoadjuwantowym. Wyniki analizy przeprowadzonej dla całej grupy badanej okazały się być istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 498$; $p = 0,026$. Czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego był krótszy w grupie pacjentek z wysokim poziomem NEU przed NAT. Wyniki zaprezentowano na rycinie 24.



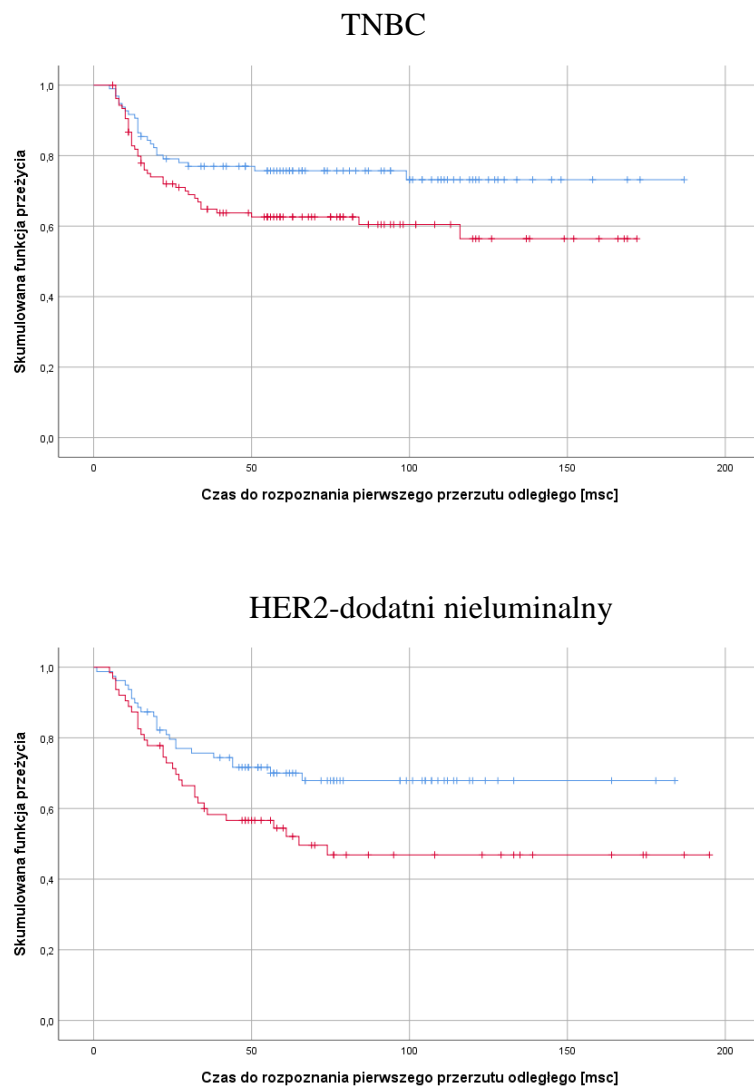
Rycina 24. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego dla raka piersi w całej grupie badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie NEU przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie NEU przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach pacjentek z trzema podtypami biologicznymi raka piersi.

Dla podgrupy pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi otrzymano wyniki istotne statystycznie: TNBC, $\chi^2(1) = 4,19$; $p = 0,041$; HER2-dodatni nieluminalny, $\chi^2(1) = 4,80$; $p = 0,0281$. w obu analizowanych podgrupach czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego był krótszy w grupie pacjentek z wysokim poziomem NEU przed NAT (rycina 25).

W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi nie odnotowano wyników istotnych statystycznie, $\chi^2(1) = 0,18$; $p = 0,674$. Czas od rozpoczęcia

NAT do rozpoznania przerzutu odległego był zbliżony w tej podgrupie niezależnie od wyjściowego poziomu NEU przed NAT (rycina A10 w aneksie).



Rycina 25. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego w podgrupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie NEU przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie NEU przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w czasie od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do wystąpienia przerzutu odległego w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie LYM przed NAT wyznaczonym medianą

Przeanalizowano, czy czas od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego był odmienny w zależności od wyjściowego poziomu LYM przed leczeniem neoadjuwantowym.

Wyniki analiz log-rank Mantela-Coxa okazały się nie być istotne statystycznie zarówno dla całej grupy badanej, jak i w podgrupach pacjentek z trzema podtypami biologicznymi raka piersi: dla całej grupy badanej, $\chi^2(1) = 1,66$; $p = 0,198$; TNBC, $\chi^2(1) = 2,50$; $p = 0,114$; HER2-dodatniego luminalnego B, $\chi^2(1) = 0,04$; $p = 0,836$; HER2-dodatniego nieluminalnego, $\chi^2(1) = 0,32$; $p = 0,573$.

Należy więc przyjąć, że czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego zarówno w całej grupie badanej, jak i w podgrupach wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi nie był znacząco odmienny w zależności od wyjściowego poziomu LYM przed NAT.

Różnice w czasie od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do wystąpienia przerzutu odległego w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie MONO przed NAT wyznaczonym medianą

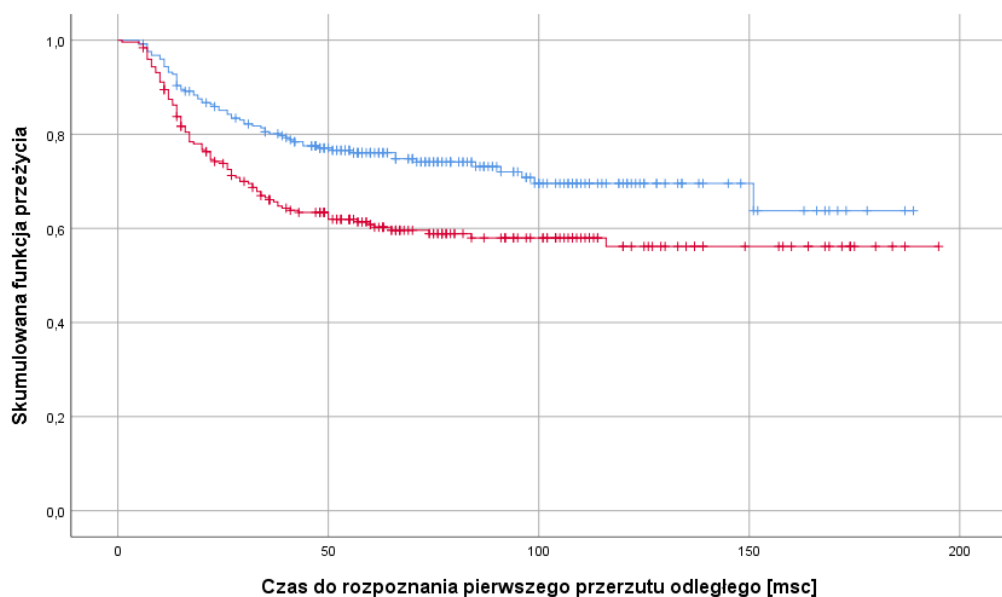
Sprawdzono, czy czas od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego był odmienny w zależności od wyjściowego poziomu MONO przed leczeniem neoadjuwantowym.

Wyniki analiz log-rank Mantela-Coxa okazały się nie być istotne statystycznie zarówno dla całej grupy badanej, jak i w podgrupach pacjentek z trzema podtypami biologicznymi raka piersi: dla całej grupy badanej, $\chi^2(1) = 0,03$; $p = 0,871$; TNBC, $\chi^2(1) = 0,29$; $p = 0,589$; HER2-dodatniego luminalnego B, $\chi^2(1) = 0,07$; $p = 0,792$; HER2-dodatniego nieluminalnego, $\chi^2(1) = 0,11$; $p = 0,745$.

Należy więc przyjąć, że czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego zarówno w całej grupie badanej, jak i w podgrupach wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi nie był znacząco odmienny w zależności od wyjściowego poziomu MONO przed NAT.

Różnice w czasie od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do wystąpienia przerzutu odległego w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie PLT przed NAT wyznaczonym medianą

W kolejnym kroku sprawdzono, czy czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego był odmienny w zależności od wyjściowego poziomu parametru PLT przed leczeniem neoadjuwantowym. Wyniki analizy wykonanej dla całej grupy badanej były istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 11,14$; $p = 0,001$. Czas od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego był krótszy w grupie pacjentek z wysokim poziomem PLT przed NAT. Wyniki przedstawiono na rycinie 26.



Rycina 26. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego dla raka piersi w całej grupie badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PLT przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie PLT przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

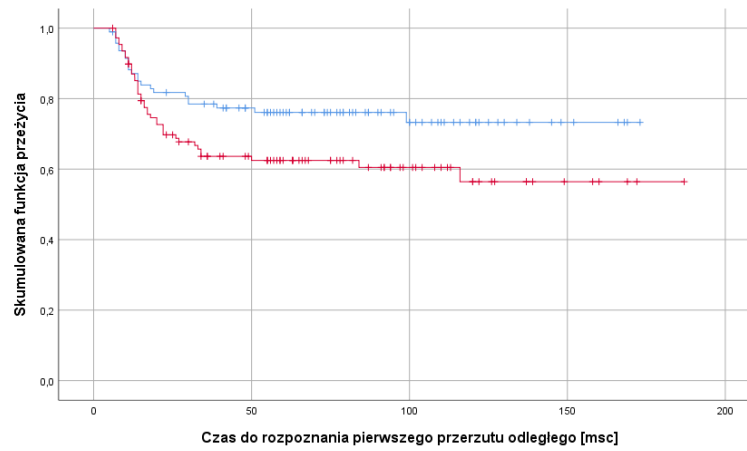
Analogiczne analizy wykonano w podgrupach pacjentek z trzema podtypami biologicznymi raka piersi.

Wyniki istotne statystycznie odnotowano w grupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi: TNBC, $\chi^2(1) = 4,17$; $p = 0,041$; HER2-dodatni nieluminalny, $\chi^2(1) = 3,91$; $p = 0,048$. W obu podgrupach czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego był krótszy w grupie pacjentek z wysokim poziomem PLT przed NAT (rycina 27).

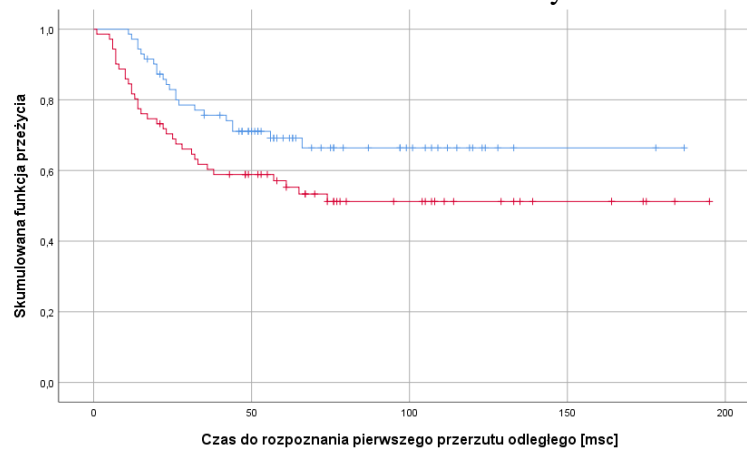
W grupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi nie odnotowano wyników istotnych statystycznie, $\chi^2(1) = 2,32$; $p = 0,128$. Czas do wystąpienia przerzutu

odległego był zbliżony w tej podgrupie niezależnie od poziomu PLT przed NAT (rycina A11 w aneksie).

TNBC



HER2-dodatni nieluminalny



Rycina 27. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu do wystąpienia przerzutu odległego dla raka piersi TNBC i HER2-dodatniego nieluminalnego. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PLT przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie PLT przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w czasie od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do wystąpienia przerzutu odległego w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie MLR przed NAT wyznaczonym medianą

W kolejnym kroku przeanalizowano, czy czas od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego był odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika MLR przed leczeniem neoadjuwantowym.

Wyniki analiz przeprowadzonych dla całej grupy badanej i w podgrupach pacjentek z trzema podtypami biologicznymi raka piersi nie były istotne statystycznie: dla całej grupy badanej, $\chi^2(1) = 3,18$; $p = 0,074$; TNBC, $\chi^2(1) = 1,28$; $p = 0,259$; HER2-dodatniego luminalnego B, $\chi^2(1) = 2,62$; $p = 0,105$; HER2-dodatniego nieluminalnego, $\chi^2(1) = 0,29$; $p = 0,588$. Należy więc przyjąć, że czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego zarówno w całej grupie badanej, jak i w podgrupach wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi nie był znacząco odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika MLR przed NAT.

Różnice w czasie od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do wystąpienia przerzutu odległego w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie NMR przed NAT wyznaczonym medianą

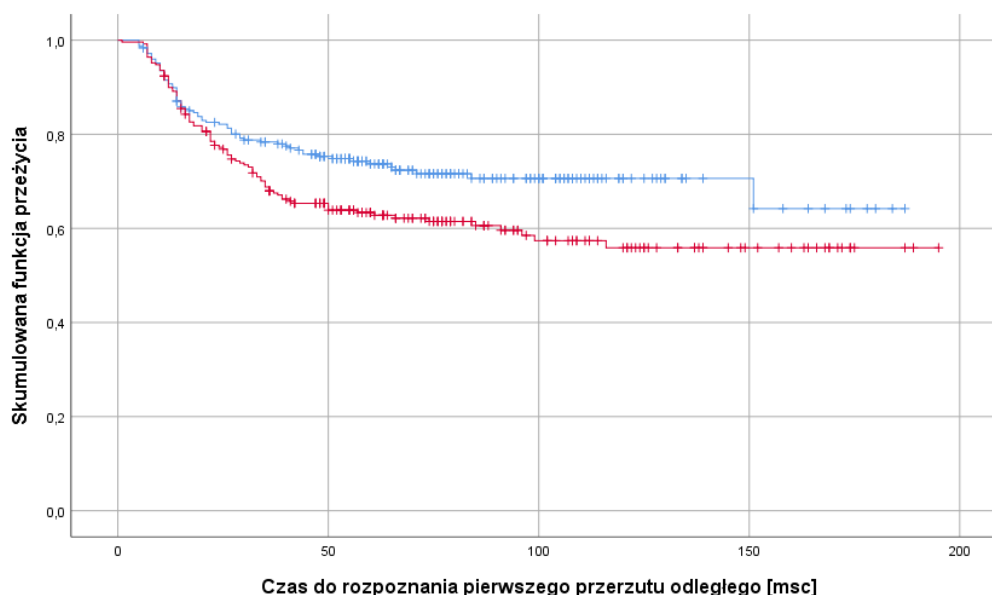
Następnie zbadano, czy czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego był odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika NMR przed leczeniem neoadjuwantowym.

Wyniki analiz przeprowadzonych dla całej grupy badanej i w podgrupach pacjentek z trzema podtypami biologicznymi raka piersi nie były istotne statystycznie: dla całej grupy badanej, $\chi^2(1) = 3,42$; $p = 0,064$; TNBC, $\chi^2(1) = 2,38$; $p = 0,123$; HER2-dodatniego luminalnego B, $\chi^2(1) = 0,10$; $p = 0,751$; HER2-dodatniego nieluminalnego, $\chi^2(1) = 3,66$; $p = 0,056$. Należy więc przyjąć, że czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego zarówno w całej grupie badanej, jak i w podgrupach wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi nie był znacząco odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika NMR przed NAT.

Różnice w czasie od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do wystąpienia przerzutu odległego w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie dNLR przed NAT wyznaczonym medianą

W kolejnym kroku sprawdzono, czy czas od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego jest odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika NMR przed leczeniem neoadjuwantowym.

Wyniki analizy wykonanej dla całej grupy badanej okazały się istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 5,98$; $p = 0,014$. Czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego był krótszy w grupie pacjentek z wysokim poziomem współczynnika dNLR przed NAT. Wyniki przedstawiono na rycinie 28.



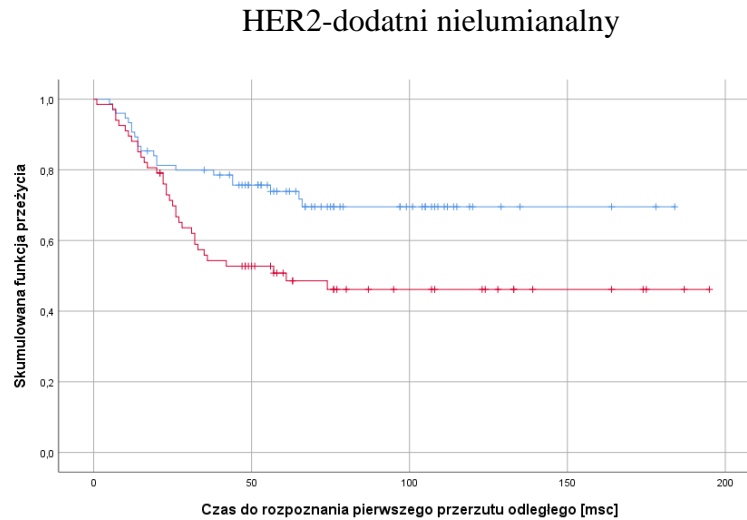
Rycina 28. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego dla raka piersi w całej grupie badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie dNLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie dNLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach pacjentek z trzema podtypami biologicznymi raka piersi.

Wyniki istotne statystycznie odnotowano tylko w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi, $\chi^2(1) = 7,28$; $p = 0,007$. Pacjentki, u których odnotowano wysoki poziom współczynnika dNLR przed NAT charakteryzowały się krótszym czasem od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutów odległych (rycina 29).

W grupie z TNBC i HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi nie odnotowano wyników istotnych statystycznie: TNBC, $\chi^2(1) = 2,68$; $p = 0,102$; HER2-dodatni

luminalny B, $\chi^2(1) = 0$; $p = 0,970$. Czas do wystąpienia przerzutu odległego był zbliżony w tych podgrupach niezależnie od poziomu dNLR przed NAT (ryciny A12 i A13 w aneksie).

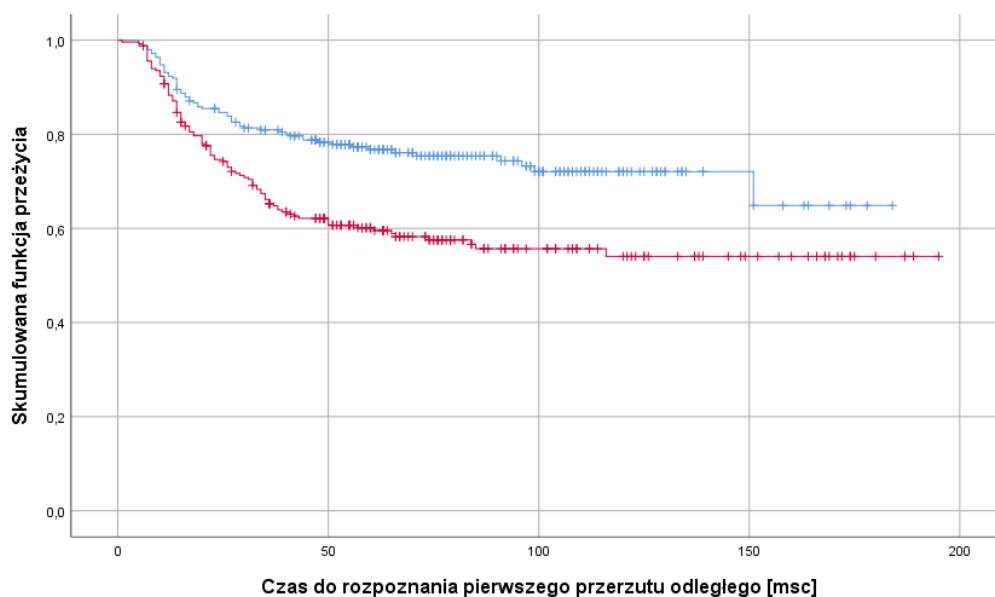


Rycina 29. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego dla HER2-dodatniego nieluminalnego raka piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie dNLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie dNLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w czasie od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do wystąpienia przerzutu odległego w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie SII przed NAT wyznaczonym medianą

Przeanalizowano, czy czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego był odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika SII przed leczeniem neoadjuwantowym.

Wyniki analizy przeprowadzonej dla całej grupy badanej okazały się być istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 15,12$; $p < 0,001$. Odnotowano krótszy czas do rozpoznania przerzutu odległego w grupie pacjentek z wysokim poziomem współczynnika SII przed NAT. Wyniki przedstawiono na rycinie 30.

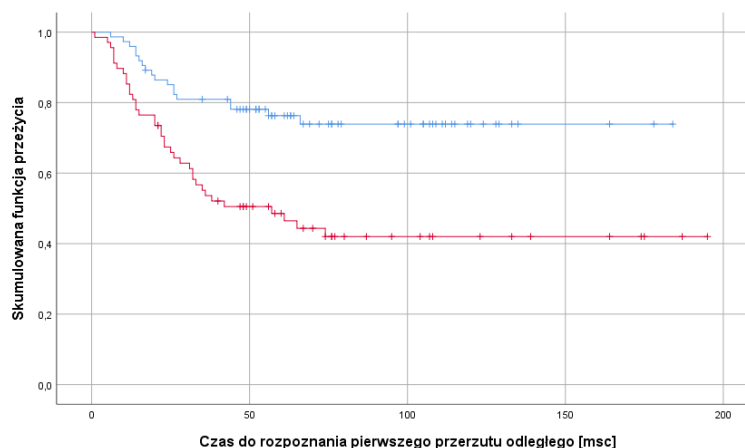


Rycina 30. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego dla raka piersi w całej grupie badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie SII przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie SII przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach pacjentek z trzema podtypami biologicznymi raka piersi.

Wyniki istotne statystycznie odnotowano tylko w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi, $\chi^2(1) = 13,85$; $p < 0,001$. Czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego był wyraźnie krótszy w grupie pacjentek z wysokim poziomem SII przed NAT (rycina 31).

W pozostałych podgrupach pacjentek nie odnotowano różnic istotnych statystycznie: TNBC, $\chi^2(1) = 3,78$; $p = 0,052$; HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 1,40$; $p = 0,237$. Czas od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego był zbliżony w tych podgrupach niezależnie od wyjściowego poziomu SII przed NAT (ryciny A14 i A15 w aneksie).

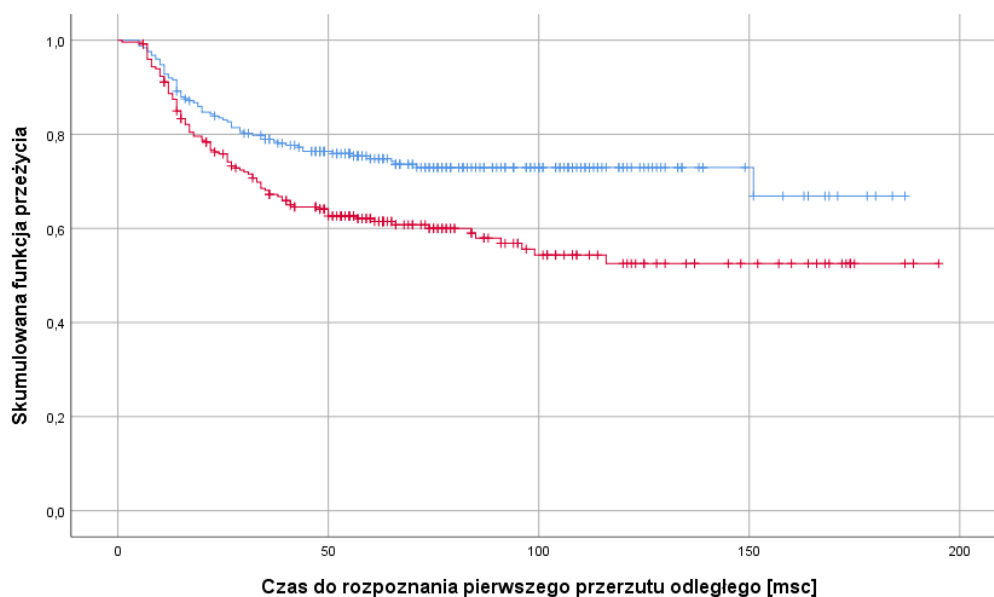


Rycina 31. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego dla HER2-dodatniego nieluminalnego raka piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie SII przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie SII przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obciążenia.

Różnice w czasie od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do wystąpienia przerzutu odległego w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie SII przed NAT wyznaczonym medianą

W kolejnym kroku sprawdzono, czy czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego jest odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika SII przed leczeniem neoadjuwantowym.

Wyniki analizy przeprowadzonej dla całej grupy badanej okazały się być istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 11,47$; $p = 0,001$. W grupie pacjentek z wysokim poziomem współczynnika SII przed NAT odnotowano krótszy czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego. Wyniki przedstawiono na rycinie 32.



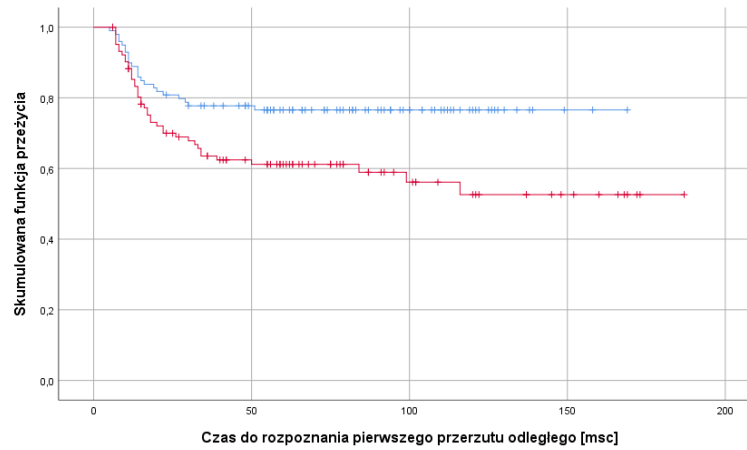
Rycina 32. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego dla raka piersi w całej grupie badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie SIRS przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie SIRS przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach pacjentek z trzema podtypami biologicznymi raka piersi.

Dla podgrupy pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi otrzymano wyniki istotne statystycznie: TNBC, $\chi^2(1) = 6,68$; $p = 0,010$; HER2-dodatni nieluminalny, $\chi^2(1) = 6,97$; $p = 0,008$. W obu przypadkach w grupie pacjentek z wysokim poziomem współczynnika SIRS przed NAT odnotowano krótszy czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutów odległych (rycina 33).

Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa przeprowadzonej w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi nie były istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 0,04$; $p = 0,841$. Czas do wystąpienia przerzutu odległego był zbliżony w tej podgrupie niezależnie od poziomu współczynnika SIRS przed NAT (rycina A16 w aneksie).

TNBCC



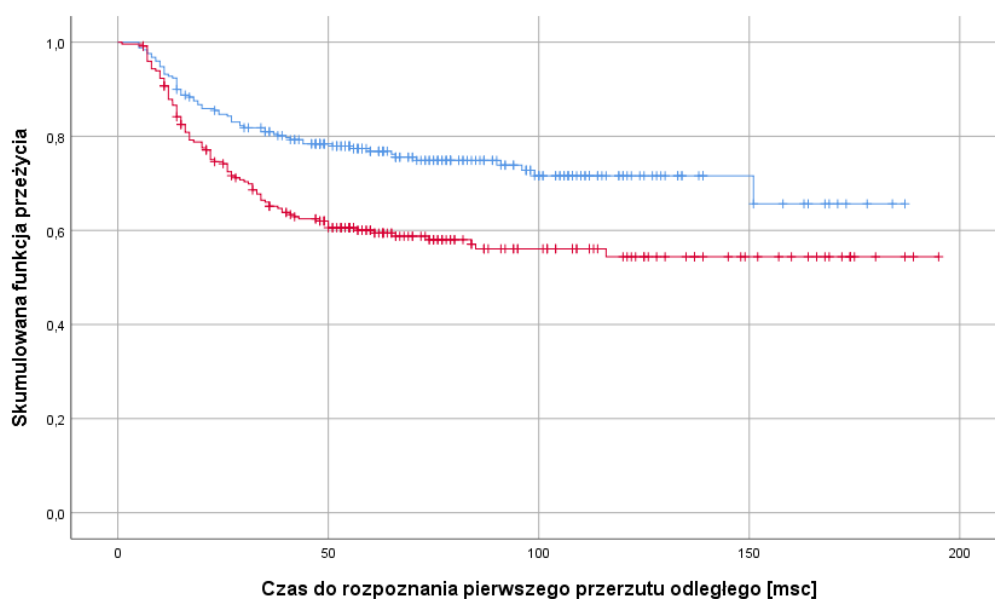
HER2-dodatni nieluminalny



Rycina 33. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego dla raka piersi w podgrupie z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie SIRC przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie SIRC przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w czasie od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do wystąpienia przerzutu odległego w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie PIV przed NAT wyznaczonym medianą

Przeanalizowano, czy czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego był odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika PIV przed leczeniem neoadjuwantowym. Wyniki analizy dla całej grupy badanej okazały się być istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 14,61$; $p < 0,001$. W grupie pacjentek z wysokim poziomem PIV przed NAT odnotowano krótszy czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutów odległych (rycina 34).

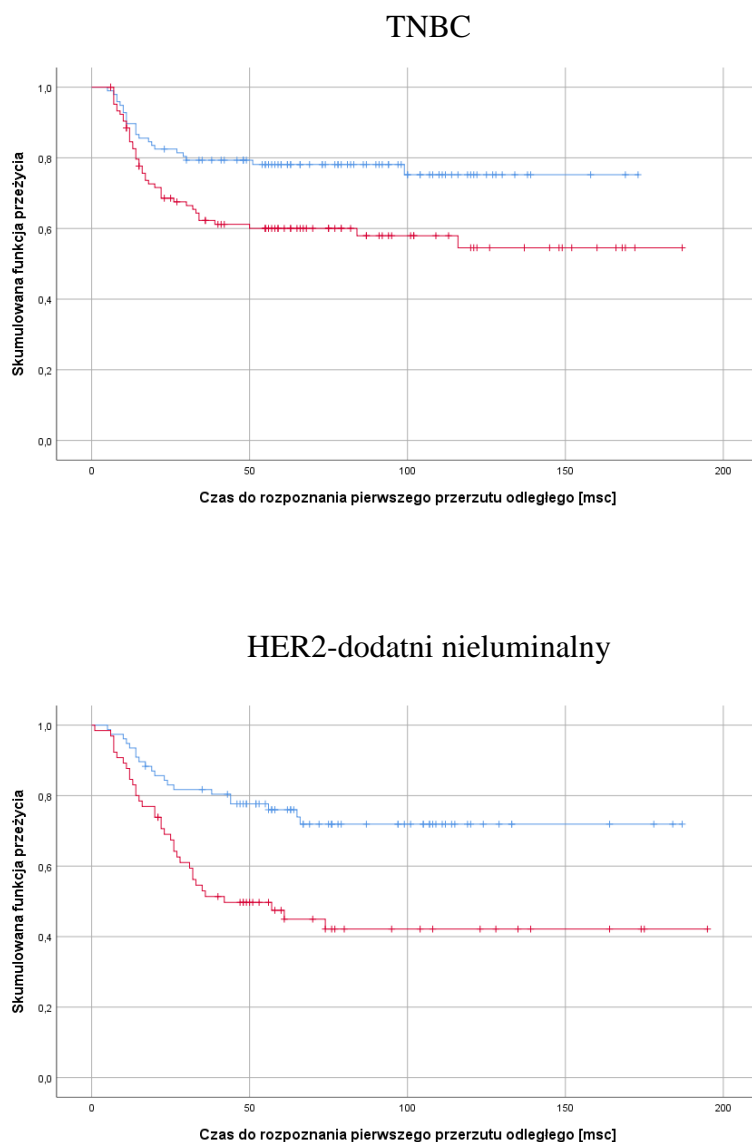


Rycina 34. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego dla raka piersi w całej grupie badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PIV przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie PIV przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach pacjentek z trzema podtypami biologicznymi raka piersi.

Wyniki istotne statystycznie otrzymano w podgrupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi: TNBC, $\chi^2(1) = 7,33$; $p = 0,007$; HER2-dodatni nieluminalny, $\chi^2(1) = 12,56$; $p < 0,001$. W obu podgrupach odnotowano krótszy czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutów odległych w grupie pacjentek z wysokim poziomem współczynnika PIV przed NAT (rycina 35).

W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi nie odnotowano wyników istotnych statystycznie, $\chi^2(1) = 0,14$; $p = 0,711$. Czas do wystąpienia przerzutu odległego był zbliżony w tej podgrupie niezależnie od poziomu PIV przed NAT (rycina A17 w aneksie).



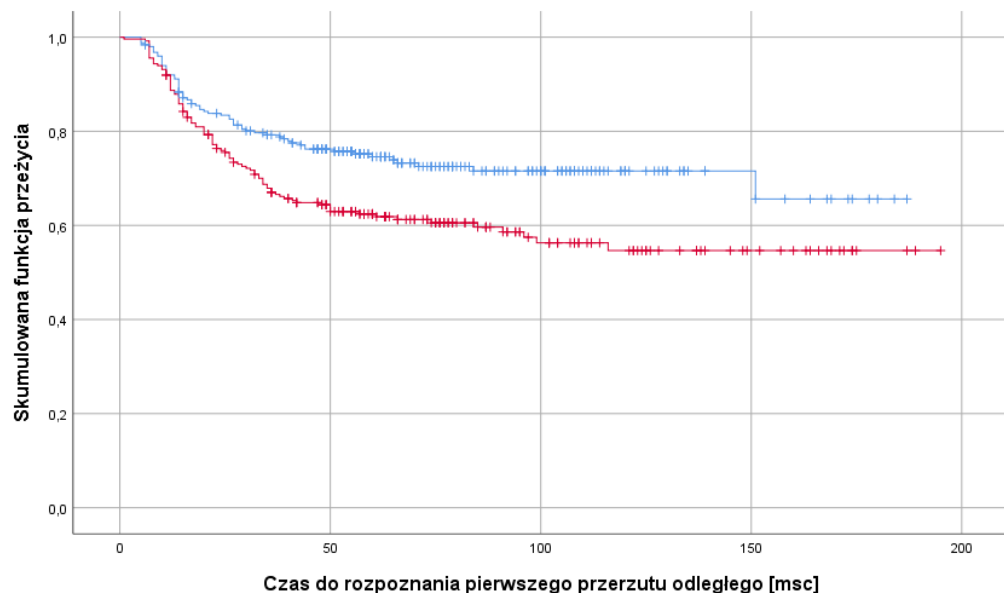
Rycina 35. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego dla raka piersi w podgrupie z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PIV przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie PIV przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w czasie od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do wystąpienia przerzutu odległego w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie NLR przed NAT wyznaczonym medianą

Zbadano, czy czas od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego różnił się w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika NLR przed leczeniem neoadjuwantowym.

Wyniki analizy przeprowadzonej dla całej grupy badanej były istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 8,82$; $p = 0,004$. Czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego był krótszy w grupie pacjentek z wysokim poziomem współczynnika NLR przed NAT.

Wyniki przedstawiono na rycinie 36.

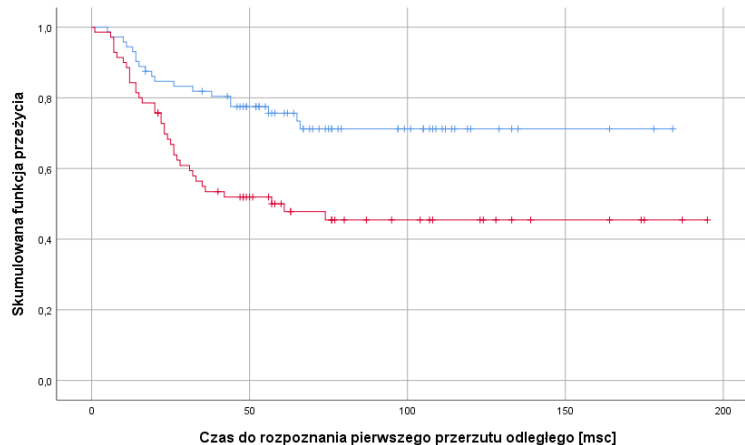


Rycina 36. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego dla raka piersi w całej grupie badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie NLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie NLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach pacjentek z trzema podtypami biologicznymi raka piersi.

Wyniki istotne statystycznie uzyskano tylko w przypadku podgrupy z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi, $\chi^2(1) = 9,90$; $p = 0,002$. Czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutów odległych w tej podgrupie był krótszy u pacjentek, u których wyjściowo stwierdzono wysoki poziom współczynnika NLR przed NAT (rycina 37).

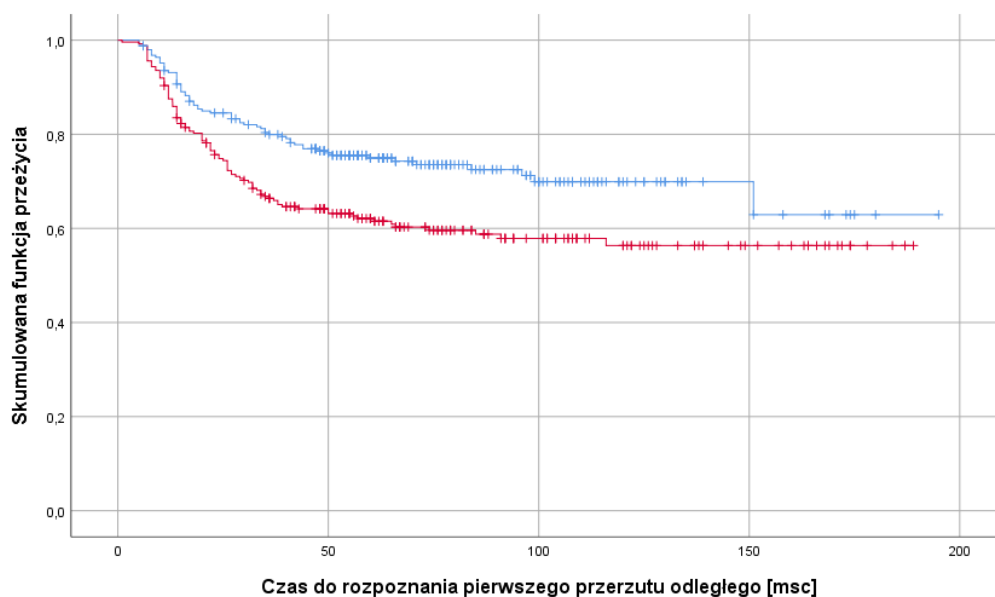
Dla pozostałych podgrup wyniki przeprowadzonych analiz okazały się nie być istotne statystycznie: TNBC, $\chi^2(1) = 2,64$; $p = 0,104$; HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 0,16$; $p = 0,686$. Czas do wystąpienia przerzutu odległego w tych podgrupach pacjentek był zbliżony niezależnie od wyjściowego poziomu współczynnika NLR przed NAT (ryciny A18 i A19 w aneksie).



Rycina 37. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego dla raka piersi w podgrupie z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie NLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie NLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w czasie od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do wystąpienia przerzutu odległego w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie PLR przed NAT wyznaczonym medianą

Przeanalizowano, czy czas od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego był odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika PLR przed leczeniem neoadjuwantowym. Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa wykonanej dla całej grupy badanej były istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 9,46$; $p = 0,002$. W grupie pacjentek z wysokim poziomem współczynnika PLR przed NAT odnotowano krótszy czas do rozpoznania przerzutów odległych niż w grupie pacjentek z niskim poziomem PLR przed NAT (rycina 38).

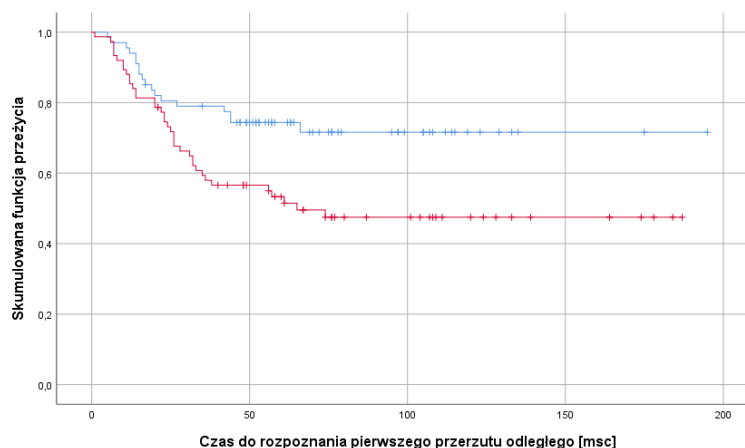


Rycina 38. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu do wystąpienia przerzutu odległego dla raka piersi w całej grupie badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie PLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach pacjentek z trzema podtypami biologicznymi raka piersi.

Wyniki istotne statystycznie otrzymano tylko w przypadku podgrupy pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi, $\chi^2(1) = 6,67$; $p = 0,010$. W grupie pacjentek z tym podtypem raka piersi i wysokim poziomem współczynnika PLR przed NAT odnotowano krótszy czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutów odległych niż w grupie pacjentek z niskim poziomem PLR przed NAT (rycina 39).

W pozostałych analizowanych podgrupach nie wykazano wyników istotnych statystycznie: TNBC, $\chi^2(1) = 2,67$; $p = 0,103$; HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 0,81$; $p = 0,369$. Czas do wystąpienia przerzutu odległego był zbliżony w tych podgrupach niezależnie od poziomu PLR przed NAT (ryciny A20 i A21 w aneksie).



Rycina 39. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego dla podgrupy z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie PLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Zgon po rozpoznaniu przerzutów odległych a poziom wybranych parametrów hematologicznych przed leczeniem neoadjuwantowym

Różnice w poziomie parametrów hematologicznych w grupie pacjentek, u których odnotowano bądź nie odnotowano zgonu po rozpoznaniu przerzutu odległego

W następnym kroku postanowiono sprawdzić, czy wystąpienie zgonu u pacjentki po rozpoznaniu przerzutu odległego było związane z wyjściowym poziomem analizowanych parametrów hematologicznych przed NAT.

Wykonano serie testów *U* Manna-Whitney'a. Nie odnotowano jednak wyników istotnych statystycznie (tabela A23 w aneksie). Wyjściowy poziom wybranych parametrów hematologicznych przed NAT nie różnił się w zależności od tego czy po rozpoznaniu przerzutów odległych u pacjentki wystąpił zgon.

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach pacjentek z trzema biologicznymi podtypami raka piersi.

W podgrupie pacjentek z TNBC nie odnotowano żadnych wyników istotnych statystycznie (tabela A24 w aneksie). Poziom wybranych parametrów hematologicznych

przed NAT nie był znacząco odmienny w zależności od tego, czy po rozpoznaniu przerzutów odległych u pacjentki wystąpił zgon.

W podgrupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B również nie odnotowano żadnych wyników istotnych statystycznie (tabela A25 w aneksie). Poziom wybranych parametrów hematologicznych przed NAT nie był znacząco odmienny w zależności od tego czy po rozpoznaniu przerzutów odległych u pacjentki wystąpił zgon.

W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim Nieluminalnym rakiem piersi również nie odnotowano żadnych wyników istotnych statystycznie. Poziom wybranych parametrów hematologicznych przed NAT nie był znacząco odmienny w zależności od tego czy po rozpoznaniu przerzutów odległych u pacjentki wystąpił zgon (tabela A26 w aneksie).

Różnice w czasie od rozpoznania przerzutu odległego do zgonu w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie wybranych parametrów hematologicznych przed NAT wyznaczonym medianą

W kolejnym kroku przeanalizowano, czy czas od rozpoznania przerzutu odległego do zgonu różnił się w zależności od wyjściowego poziomu wybranych parametrów hematologicznych przed NAT.

Analizy wykonano dla całej grupy badanej. Nie odnotowano żadnych wyników istotnych statystycznie (tabela A27 w aneksie). Wyjściowy poziom parametrów hematologicznych przed NAT nie różnicował w znaczący sposób dynamiki zgonów po rozpoznaniu przerzutów odległych.

Analogiczną analizę przeprowadzono w podgrupie pacjentek z TNBC. Ponownie nie odnotowano żadnych wyników istotnych statystycznie (tabela A28 w aneksie).

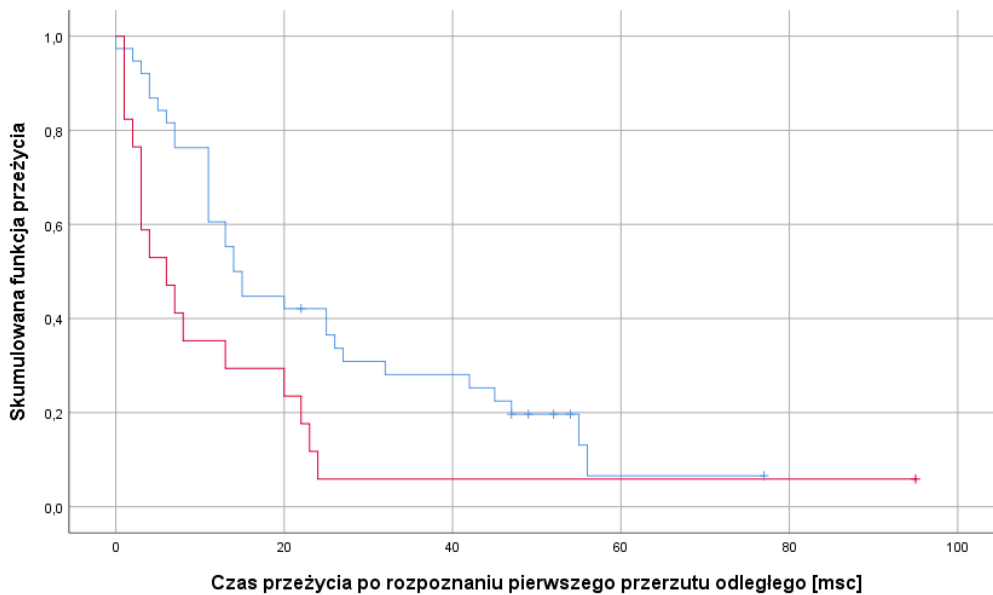
W podgrupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B również nie odnotowano wyników istotnych statystycznie (tabela A29 w aneksie).

Analogiczną analizę wykonano w podgrupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim Nieluminalnym. Jak widać w tabeli 45 odnotowano dwa wyniki istotne

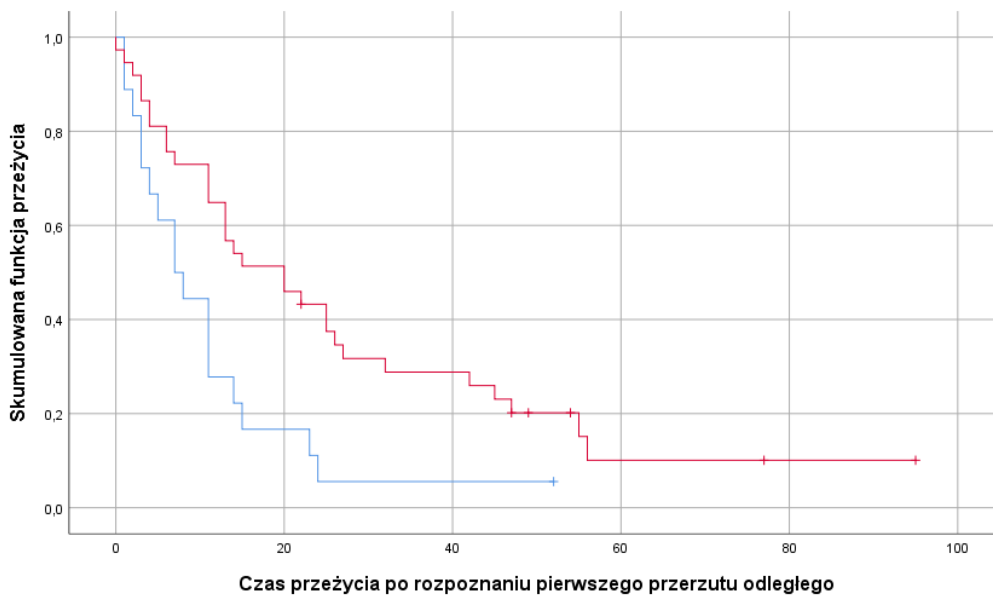
statystycznie: dla poziomu MONO oraz PLR przed NAT. Czas przeżycia po rozpoznaniu pierwszego przerzutu odległego był krótszy w grupie pacjentek z wysokim poziomem MONO przed NAT oraz w grupie pacjentek z niskim poziomem współczynnika PLR przed NAT (ryciny 40 i 41). Pozostałe wyniki nie były istotne statystycznie.

Tabela 45. Oszacowane wartości średnie i mediany dla czasu od rozpoznania pierwszego przerzutu odległego do zgonu wraz z wynikiem analizy regresji Mantela-Coxa w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi

| | | <i>M</i> | <i>SE</i> | 95% <i>CI</i> | | <i>Mdn</i> | <i>SE</i> | 95% <i>CI</i> | | Log Rank |
|------|---------|----------|-----------|---------------|-----------|------------|-----------|---------------|-----------|--------------------|
| | | | | <i>LL</i> | <i>UL</i> | | | <i>LL</i> | <i>UL</i> | |
| WBC | niskie | 23,35 | 5,17 | 13,21 | 33,49 | 13,00 | 2,40 | 8,31 | 17,70 | $\chi^2(1) = 0,01$ |
| | wysokie | 21,45 | 4,27 | 13,08 | 29,81 | 11,00 | 3,39 | 4,35 | 17,65 | $p = 0,909$ |
| NEU | niskie | 22,58 | 5,01 | 12,76 | 32,41 | 13,00 | 2,75 | 7,62 | 18,38 | $\chi^2(1) = 0,01$ |
| | wysokie | 21,98 | 4,38 | 13,40 | 30,55 | 13,00 | 3,34 | 6,46 | 19,54 | $p = 0,929$ |
| LIM | niskie | 26,51 | 5,25 | 16,22 | 36,80 | 13,00 | 3,83 | 5,50 | 20,50 | $\chi^2(1) = 1,44$ |
| | wysokie | 16,01 | 2,85 | 10,43 | 21,59 | 11,00 | 2,35 | 6,40 | 15,60 | $p = 0,230$ |
| MONO | niskie | 25,34 | 3,72 | 18,06 | 32,62 | 14,00 | 1,54 | 10,98 | 17,02 | $\chi^2(1) = 5,71$ |
| | wysokie | 13,88 | 5,30 | 3,50 | 24,26 | 6,00 | 2,74 | 0,62 | 11,38 | $p = 0,017$ |
| PLT | niskie | 21,46 | 5,05 | 11,55 | 31,36 | 11,00 | 3,75 | 3,65 | 18,36 | $\chi^2(1) = 0,01$ |
| | wysokie | 23,12 | 4,59 | 14,14 | 32,11 | 13,00 | 2,15 | 8,80 | 17,21 | $p = 0,937$ |
| MLR | niskie | 21,02 | 3,24 | 14,67 | 27,37 | 14,00 | 2,19 | 9,72 | 18,29 | $\chi^2(1) = 0,15$ |
| | wysokie | 22,96 | 5,89 | 11,41 | 34,51 | 8,00 | 3,12 | 1,88 | 14,12 | $p = 0,695$ |
| NMR | niskie | 18,96 | 5,12 | 8,92 | 29,00 | 11,00 | 4,27 | 2,63 | 19,37 | $\chi^2(1) = 1,78$ |
| | wysokie | 24,99 | 4,23 | 16,71 | 33,28 | 14,00 | 7,13 | 0,04 | 27,96 | $p = 0,182$ |
| dNLR | niskie | 24,18 | 6,06 | 12,30 | 36,05 | 14,00 | 2,29 | 9,51 | 18,49 | $\chi^2(1) = 0,07$ |
| | wysokie | 21,22 | 3,90 | 13,58 | 28,86 | 11,00 | 2,92 | 5,29 | 16,71 | $p = 0,794$ |
| SII | niskie | 13,44 | 2,72 | 8,11 | 18,78 | 11,00 | 2,07 | 6,95 | 15,05 | $\chi^2(1) = 2,91$ |
| | wysokie | 27,23 | 4,91 | 17,61 | 36,86 | 14,00 | 5,57 | 3,08 | 24,93 | $p = 0,088$ |
| SIRI | niskie | 19,86 | 3,42 | 13,16 | 26,57 | 14,00 | 1,92 | 10,24 | 17,76 | $\chi^2(1) = 0,27$ |
| | wysokie | 25,03 | 5,57 | 14,11 | 35,95 | 11,00 | 4,23 | 2,70 | 19,30 | $p = 0,871$ |
| PIV | niskie | 19,02 | 3,60 | 11,96 | 26,08 | 13,00 | 3,35 | 6,43 | 19,57 | $\chi^2(1) = 0,07$ |
| | wysokie | 25,09 | 5,17 | 14,95 | 35,22 | 13,00 | 4,13 | 4,91 | 21,09 | $p = 0,786$ |
| NLR | niskie | 17,42 | 3,96 | 9,66 | 25,18 | 13,00 | 3,48 | 6,18 | 19,83 | $\chi^2(1) = 0,26$ |
| | wysokie | 25,81 | 4,97 | 16,06 | 35,55 | 13,00 | 3,00 | 7,13 | 18,87 | $p = 0,607$ |
| PLR | niskie | 11,22 | 2,81 | 5,72 | 16,72 | 7,00 | 2,12 | 2,84 | 11,16 | $\chi^2(1) = 7,06$ |
| | wysokie | 28,32 | 4,81 | 18,90 | 37,74 | 20,00 | 5,46 | 9,31 | 30,70 | $p = 0,008$ |



Rycina 40. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia po rozpoznaniu pierwszego przerzutu odległego dla raka piersi w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie MONO przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie MONO przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



Rycina 41. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia po rozpoznaniu pierwszego przerzutu odległego dla raka piersi w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie PLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Następnie sprawdzono, które z badanych parametrów hematologicznych są istotnymi statystycznie predyktorami wystąpienia zgonu po rozpoznaniu przerzutu odległego w całej grupie badanej. Wykonano serię jednozmiennowych analiz regresji logistycznej metodą wprowadzania. Nie odnotowano żadnych wyników istotnych statystycznie (tabela A30 w aneksie).

Analogiczna analiza wykonana w podgrupie pacjentek z TNBC także nie wykazała, by którykolwiek z potencjalnych predyktorów pozwalał przewidywać wystąpienie zgonu po rozpoznaniu przerzutu odległego (tabela A31 w aneksie).

Analiza wykonana w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi także nie wykazała żadnych wyników istotnych statystycznie (tabela A32 w aneksie).

Także w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim neluminalnym rakiem piersi nie odnotowano żadnych wyników istotnych statystycznie (tabela A33 w aneksie).

W przeprowadzonej analizie wielozmiennowej dla całej grupy badanej spośród czynników mających największe znaczenie rokownicze do modelu wprowadzono dwie zmienne: ekspresję ER oraz stopień złośliwości histologicznej guza. Ryzyko wystąpienia zgonu po rozpoznaniu przerzutów odległych było większe w przypadku wyższego stopnia złośliwości histologicznej (grade 3) oraz braku ekspresji ER. Pozostałe potencjalne predyktory włączane w pierwszym bloku nie zostały uwzględnione w modelu, gdyż nie poprawiały poziomu dopasowania wyników. Żaden z parametrów hematologicznych włączanych w drugim bloku nie został ostatecznie dołączony do modelu regresji. Należy przyjąć, że żaden parametr hematologiczny nie poprawiał znacząco poziomu wyjaśnionej zmienności wystąpienia zgonu po przerzucie odległym (tabela A34 w aneksie).

Następnie analizę wykonano w podgrupie pacjentek z TNBC. Do modelu nie włączono żadnych zmiennych.

Następnie analizę wykonano w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Spośród czynników mających największe znaczenie rokownicze do modelu wprowadzono stopień złośliwości histologicznej. Ryzyko wystąpienia zgonu po rozpoznaniu przerzutów odległych było większe w przypadku wyższego stopnia złośliwości histologicznej guza (cecha G3). Pozostałe potencjalne predyktory włączane w pierwszym bloku nie zostały uwzględnione w modelu, gdyż nie poprawiały poziomu

dopasowania wyników. Żaden z parametrów hematologicznych włączanych w drugim bloku nie został ostatecznie dołączony do modelu regresji (tabela A35 w aneksie).

Następnie analizę wykonano w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Do modelu nie włączono żadnych zmiennych.

Podsumowanie 8

Ocena wartości prognostycznej wybranych parametrów hematologicznych przed leczeniem neoadjuwantowym w odniesieniu do wystąpienia przerzutów odległych, ich pierwotnej lokalizacji oraz czasu do rozpoznania przerzutów odległych i przeżycia po rozpoznaniu przerzutów odległych.

Podsumowanie serii testów *U* Manna-Whitney'a:

1. Niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi poziom WBC, NEU, PLT, NLR, PLR, NMR, dNLR, SII, SIRI oraz PIV przed NAT był wyższy w grupie pacjentek, u których rozpoznano przerzuty odległe;
2. W podgrupie pacjentek z TNBC poziom PLT, PLR, SII oraz PIV przed NAT był wyższy w grupie pacjentek, u których rozpoznano przerzuty odległe;
3. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi poziom analizowanych parametrów hematologicznych przed NAT nie był związany z wystąpieniem przerzutów odległych raka piersi;
4. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi poziom WBC, NEU, PLT, NLR, dNLR, SII, SIRI oraz PIV był wyższy w grupie pacjentek, u których odnotowano wystąpienie przerzutów odległych;
5. Niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi poziom analizowanych parametrów hematologicznych przed NAT nie był znacząco odmienny w grupie pacjentek, które zmarły bądź przeżyły po rozpoznaniu przerzutu odległego raka piersi;
6. W podgrupie pacjentek z TNBC, HER2-dodatnim luminalnym B i nieluminalnym rakiem piersi poziom parametrów hematologicznych przed NAT nie był znacząco odmienny w zależności od tego czy po rozpoznaniu przerzutu odległego u pacjentki stwierdzono zgon czy nie stwierdzono.

Podsumowanie serii analiz log-rank Mantela-Coxa, krzywe Kaplana-Meiera:

1. Niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutów odległych był krótszy w grupie pacjentek, u których odnotowano wysoki poziom WBC, PLT, dNLR, SII, SIRI, PIV, NLR, PLR przed NAT;
2. Niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi nie wykazano istotnego związku pomiędzy wyjściowym poziomem LYM, MONO, MLR, NMR przed NAT i czasem od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutów odległych;
3. W podgrupie pacjentek z TNBC czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutów odległych był krótszy w grupie pacjentek z wysokim poziomem WBC, NEU, PLT, SIRI, PIV przed NAT;
4. W podgrupie pacjentek z TNBC nie wykazano istotnego związku pomiędzy czasem od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutów odległych i poziomem parametrów LYM, MONO, MLR, NMR, dNLR, SII, NLR, PLR przed NAT;
5. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutów odległych był krótszy w grupie pacjentek z wysokim poziomem WBC, NEU, PLT, dNLR, SII, SIRI, PIV, NLR, PLR przed NAT;
6. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutów odległych nie różnił się istotnie w zależności od poziomu WBC, NEU, LYM, MONO, PLT, MLR, NMR, dNLR, SII, SIRI, PIV, NLR, PLR przed NAT;
7. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi czas od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutów odległych nie różnił się istotnie w zależności od poziomu LYM, MONO, MLR, NMR przed NAT;
8. Niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi czas od rozpoznania przerzutów odległych do zgonu nie różnił się istotnie w zależności od wyjściowego poziomu analizowanych parametrów hematologicznych przed NAT;
9. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi czas od rozpoznania przerzutów odległych do zgonu nie różnił się istotnie w zależności od wyjściowego poziomu analizowanych parametrów hematologicznych przed NAT;
10. W podgrupie pacjentek z TNBC czas od rozpoznania przerzutów odległych do zgonu nie różnił się istotnie w zależności od wyjściowego poziomu analizowanych parametrów hematologicznych przed NAT;

11. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi czas od rozpoznania przerzutów odległych do zgonu był krótszy w grupie pacjentek z wysokim poziomem MONO przed NAT oraz niskim poziomem PLR przed NAT.

Podsumowanie serii jednozmiennych analiz regresji logistycznej:

1. Wyższy poziom WBC, NEU, PLT, PLR, SII oraz PIV przed NAT wiązał się z większym ryzykiem wystąpienia przerzutu odległego w całej grupie badanej niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi. Najsilniejszym predyktorem był poziom PLT przed NAT.
2. W podgrupie pacjentek z TNBC wyższy poziom PLT, PLR, SII oraz PIV przed NAT wiązał się z wyższym ryzykiem wystąpienia przerzutu odległego w trakcie całej obserwacji. Najsilniejszym predyktorem był poziom współczynnika PIV przed NAT.
3. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi wyższy poziom PLT przed NAT wiązał się z wyższym ryzykiem wystąpienia przerzutu odległego.
4. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi wyższy poziom WBC oraz NEU przed NAT wiązał się z wyższym ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych w trakcie całej obserwacji.
5. Żaden z analizowanych parametrów hematologicznych przed NAT nie był istotnym statystycznie predyktorem pozwalającym przewidywać czas przeżycia po rozpoznaniu przerzutów odległych u pacjentki zarówno w podgrupie z TNBC, HER2-dodatnim luminalnym B i nieluminalnym rakiem piersi, jak i w całej grupie badanej niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi.

4.3.3. Ocena wartości prognostycznej w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego

Czas przeżycia całkowitego (OS) a poziom parametrów hematologicznych

Różnice w poziomie parametrów hematologicznych przed leczeniem neoadjuwantowym w grupie pacjentek, które przeżyły bądź zmarły w trakcie trwania obserwacji

W następnym kroku postanowiono sprawdzić, czy przeżywalność całkowita była powiązana z poziomem parametrów hematologicznych przed leczeniem neoadjuwantowym. Wykonano serie testów *U* Manna-Whitney'a. Jak widać w tabeli 46 odnotowano osiem różnic istotnych statystycznie. Poziom WBC, NEU, PLT, NLR, dNLR, SII, SIRI oraz PIV był wyższy w grupie pacjentek, u których nastąpił zgon. Siła odnotowanych efektów, mierzona współczynnikiem *r*, była jednak niska. W zakresie pozostałych parametrów hematologicznych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Tabela 46. Przeżywalność całkowita a poziom parametrów hematologicznych

| | Żyje (n = 326) | | Zgon (n = 172) | | <i>U</i> | <i>Z</i> | <i>p</i> | <i>r</i> |
|------|-------------------|------------|-------------------|------------|----------|----------|------------------|----------|
| | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | | | | |
| WBC | 6,80 | 2,80 | 7,45 | 3,28 | 24307,5 | -2,44 | 0,015 | 0,11 |
| NEU | 4,20 | 2,80 | 4,70 | 2,40 | 23865,0 | -2,73 | 0,006 | 0,12 |
| LIM | 1,90 | 2,80 | 1,90 | 0,88 | 27572,5 | -0,30 | 0,761 | 0,01 |
| MONO | 0,50 | 2,80 | 0,50 | 0,20 | 26592,0 | -0,96 | 0,336 | 0,04 |
| PLT | 260,50 | 2,80 | 286,00 | 95,25 | 22739,0 | -3,47 | 0,001 | 0,16 |
| NLR | 2,10 | 2,80 | 2,35 | 1,40 | 24193,5 | -2,52 | 0,012 | 0,11 |
| PLR | 135,23 | 2,80 | 153,03 | 72,95 | 25080,5 | -1,94 | 0,053 | 0,09 |
| MLR | 0,24 | 2,80 | 0,26 | 0,12 | 25947,0 | -1,37 | 0,171 | 0,06 |
| NMR | 8,78 | 2,80 | 9,58 | 4,86 | 25168,5 | -1,88 | 0,060 | 0,08 |
| dNLR | 1,57 | 2,80 | 1,73 | 1,00 | 24186,5 | -2,52 | 0,012 | 0,11 |
| SII | 562,35 | 2,80 | 701,54 | 459,65 | 22748,5 | -3,46 | 0,001 | 0,16 |
| SIRI | 0,95 | 2,80 | 1,19 | 0,92 | 23281,0 | -3,11 | 0,002 | 0,14 |
| PIV | 243,42 | 2,80 | 337,84 | 279,35 | 22100,5 | -3,89 | <0,001 | 0,17 |

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach pacjentek w zależności od podtypu biologicznego raka piersi.

W grupie pacjentek z TNBC odnotowano dziewięć różnic istotnych statystycznie (tabela 47). Poziom WBC, NEU, PLT, NLR, NMR, dNLR, SII, SIRI oraz PIV był wyższy w grupie pacjentek, u których nastąpił zgon. Siła wszystkich odnotowanych efektów była jednak niska. W zakresie pozostałych parametrów hematologicznych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Tabela 47. Przeżywalność całkowita a poziom parametrów hematologicznych w podgrupie pacjentek z TNBC

| | Żyje (n = 125) | | Zgon (n = 78) | | U | Z | p | r |
|------|-------------------|--------|------------------|--------|--------|-------|--------------|------|
| | Mdn | IQR | Mdn | IQR | | | | |
| WBC | 6,70 | 2,40 | 7,55 | 3,53 | 4012,0 | -2,12 | 0,034 | 0,15 |
| NEU | 4,30 | 1,95 | 4,85 | 2,80 | 3827,0 | -2,57 | 0,010 | 0,18 |
| LIM | 2,00 | 0,95 | 1,90 | 0,75 | 4779,0 | -0,24 | 0,813 | 0,02 |
| MONO | 0,50 | 0,20 | 0,50 | 0,20 | 4655,0 | -0,55 | 0,583 | 0,04 |
| PLT | 261,00 | 70,00 | 288,00 | 91,75 | 3902,5 | -2,39 | 0,017 | 0,17 |
| NLR | 2,10 | 1,53 | 2,46 | 1,69 | 4039,5 | -2,05 | 0,040 | 0,14 |
| PLR | 135,45 | 74,53 | 152,67 | 68,85 | 4305,5 | -1,40 | 0,162 | 0,10 |
| MLR | 0,24 | 0,13 | 0,26 | 0,13 | 4508,5 | -0,90 | 0,368 | 0,06 |
| NMR | 8,60 | 3,94 | 10,29 | 4,59 | 3998,0 | -2,15 | 0,031 | 0,15 |
| dNLR | 1,52 | 1,02 | 1,79 | 1,08 | 4008,0 | -2,13 | 0,033 | 0,15 |
| SII | 575,22 | 437,24 | 731,42 | 532,24 | 3864,0 | -2,48 | 0,013 | 0,17 |
| SIRI | 0,96 | 0,73 | 1,24 | 1,04 | 3918,5 | -2,35 | 0,019 | 0,16 |
| PIV | 242,21 | 216,72 | 339,26 | 353,35 | 3751,0 | -2,76 | 0,006 | 0,19 |

Wyniki analizy przeprowadzonej w grupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi nie wykazały żadnych różnic istotnych statystycznie (tabela A36 w aneksie). Należy przyjąć, że poziom parametrów hematologicznych w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi nie wiązał się w znaczącym stopniu z ich całkowitym przeżyciem.

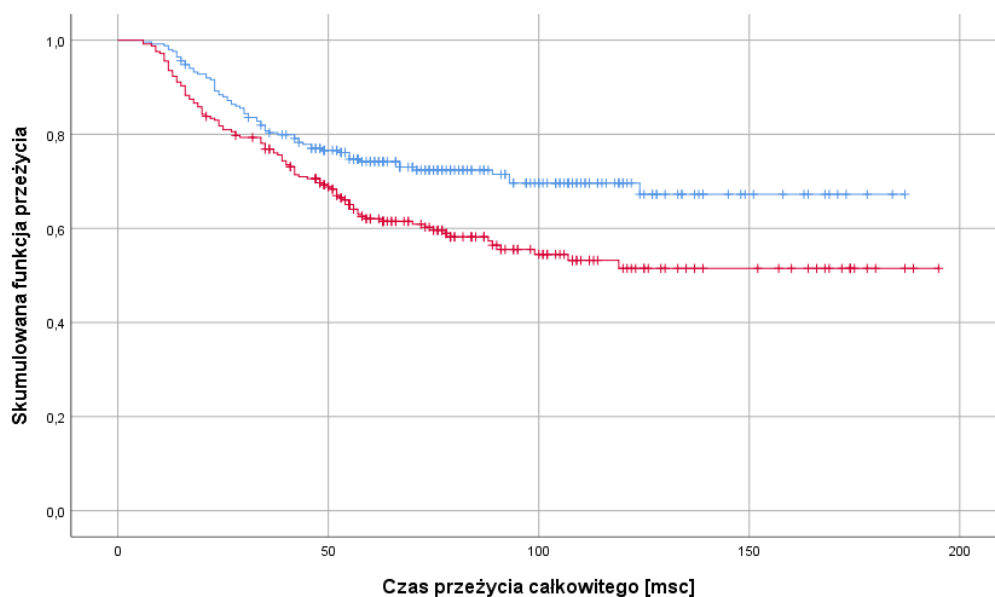
W grupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi odnotowano sześć różnic istotnych statystycznie (tabela 48). Poziom NEU, NLR, dNLR, SII, SIRI oraz PIV był wyższy w grupie pacjentek, u których nastąpił zgon. Siła odnotowanego efektu w zakresie wskaźników SII oraz SIRI była umiarkowanie duża, dla pozostałych czterech zmiennych niska. W zakresie pozostałych parametrów hematologicznych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Tabela 48. Przeżywalność całkowita a poziom parametrów hematologicznych w grupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi

| | Żyje (n = 88) | | Zgon (n = 54) | | U | Z | p | r |
|------|------------------|--------|------------------|--------|--------|-------|------------------|------|
| | Mdn | IQR | Mdn | IQR | | | | |
| WBC | 6,45 | 2,60 | 7,35 | 2,65 | 1917,0 | -1,93 | 0,054 | 0,16 |
| NEU | 3,80 | 2,58 | 4,75 | 2,50 | 1833,5 | -2,28 | 0,023 | 0,19 |
| LIM | 1,90 | 0,90 | 1,80 | 0,65 | 2302,5 | -0,31 | 0,757 | 0,03 |
| MONO | 0,50 | 0,20 | 0,50 | 0,20 | 2092,0 | -1,22 | 0,224 | 0,10 |
| PLT | 257,00 | 83,50 | 295,00 | 92,25 | 1913,0 | -1,95 | 0,052 | 0,16 |
| NLR | 1,90 | 1,34 | 2,39 | 1,31 | 1780,0 | -2,50 | 0,012 | 0,21 |
| PLR | 131,24 | 80,24 | 160,36 | 67,45 | 1977,5 | -1,67 | 0,094 | 0,14 |
| MLR | 0,24 | 0,10 | 0,25 | 0,14 | 1982,5 | -1,65 | 0,098 | 0,14 |
| NMR | 8,42 | 5,92 | 9,10 | 4,85 | 2159,5 | -0,91 | 0,363 | 0,08 |
| dNLR | 1,50 | 0,88 | 1,77 | 0,85 | 1789,0 | -2,47 | 0,014 | 0,21 |
| SII | 541,36 | 396,60 | 720,79 | 511,78 | 1633,0 | -3,12 | 0,002 | 0,26 |
| SIRI | 0,82 | 0,80 | 1,23 | 0,90 | 1648,5 | -3,06 | 0,002 | 0,26 |
| PIV | 216,55 | 254,61 | 363,13 | 275,03 | 1509,5 | -3,64 | <0,001 | 0,31 |

Różnice w przeżywalności całkowitej w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie WBC przed NAT wyznaczonym medianą

Sprawdzono, czy przeżywalność całkowita jest odmienna w zależności od wyjściowego poziomu WBC oznaczonego przed rozpoczęciem leczenia neoadjuwantowego (NAT). Wykonano analizę dla całej grupy pacjentek. Analiza log-rank Mantela-Coxa okazała się istotna statystycznie, $\chi^2(1) = 9,69$; $p = 0,002$. Przeżywalność była niższa w grupie pacjentek, u których stwierdzono wysoki poziom WBC przed NAT. Wyniki przedstawiono na rycinie 42.



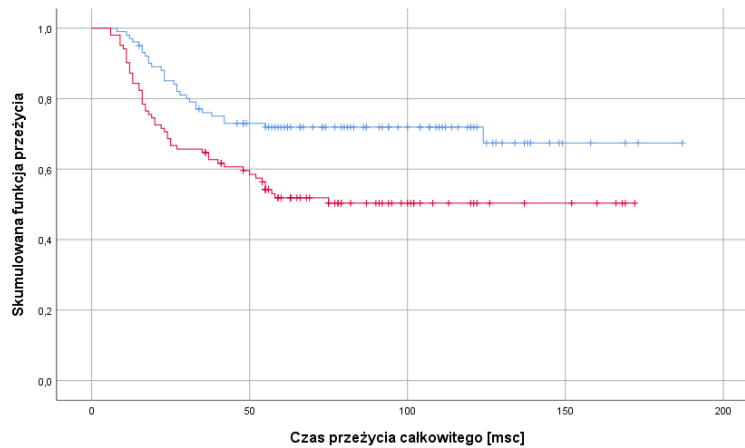
Rycina 42. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla całej grupy badanej. Na niebiesko zaznaczono pacjentki o niskim poziomie WBC przed NAT, na czerwono pacjentki o wysokim poziomie WBC przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach dla trzech podtypów biologicznych raka piersi.

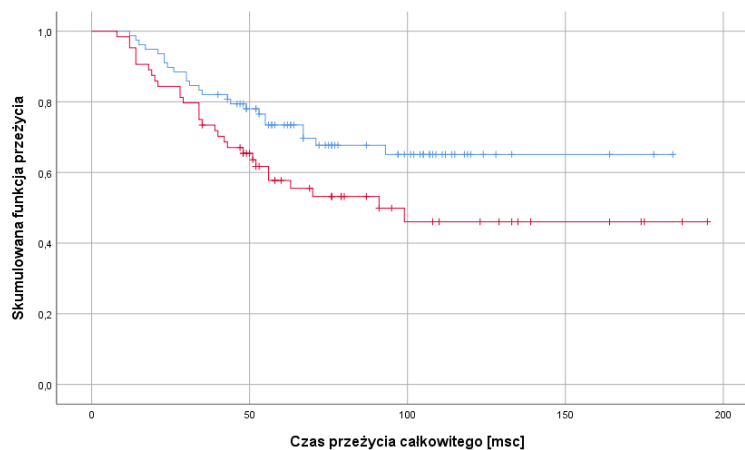
W grupie pacjentek z TNBC wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa okazały się istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 8,82$; $p = 0,003$. Przeżywalność była niższa w grupie pacjentek o wysokim poziomie WBC przed NAT (rycina 43).

W grupie pacjentek z luminalnym B HER2-dodatnim rakiem piersi nie odnotowano różnic istotnych statystycznie, $\chi^2(1) = 0,05$; $p = 0,819$. W tej grupie pacjentek przeżywalność całkowita była zbliżona niezależnie od poziomu WBC przed NAT (rycina A22 w aneksie).

W grupie pacjentek z HER2-dodatnim Nieluminalnym rakiem piersi wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa okazały się istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 4,28$; $p = 0,039$. Przeżywalność całkowita była niższa w grupie pacjentek z wysokim poziomem WBC przed NAT. Wyniki przeprowadzonych analiz przedstawiono na rycinie 44.



Rycina 43. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla pacjentek z TNBC. Na niebiesko zaznaczono pacjentki z niskim WBC przed NAT, na czerwono pacjentki z wysokim poziomem WBC przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

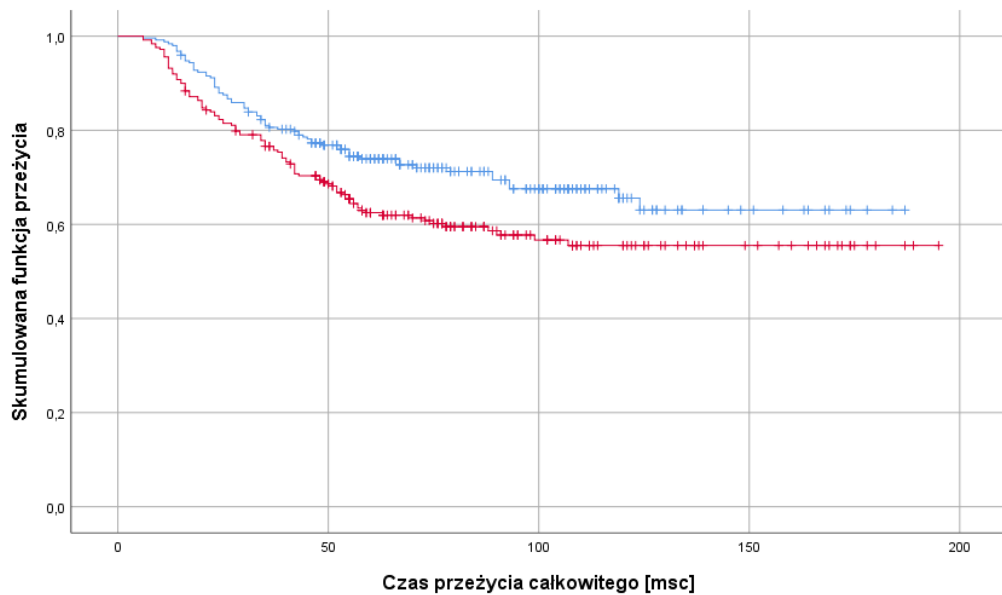


Rycina 44. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono pacjentki z niskim WBC przed NAT, na czerwono pacjentki z wysokim poziomem WBC przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w przeżywalności całkowitej w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie NEU przed NAT wyznaczonym medianą

Sprawdzono, czy przeżywalność całkowita różniła się w zależności od wyjściowego poziomu NEU oznaczonego przed rozpoczęciem leczenia neoadjuwantowego (NAT). Najpierw wykonano analizę dla całej grupy badanej. Analiza log-rank Mantela-Coxa okazała się istotna statystycznie, $\chi^2(1) = 6,11$; $p = 0,013$.

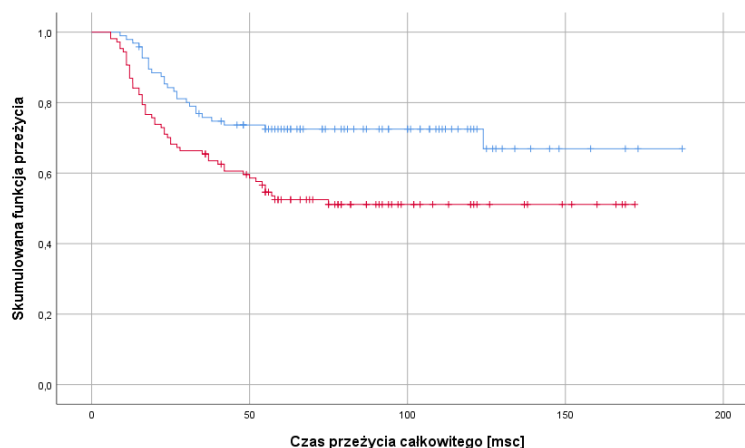
Przeżywalność całkowita była niższa w grupie pacjentek z wysokim poziomem NEU przed NAT. Wyniki przedstawiono na rycinie 45.



Rycina 45. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla całej grupy badanej. Na niebiesko zaznaczono pacjentki z niskim poziomem NEU przed NAT, na czerwono pacjentki z wysokim poziomem NEU przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano dla trzech podtypów biologicznych raka piersi. W grupie pacjentek z TNBC analiza log-rank Mantela-Coxa okazała się istotna statystycznie, $\chi^2(1) = 8,33$; $p = 0,004$. Przeżywalność całkowita była niższa w grupie pacjentek z wysokim poziomem NEU przed NAT (rycina 46).

W grupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B i nieluminalnym rakiem piersi nie uzyskano wyników istotnych statystycznie – dla raka luminalnego B $\chi^2(1) = 0,56$; $p = 0,456$; dla nieluminalnego $\chi^2(1) = 3,05$; $p = 0,081$. W obu podgrupach przeżywalność całkowita była zbliżona niezależnie od poziomu NEU przed NAT (ryciny A23 i A24 w aneksie).



Rycina 46. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi TNBC. Na niebiesko zaznaczono pacjentki z niskim poziomem NEU przed NAT, na czerwono pacjentki z wysokim poziomem NEU przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w przeżywalności całkowitej w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie LYM przed NAT wyznaczonym medianą

Sprawdzono, czy przeżywalność całkowita różniła się w zależności od wyjściowego poziomu LYM oznaczonego przed rozpoczęciem leczenia neoadjuwantowego (NAT).

Analiza log-rank Mantela-Coxa wykonana dla całej grupy badanej okazała się nie być istotna statystycznie, $\chi^2(1) = 0,28$; $p = 0,598$. Wyników istotnych statystycznie nie odnotowano również w podgrupach pacjentek z różnymi podtypami biologicznymi raka piersi: TNBC, $\chi^2(1) = 0,27$; $p = 0,606$; HER2-dodatnim luminalnym B, $\chi^2(1) = 0,01$; $p = 0,943$; HER2-dodatnim Nieluminalnym, $\chi^2(1) = 0,09$; $p = 0,764$.

Należy przyjąć, że przeżywalność całkowita zarówno w całej grupie badanej, jak i w podgrupach w zależności od podtypu biologicznego raka piersi nie była znacząco odmienna w grupach pacjentek z niskim i wysokim poziomem LYM przed NAT.

Różnice w przeżywalności całkowitej w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie MONO przed NAT wyznaczonym medianą

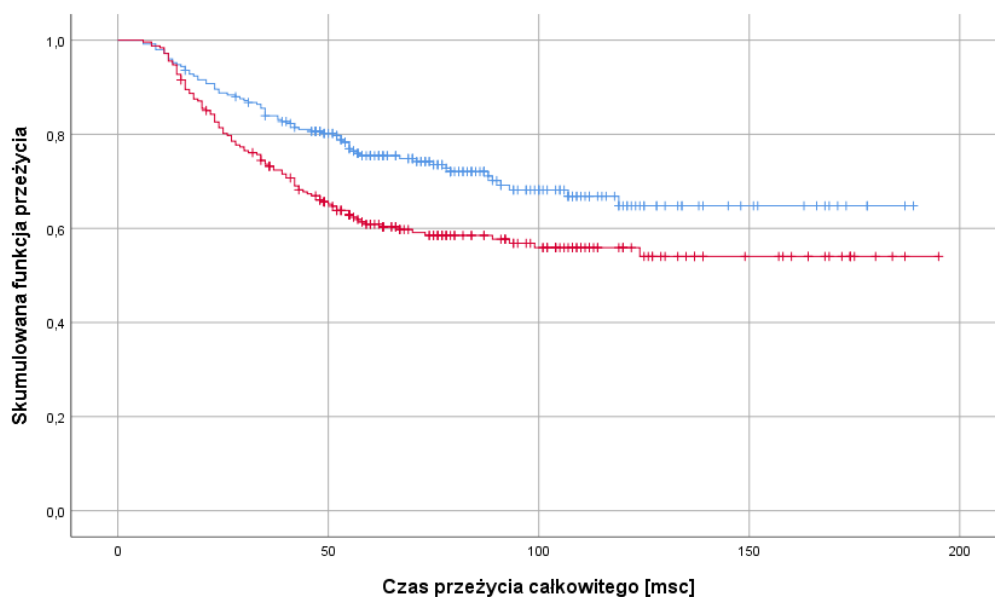
Następnie sprawdzono, czy przeżywalność całkowita różniła się w zależności od wyjściowego poziomu MONO oznaczonego przed rozpoczęciem leczenia neoadjuwantowego (NAT).

Analiza log-rank Mantela-Coxa wykonana dla całej grupy badanej okazała się nie być istotna statystycznie, $\chi^2(1) = 0,82$; $p = 0,365$. Nieistotne statystycznie wyniki tej analizy odnotowano także dla podgrup wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi: TNBC, $\chi^2(1) = 0,72$; $p = 0,397$; HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 0$; $p = 0,949$; HER2-dodatni Nieluminalny, $\chi^2(1) = 1,06$; $p = 0,304$.

Należy przyjąć, że przeżywalność całkowita zarówno w całej grupie badanej, jak i w podgrupach wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi nie była znacząco odmienna w grupach pacjentek z niskim i wysokim poziomem MONO przed NAT.

Różnice w przeżywalności całkowitej w grupie pacjentek z niskim i wysokim poziomem PLT przed NAT wyznaczonym medianą

Sprawdzono, czy przeżywalność całkowita różniła się w zależności od wyjściowego poziomu PLT oznaczonego przed rozpoczęciem leczenia neoadjuwantowego. W tym celu wykonano analizę dla całej grupy badanej. Analiza log-rank Mantela-Coxa okazała się istotna statystycznie, $\chi^2(1) = 9,85$; $p = 0,002$. Przeżywalność całkowita była niższa w grupie pacjentek z wysokim poziomem PLT przed NAT. Wyniki przedstawiono na rycinie 47.

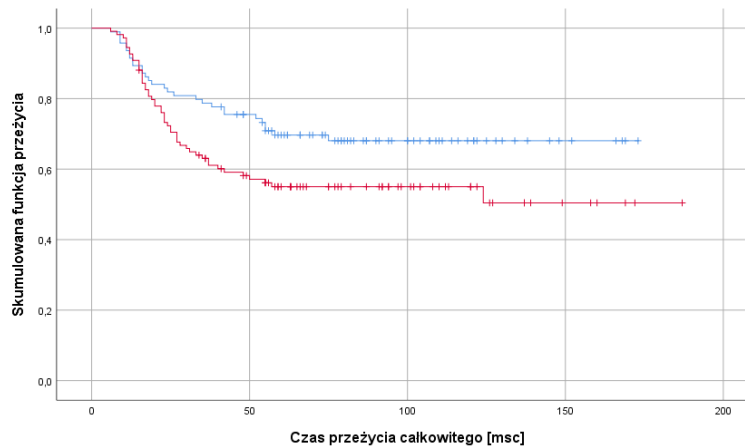


Rycina 47. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla całej grupy badanej. Na niebiesko zaznaczono pacjentki z niskim poziomem PLT przed NAT, na czerwono pacjentki z wysokim poziomem PLT przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach dla trzech podtypów biologicznych raka piersi.

W grupie pacjentek z TNBC analiza log-rank Mantela-Coxa okazała się istotna statystycznie, $\chi^2(1) = 4,54$; $p = 0,033$. Wykazano niższą przeżywalność całkowitą w grupie pacjentek z wysokim poziomem PLT przed NAT w porównaniu z grupą o niskim poziomie PLT przed NAT (rycina 48).

W grupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B i nieluminalnym nie uzyskano wyników istotnych statystycznie: dla luminalnego B $\chi^2(1) = 1,44$; $p = 0,230$, dla nieluminalnego $\chi^2(1) = 2,34$; $p = 0,126$ (ryciny A25 i A26 w aneksie).



Rycina 48. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi TNBC. Na niebiesko zaznaczono pacjentki z niskim poziomem PLT przed NAT, na czerwono pacjentki z wysokim poziomem PLT przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w przeżywalności całkowitej w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie MLR przed NAT wyznaczonym medianą

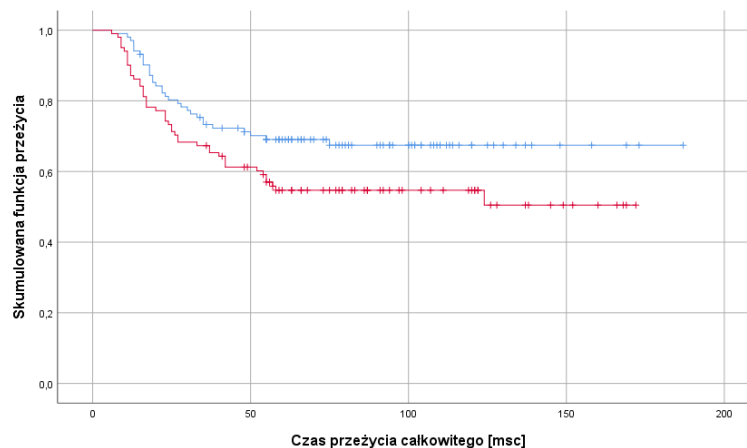
W kolejnym kroku zbadano, czy przeżywalność całkowita była odmienna w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika MLR oznaczonego przed rozpoczęciem leczenia neoadjuwantowego. W tym celu najpierw wykonano analizę dla całej grupy pacjentek. Analiza log-rank Mantela-Coxa okazała się nie być istotna statystycznie, $\chi^2(1) = 2,78$; $p = 0,096$. Nieistotne statystycznie wyniki tej analizy odnotowano także dla podtypów biologicznych raka piersi: TNBC, $\chi^2(1) = 2,21$; $p = 0,137$; HER2-dodatniego luminalnego B, $\chi^2(1) = 0,24$; $p = 0,624$; HER2-dodatniego nieluminalnego, $\chi^2(1) = 1,02$; $p = 0,314$. Należy przyjąć, że przeżywalność całkowita zarówno w całej grupie badanej, jak i w podgrupach wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi nie była znacząco odmienna w grupach pacjentek z niskim i wysokim poziomem MLR przed NAT.

Różnice w przeżywalności całkowitej w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie NMR przed NAT wyznaczonym medianą

Sprawdzono, czy przeżywalność całkowita różniła się w zależności od wyjściowego poziomu NMR oznaczonego przed rozpoczęciem leczenia neoadjuwantowego. W tym celu wykonano analizę dla całej grupy pacjentek. Nie uzyskano wyników istotnych statystycznie, $\chi^2(1) = 1,11$; $p = 0,291$. Przeżywalność była zbliżona niezależnie od poziomu NMR przed NAT (rycina A27 w aneksie).

Analogiczne analizy wykonano dla trzech podtypów biologicznych raka piersi. W grupie pacjentek z TNBC analiza log-rank Mantela-Coxa okazała się istotna statystycznie, $\chi^2(1) = 4,06$; $p = 0,044$. Przeżywalność była niższa w grupie pacjentek z wysokim poziomem NMR przed NAT niż w grupie pacjentek z niskim poziomem NMR przed NAT (rycina 49).

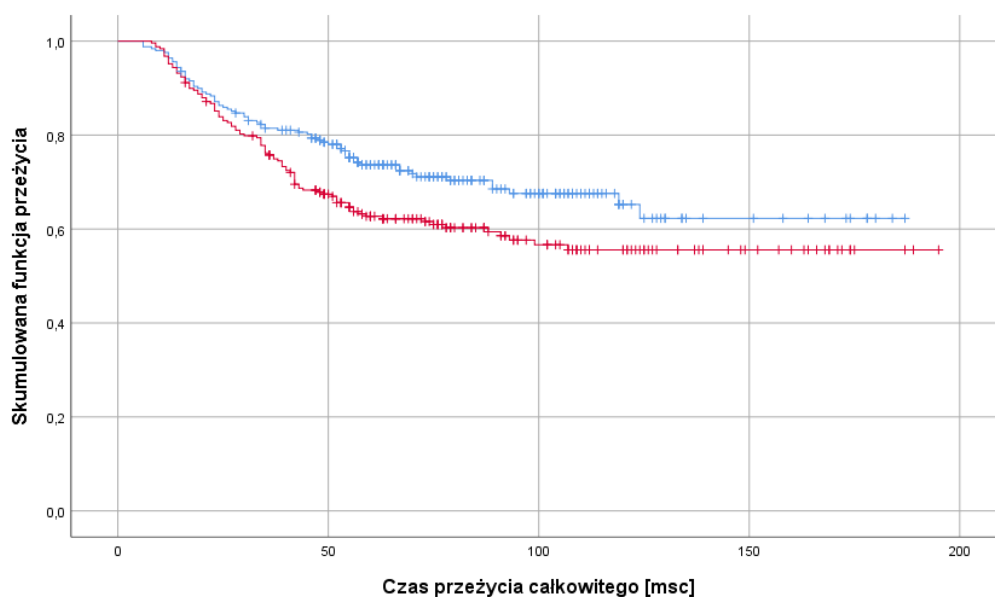
W grupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B i Nieluminalnym rakiem piersi nie odnotowano wyników istotnych statystycznie: HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 1,68$; $p = 0,196$; HER2-dodatni Nieluminalny, $\chi^2(1) = 0,32$; $p = 0,571$. Przeżywalność była zbliżona w tych podgrupach niezależnie od wyjściowego poziomu współczynnika NMR przed NAT (ryciny A28 i A29 w aneksie).



Rycina 49. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla TNBC. Na niebiesko zaznaczono pacjentki z niskim poziomem NMR przed NAT, na czerwono pacjentki z wysokim poziomem NMR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w przeżywalności całkowitej w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie dNLR przed NAT wyznaczonym medianą

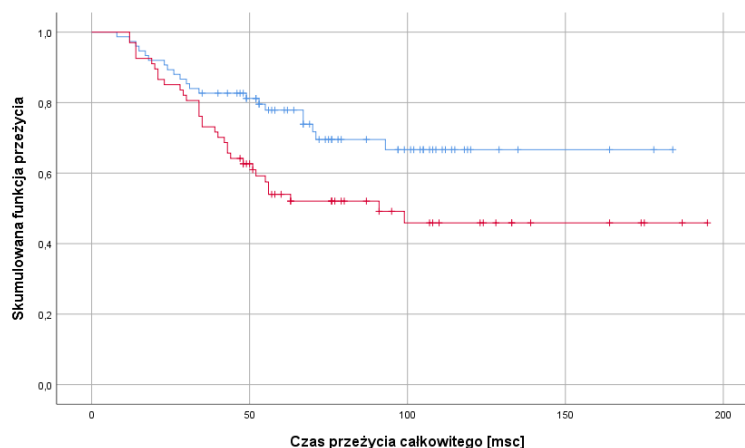
Sprawdzono, czy przeżywalność całkowita różniła się w zależności od wyjściowego poziomu wskaźnika dNLR oznaczonego przed rozpoczęciem leczenia neoadjuwantowego. W tym celu najpierw wykonano analizę dla całej grupy pacjentek. Analiza log-rank Mantela-Coxa okazała się istotna statystycznie, $\chi^2(1) = 5,38$; $p = 0,020$. Przeżywalność była niższa w grupie pacjentek z wysokim poziomem dNLR przed NAT. Wyniki przedstawiono na rycinie 50.



Rycina 50. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla całej grupy badanej. Na niebiesko zaznaczono pacjentki z niskim poziomem dNLR przed NAT, na czerwono pacjentki z wysokim poziomem dNLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano dla trzech podtypów biologicznych raka piersi. Wyniki istotne statystycznie uzyskano tylko dla grupy pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi, $\chi^2(1) = 6,09$; $p = 0,014$. Niższą przeżywalność całkowitą odnotowano w grupie pacjentek z wysokim poziomem dNLR przed NAT (rycina 51).

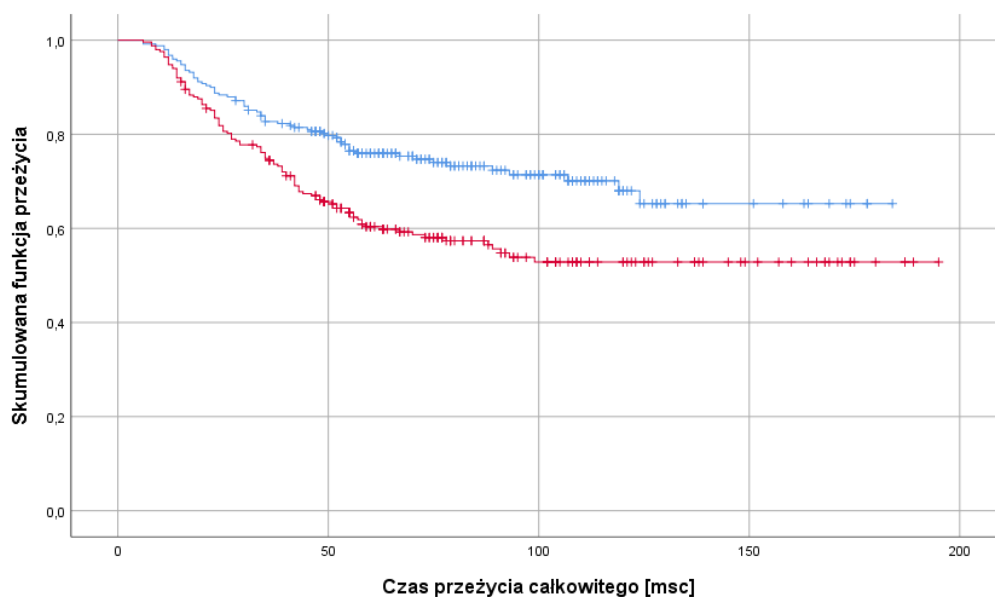
W grupie pacjentek z TNBC i z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B analizy log-rank Mantela-Coxa nie były istotne statystycznie: TNBC, $\chi^2(1) = 3,75$; $p = 0,053$; HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 0,16$; $p = 0,694$ (ryciny A30 i A31 w aneksie).



Rycina 51. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi HER2-dodatniego nieluminalnego. Na niebiesko zaznaczono pacjentki z niskim poziomem dNLR przed NAT, na czerwono pacjentki z wysokim poziomem dNLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w przeżywalności całkowitej w grupie pacjentek z niskim i wysokim poziomem SII przed NAT wyznaczonym medianą

Następnie postanowiono sprawdzić, czy przeżywalność całkowita różniła się w zależności od poziomu współczynnika SII przed leczeniem neoadjuwantowym. Wykonano analizę dla całej grupy pacjentek. Analiza log-rank Mantela-Coxa okazała się istotna statystycznie, $\chi^2(1) = 12,87$; $p < 0,001$. Przeżywalność całkowita była niższa w grupie z wysokim poziomem współczynnika SII przed NAT. Wyniki przedstawiono na rycinie 52.



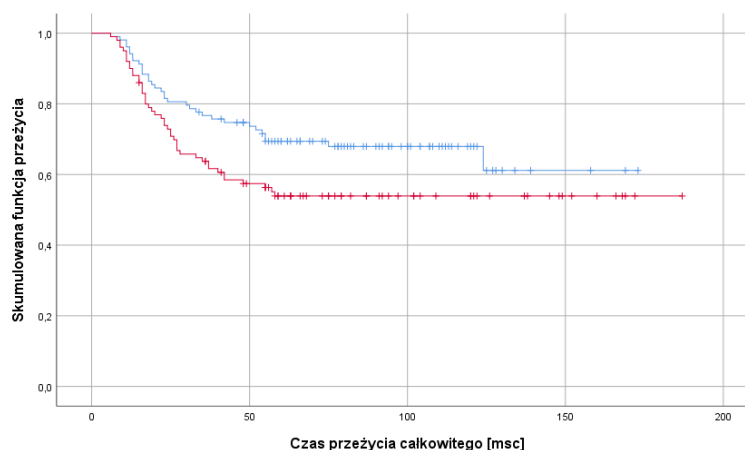
Rycina 52. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi w całej grupie badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę pacjentek z niskim poziomem SII przed NAT, na czerwono pacjentki z wysokim poziomem SII przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach dla trzech podtypów raka piersi.

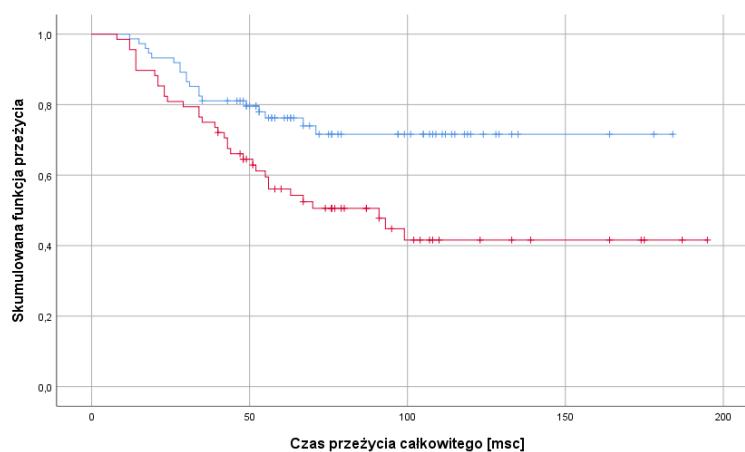
Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa były istotne statystycznie w grupie pacjentek z TNBC, $\chi^2(1) = 4,08$; $p = 0,044$ oraz z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi, $\chi^2(1) = 6,09$; $p = 0,014$. W obu przypadkach przeżywalność całkowita była wyraźnie niższa w grupie pacjentek z wysokim poziomem współczynnika SII przed NAT (rycina 53).

W grupie pacjentek z luminalnym B HER2-dodatnim rakiem piersi nie odnotowano wyników istotnych statystycznie, $\chi^2(1) = 2,12$; $p = 0,145$. Przeżywalność była zbliżona w tej podgrupie niezależnie od wyjściowego poziomu współczynnika SII przed NAT (rycina A32 w aneksie).

TNBC



HER2-dodatni nieluminalny

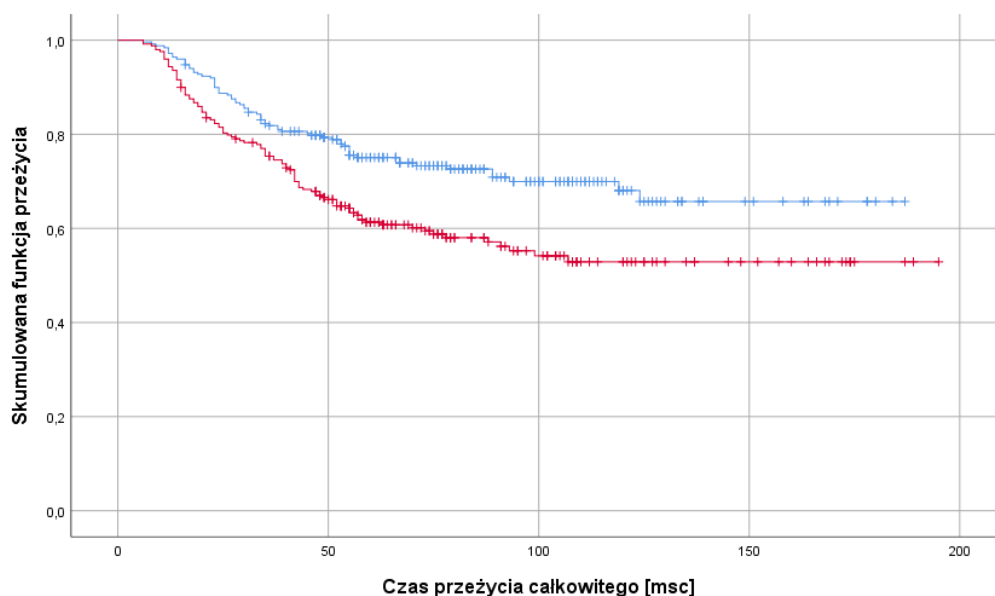


Rycina 53. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi TNBC i HER2-dodatniego nieluminalnego. Na niebiesko zaznaczono grupę pacjentek z niskim poziomem SII przed NAT, na czerwono pacjentki z wysokim poziomem SII przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w przeżywalności całkowitej w grupie pacjentek z niskim i wysokim poziomem współczynnika SII przed NAT wyznaczonym medianą

W kolejnym kroku przeanalizowano, czy przeżywalność całkowita różniła się w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika SII przed leczeniem neoadjuwantowym. Najpierw wykonano analizę dla całej grupy pacjentek. Analiza log-rank Mantela-Coxa okazała się istotna statystycznie, $\chi^2(1) = 11,05$; $p = 0,001$.

Przeżywalność była niższa w grupie o wysokim poziomie współczynnika SIRI przed NAT. Wyniki przedstawiono na rycinie 54.

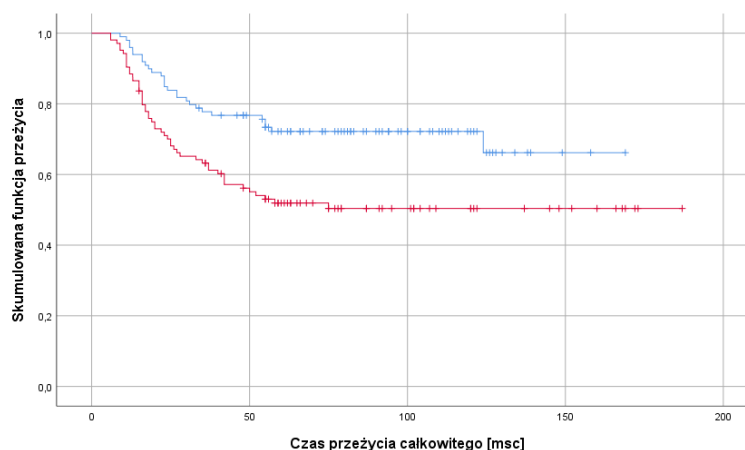


Rycina 54. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi w badanej grupie. Na niebiesko zaznaczono grupę pacjentek o niskim poziomie SIRI przed NAT, na czerwono grupę pacjentek o wysokim poziomie SIRI przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

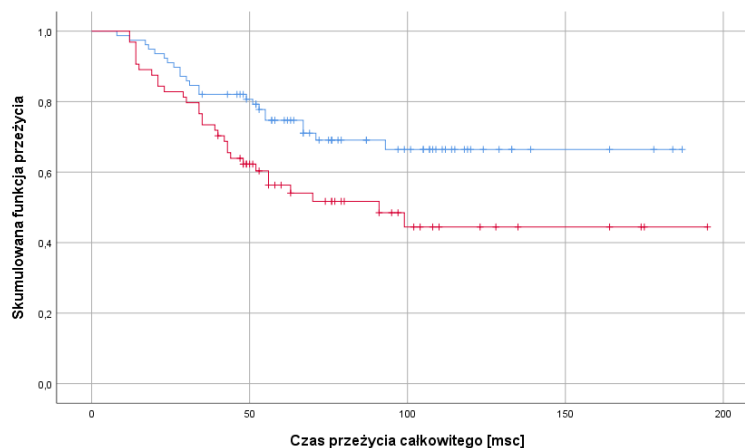
Analogiczne analizy wykonano dla trzech podtypów biologicznych raka piersi. Wyniki istotnie statystycznie uzyskano w grupie pacjentek z TNBC, $\chi^2(1) = 9,27$; $p = 0,002$ oraz rakiem piersi HER2-dodatnim nieluminalnym, $\chi^2(1) = 5,84$; $p = 0,016$. W obu przypadkach niższą przeżywalność całkowitą odnotowano w grupie pacjentek z wysokim poziomem współczynnika SIRI przed NAT (rycina 55).

W grupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi nie odnotowano wyników istotnych statystycznie, $\chi^2(1) = 0,04$; $p = 0,841$. Przeżywalność całkowita była zbliżona w tej podgrupie niezależnie od poziomu SIRI przed NAT (rycina A33 w aneksie).

TNBCC



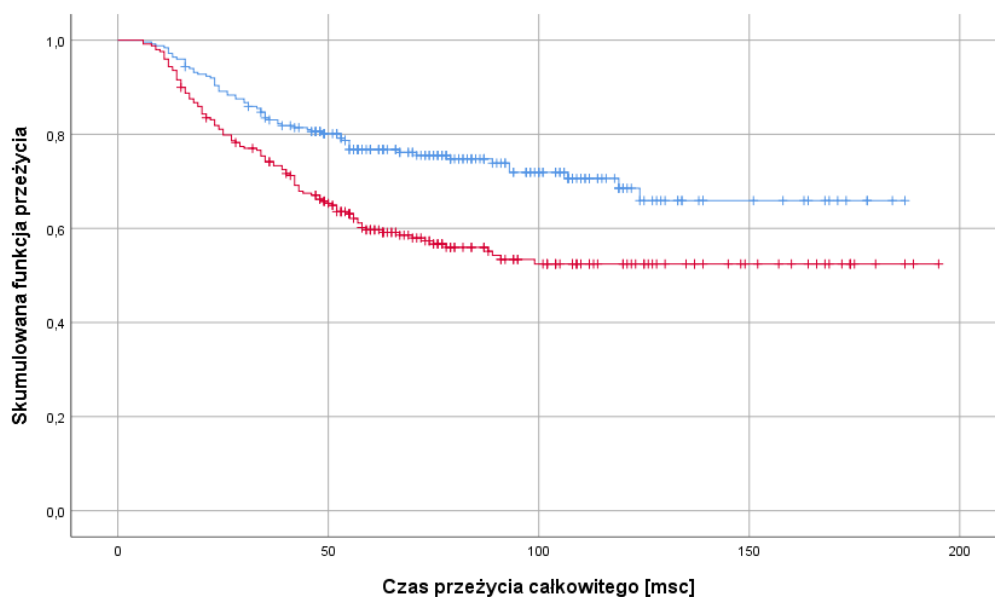
HER2-dodatni nieluminalny



Rycina 55. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla TNBC i HER2-dodatniego nieluminalnego raka piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę pacjentek o niskim poziomie SIRC przed NAT, na czerwono pacjentki o wysokim poziomie SIRC przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w przeżywalności całkowitej w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie PIV przed NAT wyznaczonym medianą

Zbadano, czy przeżywalność całkowita różniła się w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika PIV przed leczeniem neoadjuwantowym. Wykonano analizę dla całej grupy pacjentek. Analiza log-rank Mantela-Coxa okazała się istotna statystycznie, $\chi^2(1) = 15,63$; $p < 0,001$. Przeżywalność była niższa w grupie pacjentek o wysokim poziomie PIV przed NAT. Wyniki zaprezentowano na rycinie 56.

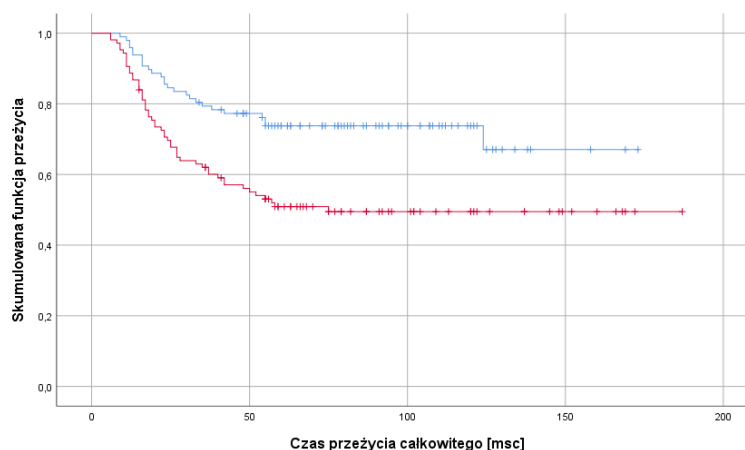


Rycina 56. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi w całej grupie badanej. Na niebiesko zaznaczono pacjentki o niskim poziomie PIV przed NAT, na czerwono pacjentki o wysokim poziomie PIV przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

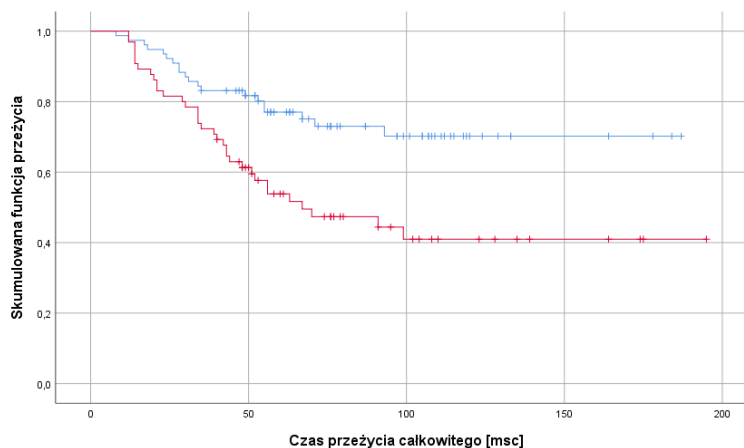
Analogiczne analizy wykonano dla trzech podtypów biologicznych raka piersi. Wyniki analiz log-rank Mantela-Coxa były istotne statystycznie dla grupy pacjentek z TNBC ($\chi^2(1) = 11,04$; $p = 0,001$) i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi ($\chi^2(1) = 10,28$; $p = 0,001$). W obu podtypach raka piersi odnotowano niższą przeżywalność całkowitą w grupie pacjentek z wysokim poziomem PIV przed NAT (rycina 57).

W grupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B nie odnotowano różnic istotnych statystycznie, $\chi^2(1) = 0,01$; $p = 0,946$. W tej grupie pacjentek przeżywalność całkowita była zbliżona dla pacjentek z wysokim i niskim poziomem PIV przed NAT (rycina A34 w aneksie).

TNBC



HER2-dodatni nieluminalny

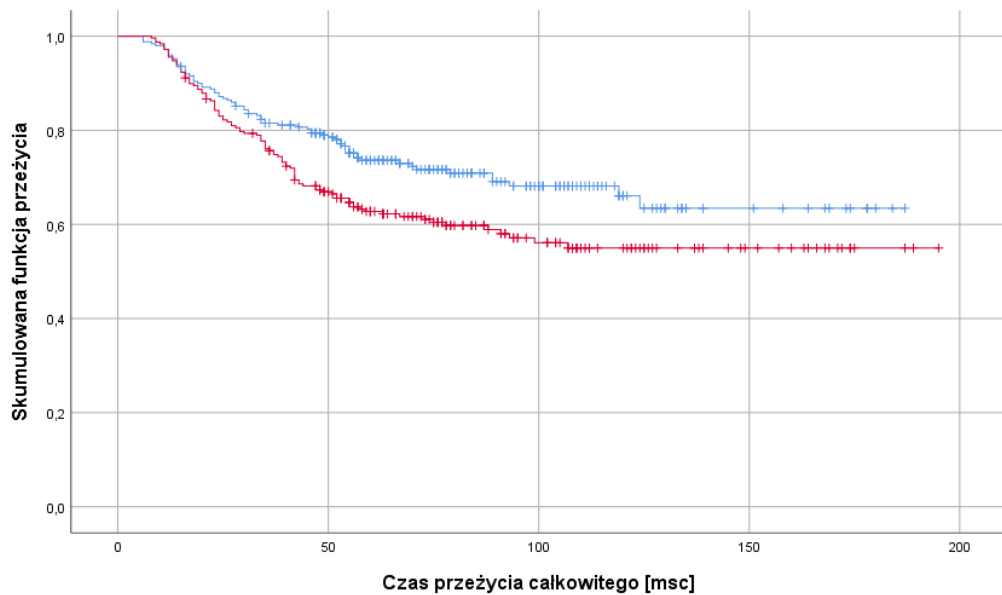


Rycina 57. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi TNBC i HER2-dodatniego nieluminalnego. Na niebiesko zaznaczono pacjentki o niskim poziomie PIV przed NAT, na czerwono pacjentki o wysokim poziomie PIV przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w przeżywalności całkowitej w grupie pacjentek z niskim i wysokim poziomem NLR przed NAT wyznaczonym medianą

Sprawdzono, czy przeżywalność całkowita różniła się w zależności od poziomu współczynnika NLR przed leczeniem neoadjuwantowym. Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa dla całej grupy badanej okazały się istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 6,37$;

$p = 0,012$. Przeżywalność była niższa w grupie pacjentek o wysokim poziomie NLR przed NAT. Wyniki przedstawiono na rycinie 58.

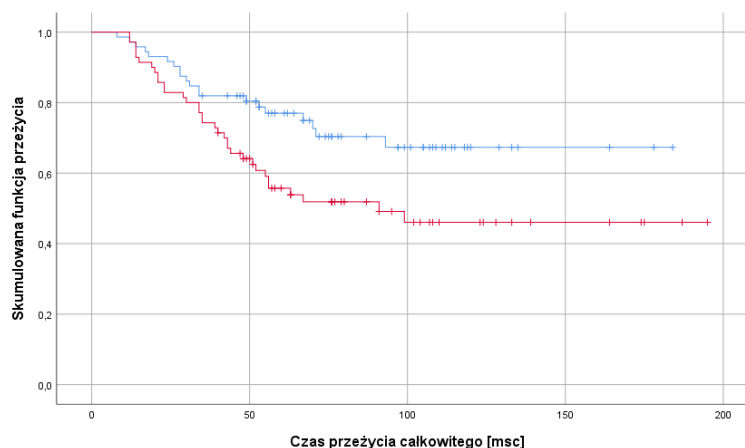


Rycina 58. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi dla całej grupy badanej. Na niebiesko zaznaczono pacjentki o niskim poziomie NLR przed NAT, na czerwono pacjentki o wysokim poziomie NLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano dla trzech podtypów biologicznych raka piersi.

Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa były istotne statystycznie tylko dla grupy pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi, $\chi^2(1) = 5,94$; $p = 0,015$. Wysoki poziom NLR przed NAT był związany z niższą przeżywalnością całkowitą w porównaniu do grupy z niskim poziomem NLR przed NAT (rycina 59).

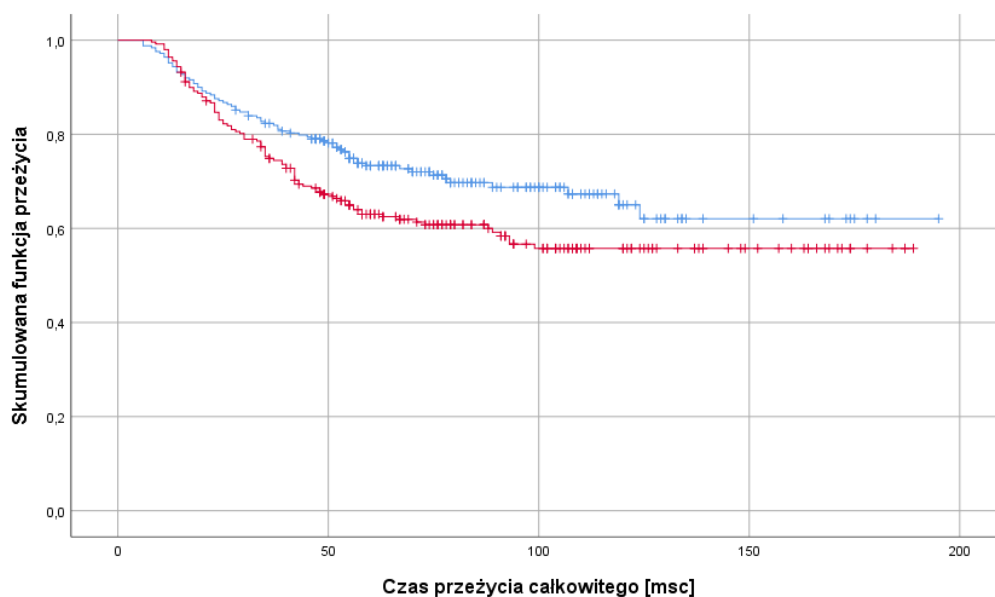
Dla grupy pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi wyniki nie były istotne statystycznie: TNBC, $\chi^2(1) = 3,74$; $p = 0,053$ i HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 0,01$; $p = 0,946$. Przeżywalność była zbliżona w tych podgrupach niezależnie od poziomu NLR przed NAT (ryciny A35 i A36 w aneksie).



Rycina 59. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi HER2-dodatniego nieluminalnego. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie NLR przed NAT, na czerwono pacjentki o wysokim poziomie NLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w przeżywalności całkowitej w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie PLR przed NAT wyznaczonym medianą

Przeanalizowano, czy czas przeżycia całkowitego jest odmienny w zależności od wyjściowego poziomu parametru PLR przed leczeniem neoadjuwantowym. Analiza log-rank Mantela-Coxa wykonana dla całej grupy badanej okazała się istotna statystycznie, $\chi^2(1) = 5,26$; $p = 0,022$. Wykazano niższą przeżywalność całkowitą w grupie pacjentek z wysokim poziomem PLR przed NAT w porównaniu z pacjentkami z niskim poziomem PLR przed NAT. Wyniki przedstawiono na rycinie 60.

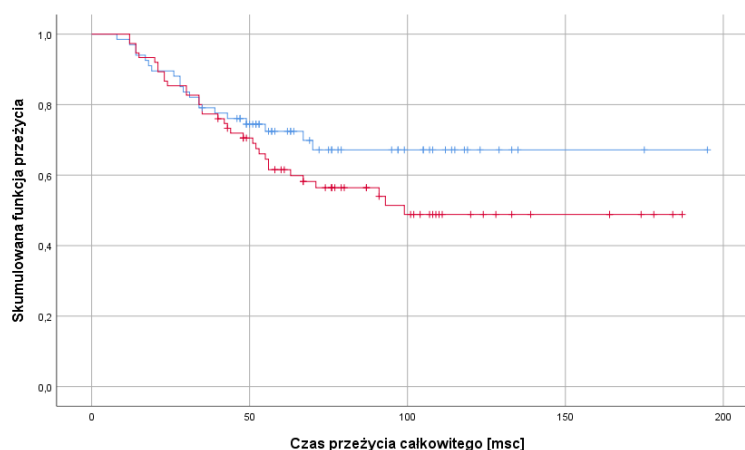


Rycina 60. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi dla całej grupy badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PLR przed NAT, na czerwono grupę pacjentek o wysokim poziomie PLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano dla trzech podtypów biologicznych raka piersi.

Dla grupy pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi nie odnotowano wyników istotnych statystycznie: dla TNBC, $\chi^2(1) = 1,82$; $p = 0,177$; dla HER2-dodatniego luminalnego B, $\chi^2(1) = 1,02$; $p = 0,313$. Przeżywalność była zbliżona w tych podgrupach niezależnie od poziomu PLR przed NAT (ryciny A37 i A38 w aneksie).

Następnie analizie poddano grupę pacjentek z HER2-dodatnim Nieluminalnym rakiem piersi. W tym przypadku analiza log-rank Mantela-Coxa była istotna statystycznie, $\chi^2(1) = 5,94$; $p = 0,015$. Pacjentki z wysokim poziomem PLR przed NAT charakteryzowały się krótszym OS w porównaniu z pacjentkami z niskim poziomem PLR przed NAT. Wyniki przedstawiono na rycinie 61.



Rycina 61. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi HER2-dodatniego nieluminalnego. Na niebiesko zaznaczono pacjentki o niskim poziomie PLR, na czerwono pacjentki o wysokim poziomie PLR. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

W kolejnym kroku postanowiono sprawdzić, które z badanych parametrów hematologicznych są istotnymi statystycznie predyktorami wystąpienia zgonu w grupie badanych pacjentek. Wykonano serię jednozmiennowych analiz regresji logistycznej metodą wprowadzania. W zbiorczej tabeli 49 przedstawiono trzy wyniki istotne statystycznie: dla predyktorów w postaci poziomu WBC, NEU oraz PLT przed NAT. Wyższy poziom wymienionych parametrów hematologicznych przed leczeniem neoadjuwantowym wiązał się z większym ryzykiem zgonu. We wszystkich trzech przypadkach poziom wyjaśnionej zmienności był jednak bardzo niski.

Tabela 49. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej śmiertelność całkowitą

| | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | $95\% CI$ | |
|------|---------|--------|--------|------|--------------|------------|-----------|--------|
| | | | | | | Exp(B) | LL | UL |
| WBC | 0,018 | 0,079 | 0,034 | 5,31 | 0,021 | 1,083 | 1,012 | 1,158 |
| NEU | 0,013 | 0,084 | 0,039 | 4,59 | 0,032 | 1,088 | 1,007 | 1,175 |
| LIM | 0,004 | 0,061 | 0,062 | 0,96 | 0,328 | 1,063 | 0,941 | 1,2 |
| MONO | 0,005 | 0,64 | 0,479 | 1,79 | 0,181 | 1,896 | 0,742 | 4,844 |
| PLT | 0,027 | 0,004 | 0,001 | 9,48 | 0,002 | 1,004 | 1,001 | 1,006 |
| NLR | 0,001 | 0,024 | 0,039 | 0,39 | 0,533 | 1,025 | 0,949 | 1,106 |
| PLR | 0,004 | 0,001 | 0,001 | 1,36 | 0,243 | 1,001 | 0,999 | 1,004 |
| MLR | 0,001 | 0,509 | 0,716 | 0,51 | 0,476 | 1,664 | 0,409 | 6,766 |
| NMR | 0,004 | -0,003 | 0,003 | 1,11 | 0,292 | 0,997 | 0,992 | 1,002 |
| dNLR | 0,001 | 0,026 | 0,054 | 0,22 | 0,636 | 1,026 | 0,923 | 1,14 |
| SII | 0,006 | 0,0002 | 0,0001 | 2,13 | 0,144 | 1,0002 | 0,9999 | 1,0004 |
| SIRI | 0,006 | 0,116 | 0,078 | 2,21 | 0,137 | 1,123 | 0,964 | 1,309 |
| PIV | 0,010 | 0,0004 | 0,0002 | 3,57 | 0,059 | 1,0004 | 0,99998 | 1,001 |

Analogiczna analiza wykonana w podgrupie pacjentek z TNBC wykazała cztery wyniki istotne statystycznie (tabela 50). Wyższy poziom parametrów WBC, NEU, SIRI oraz PIV przed NAT zwiększał istotnie statystycznie ryzyko zgonu w badanej podgrupie pacjentek. Wartości współczynnika R^2 Negelkerkego były jednak niskie.

Tabela 50. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie zgonu w podgrupie pacjentek z TNBC

| | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | | $95\% CI$ | |
|------|---------|---------|--------|------|--------------|------------|---------|-----------|--|
| | | | | | | Exp(B) | LL | UL | |
| WBC | 0,040 | 0,132 | 0,065 | 4,18 | 0,041 | 1,141 | 1,005 | 1,295 | |
| NEU | 0,037 | 0,18 | 0,078 | 5,32 | 0,021 | 1,197 | 1,027 | 1,395 | |
| LIM | 0,009 | 0,059 | 0,069 | 0,75 | 0,388 | 1,061 | 0,927 | 1,215 | |
| MONO | 0,009 | 0,814 | 0,723 | 1,27 | 0,261 | 2,256 | 0,547 | 9,309 | |
| PLT | 0,028 | 0,004 | 0,002 | 4,01 | 0,045 | 1,004 | 1,0001 | 1,008 | |
| NLR | 0,009 | 0,081 | 0,07 | 1,32 | 0,250 | 1,084 | 0,945 | 1,244 | |
| PLR | 0,014 | 0,003 | 0,002 | 2,00 | 0,157 | 1,003 | 0,999 | 1,006 | |
| MLR | 0,006 | 1,112 | 1,164 | 0,91 | 0,340 | 3,039 | 0,31 | 29,771 | |
| NMR | 0 | -0,0003 | 0,003 | 0,01 | 0,927 | 1 | 0,993 | 1,007 | |
| dNLR | 0,005 | 0,081 | 0,095 | 0,72 | 0,397 | 1,084 | 0,899 | 1,308 | |
| SII | 0,024 | 0,0004 | 0,0002 | 3,15 | 0,076 | 1,0004 | 0,99996 | 1,001 | |
| SIRI | 0,031 | 0,298 | 0,143 | 4,31 | 0,038 | 1,347 | 1,017 | 1,784 | |
| PIV | 0,044 | 0,001 | 0,0004 | 5,91 | 0,015 | 1,00105 | 1,0002 | 1,0019 | |

Analogiczna analiza wykonana w podgrupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B nie wykazała żadnych wyników istotnych statystycznie (tabela A37 w aneksie).

W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim Nieluminalnym rakiem piersi nie odnotowano żadnych wyników istotnych statystycznie (tabela A38 w aneksie).

Spośród czynników mających największe znaczenie rokownicze do modelu wprowadzono aż siedem predyktorów: wystąpienie pCR, stan regionalnych węzłów chłonnych przed leczeniem (cN), stopień złośliwości histologicznej (grade) oraz ekspresję receptora PgR. Ryzyko zgonu było większe w przypadku braku pCR, obecności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (cN+), stopnia złośliwości histologicznej 3 oraz braku ekspresji receptora PgR. Pozostałe potencjalne predyktory włączone w pierwszym bloku nie zostały uwzględnione w modelu, gdyż nie poprawiały poziomu dopasowania wyników. Spośród parametrów hematologicznych włączanych w drugim bloku do modelu dołączono poziom PLT przed NAT. Współczynnik R^2 Negelkerkego wzrastał nieznacznie – 1,6%, jednakże różnica ta była istotna statystycznie. Ryzyko zgonu

rosło wraz ze wzrostem poziomu PLT przed NAT. Co ciekawe, w obecności tego predyktora wcześniej wprowadzona do modelu zmienna – status ekspresji PgR – okazywała się jedynie bliska istotności statystycznej. Pozostałe parametry hematologiczne nie zostały dołączone w kolejnych krokach do modelu. Wyniki zestawiono w tabeli 51.

Tabela 51. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokową (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia zgonu

| Krok | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | | $95\% CI$ | |
|------|---------|---------------|---------|--------|-------|------------|---------|-----------|--------|
| | | | | | | Exp(B) | LL | UL | |
| 1 | 0,125 | pCR | -1,31 | 0,33 | 15,90 | <0,001 | 0,27 | 0,14 | 0,52 |
| | | cN | 0,83 | 0,32 | 6,96 | 0,008 | 2,30 | 1,24 | 4,28 |
| | | Grade | 0,71 | 0,25 | 8,26 | 0,004 | 2,03 | 1,25 | 3,29 |
| | | Ekspresja PgR | -0,73 | 0,35 | 4,48 | 0,034 | 0,48 | 0,25 | 0,95 |
| | | Stała | -1,55 | 0,36 | 19,17 | <0,001 | 0,21 | | |
| | | | | | | | | | |
| 2 | 0,141 | pCR | -1,32 | 0,33 | 15,94 | <0,001 | 0,27 | 0,14 | 0,51 |
| | | cN | 0,84 | 0,32 | 6,97 | 0,008 | 2,31 | 1,24 | 4,30 |
| | | Grade | 0,68 | 0,25 | 7,63 | 0,006 | 1,98 | 1,22 | 3,21 |
| | | Ekspresja PgR | -0,66 | 0,35 | 3,64 | 0,057 | 0,52 | 0,26 | 1,02 |
| | | PLT | 0,00332 | 0,0014 | 5,98 | 0,014 | 1,00332 | 1,00066 | 1,0060 |
| | | Stała | -2,48 | 0,53 | 22,26 | <0,001 | 0,08 | | |

Następnie analizę wykonano w podgrupie pacjentek z TNBC. Spośród czynników mających największe znaczenie rokownicze do modelu wprowadzono uzyskanie przez pacjentkę pCR oraz stopień zaawansowania guza pierwotnego (cT). Ryzyko zgonu było większe w przypadku nieuzyskania pCR oraz wyższego stopnia zaawansowania guza pierwotnego (cT 3/4). Pozostałe potencjalne predyktory włączane w pierwszym bloku nie zostały uwzględnione w modelu, gdyż nie poprawiały poziomu dopasowania wyników. W drugim etapie nie dołączono żadnych parametrów hematologicznych do modelu (tabela A39 w aneksie).

Następnie analizę wykonano w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Spośród czynników mających największe znaczenie rokownicze do modelu wprowadzono jedynie stopień złośliwości histologicznej guza. Zgon pacjentki był bardziej prawdopodobny w przypadku wyższego stopnia złośliwości histologicznej guza (grade 3). Pozostałe potencjalne predyktory włączane w pierwszym bloku nie zostały uwzględnione w modelu, gdyż nie poprawiały poziomu dopasowania wyników. W drugim kroku nie dołączono żadnych parametrów hematologicznych do modelu (tabela A40 w aneksie).

Następnie analizę wykonano w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Spośród czynników mających największe znaczenie rokownicze do modelu wprowadzono jedynie wystąpienie pCR. Ryzyko zgonu było wyższe w przypadku nieuzyskania przez pacjentkę pCR. Pozostałe potencjalne predyktory włączane w pierwszym bloku nie zostały uwzględnione w modelu, gdyż nie poprawiały poziomu dopasowania wyników. W drugim kroku nie dołączono żadnych parametrów hematologicznych do modelu (tabela A41 w aneksie).

Podsumowanie 5

Ocena wartości rokowniczej wybranych parametrów hematologicznych przed NAT w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego.

Podsumowanie wyników serii testów *U* Manna-Whitney'a:

1. Odnotowano wyższy poziom parametrów WBC, NEU, PLT, NLR, dNLR, SII, SIRI oraz PIV przed leczeniem neoadjuwantowym niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi w grupie pacjentek, u których ostatecznie wystąpił zgon.
2. W podgrupie pacjentek z TNBC, u których wystąpił zgon odnotowano wyższy poziom parametrów WBC, NEU, PLT, NLR, NMR, dNLR, SII, SIRI oraz PIV przed NAT.
3. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi żaden z analizowanych parametrów hematologicznych nie był istotnie związany z wystąpieniem zgonu u pacjentki.

4. Poziom parametrów NEU, NLR, dNLR, SII, SIRI oraz PIV przed NAT był wyższy w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi, u których nastąpił zgon.

Podsumowanie analiz log-rank Mantela-Coxa, krzywe Kaplana-Meiera:

1. Niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi, w grupie pacjentek z wysokim poziomem WBC, NEU, PLT, dNLR, SII, SIRI, PIV, NLR, PLR przed NAT odnotowano krótszy czas przeżycia całkowitego w porównaniu z grupą, u której wyjściowo stwierdzono niski poziom tych parametrów hematologicznych przed NAT.
2. Niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi nie wykazano istotnego związku pomiędzy wyjściowym poziomem NMR, LYM, MONO, MLR przed NAT i czasem przeżycia całkowitego.
3. Czas przeżycia całkowitego był istotnie krótszy w podgrupie pacjentek z TNBC, u których stwierdzono wysoki poziom WBC, NEU, PLT, NMR, SII, SIRI i PIV przed NAT niż w grupie pacjentek z niskim poziomem tych parametrów przed NAT.
4. W podgrupie pacjentek z TNBC nie wykazano istotnego związku pomiędzy czasem przeżycia całkowitego i poziomem parametrów LYM, MONO, MLR, dNLR, NLR, PLR przed NAT.
5. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi żaden z analizowanych parametrów hematologicznych przed NAT nie był istotnie związany z czasem przeżycia całkowitego.
6. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi krótszy czas przeżycia całkowitego odnotowano w grupie pacjentek z wysokim poziomem WBC, dNLR, SII, SIRI, PIV, NLR, PLR przed NAT.
7. Odnotowano istotnie krótszy czas przeżycia całkowitego w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi i wysokim poziomem współczynnika dNLR przed NAT w porównaniu z grupą pacjentek z niskim poziomem dNLR przed NAT.
8. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi nie wykazano istotnego związku pomiędzy OS i poziomem parametrów NEU, LYM, MONO, PLT, MLR, NMR przed NAT.

Podsumowanie serii jednozmiennowych analiz regresji logistycznej:

1. Niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi wyższy poziom parametrów WBC, NEU i PLT przed NAT istotnie zwiększał ryzyko wystąpienia zgonu u pacjentki.
2. Wyższy poziom WBC, NEU, SIRI oraz PIV przed NAT zwiększał istotnie statystycznie ryzyko zgonu w podgrupie pacjentek z TNBC.
3. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B i nieluminalnym rakiem piersi żaden z analizowanych parametrów hematologicznych przed NAT nie był istotnym czynnikiem wpływającym na czas przeżycia całkowitego pacjentki.

4.3.4. Ocena wartości prognostycznej w odniesieniu do przeżycia swoistego dla raka piersi

Przeżycie swoiste dla raka piersi (BCSS) a poziom parametrów hematologicznych

Różnice w poziomie parametrów hematologicznych przed NAT w grupie pacjentek, które przeżyły bądź zmarły w trakcie trwania badania

Zbadano, czy przeżycie swoiste dla raka piersi było powiązane z poziomem parametrów hematologicznych przed leczeniem neoadjuwantowym. Wykonano serie testów *U* Manna-Whitney'a. Jak widać w tabeli 52 odnotowano dziewięć różnic istotnych statystycznie. Poziom WBC, NEU, PLT, NLR, PLR, dNLR, SII, SIRI oraz PIV przed NAT był wyższy w grupie pacjentek, u których nastąpił zgon. Siła odnotowanych efektów, mierzona współczynnikiem *r*, była jednak niska. W zakresie pozostałych parametrów hematologicznych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Tabela 52. Przeżycie swoiste dla raka piersi a poziom parametrów hematologicznych przed NAT

| | Żyje (n = 352) | | Zgon (n = 146) | | <i>U</i> | <i>Z</i> | <i>p</i> | <i>r</i> |
|------|-------------------|------------|-------------------|------------|----------|----------|------------------|----------|
| | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | | | | |
| WBC | 6,80 | 2,80 | 7,40 | 3,38 | 22802,0 | -1,98 | 0,048 | 0,09 |
| NEU | 4,20 | 2,40 | 4,70 | 2,60 | 22292,5 | -2,33 | 0,020 | 0,10 |
| LIM | 1,90 | 0,90 | 1,90 | 0,80 | 25099,5 | -0,41 | 0,683 | 0,02 |
| MONO | 0,50 | 0,20 | 0,50 | 0,20 | 25243,0 | -0,32 | 0,753 | 0,01 |
| PLT | 262,00 | 78,50 | 292,50 | 102,50 | 20434,0 | -3,60 | <0,001 | 0,16 |
| NLR | 2,11 | 1,52 | 2,35 | 1,45 | 22162,0 | -2,42 | 0,016 | 0,11 |
| PLR | 133,98 | 72,46 | 156,31 | 76,38 | 22014,5 | -2,52 | 0,012 | 0,11 |
| MLR | 0,25 | 0,12 | 0,25 | 0,12 | 24140,5 | -1,06 | 0,287 | 0,05 |
| NMR | 8,80 | 4,75 | 9,83 | 5,00 | 22936,0 | -1,89 | 0,059 | 0,08 |
| dNLR | 1,58 | 1,08 | 1,77 | 1,02 | 22253,0 | -2,36 | 0,019 | 0,11 |
| SII | 572,83 | 476,96 | 717,73 | 474,37 | 20551,5 | -3,52 | <0,001 | 0,16 |
| SIRI | 0,97 | 0,80 | 1,18 | 0,98 | 21971,0 | -2,55 | 0,011 | 0,11 |
| PIV | 253,82 | 251,26 | 337,84 | 301,53 | 20530,0 | -3,53 | <0,001 | 0,16 |

Analogiczne analizy wykonano dla trzech podtypów biologicznych raka piersi. W analizie przeprowadzonej dla grupy pacjentek z TNBC odnotowano trzy różnice istotne statystycznie. Poziom PLT, SII oraz PIV był wyższy w grupie pacjentek, u których nastąpił

zgon. Siła wszystkich odnotowanych efektów była jednak niska. W zakresie pozostałych parametrów hematologicznych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie (tabela 53).

Tabela 53. Przeżycie swoiste dla raka piersi a poziom parametrów hematologicznych przed NAT w podgrupie pacjentek z TNBC

| | Żyje (n = 140) | | Zgon (n = 63) | | <i>U</i> | <i>Z</i> | <i>p</i> | <i>r</i> |
|------|-------------------|------------|------------------|------------|----------|----------|--------------|----------|
| | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | | | | |
| WBC | 6,80 | 2,70 | 7,50 | 3,60 | 3790,5 | -1,60 | 0,110 | 0,11 |
| NEU | 4,30 | 2,10 | 4,70 | 3,10 | 3709,0 | -1,81 | 0,070 | 0,13 |
| LIM | 2,00 | 0,88 | 1,90 | 0,80 | 4190,0 | -0,57 | 0,569 | 0,04 |
| MONO | 0,50 | 0,20 | 0,50 | 0,20 | 4295,0 | -0,30 | 0,763 | 0,02 |
| PLT | 266,50 | 64,75 | 294,00 | 101,00 | 3413,0 | -2,57 | 0,010 | 0,18 |
| NLR | 2,11 | 1,48 | 2,41 | 1,83 | 3807,5 | -1,56 | 0,120 | 0,11 |
| PLR | 135,23 | 70,50 | 156,11 | 91,29 | 3721,0 | -1,78 | 0,075 | 0,12 |
| MLR | 0,24 | 0,13 | 0,25 | 0,15 | 4143,5 | -0,69 | 0,491 | 0,05 |
| NMR | 8,80 | 3,95 | 10,38 | 4,83 | 3746,0 | -1,72 | 0,086 | 0,12 |
| dNLR | 1,57 | 1,08 | 1,77 | 1,16 | 3844,5 | -1,46 | 0,144 | 0,10 |
| SII | 584,91 | 465,96 | 758,47 | 628,46 | 3538,0 | -2,25 | 0,024 | 0,16 |
| SIRI | 0,99 | 0,77 | 1,24 | 1,18 | 3750,5 | -1,70 | 0,089 | 0,12 |
| PIV | 252,79 | 229,36 | 338,21 | 437,61 | 3532,0 | -2,27 | 0,023 | 0,16 |

Analiza przeprowadzona w grupie pacjentek z luminalnym B HER2-dodatnim rakiem piersi nie wykazała żadnych różnic istotnych statystycznie. Należy przyjąć, że poziom parametrów hematologicznych przed NAT w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi nie wiązał się w znaczącym stopniu z BCSS (tabela A42 w aneksie).

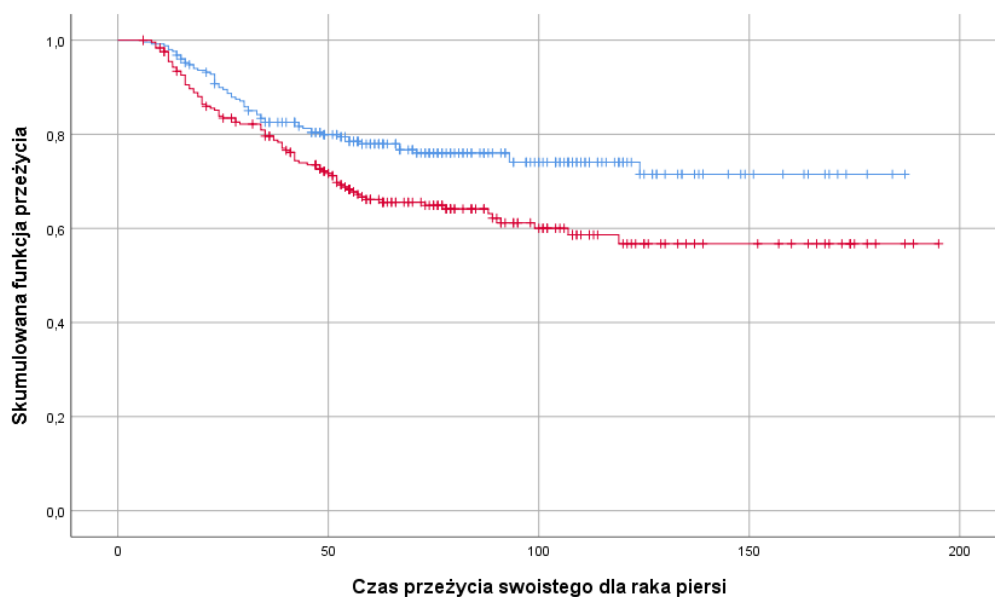
Analiza przeprowadzona w grupie pacjentek z HER2-dodatnim Nieluminalnym rakiem piersi wykazała sześć różnic istotnych statystycznie. Poziom NEU, NLR, dNLR, SII, SIRI oraz PIV przed NAT był wyższy w grupie pacjentek, u których nastąpił zgon. Siła odnotowanego efektu w zakresie współczynnika PIV była umiarkowanie duża, dla pozostałych pięciu zmiennych zaś niska. W zakresie pozostałych parametrów hematologicznych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie (tabela 54).

Tabela 54. Przeżycie swoiste dla raka piersi a poziom parametrów hematologicznych przed NAT w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi

| | Żyje (n = 94) | | Zgon (n = 48) | | U | Z | p | r |
|------|------------------|--------|------------------|--------|--------|-------|--------------|------|
| | Mdn | IQR | Mdn | IQR | | | | |
| WBC | 6,60 | 2,70 | 7,40 | 2,65 | 1901,0 | -1,53 | 0,126 | 0,13 |
| NEU | 3,85 | 2,45 | 4,75 | 2,50 | 1798,5 | -1,97 | 0,048 | 0,17 |
| LIM | 1,90 | 0,90 | 1,80 | 0,68 | 2101,5 | -0,67 | 0,504 | 0,06 |
| MONO | 0,50 | 0,20 | 0,50 | 0,20 | 2167,0 | -0,39 | 0,696 | 0,03 |
| PLT | 259,00 | 93,75 | 289,00 | 98,75 | 1875,5 | -1,64 | 0,101 | 0,14 |
| NLR | 2,00 | 1,39 | 2,39 | 1,30 | 1731,5 | -2,26 | 0,024 | 0,19 |
| PLR | 130,56 | 78,12 | 164,96 | 69,10 | 1852,0 | -1,74 | 0,081 | 0,15 |
| MLR | 0,25 | 0,10 | 0,25 | 0,13 | 2012,5 | -1,05 | 0,293 | 0,09 |
| NMR | 8,33 | 5,75 | 9,62 | 4,95 | 2009,5 | -1,06 | 0,288 | 0,09 |
| dNLR | 1,50 | 0,90 | 1,80 | 0,79 | 1702,0 | -2,39 | 0,017 | 0,20 |
| SII | 542,28 | 452,88 | 720,79 | 475,39 | 1596,0 | -2,85 | 0,004 | 0,24 |
| SIRI | 0,85 | 0,84 | 1,21 | 0,87 | 1690,5 | -2,44 | 0,015 | 0,20 |
| PIV | 220,77 | 260,89 | 347,91 | 266,37 | 1547,5 | -3,06 | 0,002 | 0,26 |

Różnice w przeżyciu swoistym dla raka piersi w grupie pacjentek z niskim i wysokim poziomem WBC przed NAT wyznaczonym medianą

Następnie sprawdzono, czy czas przeżycia swoistego dla raka piersi różnił się w zależności od poziomu WBC przed leczeniem neoadjuwantowym. Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa przeprowadzonej dla całej grupy badanej okazały się istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 8,61$; $p = 0,003$. Przeżywalność swoista dla raka piersi była niższa w grupie pacjentek, u których odnotowano wysoki poziom WBC przed NAT. Wyniki przedstawiono na rycinie 62.

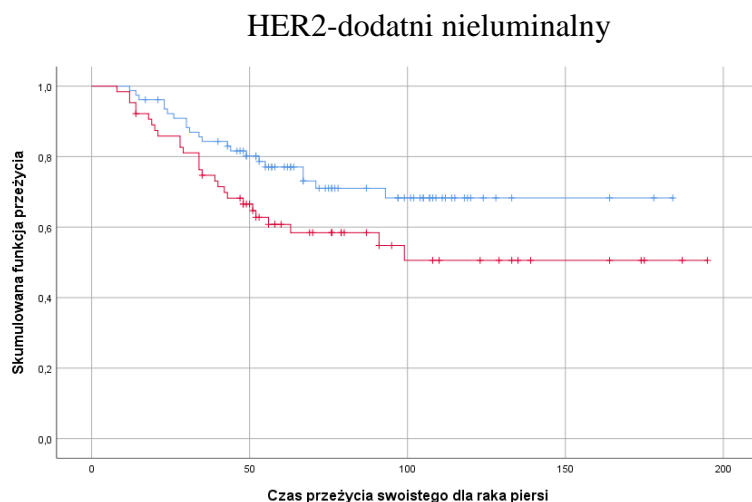
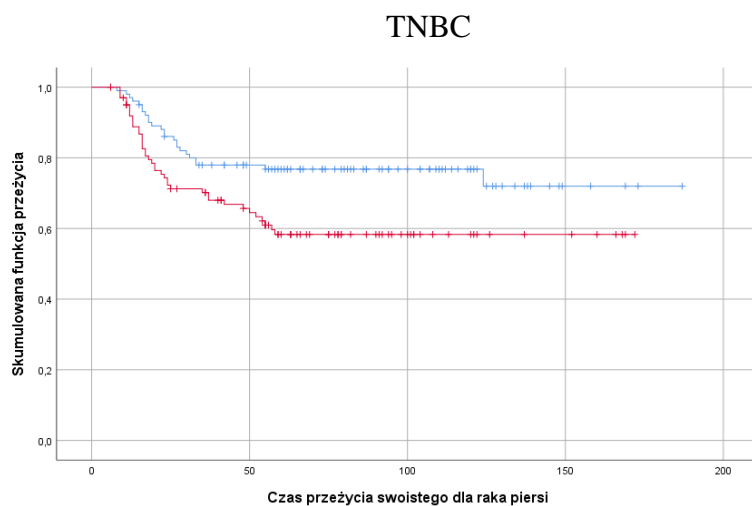


Rycina 62. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi dla całej grupy badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie WBC przed NAT, na czerwono grupę pacjentek o wysokim poziomie WBC przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano dla trzech podtypów biologicznych raka piersi. W grupie pacjentek z TNBC wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa okazały się istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 6,39$; $p = 0,011$. Przeżywalność swoista dla raka piersi była niższa w grupie pacjentek z wysokim poziomem WBC przed NAT (rycina 63).

W grupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi nie odnotowano wyników istotnych statystycznie, $\chi^2(1) = 0,27$; $p = 0,605$. Przeżywalność była zbliżona w tej podgrupie niezależnie od poziomu WBC (rycina A39 w aneksie).

W grupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi odnotowano wyniki istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 4,17$; $p = 0,041$. Czas przeżycia swoistego dla raka piersi był krótszy w grupie pacjentek z wysokim poziomem WBC przed NAT. Wyniki przedstawiono na rycinie 63.

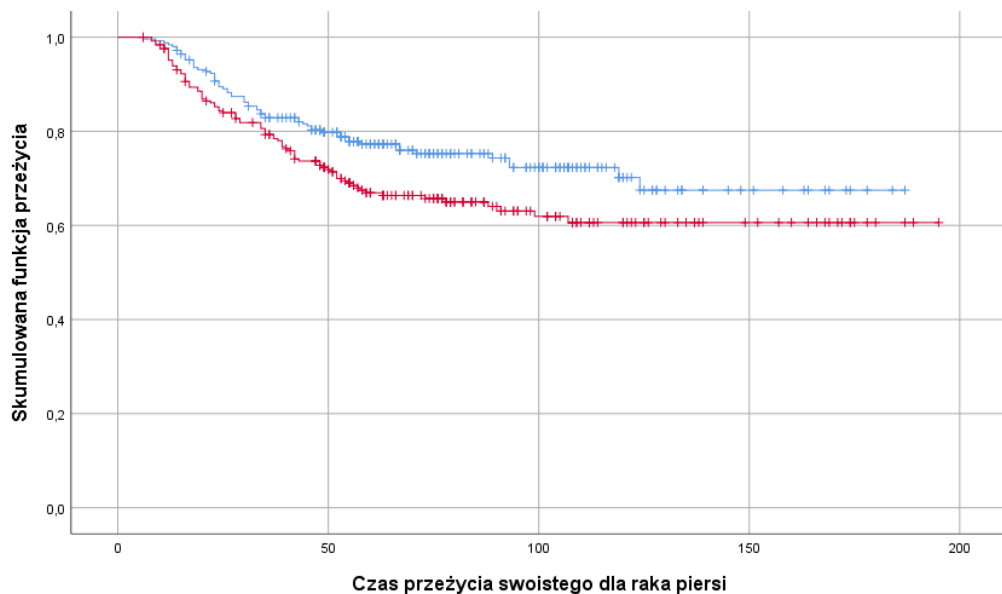


Rycina 63. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi TNBC i HER2-dodatniego nieluminalnego. Na niebiesko zaznaczono pacjentki o niskim poziomie WBC przed NAT, na czerwono pacjentki o wysokim poziomie WBC przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w przeżyciu swoistym w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie NEU przed NAT wyznaczonym medianą

W kolejnym etapie sprawdzono, czy czas przeżycia swoistego dla raka piersi różnił się w zależności od poziomu parametru NEU przed leczeniem neoadjuwantowym. Analiza log-rank Mantela-Coxa wykonana dla całej grupy badanej okazała się istotna statystycznie, $\chi^2(1) = 5,18$; $p = 0,023$. W grupie pacjentek z wysokim poziomem NEU przed NAT

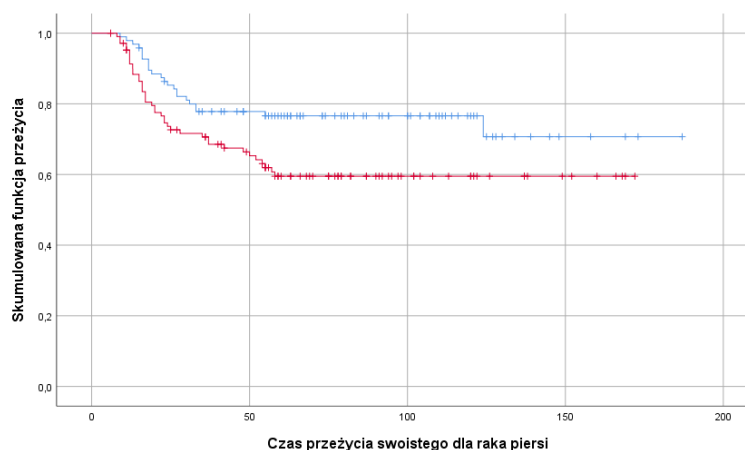
odnotowano niższą przeżywalność swoistą dla raka piersi w porównaniu z grupą, u której stwierdzono niski poziom NEU przed NAT. Wyniki przedstawiono na rycinie 64.



Rycina 64. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi dla całej grupy badanej. Na niebiesko zaznaczono pacjentki o niskim poziomie NEU przed NAT, na czerwono pacjentki o wysokim poziomie NEU przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano dla trzech podtypów biologicznych raka piersi. Wyniki analiz log-rank Mantela-Coxa okazały się istotne statystycznie tylko w grupie pacjentek z TNBC, $\chi^2(1) = 5,31$; $p = 0,021$. Pacjentki z wysokim poziomem NEU przed NAT charakteryzowały się niższą przeżywalnością swoistą dla raka piersi w porównaniu z grupą z niskim poziomem NEU przed NAT (rycina 65).

W grupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B i neluminalnym rakiem piersi nie odnotowano wyników istotnych statystycznie: luminalny B, $\chi^2(1) = 0,05$; $p = 0,824$; neluminalny, $\chi^2(1) = 2,92$; $p = 0,088$. U pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi BCSS był zbliżony niezależnie od poziomu NEU przed NAT (ryciny A40 i A41 w aneksie).



Rycina 65. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi TNBC. Na niebiesko zaznaczono pacjentki o niskim poziomie NEU przed NAT, na czerwono pacjentki o wysokim poziomie NEU przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w przeżyciu swoistym dla raka piersi w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie LYM przed NAT wyznaczonym medianą

Przeanalizowano, czy czas przeżycia swoistego dla raka piersi różnił się w zależności od poziomu parametru LYM przed leczeniem neoadjuwantowym. Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa wykonanej dla całej grupy badanej okazały się nie być istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 1,37$; $p = 0,243$. Wyniki analiz przeprowadzonych dla trzech podtypów biologicznych raka piersi również nie były istotne statystycznie: TNBC, $\chi^2(1) = 1,25$; $p = 0,263$; HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 0,09$; $p = 0,770$; HER2-dodatni nieluminalny, $\chi^2(1) = 0,21$; $p = 0,651$. Należy przyjąć, że przeżycie swoiste zarówno w całej grupie badanej, jak i w podgrupach wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi nie różniło się znacząco w grupach pacjentek o niskim i wysokim poziomie LYM przed NAT.

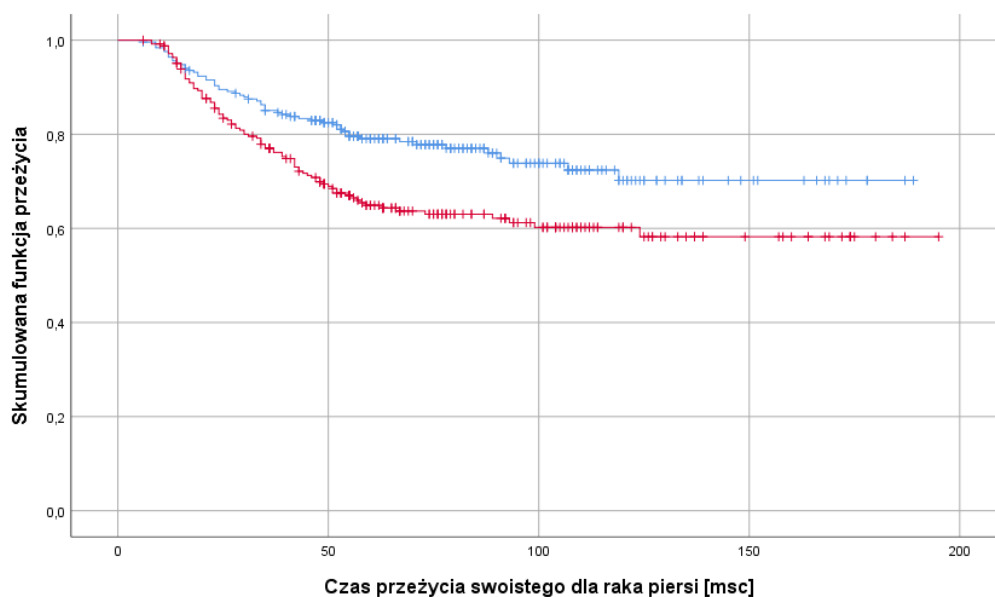
Różnice w przeżyciu swoistym dla raka piersi w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie MONO przed NAT wyznaczonym medianą

W kolejnym kroku sprawdzono, czy czas przeżycia swoistego dla raka piersi różnił się w zależności od poziomu parametru MONO przed leczeniem neoadjuwantowym.

Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa wykonanej dla całej grupy badanej okazały się nie być istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 0,09$; $p = 0,762$. Nieistotne statystycznie wyniki tej analizy odnotowano także dla podgrup wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi: TNBC, $\chi^2(1) = 0,25$; $p = 0,618$; HER2-dodatnim luminalnym B, $\chi^2(1) = 0$; $p = 0,972$; HER2-dodatnim Nieluminalnym, $\chi^2(1) = 0,16$; $p = 0,686$. Należy przyjąć, że przeżycie swoiste dla raka piersi zarówno w całej grupie badanej, jak i w podgrupach wyznaczonych biologicznym podtypem raka piersi nie było znacząco odmienne w grupach pacjentek o niskim i wysokim poziomie MONO przed NAT.

Różnice w przeżyciu swoistym dla raka piersi w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie PLT przed NAT wyznaczonym medianą

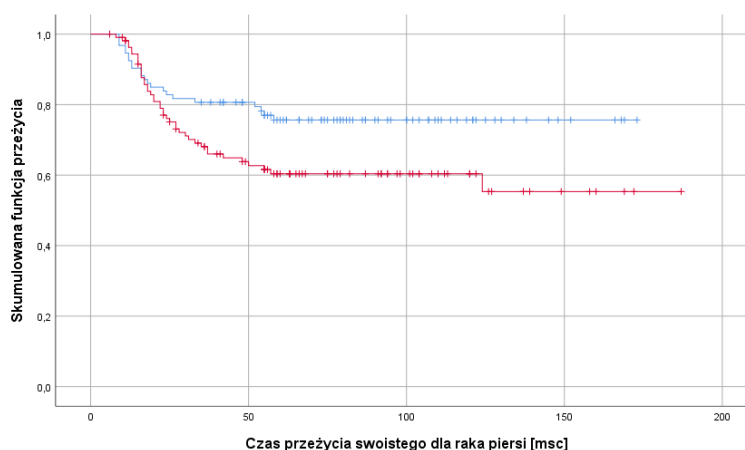
Przeanalizowano, czy czas przeżycia swoistego dla raka piersi był odmienny w zależności od wyjściowego poziomu PLT przed leczeniem neoadjuwantowym. Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa przeprowadzonej dla całej grupy badanej okazały się istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 9,72$; $p = 0,002$. W grupie pacjentek z wysokim poziomem PLT przed NAT odnotowano krótsze przeżycie swoiste w porównaniu z grupą z niskim poziomem PLT przed NAT. Wyniki przedstawiono na rycinie 66.



Rycina 66. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi dla całej grupy badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PLT przed NAT, na czerwono grupę pacjentek o wysokim poziomie PLT przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano dla trzech podtypów biologicznych raka piersi. Wyniki analizy przeprowadzonej w grupie pacjentek z TNBC okazały się być istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 4,99$; $p = 0,025$. Krótsze przeżycie swoiste dla raka piersi odnotowano w grupie pacjentek, u których stwierdzono wysoki poziom PLT przed NAT (rycina 67).

Wyniki analiz przeprowadzonych w grupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B i Nieluminalnym rakiem piersi nie były istotne statystycznie: luminalny B, $\chi^2(1) = 1,75$; $p = 0,186$; Nieluminalny, $\chi^2(1) = 1,73$; $p = 0,188$. Przeżycie swoiste dla raka piersi było zbliżone w tych podgrupach niezależnie od poziomu PLT przed NAT (ryciny A42 i A43 w aneksie).



Rycina 67. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi w podgrupie pacjentek z TNBC. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PLT przed NAT, na czerwono pacjentki o wysokim poziomie PLT przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w przeżyciu swoistym dla raka piersi w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie MLR przed NAT wyznaczonym medianą

Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa przeprowadzonej dla całej grupy badanej nie były istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 1,43$; $p = 0,232$. Wyniki analiz przeprowadzonych dla trzech podtypów biologicznych raka piersi również nie były istotne statystycznie: TNBC, $\chi^2(1) = 0,98$; $p = 0,323$; HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 0,36$; $p = 0,548$; HER2-dodatni Nieluminalny, $\chi^2(1) = 0,40$; $p = 0,530$. Należy więc przyjąć, że przeżycie swoiste dla raka piersi zarówno w całej grupie pacjentek, jak i w podgrupach wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi nie było znacząco odmienne w grupach pacjentek o niskim i wysokim poziomie MLR przed NAT.

Różnice w przeżyciu swoistym w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie NMR przed NAT wyznaczonym medianą

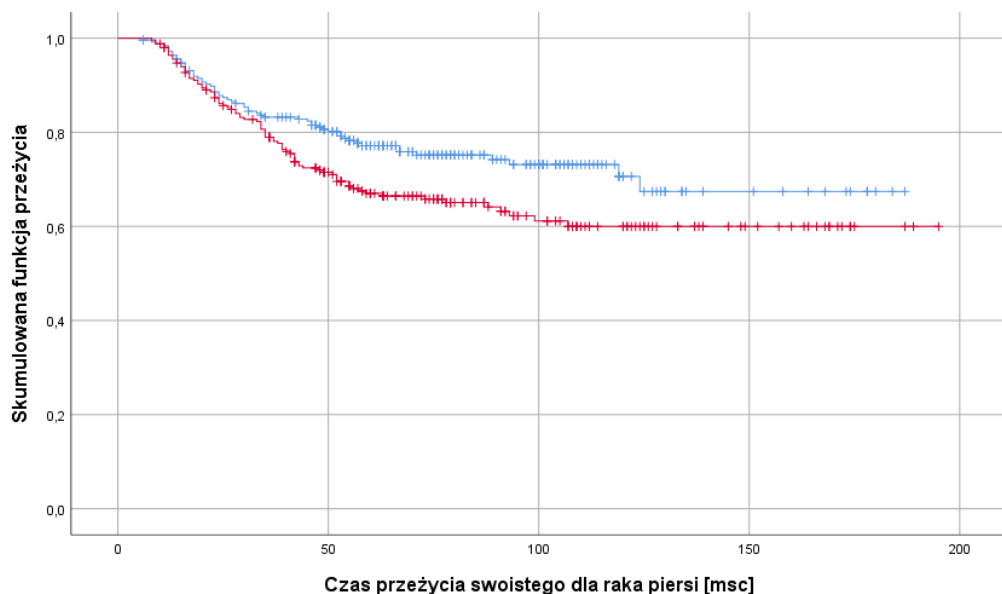
Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa dla całej grupy badanej nie były istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 1,29$; $p = 0,257$. Nieistotne statystycznie wyniki tej analizy odnotowano także dla trzech podtypów biologicznych raka piersi: TNBC, $\chi^2(1) = 2,34$; $p = 0,126$; HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 0,48$; $p = 0,488$; HER2-dodatni Nieluminalny, $\chi^2(1) = 0,70$; $p = 0,404$. Należy więc przyjąć, że przeżycie swoiste dla raka

piersi zarówno w całej grupie badanej, jak i w podgrupach wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi nie było znacząco odmienne w grupach pacjentek o niskim i wysokim poziomie NMR przed NAT.

Różnice w przeżyciu swoistym dla raka piersi w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie dNLR przed NAT wyznaczonym medianą

Przeanalizowano, czy czas przeżycia swoistego dla raka piersi różnił się w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika NMR przed leczeniem neoadjuwantowym. Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa dla całej grupy badanej były istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 5,24$; $p = 0,022$. W grupie pacjentek z wysokim poziomem dNLR przed NAT odnotowano krótsze przeżycie swoiste dla raka piersi niż w grupie pacjentek z niskim poziomem dNLR przed NAT.

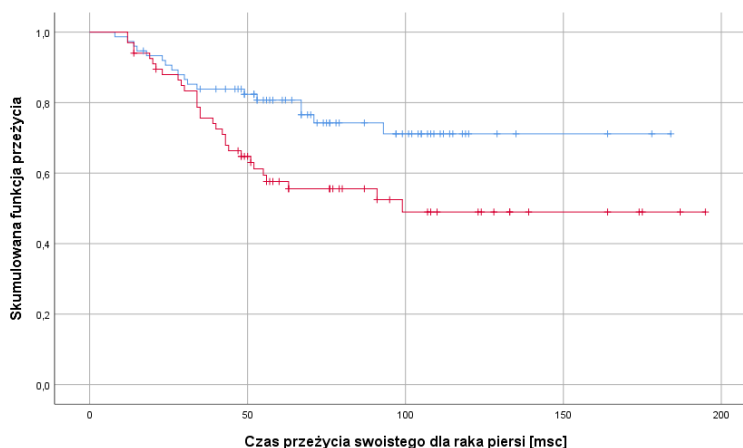
Wyniki przedstawiono na rycinie 68.



Rycina 68. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi dla całej grupy badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie dNLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie dNLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach dla trzech podtypów biologicznych raka piersi. Wyniki istotne statystycznie odnotowano tylko w grupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi, $\chi^2(1) = 6,34$; $p = 0,012$. Pacjentki, u których stwierdzono wysoki poziom dNLR przed NAT charakteryzowały się krótszym przeżyciem swoistym dla raka piersi niż pacjentki z niskim poziomem dNLR przed NAT (rycina 69).

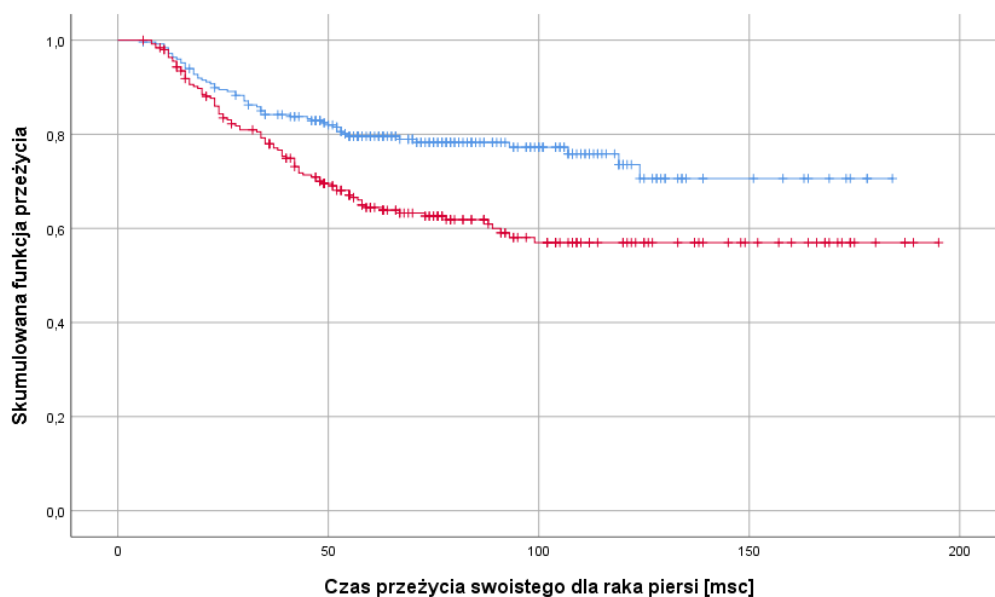
Wyniki analiz log-rank Mantela-Coxa dla pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi nie były istotne statystycznie: TNBC, $\chi^2(1) = 2,03$; $p = 0,154$; HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 0,02$; $p = 0,895$. W tych podgrupach BCSS był zbliżony niezależnie od poziomu dNLR przed NAT (ryciny A44 i A45 w aneksie).



Rycina 69. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swojego dla raka piersi w podgrupie z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie dNLR przed NAT, na czerwono zaś grupę o wysokim poziomie dNLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w przeżyciu swoim dla raka piersi w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie współczynnika SII przed NAT wyznaczonym medianą

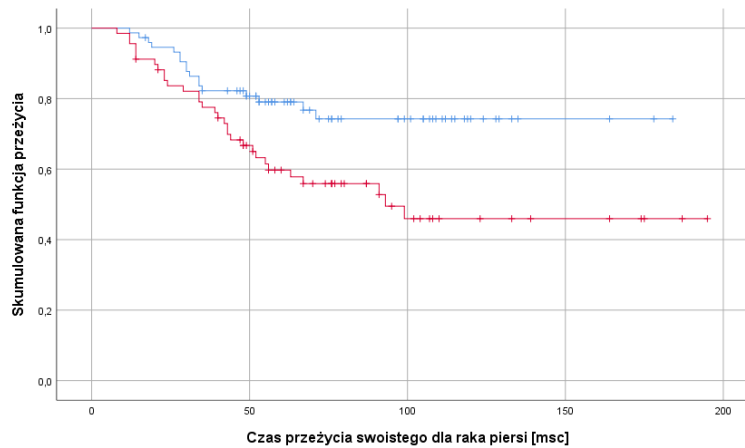
Sprawdzono, czy czas przeżycia swojego dla raka piersi różnił się w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika SII przed leczeniem neoadjuwantowym. Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa wykonanej dla całej grupy badanej okazały się istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 13,03$; $p < 0,001$. Dłuższy BCSS odnotowano w grupie pacjentek z niskim poziomem współczynnika SII przed NAT. Wyniki przedstawiono na rycinie 70.



Rycina 70. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi dla całej grupy badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie SII przed NAT, na czerwono grupę pacjentek o wysokim poziomie SII przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano dla trzech podtypów biologicznych raka piersi. Wyniki istotne statystycznie odnotowano tylko w grupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi, $\chi^2(1) = 7,32$; $p = 0,007$. Pacjentki z wysokim poziomem współczynnika SII przed NAT charakteryzowały się wyraźnie krótszym BCSS w porównaniu z pacjentkami z niskim poziomem SII przed NAT (rycina 71).

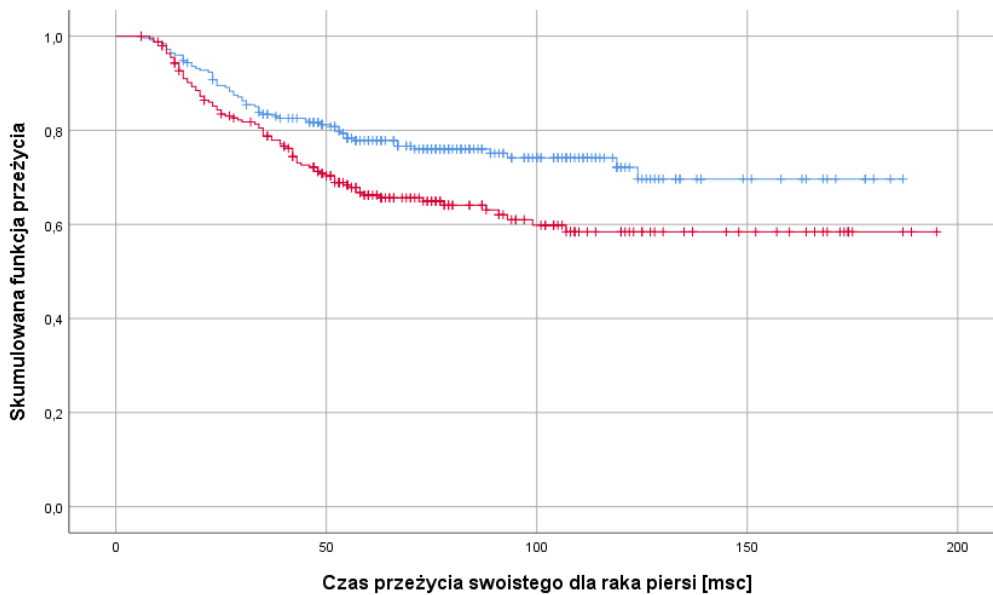
W podgrupach z TNBC i HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi nie uzyskano wyników istotnych statystycznie: TNBC, $\chi^2(1) = 3,81$; $p = 0,051$; HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 3,00$; $p = 0,083$. w tych podgrupach BCSS był zbliżony niezależnie od poziomu współczynnika SII przed NAT (ryciny A46 i A47 w aneksie).



Rycina 71. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi w podgrupie z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie SII przed NAT, na czerwono grupę pacjentek o wysokim poziomie SII przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w przeżyciu swoistym w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie współczynnika SIRI przed NAT wyznaczonym medianą

Przeanalizowano, czy czas przeżycia swoistego dla raka piersi różnił się w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika SIRI przed leczeniem neoadjuwantowym. Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa dla całej grupy badanej okazały się istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 7,94$; $p = 0,005$. Zaobserwowano dłuższy BCSS w grupie pacjentek z niskim poziomem współczynnika SIRI przed NAT w porównaniu z grupą z wysokim poziomem SIRI przed NAT. Wyniki przedstawiono na rycinie 72.

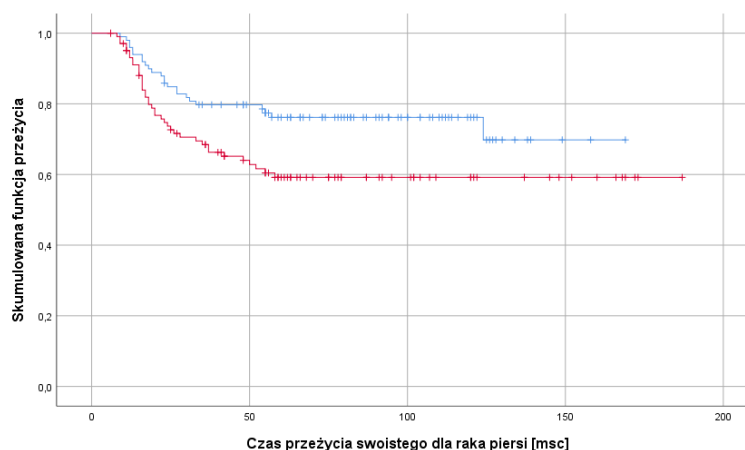


Rycina 72. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi dla całej grupy badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie SIRC przed NAT, na czerwono grupę pacjentek o wysokim poziomie SIRC przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

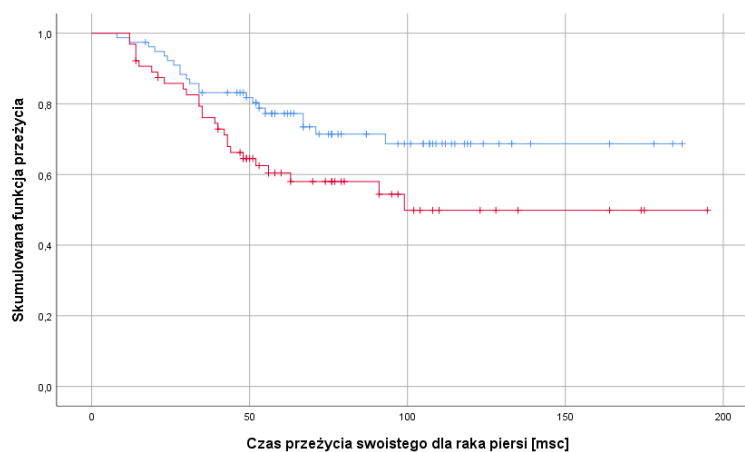
Analogiczne analizy wykonano dla trzech podtypów biologicznych raka piersi. Wyniki istotne statystycznie uzyskano w podgrupie z TNBC, HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi: TNBC, $\chi^2(1) = 5,62$; $p = 0,018$ i HER2-dodatni nieluminalny, $\chi^2(1) = 4,43$; $p = 0,035$. W obu podgrupach u pacjentek z wysokim poziomem współczynnika SIRC przed NAT odnotowano krótszy BCSS w porównaniu z grupą pacjentek z niskim poziomem SIRC przed NAT (rycina 73).

Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa dla podgrupy pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi nie były istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 0,17$; $p = 0,677$. Przeżywalność pacjentek w tej podgrupie była zbliżona niezależnie od wyjściowego poziomu współczynnika SIRC przed NAT (rycina A48 w aneksie).

TNBC



HER2-dodatni nieluminalny

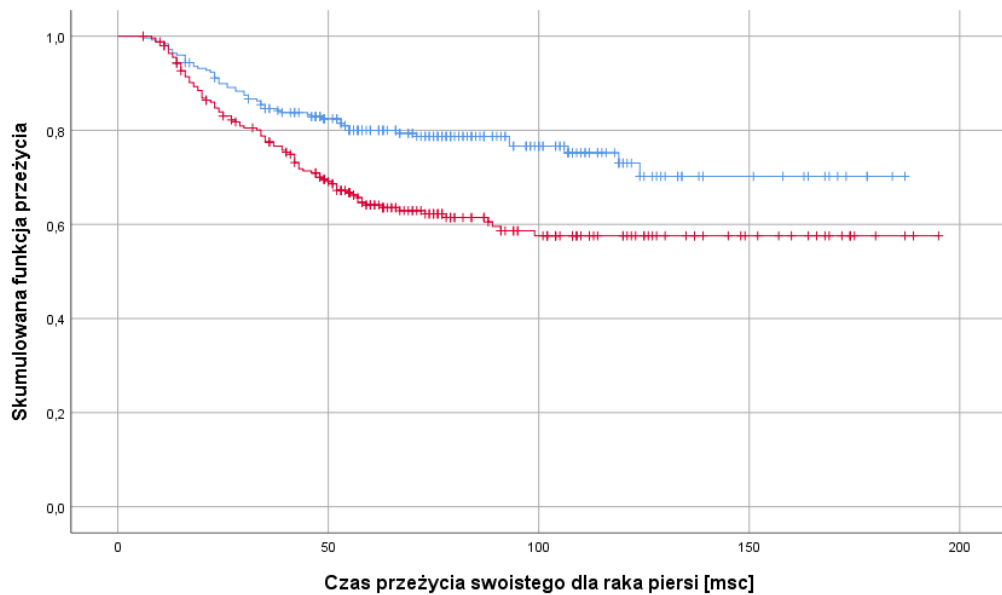


Rycina 73. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi w podgrupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie SIRC przed NAT, na czerwono grupę pacjentek o wysokim poziomie SIRC przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w przeżyciu swoistym dla raka piersi w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie współczynnika PIV przed NAT wyznaczonym medianą

Przeanalizowano, czy czas przeżycia swoistego dla raka piersi różnił się w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika PIV przed leczeniem neoadjuwantowym. Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa dla całej grupy badanej okazały się istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 13,43$; $p < 0,001$. W grupie pacjentek z wysokim

poziomem współczynnika PIV przed NAT odnotowano krótszy BCSS. Wyniki przedstawiono na rycinie 74.

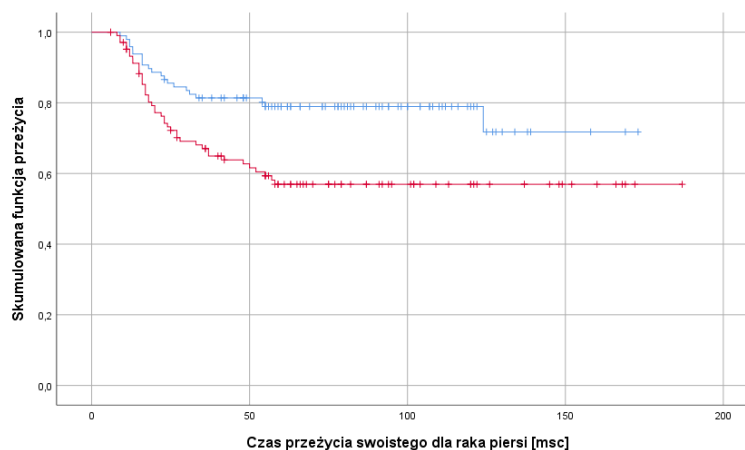


Rycina 74. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swojego dla raka piersi dla całej grupy badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PIV przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie PIV przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

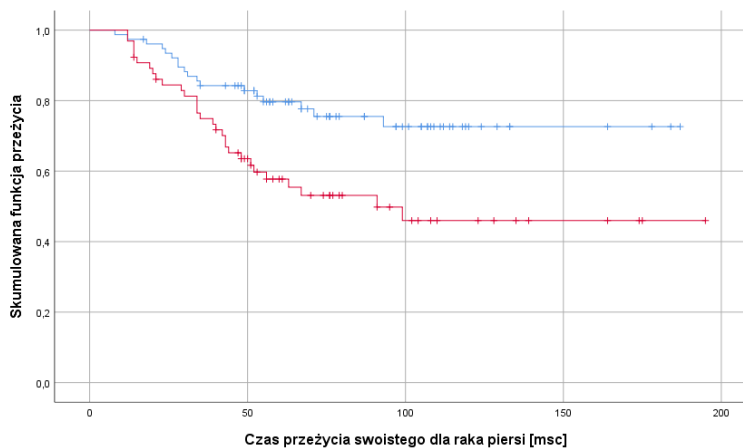
Analogiczne analizy wykonano dla pacjentek z trzema podtypami biologicznymi raka piersi. Wyniki istotne statystycznie uzyskano w grupie pacjentek z TNBC, $\chi^2(1) = 8,79$; $p = 0,003$ i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi, $\chi^2(1) = 8,68$; $p = 0,003$. W obu podgrupach odnotowano krótszy BCSS w grupie pacjentek z wyjściowym wysokim poziomem PIV przed NAT (rycina 75).

W grupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi nie odnotowano wyników istotnych statystycznie, $\chi^2(1) = 0,06$; $p = 0,801$. Przeżywalność była zbliżona w tej podgrupie niezależnie od poziomu współczynnika PIV przed NAT (rycina A49 w aneksie).

TNBC



HER2-dodatni nieluminalny

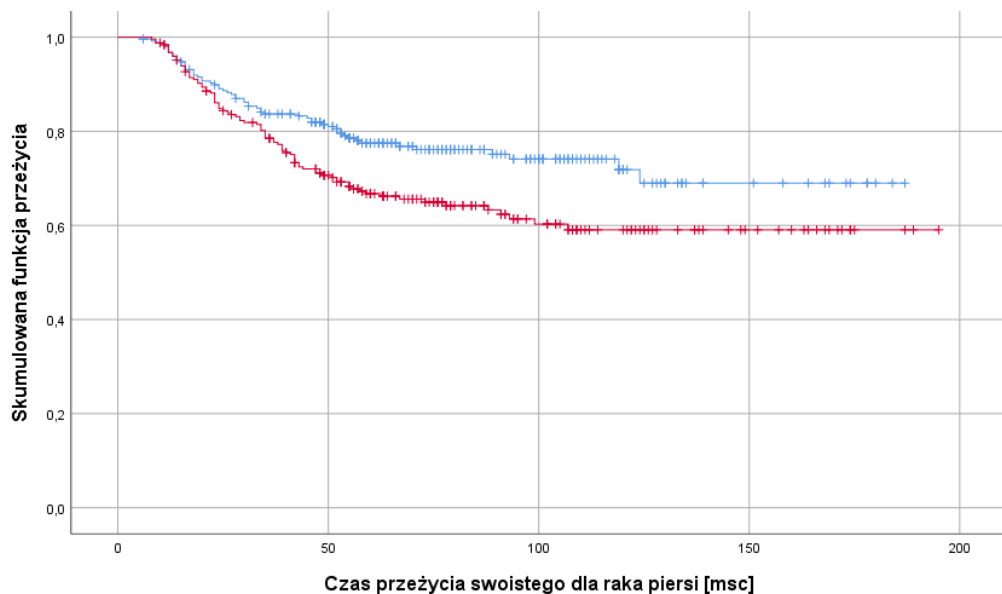


Rycina 75. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi w podgrupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PIV przed NAT, na czerwono grupę pacjentek o wysokim poziomie PIV przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w przeżyciu swoim dla raka piersi w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie współczynnika NLR przed NAT wyznaczonym medianą

Przeanalizowano, czy czas przeżycia swoistego dla raka piersi różnił się w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika NLR przed leczeniem neoadjuwantowym. Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa przeprowadzonej dla całej

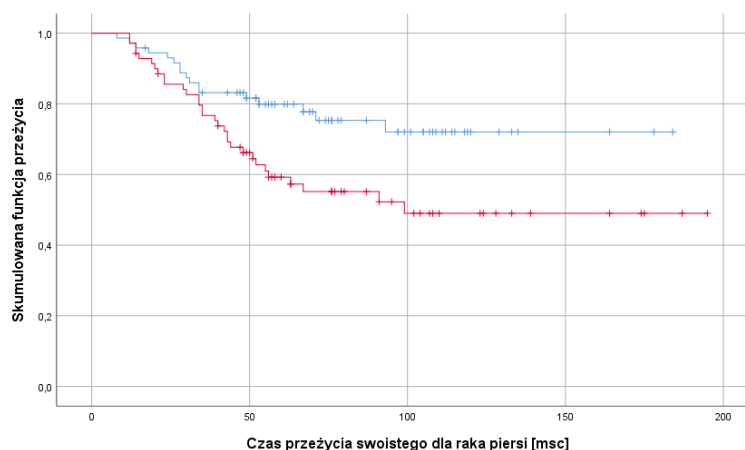
badanej populacji były istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 7,16$; $p = 0,007$. W grupie pacjentek z wysokim poziomem współczynnika NLR przed NAT odnotowano krótsze przeżycie swoiste dla raka piersi. Wyniki przedstawiono na rycinie 76.



Rycina 76. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi dla całej grupy badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie NLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie NLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach pacjentek z trzema podtypami biologicznymi raka piersi. Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa były istotne statystycznie tylko w przypadku grupy pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi, $\chi^2(1) = 6,35$; $p = 0,012$. Pacjentki, u których wyjściowo stwierdzono wysoki poziom NLR przed NAT charakteryzowały się krótszym BCSS w porównaniu z pacjentkami o niskim poziomie NLR przed NAT (rycina 77).

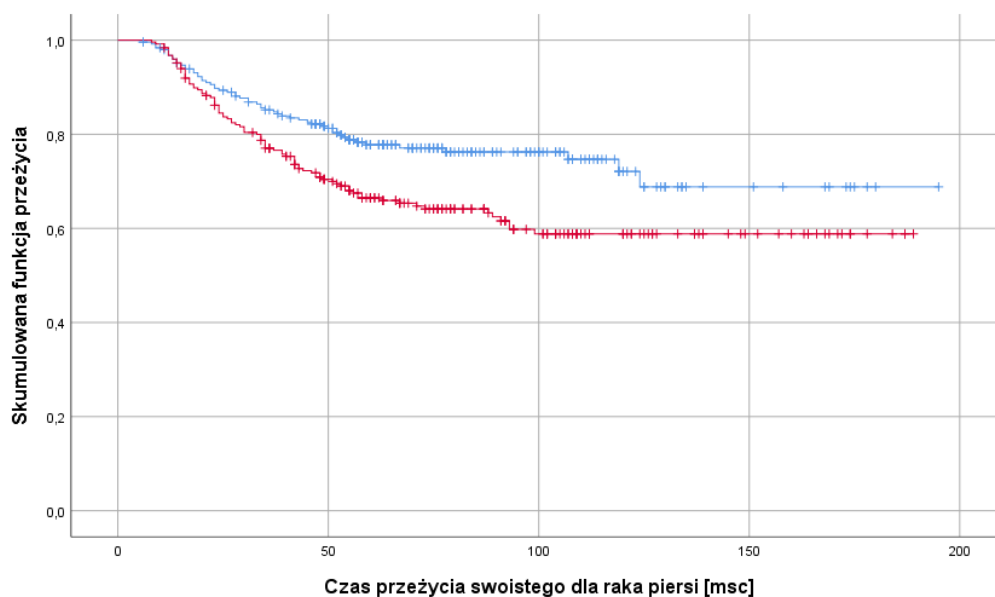
W grupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi nie odnotowano różnic istotnych statystycznie: TNBC, $\chi^2(1) = 2,65$; $p = 0,103$; HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 0,30$; $p = 0,584$. BCSS w tych podgrupach był zbliżony niezależnie od poziomu NLR przed NAT (ryciny A50 i A51 w aneksie).



Rycina 77. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie NLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie NLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w przeżyciu swoistym dla raka piersi w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie PLR przed NAT wyznaczonym medianą

Zbadano, czy czas przeżycia swoistego dla raka piersi był odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika PLR przed leczeniem neoadjuwantowym. Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa dla całej grupy badanej okazały się być istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 8,64$; $p = 0,003$. W grupie pacjentek z wysokim poziomem współczynnika PLR przed NAT odnotowano wyraźnie krótszy BCSS w porównaniu z pacjentkami z niskim poziomem PLR przed NAT. Wyniki przedstawiono na rycinie 78.



Rycina 78. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swojego dla raka piersi dla całej grupy badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie PLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach pacjentek z trzema podtypami biologicznymi raka piersi. Dla żadnej z trzech podgrup nie odnotowano wyników istotnych statystycznie: TNBC, $\chi^2(1) = 3,11$; $p = 0,078$; HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 1,48$; $p = 0,224$; HER2-dodatni nieluminalny, $\chi^2(1) = 3,55$; $p = 0,060$.

Przeżycie swoje dla raka piersi było zbliżone we wszystkich podtypach biologicznych raka piersi niezależnie od wyjściowego poziomu współczynnika PLR przed NAT (rycina A52 w aneksie).

Sprawdzono, które z badanych parametrów hematologicznych są istotnymi statystycznie predyktorami wystąpienia zgonu z powodu raka piersi w badanej grupie pacjentek. Wykonano serię jednozmiennowych analiz regresji logistycznej metodą wprowadzania. W zbiorczej tabeli 55 odnotowano trzy wyniki istotne statystycznie dla predyktorów w postaci poziomu WBC, NEU oraz PLT przed NAT. Występowanie wyższego poziomu wymienionych parametrów hematologicznych przed NAT wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu raka piersi w badanej grupie pacjentek. We wszystkich trzech przypadkach poziom wyjaśnionej zmienności był jednak bardzo niski.

Tabela 55. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie zgonu z powodu raka piersi w całej grupie badanej

| | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | $95\% CI$ | |
|------|---------|---------|---------|-------|--------------|------------|-----------|---------|
| | | | | | | Exp(B) | LL | UL |
| WBC | 0,015 | 0,072 | 0,034 | 4,45 | 0,035 | 1,074 | 1,005 | 1,148 |
| NEU | 0,011 | 0,08 | 0,04 | 3,98 | 0,046 | 1,083 | 1,001 | 1,172 |
| LIM | 0,004 | 0,051 | 0,051 | 1,00 | 0,319 | 1,053 | 0,952 | 1,164 |
| MONO | 0,002 | 0,366 | 0,497 | 0,54 | 0,462 | 1,441 | 0,544 | 3,817 |
| PLT | 0,035 | 0,005 | 0,001 | 11,79 | 0,001 | 1,005 | 1,002 | 1,007 |
| NLR | 0,003 | 0,041 | 0,04 | 1,07 | 0,300 | 1,042 | 0,964 | 1,126 |
| PLR | 0,010 | 0,002 | 0,001 | 3,58 | 0,059 | 1,002 | 1 | 1,005 |
| MLR | 0,002 | 0,586 | 0,74 | 0,63 | 0,428 | 1,797 | 0,422 | 7,66 |
| NMR | 0,002 | -0,002 | 0,003 | 0,63 | 0,426 | 0,998 | 0,993 | 1,003 |
| dNLR | 0,002 | 0,047 | 0,055 | 0,73 | 0,393 | 1,048 | 0,941 | 1,167 |
| SII | 0,010 | 0,00024 | 0,00012 | 3,62 | 0,057 | 1,00024 | 0,99999 | 1,00048 |
| SIRI | 0,006 | 0,116 | 0,079 | 2,13 | 0,145 | 1,123 | 0,961 | 1,312 |
| PIV | 0,011 | 0,00045 | 0,00023 | 3,73 | 0,053 | 1,00045 | 0,99999 | 1,0009 |

Analogiczna analiza wykonana w podgrupie pacjentek z TNBC wykazała sześć wyników istotnych statystycznie (tabela 56). Wyższy poziom NEU, PLT, PLR, SII, SIRI oraz PIV przed NAT zwiększał istotnie statystycznie prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu z powodu raka piersi w badanej podgrupie pacjentek. Wartości współczynnika R^2 Negelkerkego były niskie, przy czym relatywnie największe w przypadku predyktora w postaci poziomu współczynnika PIV przed NAT.

Tabela 56. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie zgonu z powodu raka piersi w podgrupie pacjentek z TNBC

| | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | $95\% CI$ | |
|------|---------|----------|---------|------|--------------|------------|-----------|---------|
| | | | | | | Exp(B) | LL | UL |
| WBC | 0,037 | 0,119 | 0,064 | 3,42 | 0,064 | 1,126 | 0,993 | 1,277 |
| NEU | 0,028 | 0,156 | 0,078 | 4,00 | 0,045 | 1,169 | 1,003 | 1,362 |
| LIM | 0,011 | 0,064 | 0,066 | 0,93 | 0,335 | 1,066 | 0,936 | 1,213 |
| MONO | 0,006 | 0,672 | 0,744 | 0,82 | 0,367 | 1,958 | 0,455 | 8,415 |
| PLT | 0,042 | 0,005 | 0,002 | 5,82 | 0,016 | 1,005 | 1,001 | 1,009 |
| NLR | 0,012 | 0,091 | 0,071 | 1,68 | 0,195 | 1,096 | 0,954 | 1,258 |
| PLR | 0,027 | 0,004 | 0,002 | 3,84 | 0,050 | 1,004 | 1 | 1,007 |
| MLR | 0,008 | 1,268 | 1,205 | 1,11 | 0,293 | 3,553 | 0,335 | 37,734 |
| NMR | 0 | 0,001 | 0,003 | 0,03 | 0,875 | 1,001 | 0,994 | 1,007 |
| dNLR | 0,005 | 0,085 | 0,0096 | 0,78 | 0,376 | 1,089 | 0,902 | 1,315 |
| SII | 0,033 | 0,000498 | 0,00024 | 4,21 | 0,040 | 1,000498 | 1,00002 | 1,00098 |
| SIRI | 0,030 | 0,289 | 0,141 | 4,19 | 0,041 | 1,334 | 1,012 | 1,759 |
| PIV | 0,051 | 0,00111 | 0,00043 | 6,71 | 0,010 | 1,00111 | 1,00027 | 1,00195 |

Analiza wykonana w podgrupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B wykazała jeden wynik istotny statystycznie (tabela 57). Istotnym

statystycznie predyktorem wystąpienia zgonu z powodu raka piersi w tej podgrupie pacjentek był poziom PLT przed NAT.

Tabela 57. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie zgonu z powodu raka piersi w podgrupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B

| | R^2_n | <i>B</i> | <i>SE</i> | Wald | <i>p</i> | <i>HR</i> | <i>95% CI</i> | |
|------|---------|----------|-----------|------|--------------|-----------------|---------------|-----------|
| | | | | | | Exp(<i>B</i>) | <i>LL</i> | <i>UL</i> |
| WBC | 0,002 | 0,029 | 0,066 | 0,19 | 0,663 | 1,029 | 0,904 | 1,173 |
| NEU | 0,001 | 0,025 | 0,069 | 0,13 | 0,718 | 1,025 | 0,895 | 1,174 |
| LIM | 0,001 | 0,064 | 0,252 | 0,07 | 0,799 | 1,066 | 0,65 | 1,749 |
| MONO | 0 | 0,09 | 1,055 | 0,01 | 0,932 | 1,094 | 0,138 | 8,659 |
| PLT | 0,044 | 0,006 | 0,003 | 4,42 | 0,035 | 1,006 | 1 | 1,011 |
| NLR | 0,006 | -0,063 | 0,087 | 0,53 | 0,468 | 0,939 | 0,792 | 1,113 |
| PLR | 0 | 0 | 0,002 | 0,00 | 0,967 | 1 | 0,995 | 1,005 |
| MLR | 0,001 | -0,543 | 1,748 | 0,10 | 0,756 | 0,581 | 0,019 | 17,86 |
| NMR | 0,007 | -0,007 | 0,014 | 0,26 | 0,607 | 0,993 | 0,965 | 1,021 |
| dNLR | 0,004 | -0,071 | 0,114 | 0,39 | 0,531 | 0,931 | 0,745 | 1,164 |
| SII | 0 | 0,000024 | 0,00027 | 0,01 | 0,929 | 1,000024 | 0,999502 | 1,000545 |
| SIRI | 0,001 | -0,068 | 0,194 | 0,12 | 0,725 | 0,934 | 0,638 | 1,367 |
| PIV | 0,003 | 0,00036 | 0,0006 | 0,31 | 0,580 | 1,00036 | 0,999 | 1,002 |

Z kolei w podgrupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim nieluminalnym nie odnotowano żadnych wyników istotnych statystycznie (tabela A43 w aneksie).

Następnie wykonano serię analiz wielozmiennowej regresji logistycznej. Spośród czynników mających największe znaczenie rokownicze do modelu wprowadzono cztery predyktory: uzyskanie pCR, stopień zaawansowania w regionalnych węzłach chłonnych (cN), wiek w chwili rozpoznania oraz stopień złośliwości histologicznej guza. Ryzyko zgonu z powodu raka piersi było większe w przypadku nieuzyskania pCR, obecności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (cN+), młodszego wieku zachorowania oraz cechy G3. Pozostałe potencjalne predyktory włączane w pierwszym bloku nie zostały uwzględnione w modelu, gdyż nie poprawiały poziomu dopasowania wyników. Spośród parametrów hematologicznych włączanych w drugim bloku do modelu dołączono poziom PLT przed NAT. Współczynnik R^2 Nagelkerkego wzrastał nieznacznie – 2,7%, jednakże różnica ta była istotna statystycznie. Ryzyko zgonu związanego z rakiem piersi rosło wraz ze wzrostem poziomu PLT przed NAT. Pozostałe parametry hematologiczne nie zostały dołączone w kolejnych krokach do modelu (tabela 58).

Tabela 58. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokovą (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia zgonu swoistego

| Krok | R_n^2 | B | SE | Wald | p | HR | | $95\% CI$ | |
|------|---------|------------|--------|--------|-------|------------|--------|-----------|--------|
| | | | | | | Exp(B) | LL | UL | |
| 1 | 0,149 | pCR | -1,56 | 0,39 | 15,72 | <0,001 | 0,21 | 0,10 | 0,45 |
| | | cN | 1,13 | 0,36 | 10,13 | 0,001 | 3,11 | 1,55 | 6,24 |
| | | Wiek | -0,02 | 0,01 | 4,26 | 0,039 | 0,98 | 0,96 | 1,00 |
| | | Grade | 0,75 | 0,26 | 8,30 | 0,004 | 2,12 | 1,27 | 3,53 |
| | | Stała | -1,05 | 0,63 | 2,75 | 0,097 | 0,35 | | |
| 2 | 0,176 | pCR | -1,62 | 0,40 | 16,44 | <0,001 | 0,20 | 0,09 | 0,43 |
| | | cN | 1,14 | 0,36 | 10,05 | 0,002 | 3,12 | 1,54 | 6,29 |
| | | Wiek | -0,02 | 0,01 | 3,36 | 0,067 | 0,98 | 0,96 | 1,00 |
| | | Grade | 0,70 | 0,26 | 7,20 | 0,007 | 2,02 | 1,21 | 3,38 |
| | | PLT | 0,0046 | 0,0014 | 10,20 | 0,001 | 1,0046 | 1,0018 | 1,0074 |
| | | Stała | -2,41 | 0,77 | 9,76 | 0,002 | 0,09 | | |

Następnie analizę wykonano w podgrupie pacjentek z TNBC. Spośród czynników mających największe znaczenie rokownicze do modelu wprowadzono trzy predyktory: uzyskanie pCR, stopień zaawansowania guza pierwotnego (cT) oraz wiek w chwili rozpoznania. Ryzyko zgonu z powodu raka piersi było większe w przypadku nieuzyskania pCR, cechy cT 3/4 oraz u młodszych pacjentek. Pozostałe potencjalne predyktory włączane w pierwszym bloku nie zostały uwzględnione w modelu, gdyż nie poprawiały poziomu dopasowania wyników. Spośród parametrów hematologicznych włączanych w drugim bloku do modelu dołączono poziom PLT przed NAT. Współczynnik R^2 Nagelkerkego wzrastał o 9,2%. Ryzyko zgonu związanego z rakiem piersi rosło wraz ze wzrostem poziomu PLT przed NAT. Pozostałe parametry hematologiczne nie zostały dołączone w kolejnych krokach do modelu (tabela 59).

Tabela 59. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokową (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia zgonu z powodu raka piersi w podgrupie pacjentek z TNBC

| Krok | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | $95\% CI$ | | |
|------|---------|------------|---------|--------|-------|----------|-----------|---------|---------|
| | | | | | | $Exp(B)$ | LL | UL | |
| 1 | 0,163 | pCR | -2,43 | 0,75 | 10,41 | 0,001 | 0,09 | 0,02 | 0,39 |
| | | cT | 1,17 | 0,37 | 10,18 | 0,001 | 3,21 | 1,57 | 6,56 |
| | | Wiek | -0,03 | 0,02 | 4,21 | 0,040 | 0,97 | 0,94 | 1,00 |
| | | Stała | 0,82 | 0,82 | 1,01 | 0,315 | 2,27 | | |
| 2 | 0,255 | pCR | -2,46 | 0,76 | 10,54 | 0,001 | 0,09 | 0,02 | 0,38 |
| | | cT | 1,04 | 0,38 | 7,72 | 0,005 | 2,83 | 1,36 | 5,90 |
| | | Wiek | -0,03 | 0,02 | 3,59 | 0,058 | 0,97 | 0,94 | 1,00 |
| | | PLT | 0,00094 | 0,0005 | 10,20 | 0,001 | 1,00094 | 1,00001 | 1,00187 |
| | | Stała | 0,38 | 0,85 | 0,19 | 0,66 | 1,46 | | |

Następnie analizę wykonano w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Spośród czynników mających największe znaczenie rokownicze do modelu wprowadzono tylko stopień złośliwości histologicznej (grade). Ryzyko zgonu z powodu raka piersi było większe w przypadku wyższego stopnia złośliwości histologicznej guza - grade 3. Pozostałe potencjalne predyktory włączane w pierwszym bloku nie zostały uwzględnione w modelu, gdyż nie poprawiały poziomu dopasowania wyników. W drugim etapie nie dołączono żadnych parametrów hematologicznych do modelu (tabela A44 w aneksie).

Następnie analizę wykonano w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Spośród czynników mających największe znaczenie rokownicze do modelu wprowadzono tylko wystąpienie pCR. Ryzyko zgonu z powodu raka piersi było większe w przypadku nieodnotowania pCR. Pozostałe potencjalne predyktory włączane w pierwszym bloku nie zostały uwzględnione w modelu, gdyż nie poprawiały poziomu dopasowania wyników. W drugim kroku nie dołączono żadnych parametrów hematologicznych do modelu (tabela A45 w aneksie).

Podsumowanie 6

Ocena wartości rokowniczej wybranych parametrów hematologicznych przed NAT w odniesieniu do czasu przeżycia swoistego dla raka piersi (BCSS).

Podsumowanie wyników serii testów *U* Manna-Whitney'a:

1. Niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi poziom WBC, NEU, PLT, NLR, PLR, dNLR, SII, SIRI oraz PIV przed NAT był wyższy w grupie pacjentek, u których wystąpił zgon.
2. W podgrupie pacjentek z TNBC poziom PLT, SII oraz PIV przed NAT był wyższy w grupie pacjentek, u których wystąpił zgon.
3. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi poziom analizowanych parametrów hematologicznych przed NAT nie był związany z czasem przeżycia swoistego dla raka piersi.
4. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi poziom NEU, NLR, dNLR, SII, SIRI oraz PIV przed NAT był wyższy w grupie pacjentek, u których wystąpił zgon (największą siłę odnotowanego efektu zaobserwowano dla współczynnika PIV).

Podsumowanie analiz log-rank Mantela-Coxa i krzywe Kaplana-Meiera:

1. Niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi czas przeżycia swoistego dla raka piersi był krótszy w grupie pacjentek, u których odnotowano wysoki poziom WBC, NEU, PLT, dNLR, SII, SIRI, PIV, NLR, PLR przed NAT;
2. Niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi nie wykazano istotnego związku pomiędzy wyjściowym poziomem LYM, MONO, MLR, NMR przed NAT i przeżyciem swoistym dla raka piersi;
3. W podgrupie pacjentek z TNBC czas przeżycia swoistego dla raka piersi był krótszy w grupie pacjentek z wysokim poziomem WBC, NEU, PLT, SIRI, PIV przed NAT;
4. W podgrupie pacjentek z TNBC nie wykazano istotnego związku pomiędzy czasem przeżycia całkowitego i poziomem parametrów MONO, MLR, NMR, dNLR, SII, NLR, PLR przed NAT;

5. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi czas przeżycia swoistego dla raka piersi nie różnił się istotnie w zależności od poziomu współczynnika WBC, NEU, LYM, MONO, PLT, MLR, NMR, dNLR, SII, SIRI, PIV, NLR, PLR przed NAT;
6. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim neluminalnym rakiem piersi czas przeżycia swoistego dla raka piersi był krótszy w grupie pacjentek z wysokim poziomem WBC, dNLR, SII, SIRI, PIV, NLR przed NAT;
7. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim neluminalnym rakiem piersi czas przeżycia swoistego dla raka piersi nie różnił się istotnie w zależności od poziomu współczynnika NEU, LYM, MONO, PLT, MLR, NMR, PLR przed NAT.

Podsumowanie serii jednozmiennowych analiz regresji logistycznej:

1. Niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi wyższy poziom parametrów WBC, NEU oraz PLT przed NAT istotnie zwiększał ryzyko wystąpienia zgonu z powodu raka piersi;
2. Wyższy poziom parametrów NEU, PLT, PLR, SII, SIRI oraz PIV przed NAT zwiększał istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia zgonu z powodu raka piersi w podgrupie pacjentek z TNBC (największa siła odnotowanego efektu dla współczynnika PIV);
3. Wyższy poziom PLT przed NAT zwiększał istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia zgonu z powodu raka piersi w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi;
4. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim neluminalnym rakiem piersi żaden z analizowanych parametrów hematologicznych przed NAT nie był istotnym czynnikiem wpływającym na przeżycie swoiste dla raka piersi.

4.3.5. Ocena wartości prognostycznej wybranych markerów odpowiedzi zapalnej przed leczeniem neoadjuwantowym w odniesieniu do przeżycia wolnego od objawów choroby (DFS)

Przeżycie wolne od choroby (DFS) a poziom wybranych parametrów hematologicznych przed leczeniem neoadjuwantowym

Różnice w poziomie wybranych parametrów hematologicznych przed NAT w grupie pacjentek, które przeżyły bądź zmarły w trakcie całej obserwacji

Sprawdzono, czy czas przeżycia wolnego od choroby był związany z wyjściowym poziomem wybranych parametrów hematologicznych przed leczeniem neoadjuwantowym.

Wykonano serie testów *U* Manna-Whitney'a. Jak widać w tabeli 60 odnotowano dziesięć różnic istotnych statystycznie. Poziom WBC, NEU, PLT, NLR, dNLR, PLR, MLR, SII, SIRI oraz PIV przed NAT był wyższy w grupie pacjentek, u których wystąpiła wznowa miejscowa i/lub przerzuty odległe i/lub nowotwór inwazyjny drugiej piersi i/lub zgon z każdej przyczyny. Siła odnotowanych efektów, mierzona współczynnikiem *r*, była jednak niska. W zakresie pozostałych parametrów hematologicznych przed NAT nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Tabela 60. Wznowa miejscowa i/lub przerzuty odległe i/lub nowotwór inwazyjny drugiej piersi i/lub zgon z każdej przyczyny a poziom parametrów hematologicznych

| | Nie (n = 293) | | Tak (n = 205) | | <i>U</i> | <i>Z</i> | <i>p</i> | <i>r</i> |
|------|------------------|------------|------------------|------------|----------|----------|------------------|----------|
| | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | | | | |
| WBC | 6,70 | 2,85 | 7,40 | 2,75 | 26163,5 | -2,45 | 0,014 | 0,11 |
| NEU | 4,10 | 2,45 | 4,60 | 2,35 | 25660,0 | -2,77 | 0,006 | 0,12 |
| LIM | 1,90 | 1,00 | 1,90 | 0,90 | 29634,0 | -0,25 | 0,801 | 0,01 |
| MONO | 0,50 | 0,20 | 0,50 | 0,20 | 28208,0 | -1,17 | 0,241 | 0,05 |
| PLT | 260,00 | 75,50 | 284,00 | 98,50 | 24889,5 | -3,25 | 0,001 | 0,15 |
| NLR | 2,10 | 1,57 | 2,32 | 1,43 | 25912,0 | -2,61 | 0,009 | 0,12 |
| PLR | 132,17 | 74,31 | 150,45 | 71,75 | 26926,0 | -1,97 | 0,049 | 0,09 |
| MLR | 0,24 | 0,13 | 0,26 | 0,13 | 26940,5 | -1,96 | 0,050 | 0,09 |
| NMR | 8,75 | 4,97 | 9,50 | 4,86 | 26988,5 | -1,93 | 0,054 | 0,09 |
| dNLR | 1,56 | 1,09 | 1,72 | 1,01 | 25934,5 | -2,59 | 0,010 | 0,12 |
| SII | 551,29 | 490,59 | 680,00 | 459,47 | 24421,5 | -3,55 | <0,001 | 0,16 |
| SIRI | 0,94 | 0,79 | 1,18 | 0,87 | 24414,0 | -3,56 | <0,001 | 0,16 |
| PIV | 236,55 | 260,18 | 334,96 | 266,33 | 23409,5 | -4,19 | <0,001 | 0,19 |

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach pacjentek dla trzech podtypów biologicznych raka piersi. W podgrupie pacjentek z TNBC odnotowano pięć różnic istotnych statystycznie (tabela 61). Poziom NEU, PLT, SII, SIRI oraz PIV przed NAT był wyższy w grupie pacjentek, u których wystąpiła wznowa miejscowa i/lub przerzuty odległe i/lub nowotwór inwazyjny drugiej piersi i/lub zgon z każdej przyczyny. Siła wszystkich odnotowanych efektów była jednak niska. W zakresie pozostałych parametrów hematologicznych przed NAT nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Tabela 61. Wznowa miejscowa i/lub przerzuty odległe i/lub nowotwór inwazyjny drugiej piersi i/lub zgon z każdej przyczyny a poziom wybranych parametrów hematologicznych przed NAT w podgrupie pacjentek z TNBC

| | Nie (n = 114) | | Tak (n = 89) | | U | Z | p | r |
|------|------------------|--------|-----------------|--------|--------|-------|--------------|------|
| | Mdn | IQR | Mdn | IQR | | | | |
| WBC | 6,70 | 2,40 | 7,50 | 3,45 | 4315,5 | -1,82 | 0,068 | 0,13 |
| NEU | 4,20 | 2,15 | 4,70 | 2,15 | 4144,0 | -2,24 | 0,025 | 0,16 |
| LIM | 2,00 | 0,93 | 1,90 | 0,80 | 4938,5 | -0,32 | 0,746 | 0,02 |
| MONO | 0,50 | 0,20 | 0,50 | 0,20 | 4872,5 | -0,49 | 0,623 | 0,03 |
| PLT | 260,50 | 71,75 | 286,00 | 92,00 | 4087,0 | -2,37 | 0,018 | 0,17 |
| NLR | 2,11 | 1,59 | 2,32 | 1,67 | 4302,0 | -1,86 | 0,063 | 0,13 |
| PLR | 133,19 | 74,96 | 151,76 | 69,94 | 4435,0 | -1,54 | 0,124 | 0,11 |
| MLR | 0,23 | 0,14 | 0,26 | 0,12 | 4601,0 | -1,14 | 0,256 | 0,08 |
| NMR | 8,58 | 3,65 | 9,75 | 4,56 | 4278,5 | -1,91 | 0,056 | 0,13 |
| dNLR | 1,51 | 1,08 | 1,74 | 1,09 | 4277,5 | -1,92 | 0,055 | 0,13 |
| SII | 572,83 | 439,55 | 674,23 | 499,49 | 4088,0 | -2,37 | 0,018 | 0,17 |
| SIRI | 0,95 | 0,79 | 1,22 | 0,94 | 4115,0 | -2,31 | 0,021 | 0,16 |
| PIV | 235,59 | 226,75 | 337,46 | 289,03 | 3938,0 | -2,73 | 0,006 | 0,19 |

Następnie wzięto pod uwagę podgrupę pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B. Nie odnotowano żadnych różnic istotnych statystycznie (tabela A46 w aneksie). Należy przyjąć, że poziom wybranych parametrów hematologicznych przed NAT w tej podgrupie pacjentek nie wiązał się w znaczącym stopniu z wystąpieniem wznowy miejscowej i/lub przerzutów odległych i/lub nowotworu inwazyjnego drugiej piersi i/lub zgonu z każdej przyczyny.

W ostatnim kroku wzięto pod uwagę podgrupę pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Jak można zauważyć w tabeli 62 odnotowano siedem różnic istotnych statystycznie. Poziom WBC, NEU, NLR, dNLR, SII, SIRI oraz PIV przed NAT był wyższy w grupie pacjentek, u których wystąpiła wznowa miejscowa i/lub przerzuty odległe i/lub nowotwór inwazyjny drugiej piersi i/lub zgon z każdej przyczyny. Siła trzech pierwszych z wymienionych efektów była niska, czterech pozostałych zaś umiarkowanie

duża. W zakresie pozostałych parametrów hematologicznych przed NAT nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

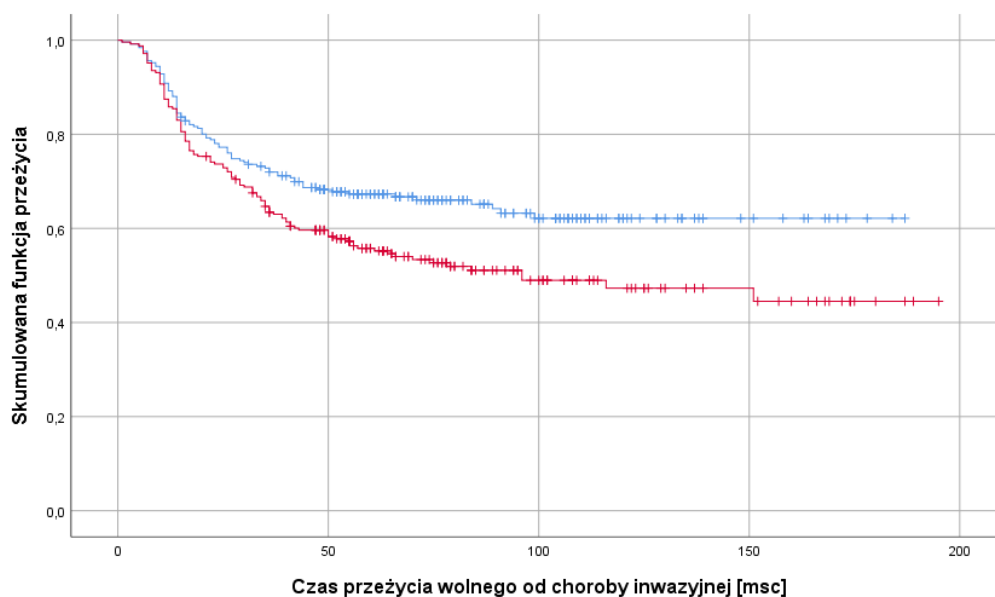
Tabela 62. Wznowa miejscowa i/lub przerzuty odległe i/lub nowotwór inwazyjny drugiej piersi i/lub zgon z każdej przyczyny a poziom wybranych parametrów hematologicznych przed NAT w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi

| | Nie (n = 78) | | Tak (n = 64) | | U | Z | p | r |
|------|-----------------|--------|-----------------|--------|--------|-------|------------------|------|
| | Mdn | IQR | Mdn | IQR | | | | |
| WBC | 6,35 | 2,40 | 7,40 | 2,65 | 1847,0 | -2,66 | 0,008 | 0,22 |
| NEU | 3,60 | 2,50 | 4,80 | 2,48 | 1763,0 | -3,01 | 0,003 | 0,25 |
| LIM | 1,90 | 1,00 | 1,85 | 0,68 | 2486,0 | -0,04 | 0,967 | 0,00 |
| MONO | 0,45 | 0,30 | 0,50 | 0,20 | 2166,5 | -1,38 | 0,169 | 0,12 |
| PLT | 257,00 | 76,00 | 295,00 | 88,50 | 2023,5 | -1,94 | 0,053 | 0,16 |
| NLR | 1,83 | 1,18 | 2,36 | 1,45 | 1777,0 | -2,95 | 0,003 | 0,25 |
| PLR | 130,56 | 87,01 | 156,58 | 65,71 | 2160,5 | -1,38 | 0,169 | 0,12 |
| MLR | 0,24 | 0,10 | 0,25 | 0,13 | 2076,0 | -1,72 | 0,085 | 0,14 |
| NMR | 8,24 | 6,00 | 9,63 | 5,00 | 2116,0 | -1,56 | 0,119 | 0,13 |
| dNLR | 1,45 | 0,80 | 1,77 | 0,99 | 1762,5 | -3,01 | 0,003 | 0,25 |
| SII | 502,16 | 383,90 | 718,95 | 485,63 | 1613,0 | -3,62 | <0,001 | 0,30 |
| SIRI | 0,81 | 0,73 | 1,26 | 0,97 | 1613,0 | -3,62 | <0,001 | 0,30 |
| PIV | 200,86 | 207,47 | 372,38 | 280,36 | 1481,5 | -4,16 | <0,001 | 0,35 |

Różnice w przeżyciu wolnym od objawów choroby w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie WBC przed NAT wyznaczonym medianą

Przeanalizowano, czy czas przeżycia wolnego od choroby (DFS) różnił się w zależności od wyjściowego poziomu WBC przed leczeniem neoadjuwantowym.

Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa wykonanej dla całej grupy badanej okazały się istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 7,52$; $p = 0,006$. W grupie pacjentek z wysokim poziomem WBC przed NAT odnotowano krótszy DFS w porównaniu z grupą z niskim poziomem WBC przed NAT. Wyniki przedstawiono na rycinie 79.



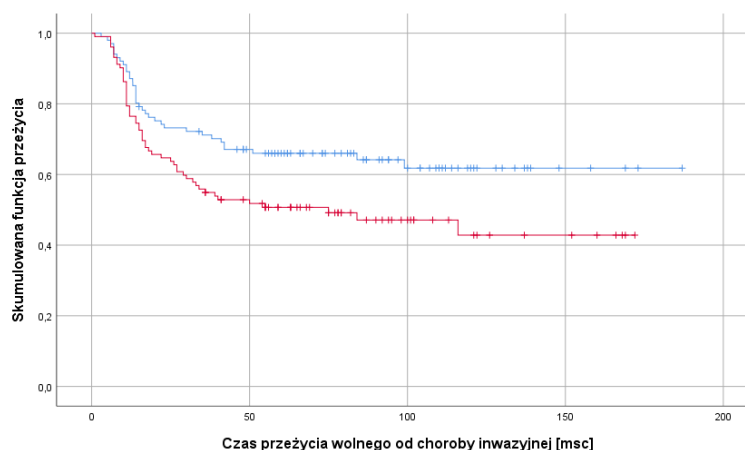
Rycina 79. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w całej grupie badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie WBC przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie WBC przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach pacjentek dla trzech podtypów biologicznych raka piersi.

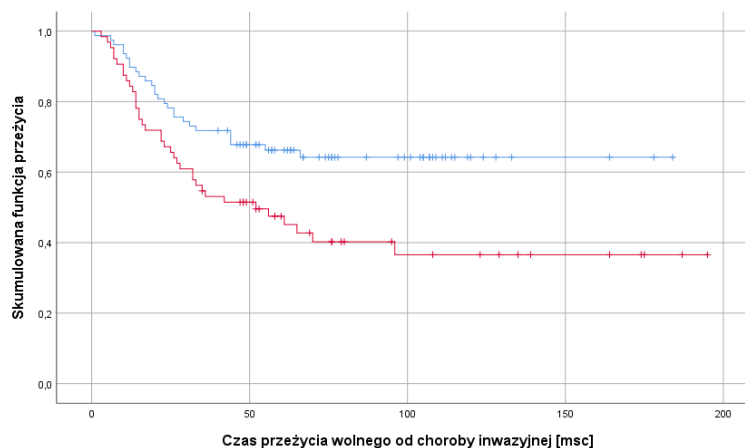
Wyniki istotne statystycznie odnotowano w podgrupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi: TNBC, $\chi^2(1) = 5,45$; $p = 0,020$; HER2-dodatni nieluminalny, $\chi^2(1) = 7,53$; $p = 0,006$. W obu podgrupach pacjentki, u których wyjściowo stwierdzono wysoki poziom WBC przed NAT charakteryzowały się krótszym DFS w porównaniu z pacjentkami z niskim poziomem WBC przed NAT (rycina 80).

Wyniki analizy przeprowadzonej dla podgrupy pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi nie były istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 0,08$; $p = 0,775$. W tym przypadku DFS był zbliżony w całej podgrupie pacjentek niezależnie od wyjściowego poziomu WBC przed NAT (rycina A53 w aneksie).

TNBC



HER2-dodatni nieluminalny



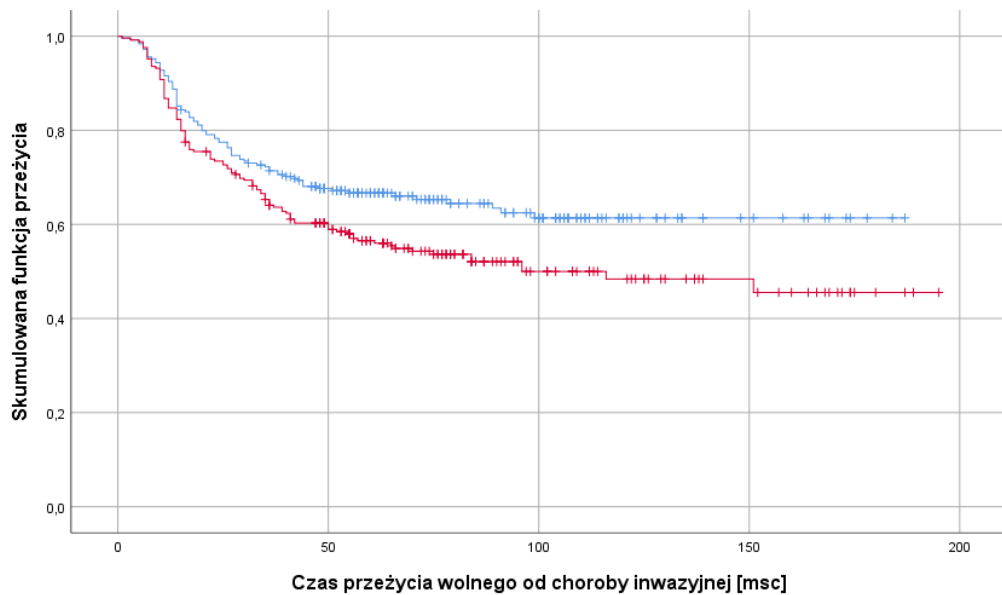
Rycina 80. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie WBC przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie WBC przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w przeżyciu wolnym od choroby w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie NEU przed NAT wyznaczonym medianą

W kolejnym kroku zbadano czy DFS był odmienny w zależności od wyjściowego poziomu NEU przed leczeniem neoadjuwantowym.

Wyniki analizy przeprowadzonej dla całej grupy badanej były istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 5,89$; $p = 0,015$. W grupie pacjentek, u których przed NAT stwierdzono wysoki

poziom NEU odnotowano krótszy czas DFS niż u pacjentek z niskim poziomem NEU przed NAT. Wyniki przedstawiono na rycinie 81.

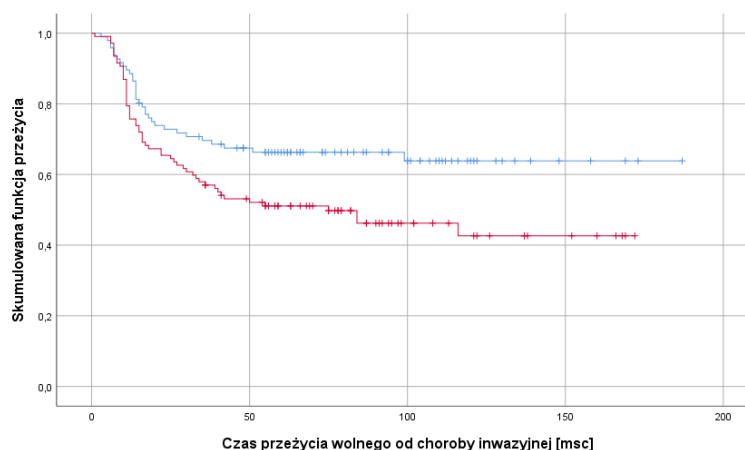


Rycina 81. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w całej grupie badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie NEU przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie NEU przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

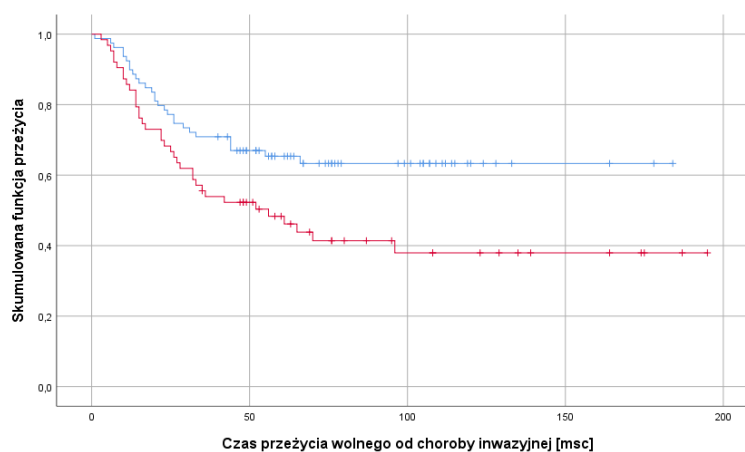
Analogiczne analizy wykonano w podgrupach pacjentek dla trzech podtypów biologicznych raka piersi. Wyniki istotne statystycznie odnotowano w podgrupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi: TNBC, $\chi^2(1) = 5,81$; $p = 0,016$; HER2-dodatni nieluminalny, $\chi^2(1) = 6,17$; $p = 0,013$. W obu podtypach raka piersi DFS był krótszy w grupie pacjentek, u których wyjściowo stwierdzono wysoki poziom NEU przed NAT (rycina 82).

W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi nie odnotowano wyników istotnych statystycznie, $\chi^2(1) = 0,77$; $p = 0,380$. W tej podgrupie pacjentek DFS był zbliżony niezależnie od wyjściowego poziomu NEU przed NAT (rycina A54 w aneksie).

TNBC



HER2-dodatni nieluminalny



Rycina 82. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie NEU przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie NEU przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w przeżyciu wolnym od choroby w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie LYM przed NAT wyznaczonym medianą

Zbadano, czy DFS był odmienny w zależności od wyjściowego poziomu LYM przed leczeniem neoadjuwantowym.

Wyniki analizy przeprowadzonej dla całej grupy badanej nie były istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 0,27$; $p = 0,605$.

Nieistotne statystycznie wyniki tej analizy odnotowano także dla podgrup wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi: TNBC, $\chi^2(1) = 0,47$; $p = 0,493$; HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 0,12$; $p = 0,726$; HER2-dodatni nieluminalny, $\chi^2(1) = 0,18$; $p = 0,671$. Należy przyjąć, że DFS zarówno w całej grupie badanej, jak i w podgrupach wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi nie różnił się w zależności od wyjściowego poziomu LYM przed NAT.

Różnice w przeżyciu wolnym od choroby w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie MONO przed NAT wyznaczonym medianą

W kolejnym kroku przeanalizowano, czy DFS był odmienny w zależności od wyjściowego poziomu MONO przed leczeniem neoadjuwantowym.

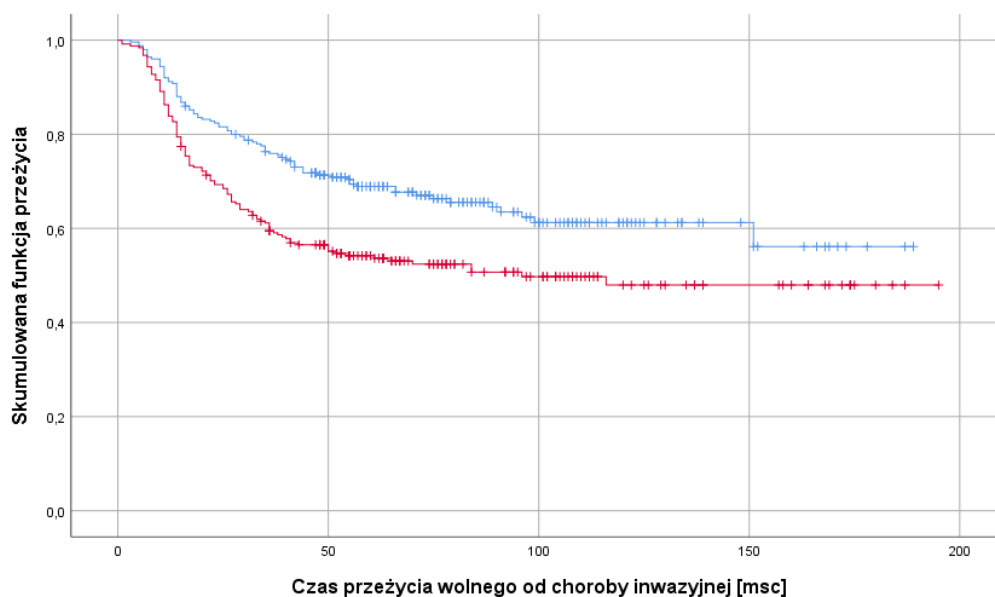
Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa dla całej grupy badanej nie były istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 0,39$; $p = 0,533$.

Nieistotne statystycznie wyniki tej analizy odnotowano także dla podgrup wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi: TNBC, $\chi^2(1) = 0,13$; $p = 0,722$; HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 0,19$; $p = 0,660$; HER2-dodatni nieluminalny, $\chi^2(1) = 0,34$; $p = 0,560$. Należy więc przyjąć, że DFS zarówno w całej grupie badanej, jak i w podgrupach wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi nie był znacząco odmienny w zależności od wyjściowego poziomu MONO przed NAT.

Różnice w przeżyciu wolnym od choroby w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie PLT przed NAT wyznaczonym medianą

W kolejnym kroku sprawdzono, czy DFS był odmienny w zależności od wyjściowego poziomu PLT przed leczeniem neoadjuwantowym.

Wyniki analizy wykonanej dla całej grupy badanej były istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 11,16$; $p = 0,001$. DFS był krótszy w grupie pacjentek, u których wyjściowo stwierdzono wysoki poziom PLT przed NAT. Wyniki przedstawiono na rycinie 83.

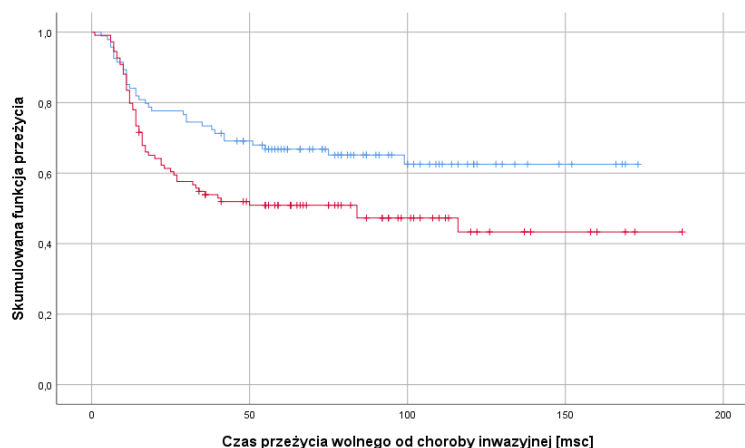


Rycina 83. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w całej grupie badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PLT przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie PLT przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach pacjentek dla trzech podtypów biologicznych raka piersi.

Wyniki istotne statystycznie otrzymano tylko dla podgrupy pacjentek z TNBC, $\chi^2(1) = 5,74$; $p = 0,017$. W podgrupie pacjentek z TNBC z wysokim poziomem PLT przed NAT odnotowano krótszy DFS w porównaniu z grupą pacjentek, u których stwierdzono niski poziom PLT przed NAT (rycina 84).

Wyniki analiz przeprowadzonych w pozostałych podgrupach pacjentek nie były istotne statystycznie: HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 1,31$; $p = 0,252$; HER2-dodatni Nieluminalny, $\chi^2(1) = 3,14$; $p = 0,076$. W tych podgrupach pacjentek DFS był zbliżony niezależnie od wyjściowego poziomu PLT przed NAT (rycina A55 w aneksie).

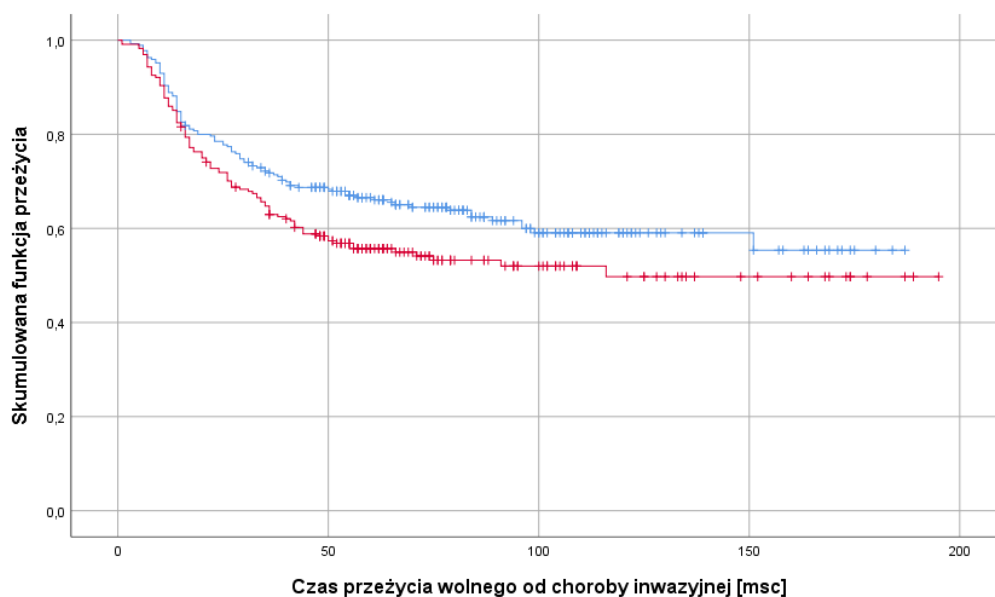


Rycina 84. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentek z TNBC. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PLT przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie PLT przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w przeżyciu wolnym od choroby w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie MLR przed NAT wyznaczonym medianą

Zbadano, czy DFS był odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika MLR przed leczeniem neoadjuwantowym.

Wyniki analizy przeprowadzonej dla całej grupy badanej były istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 4,40$; $p = 0,036$. W grupie pacjentek, u których wyjściowo stwierdzono wysoki poziom współczynnika MLR przed NAT odnotowano krótszy DFS w porównaniu z pacjentkami, u których wyjściowy poziom MLR przed NAT był niski. Wyniki przedstawiono na rycinie 85.



Rycina 85. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w całej grupie badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie MLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie MLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach dla trzech biologicznych podtypów raka piersi. Tym razem w żadnej z analizowanych podgrup pacjentek nie wykazano różnic istotnych statystycznie: TNBC, $\chi^2(1) = 2,30$; $p = 0,129$; HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 2,37$; $p = 0,124$; HER2-dodatni nieluminalny, $\chi^2(1) = 0,61$; $p = 0,434$.

We wszystkich podgrupach pacjentek odnotowano zbliżony DFS niezależnie od wyjściowego poziomu współczynnika MLR przed NAT (rycina A56 w aneksie).

Różnice w przeżyciu wolnym od choroby w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie współczynnika NMR przed NAT wyznaczonym medianą

W kolejnym kroku przeanalizowano, czy DFS różnił się w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika NMR przed leczeniem neoadjuwantowym.

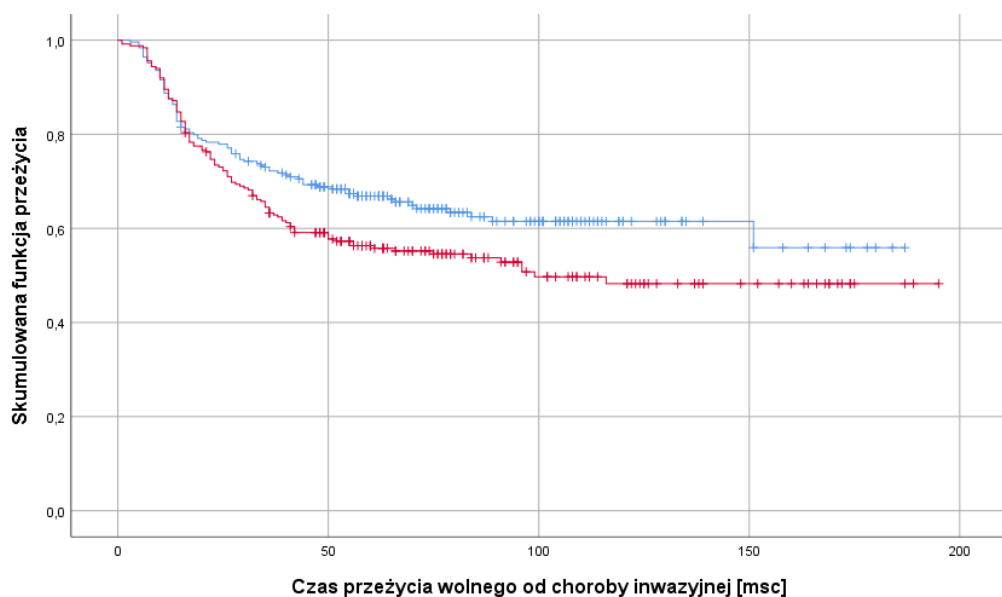
Wyniki analiz przeprowadzonych dla całej grupy badanej i dla podgrup wyznaczonych biologicznym podtypem raka piersi okazały się nie być istotne statystycznie: cała grupa badana, $\chi^2(1) = 1,72$; $p = 0,190$; TNBC, $\chi^2(1) = 2,80$; $p = 0,094$; HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 1,43$; $p = 0,232$; HER2-dodatni nieluminalny, $\chi^2(1) = 2,58$; $p = 0,109$. Należy więc przyjąć, że DFS zarówno w całej grupie badanej, jak

i w podgrupach wyznaczonych podtypem biologicznym raka piersi nie był znacząco odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika NMR przed NAT.

Różnice w przeżyciu wolnym od choroby w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie dNLR przed NAT wyznaczonym medianą

Sprawdzono, czy DFS był odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika NMR przed leczeniem neoadjuwantowym.

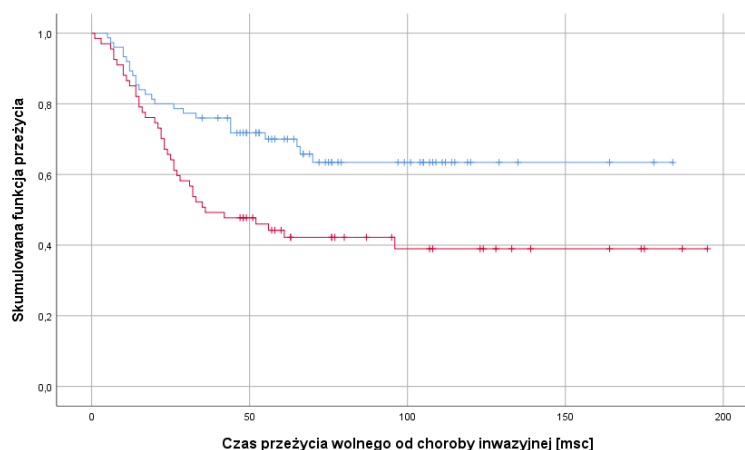
Wyniki analizy przeprowadzonej dla całej grupy badanej były istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 4,74$; $p = 0,030$. DFS był krótszy w grupie pacjentek, u których odnotowano wysoki poziom współczynnika dNLR przed NAT w porównaniu z grupą pacjentek z niskim poziomem dNLR przed NAT. Wyniki przedstawiono na rycinie 86.



Rycina 86. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w całej grupie badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie dNLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie dNLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach pacjentek dla trzech podtypów biologicznych raka piersi. Wyniki istotne statystycznie odnotowano tylko w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi, $\chi^2(1) = 8,45$; $p = 0,004$. W grupie pacjentek, u których wyjściowo stwierdzono wysoki poziom współczynnika dNLR przed NAT odnotowano krótszy DFS niż w grupie pacjentek z niskim poziomem dNLR przed NAT (rycina 87).

W pozostałych dwóch analizowanych podgrupach pacjentek nie zaobserwowano wyników istotnych statystycznie: TNBC, $\chi^2(1) = 2,09$; $p = 0,148$; HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 0,24$; $p = 0,627$. W tych podgrupach DFS był zbliżony niezależnie od wyjściowego poziomu współczynnika dNLR przed NAT (rycina A57 w aneksie).

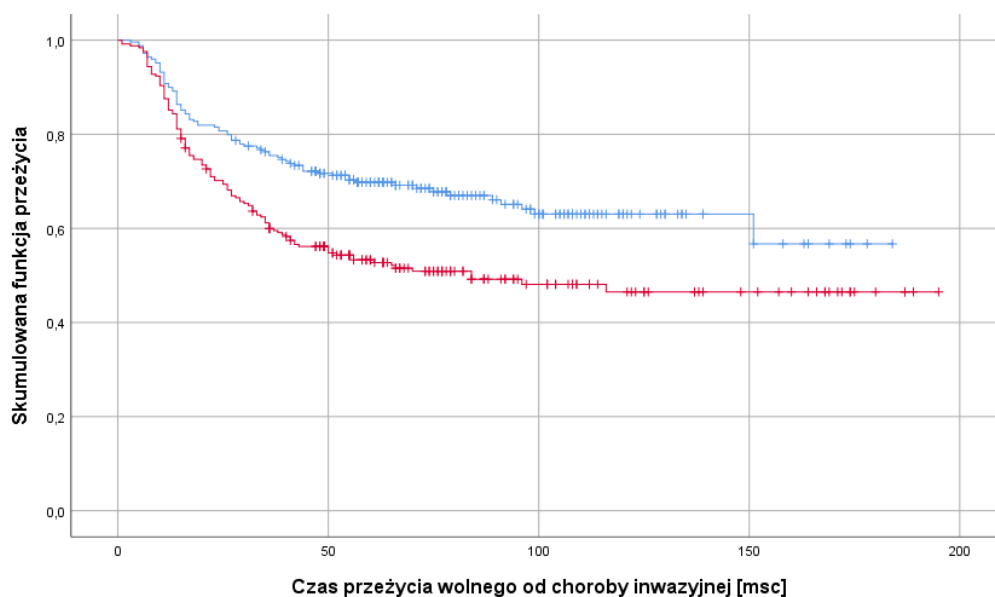


Rycina 87. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie dNLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie dNLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w przeżyciu wolnym od choroby w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie współczynnika SII przed NAT wyznaczonym medianą

Zbadano, czy DFS był odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika SII przed leczeniem neoadjuwantowym.

Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa wykonanej dla całej grupy badanej były istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 13,15$; $p < 0,001$. Krótszy DFS odnotowano w grupie pacjentek, u których wyjściowo zaobserwowano wysoki poziom współczynnika SII przed NAT. Wyniki przedstawiono na rycinie 88.

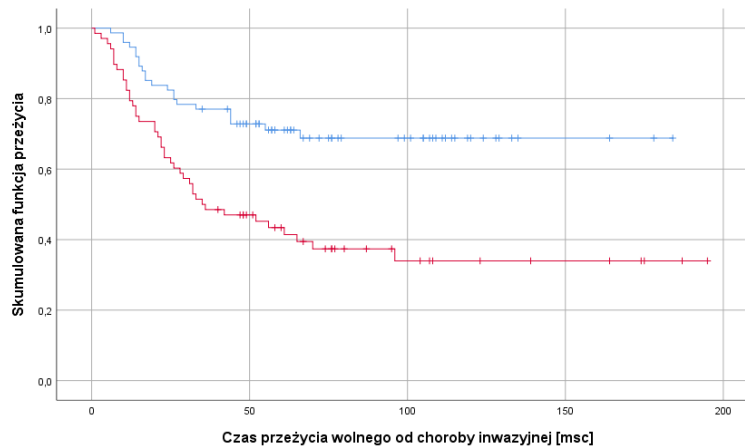


Rycina 88. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w całej grupie badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie SII przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie SII przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach pacjentek dla trzech podtypów biologicznych raka piersi.

Wyniki istotne statystycznie odnotowano tylko dla podgrupy z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi, $\chi^2(1) = 14,78$; $p < 0,001$. Pacjentki, u których wyjściowo stwierdzono wysoki poziom współczynnika SII przed NAT charakteryzowały się krótszym DFS w porównaniu z grupą pacjentek z niskim poziomem SII przed NAT (rycina 89).

W pozostałych podgrupach nie odnotowano wyników istotnych statystycznie: TNBC, $\chi^2(1) = 2,88$; $p = 0,090$; HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 0,98$; $p = 0,322$. DFS w tych podgrupach był zbliżony niezależnie od wyjściowego poziomu współczynnika SII przed NAT (rycina A58 w aneksie).

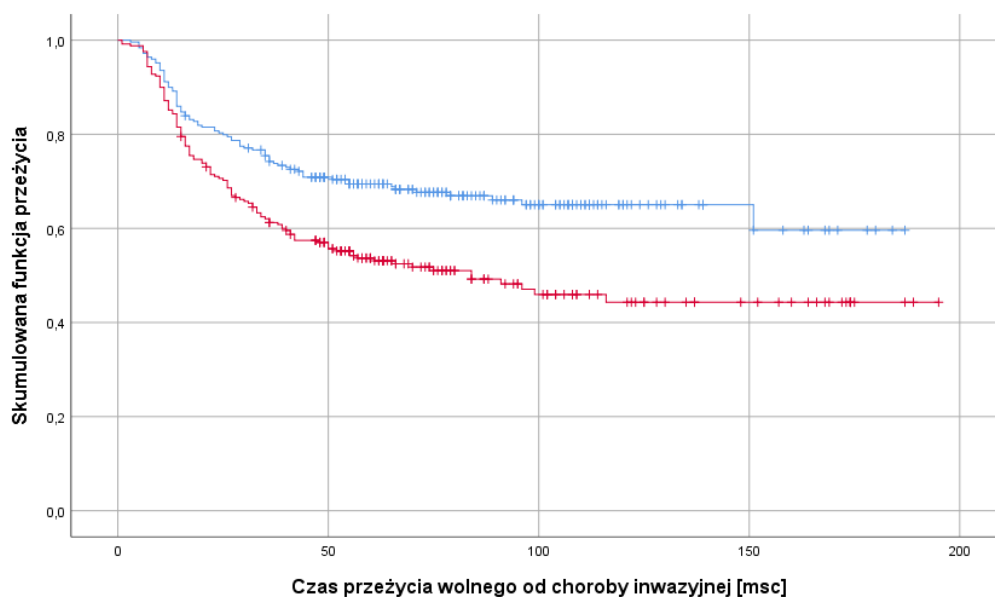


Rycina 89. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie SII przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie SII przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w przeżyciu wolnym od choroby w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie SIRI przed NAT wyznaczonym medianą

Zbadano, czy DFS był odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika SIRI przed leczeniem neoadjuwantowym.

Dla analizy wykonanej dla całej grupy badanej uzyskano wyniki istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 14,02$; $p < 0,001$. W grupie pacjentek, u których wyjściowo stwierdzono wysoki poziom współczynnika SIRI przed NAT obserwowano krótszy DFS w porównaniu z pacjentkami z niskim poziomem SIRI przed NAT. Wyniki przedstawiono na rycinie 90.



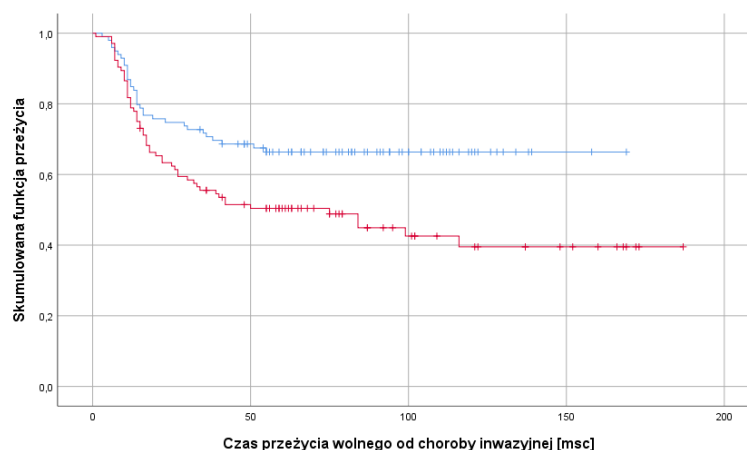
Rycina 90. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w całej grupie badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie SIRC przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie SIRC przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach pacjentek dla trzech podtypów biologicznych raka piersi.

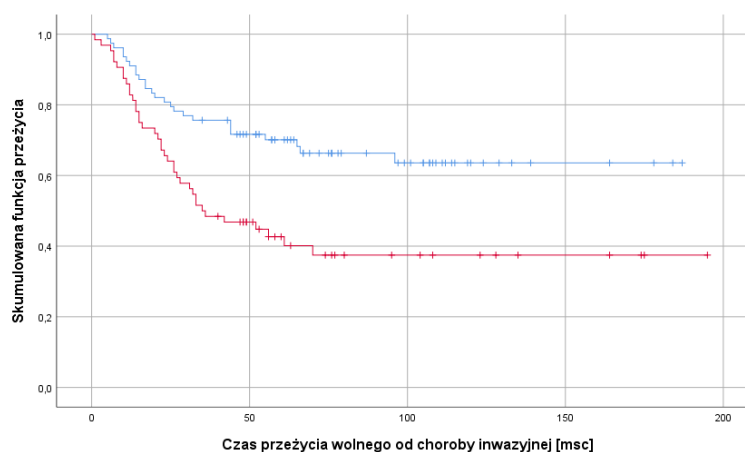
Wyniki istotne statystycznie odnotowano w podgrupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi: TNBC, $\chi^2(1) = 7,69$; $p = 0,006$; HER2-dodatni nieluminalny, $\chi^2(1) = 10,69$; $p = 0,001$. W obu przypadkach krótszy DFS obserwowano w grupie pacjentek, u których wyjściowo stwierdzono wysoki poziom współczynnika SIRC przed NAT (rycina 91).

W podgrupie z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi nie odnotowano wyników istotnych statystycznie, $\chi^2(1) = 0,27$; $p = 0,604$. W tej podgrupie pacjentek DFS był porównywalny niezależnie od wyjściowego poziomu współczynnika SIRC przed NAT (rycina A59 w aneksie).

TNBC



HER2-dodatni nieluminalny



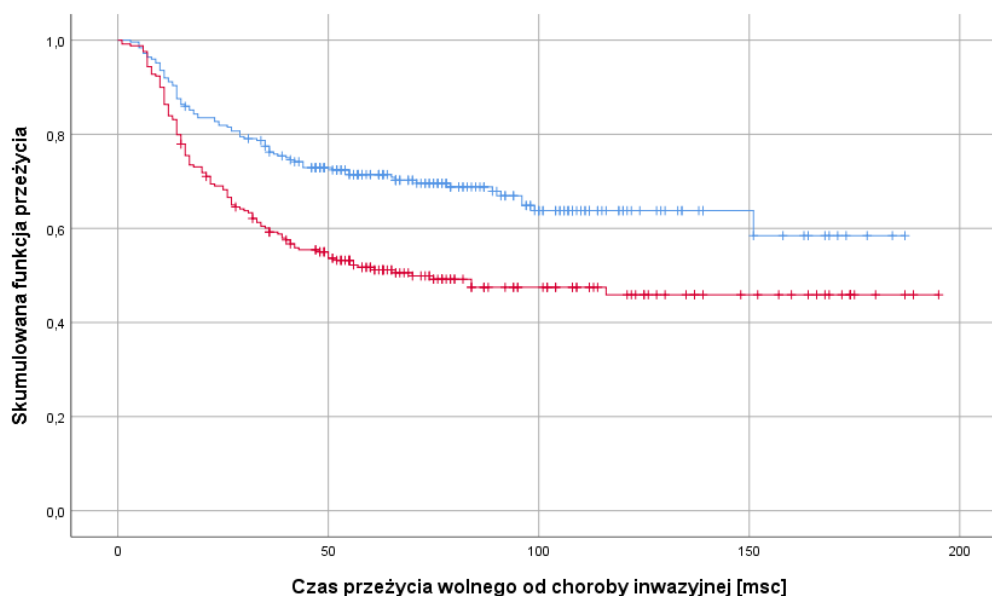
Rycina 91. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie SIRS przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie SIRS przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w przeżyciu wolnym od choroby w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie współczynnika PIV przed NAT wyznaczonym medianą

Przeanalizowano, czy DFS był odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika PIV przed leczeniem neoadjuwantowym.

Wyniki analizy wykonanej dla całej grupy badanej okazały się istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 17,86$; $p < 0,001$. W grupie pacjentek, u których wyjściowo stwierdzono wysoki

poziom współczynnika PIV przed NAT obserwowano krótszy DFS w porównaniu z grupą pacjentek z niskim poziomem PIV przed NAT. Wyniki przedstawiono na rycinie 92.

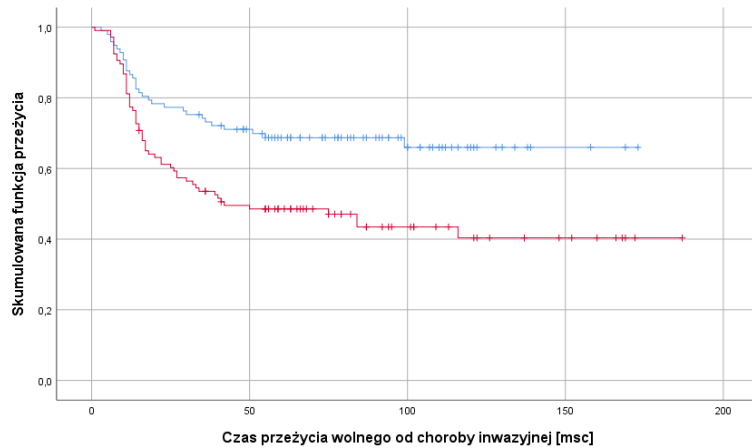


Rycina 92. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w całej grupie badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PIV przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie PIV przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

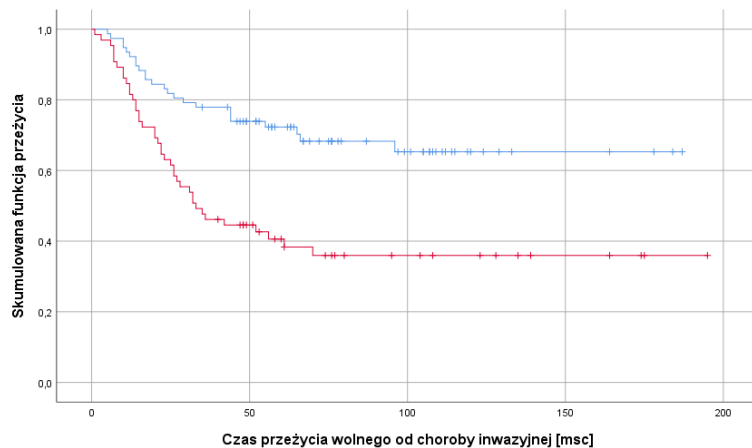
Analogiczne analizy wykonano w podgrupach dla trzech podtypów biologicznych raka piersi. Wyniki istotne statystycznie odnotowano dla podgrupy pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi: TNBC, $\chi^2(1) = 10,11$; $p = 0,001$; HER2-dodatni nieluminalny, $\chi^2(1) = 14,52$; $p < 0,001$. W obu podgrupach odnotowano krótszy DFS u pacjentek, u których wyjściowo stwierdzono wysoki poziom współczynnika PIV przed NAT (rycina 93).

W grupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B nie odnotowano wyników istotnych statystycznie, $\chi^2(1) = 0,06$; $p = 0,805$. DFS był w tej grupie pacjentek zbliżony niezależnie od wyjściowego poziomu współczynnika PIV przed NAT (rycina A60 w aneksie).

TNBC



HER2-dodatni nieluminalny

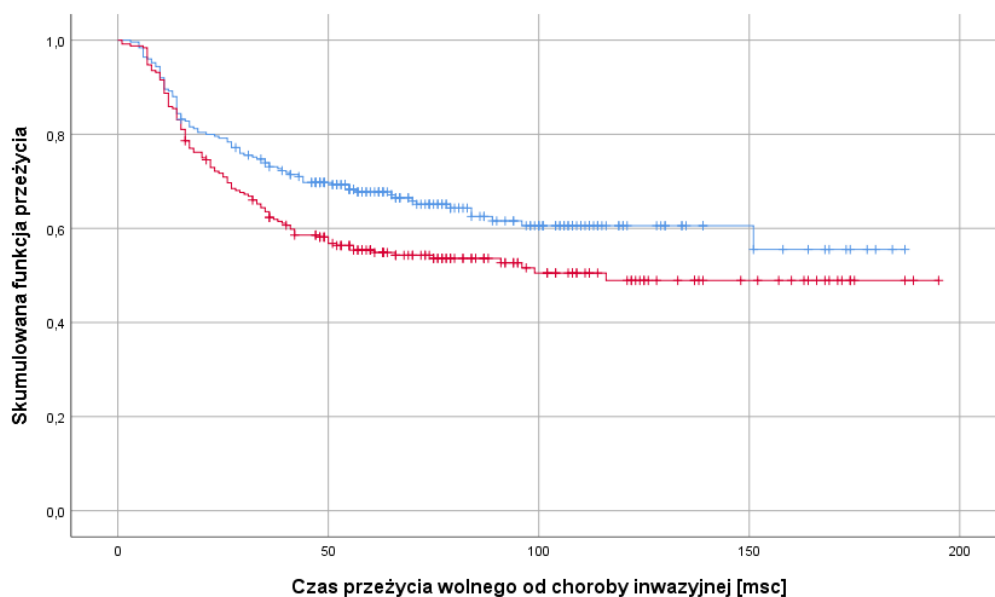


Rycina 93. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PIV przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie PIV przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w przeżyciu wolnym od choroby w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie NLR przed NAT wyznaczonym medianą

Przeanalizowano, czy DFS był odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika NLR przed leczeniem neoadjuwantowym.

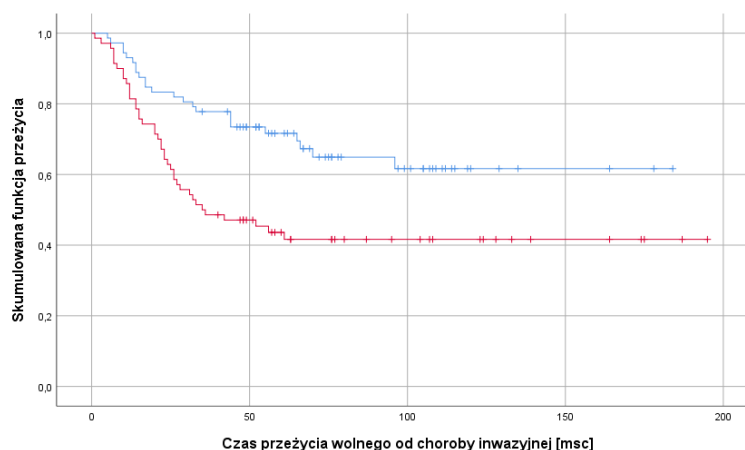
Wyniki analizy log-rank Mantela-Coxa przeprowadzonej dla całej grupy okazały się istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 5,87$; $p = 0,015$. W grupie pacjentek, które charakteryzowały się wysokim poziomem współczynnika NLR przed NAT odnotowano krótszy DFS. Wyniki przedstawiono na rycinie 94.



Rycina 94. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w całej grupie badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie NLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie NLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach pacjentek dla trzech podtypów biologicznych raka piersi. Wyniki istotne statystycznie otrzymano tylko w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi, $\chi^2(1) = 9,35$; $p = 0,002$. W analizowanej podgrupie DFS był krótszy u pacjentek, u których wyjściowo stwierdzono wysoki poziom współczynnika NLR (rycina 95).

Wyniki analiz przeprowadzonych dla pozostałych dwóch podtypów raka piersi nie były istotne statystycznie: TNBC, $\chi^2(1) = 1,80$; $p = 0,179$; HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 0$; $p = 0,955$. W tych podgrupach pacjentek odnotowano zbliżony DFS niezależnie od wyjściowego poziomu współczynnika NLR przed NAT (rycina A61 w aneksie).

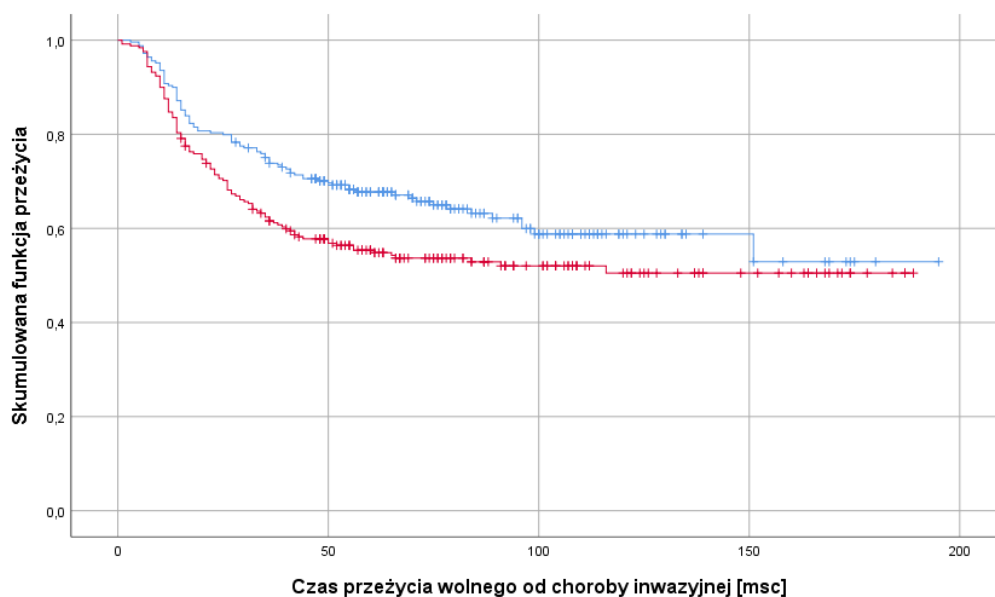


Rycina 95. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie NLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie NLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Różnice w przeżyciu wolnym od choroby w grupie pacjentek o niskim i wysokim poziomie współczynnika PLR przed NAT wyznaczonym medianą

Sprawdzono, czy DFS był odmienny w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika PLR przed leczeniem neoadjuwantowym.

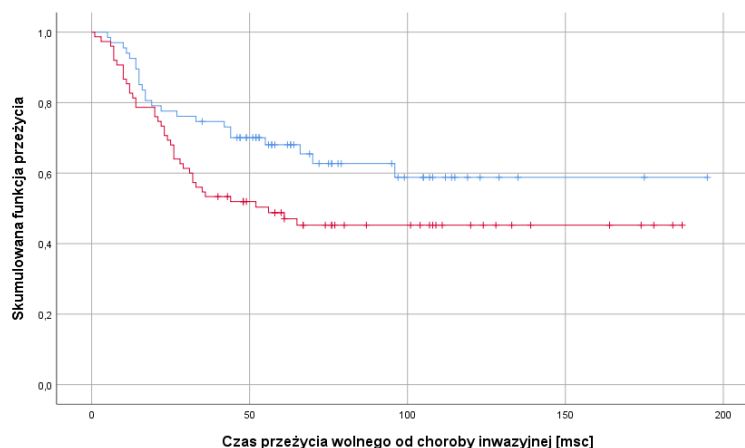
Wyniki analizy przeprowadzonej dla całej grupy badanej były istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 5,92$; $p = 0,015$. W grupie pacjentek, u których przed NAT stwierdzono wysoki poziom współczynnika PLR odnotowano krótszy DFS niż w grupie pacjentek z niskim PLR przed NAT. Wyniki przedstawiono na rycinie 96.



Rycina 96. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w całej grupie badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie PLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Analogiczne analizy wykonano w podgrupach pacjentek dla trzech podtypów biologicznych raka piersi. Tylko dla podgrupy pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi wyniki analizy były istotne statystycznie, $\chi^2(1) = 4,28$; $p = 0,038$. W grupie pacjentek, u których wyjściowo stwierdzono wysoki poziom współczynnika PLR przed NAT obserwowano krótszy DFS (rycina 97).

Wyniki analiz przeprowadzonych w pozostałych podgrupach nie były istotne statystycznie: TNBC, $\chi^2(1) = 2,26$; $p = 0,133$; HER2-dodatni luminalny B, $\chi^2(1) = 0,20$; $p = 0,658$. W tych podgrupach nie odnotowano różnic dotyczących DFS w zależności od wyjściowego poziomu współczynnika PLR przed NAT (rycina A62 w aneksie).



Rycina 97. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie PLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Sprawdzono, które z badanych parametrów hematologicznych są istotnymi statystycznie predyktorami wystąpienia zdarzeń zawartych w definicji czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS). Wykonano serię jednozmiennych analiz regresji logistycznej metodą wprowadzania. W zbiorczej tabeli 63 odnotowano trzy wyniki istotne statystycznie w postaci poziomu WBC, NEU oraz PLT przed NAT. Wyższy poziom tych parametrów przed NAT wiązał się z większym ryzykiem wystąpienia wznowy miejscowej i/lub przerzutów odległych i/lub nowotworu inwazyjnego drugiej piersi i/lub zgonu z każdej przyczyny. We wszystkich trzech przypadkach poziom wyjaśnionej zmienności był jednak bardzo niski.

Tabela 63. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie wznowy miejscowej i/lub przerzutów odległych i/lub nowotworu inwazyjnego drugiej piersi i/lub zgonu z każdej przyczyny w całej grupie badanej

| | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | | 95% CI | |
|------|---------|---------|---------|------|--------------|---------|---------|---------|--|
| | | | | | | Exp(B) | LL | UL | |
| WBC | 0,015 | 0,073 | 0,034 | 4,61 | 0,032 | 1,075 | 1,006 | 1,149 | |
| NEU | 0,011 | 0,079 | 0,039 | 4,18 | 0,041 | 1,083 | 1,003 | 1,168 | |
| LIM | 0,003 | 0,047 | 0,056 | 0,72 | 0,396 | 1,048 | 0,94 | 1,17 | |
| MONO | 0,005 | 0,653 | 0,467 | 1,96 | 0,161 | 1,922 | 0,77 | 4,796 | |
| PLT | 0,023 | 0,004 | 0,001 | 8,13 | 0,004 | 1,004 | 1,001 | 1,006 | |
| NLR | 0,001 | 0,026 | 0,038 | 0,48 | 0,490 | 1,027 | 0,953 | 1,106 | |
| PLR | 0,003 | 0,001 | 0,001 | 0,97 | 0,326 | 1,001 | 0,999 | 1,003 | |
| MLR | 0,004 | 0,861 | 0,7 | 1,51 | 0,219 | 2,365 | 0,6 | 9,326 | |
| NMR | 0,007 | -0,004 | 0,003 | 1,72 | 0,190 | 0,996 | 0,991 | 1,002 | |
| dNLR | 0 | 0,016 | 0,053 | 0,10 | 0,755 | 1,017 | 0,917 | 1,127 | |
| SII | 0,005 | 0,00016 | 0,00012 | 1,67 | 0,197 | 1,00016 | 0,99992 | 1,00039 | |
| SIRI | 0,008 | 0,136 | 0,078 | 3,00 | 0,083 | 1,145 | 0,982 | 1,336 | |
| PIV | 0,010 | 0,00042 | 0,00023 | 3,35 | 0,067 | 1,00043 | 0,99997 | 1,00088 | |

Analogiczna analiza wykonana w podgrupie pacjentek z TNBC wykazała tylko jeden wynik istotny statystycznie (tabela 64). Wyższy poziom współczynnika PIV przed NAT zwiększał istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia wznowy miejscowej i/lub przerzutów odległych i/lub nowotworu inwazyjnego drugiej piersi i/lub zgonu z każdej przyczyny.

Tabela 64. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie wznowy miejscowej i/lub przerzutów odległych i/lub nowotworu inwazyjnego drugiej piersi i/lub zgonu z każdej przyczyny w podgrupie pacjentek z TNBC

| | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | | 95% CI | |
|------|---------|---------|---------|------|--------------|---------|---------|---------|--|
| | | | | | | Exp(B) | LL | UL | |
| WBC | 0,028 | 0,106 | 0,062 | 2,91 | 0,088 | 1,112 | 0,984 | 1,255 | |
| NEU | 0,025 | 0,147 | 0,077 | 3,69 | 0,055 | 1,159 | 0,997 | 1,347 | |
| LIM | 0,007 | 0,051 | 0,065 | 0,62 | 0,432 | 1,052 | 0,926 | 1,196 | |
| MONO | 0,007 | 0,746 | 0,714 | 1,09 | 0,296 | 2,108 | 0,52 | 8,545 | |
| PLT | 0,025 | 0,004 | 0,002 | 3,64 | 0,056 | 1,004 | 1 | 1,008 | |
| NLR | 0,006 | 0,063 | 0,07 | 0,83 | 0,362 | 1,066 | 0,93 | 1,221 | |
| PLR | 0,011 | 0,002 | 0,002 | 1,58 | 0,209 | 1,002 | 0,999 | 1,006 | |
| MLR | 0,005 | 1,038 | 1,152 | 0,81 | 0,367 | 2,823 | 0,295 | 26,98 | |
| NMR | 0,001 | -0,001 | 0,004 | 0,09 | 0,762 | 0,999 | 0,992 | 1,006 | |
| dNLR | 0,002 | 0,056 | 0,095 | 0,35 | 0,556 | 1,057 | 0,878 | 1,273 | |
| SII | 0,016 | 0,00035 | 0,00024 | 2,27 | 0,132 | 1,00035 | 0,99989 | 1,00082 | |
| SIRI | 0,024 | 0,263 | 0,143 | 3,37 | 0,066 | 1,301 | 0,982 | 1,722 | |
| PIV | 0,034 | 0,001 | 0 | 4,65 | 0,031 | 1,001 | 1 | 1,002 | |

W analogicznej analizie wykonanej w podgrupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B nie odnotowano żadnych wyników istotnych statystycznie (tabela A47 w aneksie).

Z kolei w podgrupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim nieluminalnym odnotowano dwa wyniki istotne statystycznie (tabela 65). Wyższy poziom WBC oraz NEU przed NAT wiązał się z większym ryzykiem wystąpienia wznowy miejscowej i/lub przerzutów odległych i/lub nowotworu inwazyjnego drugiej piersi i/lub zgonu z każdej przyczyny w podgrupie pacjentek HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi.

Tabela 65. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie wznowy miejscowej i/lub przerzutów odległych i/lub nowotworu inwazyjnego drugiej piersi i/lub zgonu z każdej przyczyny w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi

| | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | $95\% CI$ | |
|------|---------|---------|---------|------|--------------|---------|-----------|---------|
| | | | | | | Exp(B) | LL | UL |
| WBC | 0,052 | 0,157 | 0,069 | 5,18 | 0,023 | 1,17 | 1,022 | 1,339 |
| NEU | 0,060 | 0,181 | 0,075 | 5,75 | 0,016 | 1,198 | 1,034 | 1,389 |
| LIM | 0,001 | -0,1 | 0,257 | 0,15 | 0,697 | 0,905 | 0,547 | 1,497 |
| MONO | 0,008 | 0,781 | 0,844 | 0,86 | 0,355 | 2,183 | 0,417 | 11,415 |
| PLT | 0,018 | 0,003 | 0,002 | 1,81 | 0,179 | 1,003 | 0,999 | 1,007 |
| NLR | 0,019 | 0,099 | 0,073 | 1,83 | 0,176 | 1,104 | 0,957 | 1,274 |
| PLR | 0,001 | 0,001 | 0,002 | 0,08 | 0,784 | 1,001 | 0,996 | 1,005 |
| MLR | 0,002 | 0,51 | 1,105 | 0,21 | 0,645 | 1,665 | 0,191 | 14,531 |
| NMR | 0,018 | -0,005 | 0,005 | 0,95 | 0,330 | 0,995 | 0,984 | 1,005 |
| dNLR | 0,022 | 0,152 | 0,103 | 2,17 | 0,141 | 1,164 | 0,951 | 1,426 |
| SII | 0,009 | 0,00019 | 0,0002 | 0,90 | 0,342 | 1,00019 | 0,9998 | 1,00057 |
| SIRI | 0,011 | 0,129 | 0,124 | 1,09 | 0,297 | 1,138 | 0,893 | 1,449 |
| PIV | 0,002 | 0,00013 | 0,00031 | 0,19 | 0,666 | 1,00013 | 0,99953 | 1,00073 |

Następnie przeprowadzono serię analiz wielozmiennowej regresji logistycznej. Spośród czynników mających największe znaczenie rokownicze do modelu wprowadzono cztery predyktory: uzyskanie pCR, stopień zaawansowania w regionalnych węzłach chłonnych (cN), stopień złośliwości histologicznej (grade) oraz ekspresję PgR. Nieuzyskanie przez pacjentkę pCR, obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych przed leczeniem, wyższy stopień złośliwości histologicznej, brak ekspresji PgR oraz młodszy wiek pacjentki było związane z gorszym rokowaniem w odniesieniu do DFS. Pozostałe potencjalne predyktory włączane w pierwszym bloku nie zostały uwzględnione w modelu, gdyż nie poprawiały poziomu dopasowania wyników. Spośród parametrów

hematologicznych włączanych w drugim bloku do modelu dołączono poziom PLT przed NAT. Współczynnik R^2 Negelkerkego wzrastał nieznacznie – o 1,5%, jednakże różnica ta była istotna statystycznie. Ryzyko zgonu rosło wraz ze wzrostem poziomu PLT przed NAT. Pozostałe parametry hematologiczne nie zostały dołączone w kolejnych krokach do modelu. Wyniki zestawiono w tabeli 66.

Tabela 66. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokową (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia wznowy miejscowej i/lub przerzutu odległego i/lub nowotworu inwazyjnego drugiej piersi i/lub zgonu z każdej przyczyny

| Krok | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | | $95\% CI$ | |
|-------|---------|---------------|-------|---------|-------|------------|-------|-----------|---------|
| | | | | | | Exp(B) | LL | UL | |
| 1 | 0,113 | pCR | -1,28 | 0,30 | 18,40 | <0,001 | 0,28 | 0,16 | 0,50 |
| | | cN | 0,68 | 0,29 | 5,67 | 0,017 | 1,97 | 1,13 | 3,46 |
| | | Grade | 0,54 | 0,23 | 5,48 | 0,019 | 1,71 | 1,09 | 2,68 |
| | | Ekspresja PgR | -0,71 | 0,32 | 4,91 | 0,027 | 0,49 | 0,27 | 0,92 |
| | | Stała | -0,97 | 0,32 | 9,35 | 0,002 | 0,38 | | |
| 1 | 0,128 | pCR | -1,29 | 0,30 | 18,41 | <0,001 | 0,28 | 0,15 | 0,50 |
| | | cN | 0,69 | 0,29 | 5,73 | 0,017 | 1,99 | 1,13 | 3,49 |
| | | Grade | 0,52 | 0,23 | 5,05 | 0,025 | 1,68 | 1,07 | 2,63 |
| | | Ekspresja PgR | -0,64 | 0,32 | 4,00 | 0,045 | 0,53 | 0,28 | 0,99 |
| | | PLT | 0,003 | 0,00132 | 5,35 | 0,021 | 1,003 | 1,00046 | 1,00564 |
| Stała | -1,82 | 0,49 | 13,78 | <0,001 | 0,16 | | | | |

Następnie analizę wykonano w podgrupie pacjentek z TNBC. Spośród czynników mających największe znaczenie rokownicze do modelu wprowadzono dwa: uzyskanie pCR oraz stopień zaawansowania guza pierwotnego (cT). Czynnikiem niekorzystnego rokowania w tej podgrupie pacjentek było nieuzyskanie przez pacjentkę pCR oraz wyższy stopień zaawansowania guza pierwotnego (cT3/4). Pozostałe potencjalne predyktory włączane w pierwszym bloku nie zostały uwzględnione w modelu, gdyż nie poprawiały poziomu dopasowania wyników. Spośród parametrów hematologicznych nie włączono żadnej zmiennej do modelu w drugim bloku (tabela A48 w aneksie).

Następnie analizę wykonano w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Spośród czynników mających największe znaczenie rokownicze do modelu wprowadzono tylko stopień złośliwości histologicznej (grade). Ryzyko wystąpienia zdarzenia definiującego DFS było większe w przypadku stwierdzenia wyższego stopnia złośliwości histologicznej guza (G3). Pozostałe potencjalne predyktory włączane w pierwszym bloku nie zostały uwzględnione w modelu, gdyż nie poprawiały poziomu dopasowania wyników. Spośród parametrów hematologicznych nie włączono żadnej zmiennej do modelu w drugim bloku (tabela A49 w aneksie).

W ostatnim kroku analizę wykonano w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Spośród czynników mających największe znaczenie rokownicze do modelu nie wprowadzono żadnej zmiennej. Natomiast spośród parametrów hematologicznych do modelu włączono poziom NEU przed NAT. Stwierdzenie wyższego poziomu tego parametru przed NAT wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia zdarzenia definiującego DFS (tabela 67).

Tabela 67. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokową (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia wznowy miejscowej i/lub przerzutu odległego i/lub nowotworu inwazyjnego drugiej piersi i/lub zgonu z każdej przyczyny w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi

| Krok | R_n^2 | <i>B</i> | <i>SE</i> | Wald | <i>p</i> | <i>HR</i> | | <i>95% CI</i> | |
|------|---------|----------|-----------|------|----------|-----------------|-----------|---------------|------|
| | | | | | | Exp(<i>B</i>) | <i>LL</i> | <i>UL</i> | |
| 2 | 0,071 | NEU | 0,21 | 0,09 | 6,18 | 0,013 | 1,24 | 1,05 | 1,46 |
| | | Stała | -1,17 | 0,43 | 7,39 | 0,007 | 0,31 | | |

Podsumowanie 9

Ocena wartości prognostycznej wybranych parametrów hematologicznych przed leczeniem neoadjuwantowym w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od objawów choroby (DFS).

Podsumowanie serii testów *U* Manna-Whitney'a:

1. Poziom WBC, NEU, PLT, NLR, dNLR, PLR, MLR, SII, SIRI oraz PIV przed NAT był wyższy w grupie pacjentek, u których wystąpiła wznowa miejscowa i/lub przerzuty odległe i/lub nowotwór inwazyjny drugiej piersi i/lub zgon z każdej przyczyny;
2. W podgrupie pacjentek z TNBC poziom NEU, PLT, SII, SIRI oraz PIV przed NAT był wyższy w grupie pacjentek, u których wystąpiła wznowa miejscowa i/lub przerzuty odległe i/lub nowotwór inwazyjny drugiej piersi i/lub zgon z każdej przyczyny;
3. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi poziom wybranych parametrów hematologicznych przed NAT nie wiązał się w znaczącym stopniu z wystąpieniem wznowy miejscowej i/lub przerzutów odległych i/lub nowotworu inwazyjnego drugiej piersi i/lub zgonu z każdej przyczyny;
4. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim neluminalnym rakiem piersi poziom WBC, NEU, NLR, dNLR, SII, SIRI oraz PIV przed NAT był wyższy w grupie pacjentek, u których wystąpiła wznowa miejscowa i/lub przerzuty odległe i/lub nowotwór inwazyjny drugiej piersi i/lub zgon z każdej przyczyny.

Podsumowanie analiz log-rank Mantela-Coxa, krzywe Kaplana-Meiera:

1. Niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi w grupie pacjentek z wysokim poziomem WBC, NEU, PLT, MLR, dNLR, SII, SIRI, PIV, NLR, PLR przed NAT odnotowano krótszy DFS.
2. Niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi nie odnotowano istotnej różnicy w DFS w zależności od poziomu LYM, MONO, NMR przed NAT.
3. W podgrupie pacjentek z TNBC krótszy DFS odnotowano w grupie pacjentek z wysokim poziomem WBC, NEU, PLT, SIRI, PIV przed NAT.

4. W podgrupie pacjentek z TNBC nie odnotowano istotnej różnicy w DFS w zależności od poziomu LYM, MONO, MLR, NMR, dNLR, SII, NLR, PLR przed NAT.
5. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi krótszy DFS odnotowano w grupie pacjentek z wysokim poziomem WBC, NEU, dNLR, SII, SIRI, PIV, NLR, PLR przed NAT.
6. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi nie odnotowano istotnej różnicy w DFS w zależności od poziomu LYM, MONO, PLT, MLR, NMR przed NAT.
7. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi nie odnotowano istotnej różnicy w DFS w zależności od poziomu analizowanych parametrów hematologicznych przed NAT.

Podsumowanie jednozmiennowych analiz regresji logistycznej:

1. Wyższy poziom WBC, NEU, PLT przed NAT wiązał się z większym ryzykiem wystąpienia wznowy miejscowej i/lub przerzutów odległych i/lub nowotworu inwazyjnego drugiej piersi i/lub zgonu z każdej przyczyny;
2. W podgrupie pacjentek z TNBC wyższy poziom PIV przed NAT zwiększał istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia wznowy miejscowej i/lub przerzutów odległych i/lub nowotworu inwazyjnego drugiej piersi i/lub zgonu z każdej przyczyny;
3. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi żaden z analizowanych parametrów hematologicznych nie był istotnym predyktorem zwiększającym ryzyko wystąpienia wznowy miejscowej i/lub przerzutów odległych i/lub nowotworu inwazyjnego drugiej piersi i/lub zgonu z każdej przyczyny;
4. W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi odnotowanie wyższego poziomu WBC lub NEU przed NAT wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia wznowy miejscowej i/lub przerzutów odległych i/lub nowotworu inwazyjnego drugiej piersi i/lub zgonu z każdej przyczyny.

5. Omówienie wyników i dyskusja

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet na świecie. [1] Potrójnie ujemny rak piersi (TNBC) i rak piersi z nadekspresją lub amplifikacją HER2 (HER2-dodatni) stanowią odpowiednio 10-15% i 20% wszystkich zachorowań u kobiet na ten nowotwór. [125] Oba wyżej wymienione podtypy biologiczne raka piersi wiążą się z bardziej agresywnym przebiegiem i gorszym rokowaniem. [22-24, 125-126]

Już wcześniej potwierdzono związek raka piersi ze stanem zapalnym. [55-56] 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. Celem niniejszej pracy była ocena wartości predykcyjnej i prognostycznej większości opisywanych wcześniej w piśmiennictwie hematologicznych markerów odpowiedzi zapalnej u pacjentek kwalifikowanych do chemioterapii neoadjuwantowej z powodu najbardziej agresywnych podtypów biologicznych raka piersi.

5.1. Dyskusja dotycząca części I

Zarówno w całej grupie badanej jak i w podgrupach pacjentek z trzema analizowanymi podtypami biologicznymi raka piersi istotnie częściej dochodziło do rozsiewu do narządów odległych niż do wznowy miejscowej. [127-128] W trakcie całej obserwacji w badanej grupie przerzuty odległe rozpoznano u 32,9% pacjentek. Podobne wyniki opisano w innych pracach (20-30%). [129-132] Należy jednak zauważyć, że wyniki opisywane przez autorów przytoczonych powyżej prac dotyczą również pacjentek leczonych z powodu raków piersi luminalnego A i B/HER2-ujemnego, które charakteryzują się znacznie lepszym rokowaniem i łagodniejszym przebiegiem w porównaniu z podtypami raka piersi analizowanymi w niniejszej pracy.

Ponadto na przestrzeni lat znacznie udoskonalono metody leczenia raka piersi, co przełożyło się na lepszą kontrolę choroby i znaczne zmniejszenie częstości występowania

nawrotów we wszystkich podtypach biologicznych raka piersi, a zwłaszcza w HER2-dodatnim i TNBC. [133]

Ignatov i wsp. wykazali istotne zmniejszenie częstości występowania nawrotów wśród pacjentek leczonych z powodu raka piersi po 2005 roku w porównaniu z pacjentkami leczonymi wcześniej – odpowiednio 19,6% i 8,8%. [125, 134] Zatem obserwowane wcześniej wskaźniki nawrotów u pacjentek leczonych z powodu raka piersi sięgające 20-30% powinny być obecnie traktowane z dużą ostrożnością.

W niniejszej pracy przeanalizowano lokalizację narządową pierwszego przerzutu odległego oraz lokalizację przerzutów odległych w trakcie całej obserwacji.

Przerzuty odległe najczęściej stwierdzano w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi (39,7%), nieco rzadziej w podgrupie z TNBC (31,5%). W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi przerzuty odległe rozpoznano u 29,4% pacjentek. Podobne wyniki uzyskano w innych analizach. [125, 135]

W całej grupie badanej najczęstszą lokalizacją przerzutów odległych były kości (36%), wątroba (33,5%), mózg (33,5%) i płuco (32,3%). W podgrupie pacjentek z TNBC najczęstsza lokalizacja przerzutów odległych obejmowała: mózg (48,4%), płuca (39,1%), wątrobę (31,3%) i kości (26,6%). W grupie pacjentek z luminalnym B HER2-dodatnim rakiem piersi – kości (64,4%), wątrobę (37,8%), płuca (20%) i mózg (20%). U pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim nieluminalnym najczęściej występował rozsiew choroby do płuc (34,5%), wątroby (32,7%), mózgu (27,3%) oraz kości (23,6%).

Związek pomiędzy podtypem biologicznym raka piersi i lokalizacją przerzutów odległych został opisany we wcześniejszych pracach. Najczęstszą lokalizacją przerzutów odległych we wszystkich podtypach biologicznych raka piersi są kości. Jest to zgodne z obserwacjami opisanymi w niniejszej pracy. Przerzuty do kości odnotowano u 36% pacjentek w całej grupie badanej i aż u 64,4% pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi, u których wystąpił nawrót choroby. Obserwacja ta pokrywa się również z wcześniejszymi doniesieniami dotyczącymi częstszego występowania przerzutów do kości u pacjentek leczonych z powodu luminalnych raków piersi. [136, 137]

Wątroba jest drugą co do częstości lokalizacją przerzutów odległych raka piersi. Przerzuty w tej lokalizacji częściej występują w grupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym i nieluminalnym rakiem piersi w porównaniu z podtypami

HER2-ujemnymi. [137] Doniesienia te są zgodne z obserwacjami opisanymi w niniejszej pracy. Przerzuty w wątrobie rozpoznano u 33,5% całej grupy badanej. W poszczególnych podtypach biologicznych raka piersi przerzuty w tej lokalizacji odnotowano u 31,3% pacjentek z TNBC, 37,8% z HER2-dodatnim luminalnym B i 32,7% z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Dokładny mechanizm oddziaływania nadekspresji receptora HER2 na promocję przerzutów do wątroby w raku piersi nie został jednoznacznie wyjaśniony. Najbardziej prawdopodobna wydaje się hipoteza zakładająca, że nabywanie zdolności prometastatycznych przez guzy z nadekspresją HER2 odbywa się za pośrednictwem receptorów dla chemokin (CXCR4). [138] Hipotezę tę potwierdzają wyniki innego badania, wskazujące na możliwość zahamowania rozwoju guza pierwotnego i przerzutów odległych w innych nowotworach wykazujących nadekspresję HER2 za pośrednictwem supresji CXCR4. [139]

We wcześniejszych analizach wykazano, że zachorowanie na TNBC lub HER2-dodatniego raka piersi wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia przerzutów do mózgu. [140-141] W ostatnich latach częstość występowania przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego przekroczyła 20% w ogólnej populacji pacjentek z rakiem piersi w stadium uogólnienia, osiągając nawet 30-40% w podgrupach z TNBC i HER2-dodatnim rakiem piersi. [142]

W niniejszej pracy potwierdzono te obserwacje. Zmiany przerzutowe do mózgu rozpoznano u 48,4% pacjentek z TNBC, co było najczęstszą lokalizacją przerzutu odległego w trakcie całej obserwacji w grupie pacjentek z tym podtypem raka piersi. W pozostałych podtypach przerzuty do mózgu wystąpiły u 27,3% (HER2-dodatni nieluminalny) i 20% (HER2-dodatni luminalny B). [143-144] Zmiany przerzutowe do płuc występowały najczęściej w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi i TNBC (odpowiednio 34,5% i 39,1%), co jest zgodne z wcześniejszymi obserwacjami. [145-148]

Najczęstszą lokalizacją pierwszego przerzutu odległego w podgrupie pacjentek z TNBC były płuca (26,6%) oraz mózg (26,6%). W podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi – kości (60%), a w podgrupie z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi – płuca (29,1%). Obserwacje te są zgodne z wcześniejszymi doniesieniami w literaturze. [149-152]

W badanej grupie wznowę miejscową stwierdzono u 47 z 498 pacjentek (9,4%). Najczęściej wznowę miejscową rozpoznawano w grupie pacjentek z TNBC (13,3%), a najrzadziej w grupie z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi (4,6%). Obserwacja ta pokrywa się z wcześniejszymi doniesieniami, w których wykazano, że raki piersi HER2-dodatnie oraz TNBC charakteryzują się istotnie większym wskaźnikiem nawrotów miejscowych w porównaniu z rakami luminalnymi A i B/HER2-ujemnym. [125, 153]

W całej grupie badanej wznowa miejscowa najczęściej lokalizowała się w piersi lub/i w ścianie klatki piersiowej (53,2%), najrzadziej w dole pachowym (14,9%). Najczęstszą lokalizacją wznowy miejscowej w podgrupie z TNBC była pierś lub/i ściana klatki piersiowej (55,6%) oraz węzły chłonne nadobojczykowe po stronie guza pierwotnego (44,4%); w podgrupie z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi – węzły chłonne nadobojczykowe (57,1%), a w podgrupie z HER2-dodatnim Nieluminalnym rakiem piersi – pierś lub/i ściana klatki piersiowej (61,5%). Podobne wyniki w podgrupie pacjentek z TNBC opisali Haffty i wsp. Najczęściej wznowa miejscowa była zlokalizowana w piersi lub w ścianie klatki piersiowej. [154] Lee i wsp. oraz Anderson i wsp. potwierdzili istotnie częstsze występowanie nawrotu lokoregionalnego w węzłach chłonnych w podgrupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim rakiem piersi. [153, 155]

Porównano czas do rozpoznania wznowy miejscowej i przerzutów odległych w trzech wybranych podtypach biologicznych raka piersi. W obu przypadkach potwierdzono wyniki opisywane we wcześniejszych pracach - czas do rozpoznania nawrotu miejscowego i odległego był najkrótszy w podgrupie pacjentek z TNBC, a najdłuższy w podgrupie z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. [154, 156] Wu i wsp. odnotowali odmienne wyniki – czas do rozpoznania przerzutów odległych był najkrótszy w grupie pacjentek z HER2-dodatnim Nieluminalnym rakiem piersi. [157] W pracy Kast i wsp. odsetek 3-letnich przeżyć wolnych od przerzutów odległych był najniższy w podtypie HER2-dodatnim Nieluminalnym (66,8%). U pacjentek z TNBC wyniósł 75,9%, a w podgrupie z HER2-dodatnim luminalnym rakiem piersi - 81,7%. [135]

Przeanalizowano czas przeżycia po rozpoznaniu wznowy miejscowej i przerzutów odległych. Odnotowano istotny związek pomiędzy czasem przeżycia po rozpoznaniu przerzutów odległych i podtypem biologicznym raka piersi – najdłuższy czas przeżycia po rozpoznaniu przerzutów odległych wystąpił w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. W grupie pacjentek, u których ostatecznie doszło do zgonu

najkrótszy czas przeżycia po rozpoznaniu przerzutów odległych odnotowano w podgrupie pacjentek z TNBC.

Podobne wyniki odnotowali Gerratana i wsp., opisując najkrótszy czas przeżycia po rozpoznaniu nawrotu choroby w podgrupie pacjentek z TNBC. [132] Wang i wsp. wykazali, że pacjentki z TNBC, u których rozpoznano przerzuty odległe miały najgorsze rokowanie i najkrótszy czas przeżycia swoistego dla raka piersi w porównaniu z pozostałymi podtypami biologicznymi raka piersi. [158]

W niniejszej pracy porównano trzy analizowane podtypy biologiczne raka piersi w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego (OS), czasu przeżycia specyficznego dla raka piersi (BCSS) i czasu przeżycia wolnego od objawów choroby (DFS). Tylko czas przeżycia całkowitego różnił się w zależności od podtypu biologicznego raka piersi i był najdłuższy w podgrupie z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi, co jest zgodne z doniesieniami innych autorów. [159] Czas przeżycia swoistego dla raka piersi i czas przeżycia wolnego od objawów choroby nie był znacząco odmienny w zależności od podtypu biologicznego raka piersi. Należy jednak podkreślić, że w grupie pacjentek, u których ostatecznie doszło do zgonu zarówno BCSS jak i OS były krótsze w podgrupie z TNBC w porównaniu z podgrupą z HER2-dodatnim luminalnym B i Nieluminalnym rakiem piersi.

Johansson i wsp. wykazali, że zarówno podtyp biologiczny raka piersi jak i wiek pacjentki w chwili zachorowania są silnymi predyktorami wpływającymi na czas przeżycia swoistego dla raka piersi. Najwyższy wskaźnik śmiertelności swoistej dla raka piersi był obserwowany wśród pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim Nieluminalnym rakiem piersi. W analizie uwzględniającej dodatkowe cechy (stopień zaawansowania patologicznego i sposób leczenia operacyjnego) śmiertelność w grupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi i luminalnym A była zbliżona. [160]

Agarwal i wsp. porównali OS i DFS w grupie pacjentek z TNBC i innymi podtypami raka piersi. Zarówno OS jak i DFS były istotnie krótsze w grupie pacjentek z TNBC. Analiza jedno- i wieloczynnikowa wykazała, że stopień zaawansowania guza pierwotnego i podtyp biologiczny raka piersi były najistotniejszymi predyktorami OS i DFS w analizowanych grupach. [161]

W niniejszej pracy zbadano również częstość występowania całkowitej remisji patologicznej (pCR) na leczenie neoadjuwantowe w badanej grupie pacjentek. Zgodnie z przewidywaniami pacjentki leczone z powodu HER2-dodatniego luminalnego B raka piersi rzadziej uzyskiwały pCR na zastosowane leczenie neoadjuwantowe niż pacjentki z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Obserwacja ta jest zgodna z wcześniejszymi doniesieniami literaturowymi. [162-165]

5.2. Dyskusja dotycząca części II

Neutrofile odgrywają ważną rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej w różnych stanach zapalnych, również w nowotworach złośliwych. [28] Wcześniejsze badania sugerowały, że neutrofile mogą przyczyniać się do niestabilności genetycznej poprzez uwalnianie reaktywnych form tlenu (ROS), promować proliferację komórek nowotworowych, ułatwiać neoangiogenezę poprzez uwolnienie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) oraz umożliwiać tworzenie przerzutów odległych. [28, 29] Niedawne badanie ujawniło nowy mechanizm, dzięki któremu oddziaływanie neutrofilii i limfocytów T doprowadza do immunosupresji wspomagającej tworzenie przerzutów odległych. [30]

Współczynnik NLR (stosunek bezwzględnej liczby neutrofilii do bezwzględnej liczby limfocytów) jest jednym z najczęściej analizowanych markerów stanu zapalnego w raku piersi. Zależności pomiędzy poziomem NLR przed leczeniem neoadjuwantowym i występowaniem pCR oraz rokowaniem u pacjentek z rakiem piersi poddawanych chemioterapii przedoperacyjnej nie zostały dokładnie wyjaśnione. W niektórych wcześniejszych doniesieniach sugerowano, że wysoki poziom NLR przed leczeniem może być spowodowany neutrofilią i/lub limfopenią związaną z reakcją zapalną i osłabieniem przeciwnowotworowych funkcji układu immunologicznego, co z kolei prowadzi do progresji nowotworu. [166-168] Kilka badań wskazuje na związek wysokiego poziomu NLR ze zwiększoną aktywnością makrofagów związanych z nowotworami (TAMs), co w konsekwencji może przyczyniać się do wytworzenia oporności na chemioterapię. [169-170]

W niniejszej pracy dokonano oceny wartości predykcyjnej współczynnika NLR przed NAT (leczenie neoadjuwantowe) w odniesieniu do częstości występowania całkowitej patologicznej odpowiedzi na leczenie przedoperacyjne (pCR). Poziom współczynnika NLR przed leczeniem neoadjuwantowym nie był istotnym predyktorem wpływającym na uzyskanie pCR zarówno w całej grupie badanej jak i w podgrupach pacjentek z trzema analizowanymi podtypami biologicznymi raka piersi, co jest zgodne z wcześniejszymi doniesieniami. [171-175] Warto jednak zauważyć, że pacjentki z rakiem piersi luminalnym B HER2-dodatnim, u których wystąpiła pCR charakteryzowały się istotnie niższym poziomem NLR przed NAT w porównaniu z pacjentkami, które nie uzyskały odpowiedzi na leczenie przedoperacyjne.

Rivas i wsp. opisali podobne wyniki. W retrospektywnej analizie dotyczącej danych 88 pacjentek leczonych z powodu raka piersi (luminalnego A, luminalnego B, HER2-dodatniego i TNBC) potwierdzono istnienie zależności pomiędzy niższym poziomem współczynnika NLR (<2.0) przed leczeniem neoadjuwantowym i większym prawdopodobieństwem wystąpienia pCR w podgrupie pacjentek z luminalnym B rakiem piersi (t test, $p=0.00181$). Zależności tej nie wykazano w pozostałych podtypach biologicznych raka piersi. [176]

Bae i wsp. potwierdzili istnienie zależności pomiędzy niskim poziomem współczynnika NLR (<2.74) przed leczeniem i wyższym odsetkiem uzyskiwanych pCR na leczenie przedoperacyjne w grupie pacjentek z TNBC ($p=0.023$). W analizie wielozmiennowej NLR nie poprawiał jednak poziomu wyjaśnianej zmienności (OR 0.645; 95% CIs 0.408-1.020; $p=0.061$). [177]

W analizie japońskiej Asano i wsp. niższy poziom współczynnika NLR (<3.0) przed leczeniem neoadjuwantowym był związany z większym prawdopodobieństwem uzyskania pCR na zastosowane leczenie w podgrupie pacjentek z TNBC ($p<0.001$). [178] Podobnie w badaniu Chen i wsp., niższy poziom współczynnika NLR (<2.06) przed leczeniem był związany z wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia pCR w porównaniu z wyższym poziomem NLR (≥ 2.06) (24,5% vs. 14,3%, $p<0.05$). Ponadto pacjentki z wyższym poziomem NLR przed leczeniem (≥ 2.1) charakteryzowały się wyższym stopniem zaawansowania raka piersi i wyższym wskaźnikiem śmiertelności specyficznej dla raka piersi. [179]

W kilku wcześniejszych pracach potwierdzono wartość prognostyczną współczynnika NLR w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS), przeżycia specyficznego dla raka piersi (BCSS) oraz przeżycia wolnego od objawów choroby (DFS). [180-183]

Azab i wsp. jako pierwsi dokonali oceny wartości prognostycznej NLR w raku piersi. Wykazali, że pacjentki z wyższym poziomem współczynnika NLR (>3.3) charakteryzowały się wyższym wskaźnikiem śmiertelności w trakcie rocznej (16% vs. 0%) i 5-letniej (44% vs. 13%) obserwacji w porównaniu z pacjentkami, u których odnotowano niższy poziom NLR (<1.8) ($p < 0.0001$). W przeprowadzonej analizie wielozmiennowej NLR okazał się być silnym niezależnym predyktorem w odniesieniu do śmiertelności krótko- i długoterminowej (HR 3.13, $p = 0.01$) (HR 4.09, $p = 0.002$). Ryzyko względne (HR) dla pacjentek z najwyższym poziomem współczynnika NLR (Q_4) w porównaniu z pacjentkami z najniższym poziomem NLR (Q_1) wyniosło 4,85 i było wyższe niż HR dla stopnia zaawansowania TNM według AJCC (TNM 2 vs. 1 i 0), stanu regionalnych węzłów chłonnych (cecha N2 i N3 vs. N0) oraz stopnia zaawansowania guza pierwotnego (cecha T2 vs. T1 i T0). Na tej podstawie można podejrzewać, że poziom NLR przed leczeniem w badanej grupie pacjentek był silniejszym predyktorem w odniesieniu do śmiertelności krótko- i długoterminowej niż znane czynniki rokownicze. Warto zauważyć, że autorzy przytoczonej publikacji odnotowali istotnie wyższy wskaźnik śmiertelności w grupie pacjentek z najwyższym poziomem NLR (czwarty kwartył – Q_4), ale wskaźniki śmiertelności w trzech pozostałych grupach pacjentek o niższych poziomach NLR (Q_1 - Q_3) nie różniły się między sobą znamienne. Obserwacja ta może sugerować występowanie efektu progowego, a nie zależności liniowej pomiędzy poziomem NLR i śmiertelnością w badanej grupie. Ponadto autorzy wskazywali na nadrzędne znaczenie współczynnika NLR względem innych leukocytowych parametrów stanu zapalnego (NEU, LYM, WBC) w prognozowaniu śmiertelności w grupie pacjentek z rakiem piersi. Sugerowali, że współczynnik NLR jest bardziej stabilnym markerem w odniesieniu do zmiennych czynników fizjologicznych, patologicznych i fizycznych. Ponadto stwierdzili, że współczynnik NLR może być uznawany za bardziej wiarygodny marker ze względu na to, że łączy w sobie dwa przeciwstawne szlaki zapalne i immunologiczne, które współwystępują u pacjentek z rakiem piersi. [184]

Noh i wsp. przeanalizowali dane dotyczące 442 pacjentek z rakiem piersi. Wykazali, że wyższy poziom współczynnika NLR przed leczeniem (≥ 2.5) był związany

z niższym wskaźnikiem przeżycia swoistego dla raka piersi w porównaniu z grupą pacjentek z niższym poziomem NLR przed leczeniem (<2.5). W analizie wielozmiennowej wyższy poziom współczynnika NLR u pacjentek z rakiem piersi ER-ujemnym z przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych okazał się być istotnym czynnikiem związanym z niekorzystnym rokowaniem - odpowiednio HR 4.08 (95% CI, 1.62-10.28), HR 9.93 (95%CI 3.51-28.13), HR 11.23 (95% CI, 3.34-37.83). W analizie wykonanej z podziałem na podtypy biologiczne raka piersi wyższy poziom NLR przed leczeniem był związany z gorszym rokowaniem tylko w grupie pacjentek z rakiem piersi luminalnym A (87.7% vs. 96,7%, p=0.009). Autorzy sugerowali, że obserwacja ta może wynikać z większej podatności raków piersi luminalnych A na wpływ otaczającego mikrośrodowiska w porównaniu z bardziej agresywnymi podtypami raka piersi HER2-dodatnimi i TNBC. [185, 186]

W przeciwieństwie do wyników opisanych przez Noh i wsp., Yao i wsp. wykazali, że wyższy poziom współczynnika NLR przed leczeniem operacyjnym (>2.57) wiązał się z niższym wskaźnikiem przeżycia całkowitego nie tylko w podgrupie pacjentek z rakiem piersi luminalnym A, ale również z TNBC (odpowiednio dla raka luminalnego A - 93.3% vs. 99.3%, p=0.001; dla TNBC – 68.8% vs. 95.1%, p=0.000). Sugerowano, że w przeciwieństwie do wcześniejszych doniesień, to właśnie TNBC może być podtypem raka piersi, który jest w większym stopniu podatny na wpływ mikrośrodowiska i przewlekłego stanu zapalnego. Hipotezę tę potwierdzili Retsky i wsp. w prospektywnym badaniu obejmującym 327 pacjentek z rakiem piersi. [187] Wykazali, że niesteroidowy lek przeciwzapalny ketorolak stosowany okołooperacyjnie zmniejsza ryzyko wystąpienia wczesnego nawrotu raka piersi, zwłaszcza w przypadku TNBC. Z drugiej strony stan zapalny stymuluje komórkową odpowiedź immunologiczną gospodarza, która odgrywa ważną rolę w niszczeniu komórek nowotworowych i mikroprzerzutów. [184] Engel i wsp. [188] stwierdzili, że komórki raka piersi o fenotypie TNBC wywołują znacznie silniejszą odpowiedź immunologiczną komórek NK (ang. *natural killer*) oraz limfocytów T CD4+ i CD8+ niż komórki ER-dodatnich raków piersi. [189]

Ding i wsp. potwierdzili znaczenie współczynnika NLR przed leczeniem jako istotnego predyktora DFS u pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi leczonych trastuzumabem. W grupie pacjentek z niższym poziomem NLR przed leczeniem odnotowano istotnie wyższy wskaźnik 3-letnich DFS w porównaniu z grupą pacjentek,

u których nie stosowano trastuzumabu oraz z grupą leczoną trastuzumabem z wyższym poziomem NLR przed leczeniem (95.3% vs. 91.6% vs. 90.5%, $p=0.011$). W analizie wielozmiennowej wysoki poziom NLR przed leczeniem był niezależnym czynnikiem związanym z krótszym DFS (HR 2.917, 95% CI 1.055-8.062, $p=0.039$) w grupie pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi leczonych trastuzumabem. [190]

W metaanalizie obejmującej 45 artykułów Corbeau i wsp. [191] podsumowali dane dotyczące wartości prognostycznej i predykcyjnej współczynnika NLR w trzech grupach pacjentek z rakiem piersi: w grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe, w grupie, u której zastosowano leczenie uzupełniające oraz w grupie z zaawansowanym rakiem piersi. Zaledwie w sześciu publikacjach przeprowadzono analizę wielozmiennową podsumowującą zależności występujące pomiędzy współczynnikiem NLR i pCR, DFS, OS. Tylko w jednym artykule NLR okazał się być istotnym predyktorem w odniesieniu do pCR [192], w odniesieniu do DFS – w dwóch [193, 194], OS – w dwóch [192, 194], BCSS – w jednym [193]. Dwie spośród przytoczonych publikacji dotyczyły tylko wybranych podtypów biologicznych raka piersi – TNBC [192] i luminalnego A i B/HER2-ujemnego [194]. Wśród dwudziestu dwóch publikacji [186, 195-197, 189, 198-213] dotyczących grupy 18 153 pacjentek otrzymujących chemioterapię uzupełniającą w 21 analizach wielozmiennowych potwierdzono związek pomiędzy poziomem współczynnika NLR i przeżyciem pacjentek - w szczególności DFS [182, 196, 198-201, 208-210, 213], OS [189, 196, 198, 200, 209-211, 213] i BCSS [186, 197]. W sześciu publikacjach dotyczących grupy pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi wykonano analizy wielozmiennowe – we wszystkich potwierdzono związek poziomu NLR z przeżyciem pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi. [214-219] Autorzy sugerowali, że wyniki należy jednak interpretować z należą ostrożnością ze względu na dużą heterogenność badanych grup i uwzględnienie tylko wybranych punktów końcowych związanych z przeżyciem pacjentek (najczęściej OS i PFS). W podsumowaniu autorzy omówionej powyżej metaanalizy stwierdzili, że poziom NLR przed leczeniem może być istotnym czynnikiem prognostycznym dla DFS i OS w grupie pacjentek z wczesnym rakiem piersi, u których zastosowano chemioterapię uzupełniającą, ale nie w grupie pacjentek leczonych neoadjuwantowo. Większość analiz nie potwierdziła również wartości predykcyjnej tego współczynnika w odniesieniu do pCR w tej grupie pacjentek.

Niniejsza analiza nie potwierdziła znaczenia prognostycznego poziomu współczynnika NLR przed leczeniem neoadjuwantowym w odniesieniu do OS, BCSS

i DFS. Warto jednak zauważyć, że analiza log-rank Mantela-Coxa przeprowadzona w całej grupie badanej i podgrupach z TNBC oraz HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi wykazała istotnie krótszy OS w grupie pacjentek, u których wyjściowo stwierdzono wysoki poziom współczynnika NLR (>2.17). Podobne zależności potwierdzono w całej grupie badanej oraz w podgrupie z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi w odniesieniu do BCSS i DFS.

Orditura i wsp. przeanalizowali związek poziomu NLR przed leczeniem operacyjnym i przeżyciem wolnym od przerzutów odległych (DMFS, ang. *distant metastasis-free survival*) u pacjentek leczonych z powodu wczesnego raka piersi (cT1-2, N0-1, M0). Wykazano, że wyższy poziom NLR przed leczeniem operacyjnym (>1.97) wiązał się z niższym wskaźnikiem przeżyć wolnych od przerzutów odległych w porównaniu z niższym poziomem NLR (≤ 1.97). W analizie wielozmiennowej stan przedmenopauzalny (HR 2.78, 95% CI 1.36-5.67, $p=0.0049$), obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (cecha N1) (HR 2.31, 95% CI 1.16-4.60, $p=0.00167$) oraz wysoki poziom NLR przed leczeniem operacyjnym (HR 2.64, 95% CI 1.22-5.638, $p=0.0133$) okazały się być czynnikami związanymi z większym ryzykiem nawrotu raka piersi. Warto zauważyć, że punkt odcięcia dla współczynnika NLR był wyraźnie niższy niż w przytaczanych wcześniej pracach innych autorów. Może być to spowodowane włączeniem do grupy badanej tylko pacjentek z wybranym stopniem zaawansowania raka piersi. [201]

Bardzo interesujące wyniki dotyczące wartości predykcyjnej współczynnika NLR w odniesieniu do przeżycia po nawrocie raka piersi odnotowali Iwase i wsp. Analiza dotyczyła 89 pacjentek z rakiem piersi, z czego 53% otrzymało chemioterapię neoadjuwantową. Poziom NLR przed leczeniem nie różnił się istotnie w zależności od podtypu biologicznego raka piersi. Jednak w momencie rozpoznania nawrotu najwyższe wartości NLR odnotowano w podgrupie pacjentek z TNBC (4.59). W całej grupie badanej odnotowano wzrost poziomu NLR o 0.59 w momencie rozpoznania nawrotu (95% CI 0.15-1.04, $p<0.05$). Największa zmiana poziomu NLR dotyczyła podgrupy z TNBC – wzrost o 2.0 (95% CI, 0.23-3.77, $p<0.05$). W przypadku pozostałych podtypów biologicznych raka piersi wartości NLR mierzone przed leczeniem i w momencie nawrotu różniły się między sobą, ale nie były to różnice istotne statystycznie. Pacjentki, u których stwierdzono wysoki poziom NLR w momencie rozpoznania nawrotu raka piersi charakteryzowały się istotnie krótszym przeżyciem po

nawrocie w porównaniu z pacjentkami, u których stwierdzono niski poziom NLR (HR 2.68, 95% CI 1.29-5.57, $p < 0.05$). Nie odnotowano istotnych różnic w poziomach NLR przed leczeniem w odniesieniu do przeżycia po rozpoznaniu nawrotu ($p = 0.58$). Najkrótsze przeżycie po nawrocie odnotowano w podgrupie pacjentek z TNBC – mediana 308 dni ($p < 0.05$). Analiza wielozmiennowa wykazała, że poziom NLR w momencie nawrotu i podtyp biologiczny raka piersi były czynnikami związanymi z krótszym przeżyciem po rozpoznaniu nawrotu (dla TNBC: HR 3.31, 95% CI 1.01-10.86; dla $NLR > 3.0$: HR 2.93, 95% CI 1.29-6.64). [214]

Sherry i wsp. wykazali istotny związek pomiędzy wyższym poziomem NLR po zastosowaniu radioterapii uzupełniającej w grupie pacjentek z TNBC w stopniu zaawansowania I-III i przeżyciem wolnym od wznowy lokoregionalnej (HR 1.37, $p = 0.0029$) oraz krótszym przeżyciem całkowitym (HR 1.21, $p = 0.0054$). Wartość prognostyczną poziomu NLR w odniesieniu do wystąpienia wznowy lokoregionalnej i przeżycia całkowitego potwierdzono również w analizie wielozmiennowej. [220]

Kim i wsp. przeanalizowali dane 600 pacjentek z TNBC, oceniając wartość prognostyczną zmienności poziomu NLR w trakcie leczenia w odniesieniu do ryzyka nawrotu raka piersi i zgonu. Wyniki wskazują na istotny związek wzrostu poziomu NLR podczas leczenia z niekorzystnym rokowaniem u pacjentek z TNBC. [221]

W niniejszej pracy nie potwierdzono wyników opisywanych w powyższej przytoczonych publikacjach. Poziom współczynnika NLR był jednak wyższy u pacjentek, u których rozpoznano przerzuty odległe w całej grupie badanej i w podgrupie z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Analiza log-rank Mantela-Coxa wykazała również związek pomiędzy wysokim poziomem współczynnika NLR przed NAT i krótszym czasem do wystąpienia przerzutów odległych w całej grupie badanej i w podgrupie z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Wyników tych nie udało się jednak potwierdzić w analizie jednozmiennowej. Na podstawie przytoczonych powyżej prac można przypuszczać, że przeprowadzenie analizy dotyczącej dynamiki zmian w zakresie poziomu współczynnika NLR w trakcie całej obserwacji mogłoby potwierdzić znaczenie prognostyczne tego markera w odniesieniu do czasu do nawrotu i przeżycia po nawrocie w badanej grupie pacjentek.

W literaturze dostępne są pojedyncze analizy dotyczące znaczenia prognostycznego i predykcyjnego współczynników dNLR (stosunek bezwzględnej liczby neutrofilii do

różnicy bezwzględnej liczby leukocytów i bezwzględnej liczby neutrofilii), NMR (stosunek bezwzględnej liczby neutrofilii do bezwzględnej liczby monocytów) i MLR (stosunek bezwzględnej liczby monocytów do bezwzględnej liczby limfocytów) u pacjentek, u których stosowano chemioterapię neoadjuwantową. W niniejszej pracy przeprowadzona analiza jedno- i wielozmiennowa nie potwierdziła rokowniczego i predykcyjnego znaczenia tych parametrów.

W pracy tureckiej dotyczącej populacji pacjentek z rakiem piersi, u których zastosowano chemioterapię neoadjuwantową, potwierdzono znaczenie predykcyjne współczynnika dNLR w odniesieniu do pCR. [222] Autorzy badania wykazali, że niższy poziom dNLR (≤ 1.6) przed neoadjuwantową chemioterapią (NACT) wiązał się z większym prawdopodobieństwem uzyskania pCR na leczenie, ale tylko w analizie jednozmiennowej. Poziom współczynnika NLR przed NACT nie był istotnym predyktorem w odniesieniu do wystąpienia pCR. W niniejszej pracy niższy poziom dNLR przed NAT odnotowano w grupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi, które uzyskały pCR. Zależność ta nie została jednak potwierdzona w analizie jednozmiennowej.

Li i wsp. przeprowadzili analizę dotyczącą danych 310 pacjentek z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi, które otrzymały neoadjuwantową chemioterapię. Wykazali, że poziom dNLR przed NACT był niezależnym czynnikiem prognostycznym dla OS i DFS. Autorzy nie ocenili jednak wartości predykcyjnej dNLR w odniesieniu do pCR. [223]

Zdecydowana większość dostępnych opracowań dotyczy pacjentek, u których nie stosowano chemioterapii neoadjuwantowej [205, 224-226] lub pacjentki, u których zastosowano leczenie neoadjuwantowe stanowiły niewielką część analizowanej populacji – ok. 30% w metaanalizie Duan i wsp., [227] ok. 10% w analizie Dirican i wsp. [198] i 21% w pracy Ren i wsp. [228]

Znaczenie poziomu współczynnika dNLR przed leczeniem jako niezależnego czynnika prognostycznego potwierdzono tylko w analizie Krenn-Pilko i wsp. [226] (poziom dNLR ≥ 3 wiązał się z krótszym DFS u pacjentek z podtypami luminalnymi raka piersi) i Ren i wsp. [228] – w grupie pacjentek z TNBC wyższy poziom dNLR (≥ 2.6) wiązał się z krótszym DFS i OS. W pozostałych pracach poziom dNLR przed leczeniem był istotnym czynnikiem rokowniczym tylko w analizach jednozmiennowych. W pracy

Dirican i wsp. wyższy poziom dNLR (≥ 2) był czynnikiem związanym z krótszym OS i DFS [198], w pracy Wariss i wsp. [225] – dNLR >3 wiązał się z większym ryzykiem zgonu w grupie pacjentek z luminałnym A i B HER2-dodatnim rakiem piersi, a w pracy Cho i wsp. [205] – dNLR >1.34 wiązał się z krótszym DSS (czas przeżycia specyficznego dla choroby) i DFS (czas przeżycia wolnego od objawów choroby).

Znaczenie prognostyczne współczynnika NMR i MLR w nowotworach złośliwych było do tej pory bardzo rzadko oceniane. Sun i wsp. wykazali, że wyższy poziom współczynnika NMR wiązał się z gorszym rokowaniem u pacjentów leczonych z powodu raka żołądka, ale marker ten nie był niezależnym czynnikiem prognostycznym. [87] Znalaziono zaledwie trzy publikacje, w których oceniano wartość prognostyczną tego markera u pacjentek leczonych z powodu raka piersi. Hernandez i wsp. nie potwierdzili istnienia zależności pomiędzy poziomem współczynnika NMR przed NAT i przeżywalnością pacjentek w odniesieniu do OS i DFS. Wykazali natomiast związek pomiędzy niższym poziomem tego parametru (<9.65) i starszym wiekiem pacjentki oraz statusem pomenopauzalnym. Ponadto, podobnie jak w niniejszej pracy, autorzy zaobserwowali, że pacjentki, u których wystąpiła pCR na leczenie charakteryzowały się istotnie niższym poziomem NMR przed NACT w porównaniu z pacjentkami, u których nie wystąpiła pCR. [172] Peng i wsp. nie odnotowali żadnych istotnych różnic pomiędzy pacjentkami z niskim i wysokim poziomem NMR przed NACT. Wykazali natomiast, że jedynym niezależnym predyktorem w odniesieniu do pCR był poziom współczynnika LMR przed NAT. Niższy poziom LMR przed leczeniem (<6.1) wiązał się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia pCR. [229] Zhang i wsp. w analizie dotyczącej 1583 pacjentek leczonych z powodu raka piersi potwierdzili znaczenie współczynnika NMR przed leczeniem chirurgicznym jako niezależnego czynnika prognostycznego w grupie pacjentek, u których nie stosowano leczenia neoadjuwantowego. [88]

Tiainen i wsp. przeanalizowali dane 209 pacjentek, w tym 107 z HER2-dodatnim rakiem piersi oceniając wartość prognostyczną współczynnika MLR i NLR przed leczeniem. Co ciekawe, autorzy potwierdzili związek wysokiego poziomu współczynnika MLR (≥ 0.22) i NLR (≥ 2.2) przed leczeniem z krótszym OS i BCSS w całej grupie badanej. Podobną zależność zaobserwowano w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi, u których nie stosowano trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym. Z drugiej strony, żaden z powyższych markerów hematologicznych nie miał znaczenia prognostycznego

w grupie pacjentek leczonych uzupełniająco trastuzumabem. Obserwacja ta może wskazywać na modulujący wpływ trastuzumabu na ogólnoustrojową reakcję zapalną i niwelowanie niekorzystnego wpływu wysokiego poziomu NLR i MLR przez trastuzumab. Autorzy sugerowali, że powyższa obserwacja może tłumaczyć zasadność stosowania trastuzumabu i leczenia immunoonkologicznego w grupie pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi. [230] Zależności opisane w powyższej analizie mogą tłumaczyć odmiennosc wyników opisanych w niniejszej pracy, w której 59% populacji badanej stanowiły pacjentki z HER2-dodatnim rakiem piersi, a spośród nich 69% otrzymało leczenie uzupełniające trastuzumabem.

Znaczenie prognostyczne poziomu współczynnika LMR przed leczeniem w grupie pacjentek otrzymujących chemioterapię neoadjuwantową potwierdzili w odniesieniu do DFS: Ni i wsp. [231], którzy opisali również wartość prognostyczną niższego poziomu monocytów w odniesieniu do DFS w analizie jednozmiennowej, Ma i wsp. [232], Goto i wsp. [80]; w odniesieniu do OS: Hu i wsp. [79] i w odniesieniu do DFS i OS: Lee i wsp. [233]

W niniejszej pracy w przeprowadzonych analizach jedno- i wielozmiennowych nie potwierdzono znaczenia prognostycznego i predykcyjnego poziomu monocytów (MONO) i limfocytów (LYM) przed NAT.

Fujimoto i wsp. przeanalizowali dane 964 pacjentek z rakiem piersi (z czego 92% otrzymało NACT) leczonych w latach 2005-2016 w Hyogo College of Medicine w Japonii, oceniając wartość prognostyczną współczynnika NLR oraz LYM przed leczeniem. Autorzy nie potwierdzili prognostycznego znaczenia tych parametrów w odniesieniu do RFS i OS. Wykazali natomiast, że poziom współczynnika NLR przed leczeniem w grupie pacjentek z wysokim poziomem LYM przed NACT ($>1.688/\mu\text{L}$) był niezależnym czynnikiem prognostycznym w odniesieniu do RFS (czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby). [207] Powyższe obserwacje mogą wskazywać na istnienie bezpośrednich i pośrednich interakcji pomiędzy działaniem limfocytów i neutrofilii na progresję nowotworu i w konsekwencji na rokowanie pacjentki oraz potwierdzać wyniki opisane w niniejszej analizie.

Znaczenie prognostyczne poziomu LYM przed leczeniem było częściej potwierdzane w pracach dotyczących populacji pacjentek z rakiem piersi, u których nie

stosowano leczenia neoadjuwantowego – z wczesnym rakiem piersi [234] i z zaawansowanym rakiem piersi. [235, 236]

Znaczenie predykcyjne poziomu MONO przed NACT potwierdzono w pracy Valdes-Ferrada i wsp. Wyższy poziom MONO przed leczeniem neoadjuwantowym wiązał się z mniejszym prawdopodobieństwem uzyskania pCR na zastosowane leczenie w grupie pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi. [237]

W niniejszej pracy potwierdzono znaczenie prognostyczne i predykcyjne parametrów WBC (bezwzględna liczba leukocytów), NEU (bezwzględna liczba neutrofilii) oraz PLT (bezwzględna liczba płytek krwi) oznaczanych przed leczeniem neoadjuwantowym. Wyższy poziom WBC, NEU i PLT przed NAT okazał się być czynnikiem związanym z niekorzystnym rokowaniem zarówno w całej grupie badanej (w odniesieniu do OS, BCSS, DFS oraz ryzyka wystąpienia przerzutów odległych) jak i w podgrupie pacjentek z TNBC (WBC, NEU w odniesieniu do OS; NEU w odniesieniu do BCSS; PLT w odniesieniu do BCSS i ryzyka wystąpienia przerzutów odległych), HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi (PLT w odniesieniu do BCSS i ryzyka wystąpienia przerzutów odległych) i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi (WBC i NEU w odniesieniu do DFS i ryzyka wystąpienia przerzutów odległych). Ponadto niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi niższy poziom WBC oraz NEU przed NAT był związany z większym prawdopodobieństwem wystąpienia pCR na zastosowane leczenie. Analiza wielozmiennowa potwierdziła znaczenie predykcyjne i prognostyczne poziomu NEU przed NAT w całej grupie badanej (pCR: HR 0.80, 95% CI 0.67-0.96, $p=0.015$) i w grupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi (DFS: HR 1.24, 95% CI 1.05-1.46, $p=0.013$; ryzyko wystąpienia przerzutów odległych: HR 1.19, 95% CI 1.00-1.41, $p=0.045$) oraz poziomu PLT przed NAT w całej grupie badanej (OS: HR 1.00332, 95% CI 1.00066-1.0060, $p=0.014$; BCSS: HR 1.0046, 95% CI 1.0018-1.0074, $p=0.001$; DFS: HR 1.003, 95% CI 1.00046-1.00564, $p=0.021$; wystąpienie przerzutów odległych: HR 1.00414, 95% CI 1.0014-1.0069, $p=0.003$) i w grupie z TNBC (BCSS: HR 1.00094, 95% CI 1.00001-1.00187, $p=0.001$; wystąpienie przerzutów odległych: HR 1.00099, 95% CI 1.00004-1.00194, $p=0.041$).

Podobne wyniki opisano w innych pracach. [172, 238, 273] Qian i wsp. stwierdzili, że wyższy poziom NEU przed leczeniem neoadjuwantowym ($>2.65 \times 10^9/L$) okazał się być niezależnym czynnikiem prognostycznym związanym

z krótszym DFS (HR 4.322, 95% CI: 1.028-18.174, p=0.046). Ponadto potwierdzono predycyjne znaczenie wyższego poziomu LYM przed leczeniem w odniesieniu do większego prawdopodobieństwa wystąpienia pCR (HR4.375, 95% CI: 1.429-13.392, p=0.010). W przeciwieństwie do wyników niniejszej analizy, poziom NEU przed leczeniem nie był istotnym predyktorem wystąpienia pCR na leczenie, nie wpływał również na OS. Warto również zwrócić uwagę, że podobnie jak przedstawiono wcześniej w niniejszej pracy, autorom nie udało się potwierdzić znaczenia prognostycznego i predycyjnego współczynnika NLR w grupie pacjentek leczonych neoadjuwantowo. [273] W pracy Hernández i wsp. w analizie jednozmiennowej niższy poziom NEU, wyższy poziom LMR (≥ 5.46) i niższy poziom NLR (< 3.33) przed leczeniem były czynnikami związanymi z korzystnym rokowaniem w odniesieniu do DFS (odpowiednio DFS: p=0.037, p=0.05, p=0.019). Żaden z analizowanych parametrów hematologicznych nie poprawiał jednak poziomu wyjaśnianej zmienności w analizie wieloczynnikowej. Ponadto nie potwierdzono związku poziomu NEU przed leczeniem z wystąpieniem pCR i przeżyciem całkowitym pacjentek. [172]

Zenan i wsp. przeanalizowali dane 94 pacjentek z TNBC. Zauważyli, że wyższy poziom WBC (≥ 8 G/L) i NEU ($\geq 3,95$ G/L) przed leczeniem chirurgicznym był związany z krótszym OS (WBC: p = 0,008; NEU: p = 0,011). Wyniki analizy wieloczynnikowej wykazały, że wyższy poziom WBC przed leczeniem chirurgicznym był czynnikiem niekorzystnego rokowania zwłaszcza w grupie pacjentek młodszych (< 60 roku życia), z przerzutami do węzłów chłonnych (cecha pN1-3), wyższym stopniem zaawansowania klinicznego (cTNM 3-4) i stopniem złośliwości histologicznej G2. [238]

W niniejszej pracy poziom WBC i NEU przed leczeniem neoadjuwantowym nie poprawiał poziomu wyjaśnianej zmienności w analizie wieloczynnikowej w odniesieniu do OS w grupie pacjentek z TNBC. Warto jednak podkreślić, że najistotniejszymi predyktorami zwiększającymi ryzyko zgonu w podgrupie pacjentek z TNBC był brak uzyskania pCR na leczenie neoadjuwantowe oraz wyższy stopień zaawansowania guza pierwotnego przed leczeniem (cecha cT3/4). Obserwacja ta jest zgodna z wcześniejszymi doniesieniami. Osiągnięcie pCR na leczenie neoadjuwantowe zwłaszcza w grupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim rakiem piersi jest jednym z najistotniejszych czynników związanych z lepszym rokowaniem. [103]

Corbeau i wsp. przeanalizowali dane 280 pacjentek z wczesnym rakiem piersi, u których zastosowano chemioterapię neoadjuwantową. Zaobserwowali, że niższy poziom WBC przed NACT (<6.75 G/L) istotnie zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania przez pacjentkę pCR na leczenie przedoperacyjne, ale tylko w grupie z TNBC (OR 0.29, 95% CI 0.14-0.61, $p<0.01$). [239]

Hong i wsp. przeanalizowali dane dotyczące 367 pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi leczonych przez rok uzupełniająco trastuzumabem. Autorzy nie potwierdzili znaczenia prognostycznego poziomu NEU przed leczeniem w odniesieniu do DFS i OS. Jedynym niezależnym czynnikiem prognostycznym związanym z DFS był poziom LYM przed leczeniem (HR 2.723, 95% CI 1.211-6.122, $p=0.015$). Ponadto żaden z analizowanych parametrów hematologicznych (NEU, LYM, NLR) nie był niezależnym predyktorem OS w analizie wielozmiennowej. [240] W innej pracy dotyczącej pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi, u których stosowano neoadjuwantową chemioterapię z pertuzumabem i trastuzumabem wykazano, że odsetek uzyskanych na leczenie pCR był podobny w grupie pacjentek z luminalnym i nieluminalnym HER2-dodatnim rakiem piersi, a wartość Ki-67 i poziom współczynnika NLR przed leczeniem były niezależnymi czynnikami związanymi z uzyskaniem pCR w analizie wielozmiennowej. Ponadto wykazano istotny związek pomiędzy wyższym poziomem NEU (≥ 4.61 G/L) i NLR (≥ 1.983) przed leczeniem i krótszym DFS, jednak żaden z powyższych parametrów nie był niezależnym czynnikiem prognostycznym w analizie wielozmiennowej w odniesieniu do DFS. Warto również zauważyć, że w analizie jednozmiennowej dotyczącej wyższego poziomu WBC przed leczeniem (≥ 8.04 G/L) uzyskano wynik graniczący z poziomem istotności statystycznej ($p=0.052$), co może sugerować, że powtórzenie analizy w większej populacji pacjentek mogłoby wykazać istotne znaczenie tego markera w odniesieniu do DFS. [241]

Warto zauważyć, że w piśmiennictwie pojawiają się wyniki całkowicie sprzeczne z opisanymi w niniejszej pracy i w publikacjach omawianych powyżej. Li i wsp. na podstawie analizy danych 417 pacjentek leczonych z powodu raka piersi stwierdzili, że wyższy poziom WBC przed leczeniem wiązał się z lepszym rokowaniem i dłuższym DFS i OS zarówno w całej grupie badanej jak i w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Co ciekawe, obserwacje dotyczące poziomu PLT przed leczeniem były zgodne z wynikami niniejszej analizy. Wyższy poziom PLT przed leczeniem był związany z krótszym czasem DFS i OS w całej grupie badanej

i w podgrupie pacjentek z rakiem piersi HR+/HER2-. Autorzy wykazali ponadto, że pacjentki, u których potwierdzono współistnienie wyższego poziomu WBC i niższego poziomu PLT przed leczeniem charakteryzowały się najlepszym rokowaniem w odniesieniu do DFS ($p=0.001$) i OS ($p=0.017$). [242]

Mantas i wsp., przeanalizowali wartość prognostyczną poziomu WBC, NEU, LYM, NLR, PLT, PLR przed leczeniem w grupie 90 pacjentek z wczesnym rakiem piersi (53 z przerzutami odległymi i 37 bez rozsiewu). Pacjentki, u których rozpoznano przerzuty odległe miały istotnie wyższy poziom NEU przed leczeniem w porównaniu z pacjentkami, u których nie doszło do uogólnienia procesu nowotworowego. Czas do rozpoznania przerzutów odległych był krótszy w grupie pacjentek z niższym poziomem NEU przed leczeniem w porównaniu z pacjentkami z wyższym poziomem NEU ($p=0.001$). Analiza wielozmiennowa nie potwierdziła znaczenia poziomu NEU przed leczeniem w prognozowaniu wystąpienia przerzutów odległych u pacjentek z wczesnym rakiem piersi. [243]

W niniejszej pracy obserwacja dotycząca poziomu NEU przed leczeniem w grupie pacjentek, u których rozpoznano przerzuty odległe była zgodna z Mantas i wsp., natomiast czas do rozpoznania przerzutów odległych był istotnie krótszy w grupie pacjentek, u których odnotowano wyższy poziom NEU przed NAT. Ponadto wyższy poziom NEU, WBC i PLT przed NAT okazał się istotnie zwiększać ryzyko wystąpienia przerzutów odległych w całej grupie badanej oraz w podgrupach pacjentek z trzema podtypami biologicznymi raka piersi: z TNBC (PLT), z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych przed leczeniem, u których nie odnotowano wystąpienia pCR (NEU), oraz z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi (PLT).

W wielu wcześniejszych publikacjach potwierdzono związek płytek krwi z procesem kancerogenezy. [244] Wysoka liczba bezwzględna płytek w krwi obwodowej jest uznawana za czynnik związany z niekorzystnym rokowaniem w wielu nowotworach złośliwych. [189, 245, 246]

W niniejszej pracy dokonano oceny wartości prognostycznej i predykcyjnej poziomu PLT i współczynnika PLR (stosunek bezwzględnej liczby płytek krwi do bezwzględnej liczby limfocytów) przed leczeniem neoadjuwantowym. Wyższy poziom PLT przed NAT wiązał się z gorszym OS, BCSS i DFS oraz większym ryzykiem

wystąpienia przerzutów odległych w całej grupie badanej. Znaczenie tych zależności potwierdzono również w serii analiz wielozmiennowych. Wyższy poziom PLT i współczynnika PLR przed NAT okazał się być istotnym czynnikiem rokowniczym również w grupie pacjentek z TNBC. Znaczenie poziomu PLT przed NAT potwierdzono w odniesieniu do BCSS i ryzyka wystąpienia przerzutów odległych również w analizie wielozmiennowej. W grupie pacjentek leczonych z powodu TNBC brak uzyskania pCR na leczenie przedoperacyjne, wyższy stopień klinicznego zaawansowania guza pierwotnego (cecha cT3/4), młodszy wiek w chwili zachorowania oraz wyższy poziom PLT przed NAT były czynnikami istotnie zwiększającymi ryzyko zgonu z powodu raka piersi. Ponadto, wyższy poziom PLT przed NAT istotnie zwiększał ryzyko wystąpienia przerzutów odległych i zgonu z powodu raka piersi w grupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Parametr ten jednak nie wpływał istotnie na poziom wyjaśnianej zmienności w analizie wieloczynnikowej.

W niniejszej pracy nie potwierdzono jednak wartości predykcyjnej PLT i PLR w odniesieniu do pCR zarówno w całej grupie badanej, jak i w podgrupach z trzema podtypami biologicznymi raka piersi.

Niewielka liczba publikacji dotyczy wartości prognostycznej i predykcyjnej poziomu PLT i współczynnika PLR u pacjentek z rakiem piersi, u których zastosowano chemioterapię neoadjuwantową.

W piśmiennictwie raportowane są sprzeczne doniesienia na temat wartości predykcyjnej PLT i PLR w grupie pacjentek otrzymujących neoadjuwantową chemioterapię. Zgodnie z obserwacjami opisanymi w niniejszej pracy, Graziano i wsp. [171], Qian i wsp. [273] oraz Losada i wsp. [247] również nie potwierdzili zależności pomiędzy poziomem współczynnika PLR przed zastosowaniem chemioterapii neoadjuwantowej i wystąpieniem pCR.

Wartość predykcyjną i prognostyczną współczynnika PLR potwierdzili Kim i wsp. Na podstawie analizy danych 105 pacjentek z rakiem piersi leczonych NACT wykazali, że niższy poziom współczynnika PLR (≤ 143.36) i NLR (≤ 2.21) przed leczeniem był istotnym czynnikiem predykcyjnym zwiększającym prawdopodobieństwo wystąpienia pCR. Autorzy potwierdzili ponadto wartość prognostyczną PLR i NLR w odniesieniu do PFS i DFS, a także OS, ale tylko w analizie jednozmiennowej. [248] Należy jednak podkreślić, że powyższa analiza dotyczyła wyselekcjonowanej populacji koreańskiej, z której

wykluczono m.in. pacjentki w gorszym stanie ogólnym (ASA>2) i w starszym wieku. Ponadto tylko 34 pacjentki z badanej grupy uzyskały pCR. W innych pracach wykazano istnienie zależności pomiędzy niższym poziomem PLR i starszym wiekiem pacjentki. [249] Powyższe obserwacje mogą tłumaczyć różnice w uzyskanych wynikach.

Znaczenie predykcyjne i prognostyczne współczynnika PLR przed NACT potwierdzono również w analizie japońskiej Asano i wsp. Autorzy wykazali, że niższy poziom PLR przed leczeniem wiązał się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia pCR u pacjentki, zaś wyższy poziom współczynnika PLR przed NACT oraz obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (cecha N+) były niezależnymi czynnikami związanymi z krótszym DFS. [249] W przytoczonej wcześniej pracy Li i wsp. wyższy poziom PLT ($>218 \times 10^9/L$) przed leczeniem był związany z istotnie krótszym DFS i OS zarówno w całej populacji jak i w grupie pacjentek HR+/HER2-. W analizie wielozmiennowej nie potwierdzono prognostycznego znaczenia stopnia zaawansowania nowotworu oraz sposobu leczenia raka piersi. [242]

W pracy kolumbijskiej Cuello-López i wsp. dotyczącej 288 pacjentek z rakiem piersi leczonych NACT odnotowano istotny związek pomiędzy niższym poziomem PLR (<150) i większym prawdopodobieństwem wystąpienia pCR niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi. [250] Autorzy publikacji tureckiej wykazali, że niski poziom PLR (<150) wiąże się z większym prawdopodobieństwem uzyskania pCR przez pacjentkę. Ponadto niski poziom PLR przed leczeniem okazał się istotnym predyktorem wystąpienia pCR w pachowych węzłach chłonnych u pacjentek z HER2-dodatnim nieinwazyjnym rakiem piersi. [251] Lusho i wsp. potwierdzili znaczenie predykcyjne poziomu PLR przed leczeniem w odniesieniu do pCR w grupie pacjentek z TNBC. Nie wykazali jednak istotnego znaczenia prognostycznego poziomu tego markera w odniesieniu do przeżycia wolnego od przerzutów odległych w tej grupie pacjentek. [252] Ramos Esquivel i wsp. [34], Takeuchi i wsp. [21] oraz Cho i wsp. [28] przeprowadzili analizy w grupie pacjentek otrzymujących leczenie uzupełniające potwierdzając znaczenie prognostyczne poziomu PLR w odniesieniu do DFS i OS zarówno w analizie jedno-, jak i wielozmiennowej. W pracy dotyczącej populacji pacjentek z rozsiałym TNBC, Vernieri i wsp. wykazali, że PLR był istotnym czynnikiem związanym z przeżyciem wolnym od progresji (PFS). [218] W pracy Liu i wsp. potwierdzono wartość poziomu PLT przed NAT jako niezależnego czynnika prognostycznego u pacjentek z rakiem piersi, u których zastosowano chemioterapię neoadjuwantową, i u których pierwotnie rozpoznano przerzuty do

ipsilateralnych nadobojczykowych węzłów chłonnych. Wyższy poziom PLT przed NAT (>261.5) w tej grupie pacjentek wiązał się z krótszym DFS. [253]

W niniejszej analizie wyższy poziom PLT przed NAT w grupie młodszych pacjentek, które nie uzyskały pCR na leczenie neoadjuwantowe, z wyższym stopniem zaawansowania guza pierwotnego okazał się istotnie zwiększać ryzyko wystąpienia przerzutów odległych w trakcie całej obserwacji, zarówno w całej grupie badanej, jak i w podgrupie pacjentek z TNBC. Obserwacja ta może potwierdzać ostatnie doniesienia naukowe, w których wysoki poziom PLT przed leczeniem operacyjnym oceniany samodzielnie lub w połączeniu z krążącymi komórkami nowotworowymi (CTCs – ang. *circulating tumor cells*) może być istotnym czynnikiem prognostycznym u pacjentek z wczesnym rakiem piersi oraz istotnym parametrem pozwalającym na wyodrębnienie grupy pacjentek najwyższego ryzyka, która potencjalnie odniesie korzyść ze stosowania terapii przeciwpłytkowej. [254]

W niniejszej pracy przeanalizowano wartość predykcyjną i prognostyczną współczynników SII (stosunek iloczynu bezwzględnej liczby neutrofilów i płytek krwi do bezwzględnej liczby limfocytów), SIRI (stosunek iloczynu bezwzględnej liczby neutrofilów i monocytów do bezwzględnej liczby limfocytów) i PIV (stosunek iloczynu bezwzględnej liczby neutrofilów, płytek krwi i monocytów do bezwzględnej liczby limfocytów) przed leczeniem neoadjuwantowym. Znaczenie prognostyczne tych markerów potwierdzono w analizie jednozmiennowej dla całej grupy badanej (w odniesieniu do ryzyka wystąpienia przerzutów odległych) oraz pacjentek z TNBC. Wyższy poziom współczynników SII, SIRI i PIV przed NAT wiązał się z krótszym OS (SIRI i PIV), BCSS (SII, SIRI i PIV), DFS (PIV) oraz większym ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych (SII i PIV). W odniesieniu do wystąpienia pCR na zastosowane leczenie w grupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi istotnym predyktorem okazał się współczynnik SIRI przed NAT. Niższy poziom SIRI przed NAT w tej grupie pacjentek wiązał się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia pCR. Żaden z omawianych markerów nie poprawiał jednak poziomu wyjaśnianej zmienności w analizie wieloczynnikowej.

Większość dostępnych publikacji potwierdzających wartość współczynników SII i SIRI u pacjentek leczonych z powodu raka piersi dotyczy populacji azjatyckiej. [92, 93, 97, 98, 255-262] Chen i wsp. przeanalizowali dane 262 pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi. Zaobserwowali, że wysoki poziom współczynnika SII przed leczeniem

neoadjuwantowym ($\geq 602 \times 10^9/L$) wiązał się z krótszym DFS i OS zarówno w analizie jedno- jak i wielozmiennowej niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi. [97] Podobne wyniki w odniesieniu do OS odnotowali Jiang i wsp. [257] Hua i wsp. przeanalizowali dane dotyczące 1026 pacjentek z rakiem piersi, u których nie stosowano leczenia neoadjuwantowego stwierdzając, że wyższy poziom współczynnika SII przed leczeniem operacyjnym (>601.7) wiązał się z krótszym OS i DMFS. [92] Ji i wsp. odnotowali istotny związek wyższego poziomu współczynnika SII przed leczeniem z krótszym OS i DFS. Zależność ta była najwyraźniej widoczna w grupie pacjentek z TNBC. [256] Podobne wyniki odnotowali Zhu i wsp. [263], Jiang i wsp. oraz Sun i wsp. wykazali, że wyższy poziom współczynnika SII przed leczeniem był związany z krótszym OS i DFS w grupie pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi. [257-258] Wang i wsp. [259], Pang i wsp. [264] oraz Liu i wsp. [260] zaobserwowali podobną zależność w grupie pacjentek leczonych z powodu TNBC.

Odmienność wyników przedstawionych w niniejszej pracy może wynikać z różnic dotyczących analizowanych grup pacjentek. Warto zauważyć, że wszystkie powyższe prace dotyczyły populacji chińskiej, a liczebność analizowanych grup była najczęściej ograniczona. Ponadto większość pacjentek nie otrzymywała chemioterapii neoadjuwantowej lub pacjentki leczone NACT stanowiły zaledwie niewielką część badanej grupy. Ponadto autorzy prezentowali różne wartości dla punktu odcięcia SII – od 442 (Jiang i wsp.) do 624 (Wang i wsp.). W niniejszej pracy mediana SII wyniosła 608,72.

Współczynnik SIRI został po raz pierwszy opisany przez Qi i wsp., którzy potwierdzili jego wartość prognostyczną u pacjentów leczonych z powodu raka trzustki. [265] Później jego znaczenie rokownicze oceniano również w innych nowotworach złośliwych, m.in. w raku żołądka i w raku piersi. [96]

Dong i wsp. przeanalizowali dane dotyczące 241 pacjentek z rakiem piersi, u których zastosowano chemioterapię neoadjuwantową (w tym 53 pacjentek z TNBC i 87 z HER2-dodatnim rakiem piersi). Wysoki poziom współczynnika SIRI przed NACT (≥ 0.72) wiązał się z mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia pCR. [98] W niniejszej pracy odnotowano podobną zależność w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Współczynnik SIRI nie poprawiał jednak w istotny sposób poziomu wyjaśnianej zmienności w analizie wieloczynnikowej. W pracach Chen i wsp. [97] oraz Zhu i wsp. [266] wykazano, że wyższy poziom SIRI

przed leczeniem neoadjuwantowym był związany z krótszym DFS i OS niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi. Podobne wyniki odnotowali Hua i wsp. w grupie 390 pacjentek po menopauzie, u których nie stosowano leczenia neoadjuwantowego. [267] He i wsp. przeanalizowali wartość predykcyjną i prognostyczną współczynnika SIRI przed NAT w grupie 47 pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi. Wykazali, że większy spadek poziomu współczynnika SIRI podczas leczenia neoadjuwantowego wiązał się z większym prawdopodobieństwem uzyskania pCR na zastosowane leczenie. [268] Wpływ dynamiki zmian poziomu współczynnika SIRI w trakcie leczenia przeanalizowali również Wang i wsp. Wykazali, że wzrost poziomu SIRI podczas leczenia wiązał się z krótszym OS w grupie pacjentek z operacyjnym rakiem piersi. [269]

W niniejszej pracy poziom SIRI przed NAT okazał się być istotnym predyktorem OS i BCSS tylko w grupie pacjentek z TNBC. Marker ten nie poprawiał jednak poziomu wyjaśnanej zmienności w analizie wielozmiennowej. Spośród znanych czynników prognostycznych wprowadzonych do modelu w grupie pacjentek z TNBC tylko młodszy wiek w chwili rozpoznania, brak uzyskania pCR na leczenie przedoperacyjne oraz cecha cT3/4 istotnie zwiększały ryzyko zgonu w trakcie całej obserwacji.

Współczynnik PIV jest nowym markerem biologicznym zdefiniowanym jako stosunek iloczynu bezwzględnej liczby neutrofilii, płytek krwi i monocytów do bezwzględnej liczby limfocytów. W ostatnich latach jego znaczenie prognostyczne zostało najdokładniej udokumentowane w grupie pacjentów leczonych z powodu rozsianego raka jelita grubego. [270] Pomimo to, znaczenie prognostyczne i predykcyjne współczynnika PIV u pacjentek z rakiem piersi było do tej pory bardzo rzadko oceniane i pozostaje niewyjaśnione.

Znaleziono zaledwie cztery prace dotyczące wartości predykcyjnej i prognostycznej PIV u pacjentek leczonych z powodu raka piersi.

Şahin i wsp. przeanalizowali dane 743 pacjentek z rakiem piersi leczonych NACT. Wykazali, że poziom współczynnika PIV przed NACT był niezależnym czynnikiem predykcyjnym w odniesieniu do pCR. Ponadto niższy poziom PIV przed NACT (<306.4) wiązał się z dłuższym OS i DFS niezależnie od podtypu biologicznego raka piersi. [94] Ligorio i wsp. zaobserwowali, że wyższy poziom współczynnika PIV przed leczeniem u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi HER2-dodatnim był czynnikiem niekorzystnego rokowania związanym z krótszym PFS (w analizie jednozmiennowej) oraz

OS (w analizie jedno- i wielozmiennowej). [95] Podobne obserwacje opisali Lin i wsp. w pracy chińskiej. Po przeanalizowaniu danych 1312 pacjentek z operacyjnym rakiem piersi autorzy wykazali, że wyższy poziom współczynnika PIV przed leczeniem (>288.15) był niezależnym czynnikiem prognostycznym w odniesieniu do OS. [271] Demir i wsp. potwierdzili te obserwacje w pracy dotyczącej populacji młodszych pacjentek leczonych z powodu raka piersi. [272]

W niniejszej pracy poziom PIV przed NAT okazał się być istotnym czynnikiem rokowniczym tylko w grupie pacjentek leczonych z powodu TNBC. Wyższy poziom tego markera przed leczeniem neoadjuwantowym w tej grupie pacjentek wiązał się z istotnie krótszym OS, BCSS i DFS. Zwiększał również ryzyko wystąpienia przerzutów odległych w trakcie całej obserwacji. W przeciwieństwie do przytoczonej powyżej publikacji Şahin i wsp., w niniejszej pracy nie potwierdzono wartości predykcyjnej tego parametru w odniesieniu do pCR zarówno w całej grupie badanej jak i w podgrupach z trzema podtypami biologicznymi raka piersi.

Odmienność przedstawionych wyników może być spowodowana istnieniem różnic dotyczących badanych populacji. Warto zauważyć, że większość dostępnych publikacji dotyczy populacji azjatyckiej, a w analizowanej grupie pacjentek najczęściej nie stosowano NACT. Ponadto w większości prac nie różnicowano pacjentek ze względu na podtyp biologiczny raka piersi. Tak jak w przypadku pozostałych markerów analizowanych w niniejszej pracy, również w przypadku PIV, do wyznaczenia wartości punktu odcięcia dla poziomu wysokiego i niskiego tego markera stosowano różne metody statystyczne. Tylko w jednej pracy, podobnie jak w niniejszej analizie, punkt odcięcia wyznaczono za pomocą mediany. [95]

5.3. Ograniczenia i atuty pracy

Największe ograniczenia pracy wynikają z jej retrospektywnego charakteru oraz faktu, że powyższa analiza uwzględniała pacjentki leczone w okresie trzynastu lat (2005-2017).

Na uwagę zasługuje fakt, że dokumentacja medyczna dotycząca stanu ogólnego pacjentki przed leczeniem neoadjuwantowym była w niektórych przypadkach ograniczona. Pomimo największej staranności z jaką kwalifikowano pacjentki do niniejszej analizy nie można wykluczyć, że część z nich mogła stosować leki przeciwzapalne lub doświadczać stanów chorobowych, które w istotny sposób wpływały na stan układu immunologicznego w momencie kwalifikacji do leczenia neoadjuwantowego i nie zostało to odnotowane w dokumentacji.

Braki w dokumentacji medycznej dotyczyły również niektórych parametrów kliniczno-patologicznych i mogą przekładać się na kontrowersyjne wyniki niektórych analiz wielozmiennowych. Uwaga ta dotyczy przede wszystkim wskaźnika Ki-67 oraz stopnia złośliwości histologicznej (grade). Parametry te nie były rutynowo oznaczane przez patologów w początkowych latach niniejszej obserwacji. Należy podkreślić, że dla przeprowadzenia jak najrzetelniejszej oceny wartości analizowanych markerów hematologicznych w jak największej grupie pacjentek, do analizy jednozmiennowej włączono całą grupę badaną. Ze względu na większą liczebność grupy pacjentek, u których oznaczono stopień złośliwości histologicznej w porównaniu z grupą, u której oznaczono Ki-67 - to właśnie ten parametr włączono do analizy wielozmiennowej.

Warto podkreślić, że na przestrzeni trzynastu lat zasady leczenia raka piersi uległy znacznym modyfikacjom. Dotyczyło to głównie pacjentek leczonych z powodu HER2-dodatniego raka piersi i zmiany w programie lekowym z 2016 roku, która umożliwiła stosowanie trastuzumabu w formie iniekcji podskórnych w leczeniu neoadjuwantowym. Ze względu na wyraźnie mniejszą liczebność grupy pacjentek, u której zastosowano neoadjuwantową chemioterapię w połączeniu z trastuzumabem w ogólnej populacji badanej, nie przeanalizowano jej oddzielnie.

Kolejna kwestia dotyczy wyboru metody statystycznej definiującej wartość punktu odcięcia analizowanych markerów stanu zapalnego. Ze względu na dużą liczbę

parametrów stanu zapalnego analizowanych w odniesieniu do kilku punktów końcowych zdecydowano się na wybór mediany jako wartości granicznej wyznaczającej wysoki i niski poziom analizowanych parametrów. Pozwoliło to na wyznaczenie jednej wartości punktu odcięcia odpowiednio dla każdego z analizowanych markerów w odniesieniu do wszystkich punktów końcowych. Należy zauważyć, że w analizowanych pracach innych autorów do wyznaczenia punktu odcięcia dla wartości wysoki/niski najczęściej stosowano krzywą oceny jakości klasyfikatora (**ROC**, ang. *receiver operating characteristic*). Stosowanie różnych metod do wyznaczenia punktów odcięcia dla wybranych markerów hematologicznych może być jedną z przyczyn omówionych wcześniej różnic w zakresie otrzymanych wyników.

Główną zaletą niniejszej pracy jest to, że wszystkie pacjentki były leczone w jednym ośrodku o wysokiej referencyjności, przez ten sam zespół specjalistów. Badania laboratoryjne, które były podstawą niniejszej analizy były w większości wykonywane w tym samym laboratorium i przy użyciu tej samej aparatury. Ponadto według najlepszej wiedzy niniejsza analiza jest pierwszą pracą oceniającą wartość prognostyczną i predykcyjną tak wielu parametrów stanu zapalnego i w odniesieniu do tak wielu punktów końcowych u pacjentek z rakiem piersi, u których zastosowano chemioterapię neoadjuwantową.

6. Podsumowanie wyników i wnioski

Ocena wartości predykcyjnej wybranych markerów hematologicznych stanu zapalnego w odniesieniu do wystąpienia całkowitej odpowiedzi patologicznej na leczenie.

Przeprowadzone analizy jednoczynnikowe w grupie 498 pacjentek z rakiem piersi leczonych chemioterapią neoadjuwantową wykazały, że:

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 neluminalnym rakiem piersi.

Ocena wartości prognostycznej wybranych markerów hematologicznych stanu zapalnego.

Przeprowadzone analizy jednoczynnikowe w grupie 498 pacjentek z rakiem piersi, u których zastosowano chemioterapię neoadjuwantową wykazały, że:

1. 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;
2. 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;
3. 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;
 4. Wyższy poziom współczynnika PIV przed leczeniem neoadjuwantowym wiązał się z krótszym czasem przeżycia wolnego od objawów choroby w grupie pacjentek z TNBC;
 5. 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;
 6. 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;
 7. 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;
 8. Większa liczba bezwzględna płytek krwi oraz wyższy poziom współczynników PLR, SII oraz PIV przed leczeniem neoadjuwantowym wiązał się z większym ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych w grupie pacjentek z TNBC;
 9. 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;
 10. 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.

Podsumowując, powyższa analiza nie potwierdziła jednoznacznie wartości prognostycznej i predykcyjnej większości analizowanych markerów stanu zapalnego w populacji pacjentek z rakiem piersi, u których zastosowano chemioterapię neoadjuwantową. Najwięcej wyników istotnych statystycznie odnotowano w grupie pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi, co może potwierdzać hipotezę zakładającą istnienie większej zależności pomiędzy podtypem TNBC i mikrośrodowiskiem guza oraz przewlekłym stanem zapalnym w organizmie niż w przypadku pozostałych podtypów biologicznych raka piersi. Obserwacja ta wymaga dalszych badań, ale w przyszłości może przyczynić się do poprawy wyników leczenia przez stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w tej grupie pacjentek. Na uwagę zasługuje również znacznie większa istotność liczby bezwzględnej leukocytów, neutrofilii i płytek krwi na tle pozostałych parametrów stanu zapalnego. Wydaje się, że obserwacja ta może stanowić potwierdzenie wcześniejszych badań dotyczących roli, jaką odgrywają płytki krwi w kancerogenezie i być argumentem potwierdzającym zasadność stosowania leków przeciwplatek u pacjentek leczonych systemowo z powodu raka piersi.

7. 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.

Material 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 neluminalnym 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 neluminalnym 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.

8. Piśmiennictwo:

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F i wsp. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Dostępne na stronie <https://gco.iarc.fr/today>, dostęp z dnia 16/02/2022
2. Sharma R. Global, regional, national burden of breast cancer in 185 countries: evidence from GLOBOCAN 2018. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 Jun;187(2):557-567. doi: 10.1007/s10549-020-06083-6. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33515396
3. Jassem J i Krzakowski M. Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. ViaMedica 2014, wydanie 2
4. Didkowska J, Wojciechowska U. Przesiewowe badania mammograficzne – stanowisko Światowej Organizacji Zdrowia. *Komentarz. Onkol. Prak. Klin.* 2015; 11, 1: 16-19
5. Sankaranarayanan R, Swaminathan R, Brenner H i wsp. Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):165-73.
6. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdel-Rahman o i wsp. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2019; 5(12):1749-1768
7. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M i wsp. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3):209-249.
8. Porter P. "Westernizing" women's risks? Breast cancer in lower-income countries. *N Engl J Med.* 2008; 358(3):213-6.
9. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp z dnia 16/02/2022
10. Didkowska J, Wojciechowska U. Przesiewowe badania mammograficzne – stanowisko Światowej Organizacji Zdrowia. *Komentarz. Onkol. Prak. Klin.* 2015; 11, 1: 16-19

11. Hanby AM, Walker C, Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours series - volume IV. Lyon, France: IARC Press. Breast Cancer Res. 2004; 6, 133
12. Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B i wsp. Breast cancer. Oncology in Clinical Practice. 2020; 16(5):207–260
13. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB i wsp. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000; 406(6797):747-52
14. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R i wsp. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci u S A. 2001; 98(19):10869-74
15. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2012; 490, 61–70
16. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS i wsp. Panel members. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol. 2011; 22(8):1736-47
17. Howlader N, Altekruse SF, Li CI i wsp. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. J Natl Cancer Inst. 2014; 106(5):dju055.
18. Weigelt B, Baehner FL, Reis-Filho JS. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade. J Pathol. 2010; 220(2):263-80
19. Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. Cancer Treat Rev. 2012; 38(6):698-707
20. Ades F, Zardavas D, Bozovic-Spasojevic I i wsp. Luminal B breast cancer: molecular characterization, clinical management, and future perspectives. J Clin Oncol. 2014; 32(25):2794-803
21. Kaur R. Breast cancer. Lancet. 2005; 365(9472):1742
22. Gabos Z, Sinha R, Hanson J i wsp. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. J Clin Oncol. 2006; 24(36):5658-63
23. Koo T, Kim IA. Brain metastasis in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: from biology to treatment. Radiat Oncol J. 2016; 34(1):1-9.

24. Prat A, Carey LA, Adamo B i wsp. Molecular features and survival outcomes of the intrinsic subtypes within HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106(8):dju152
25. Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ i wsp. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Mod Pathol.* 2011; 24(2):157-67
26. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X i wsp. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011; 121(7):2750-67
27. Wang DY, Jiang Z, Ben-David Y i wsp. Molecular stratification within triple-negative breast cancer subtypes. *Sci Rep* 2019; 9, 19107
28. Santonja A, Sánchez-Muñoz A, Lluch A i wsp. Triple negative breast cancer subtypes and pathologic complete response rate to neoadjuvant chemotherapy. *Oncotarget.* 2018; 9(41):26406-26416
29. Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME i wsp. Clinicopathologic features, patterns of recurrence and survival among women with triple-negative breast cancer in the national comprehensive cancer network. *Cancer.* 2012;118:5463 – 72
30. Domingo L, Salas D, Zubizarreta R i wsp. Tumor phenotype and breast density in distinct categories of interval cancer: results of population-based mammography screening in Spain. *Breast Cancer Res.* 2014; 16(1):R3
31. Wojcinski S, Soliman AA, Schmidt J i wsp. Sonographic Features of Triple-Negative and Non-Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2012; 31(10), 1531–1541.
32. Gao B, Zhang H, Zhang SD i wsp. Mammographic and clinicopathological features of triple-negative breast cancer. *Br J Radiol.* 2014; 87(1039):20130496
33. Radosa JC, Eaton A, Stempel M i wsp. Evaluation of Local and Distant Recurrence Patterns in Patients with Triple-Negative Breast Cancer According to Age. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24(3):698-704
34. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI i wsp. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007;13:4429 – 34
35. Nowacka-Zawisza M, Krajewska W. Triple-negative breast cancer: Molecular characteristics and potential therapeutic approaches. *Postępy higieny i medycyny doświadczalnej (Online).* 2013; 67:1090-7

36. Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood MK. Triple-negative breast cancer in the elderly: prognosis and treatment. *Breast J.* 2017;1-8.
37. De Deus Moura R, Carvalho FM, Bacchi CE. Breast cancer in very young women: clinicopathological study of 149 patients ≤ 25 years old. *The Breast* 2015;1 – 7
38. Gałęcki J, Olszyna-Serementa M, Majstrak A i wsp. Evaluation of early breast cancer treatment effects and prognostic factors with special reference to steroid and HER2 receptors. *Nowotwory. Journal of Oncology.* 2015; 65(6):458 – 464
39. Takalkar UV, Advani S. Prognostic indicators in breast cancer patients. *J Cancer Res Forecast.* 2018; 1(1):1011
40. Domagała W, ed. *Stachury i Domagały. Patologia Znaczy Słowo o Chorobie. T. 2.* Kraków; 2019
41. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E i wsp. Prognosis and treatment of patients with breast cancer tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. *JNCI.* 2001; 93(2):112 – 120
42. Narod SA. Tumour size predicts long-term survival among women with lymph node-positive breast cancer. *Curr Oncol.* 2012; 19(5):249-253
43. Billar JA, Dueck AC, Stucky CC i wsp. Triple-negative breast cancers: unique clinical presentations and outcomes. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17 Suppl 3:384-90
44. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL i wsp. *AJCC Cancer Staging Handbook From the AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed.* Springer New York Dordrecht Heidelberg London; 2010
45. Gerdes, J, Schwab, U, Lemke, H, Stein, H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. „*Int J Cancer*”. 1983; 31(1):13–20
46. Tao M, Chen S, Zhang X, Zhou Q. Ki-67 labeling index is a predictive marker for a pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(51):e9384
47. Takalkar UV, Advani S. Prognostic indicators in breast cancer patients. *J Cancer Res Forecast.* 2018; 1(1):1011
48. Olszewski WP. Patomorfologiczna selekcja chorych do terapii systemowej. *Pol J Pathol.* 2009; 3(1):28 – 33
49. Karczmarek-Borowska B. Czynniki prognostyczne i predykcyjne dla raka piersi. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego. Rzeszów* 2009; 4: 350-355

50. Krasińska L, Jassem J. Znaczenie rokownicze i predykcyjne HER2 w raku piersi. *Współczesna Onkol.* 2002; 6(5):279 – 287
51. Zhou Y, Tian Q, Wang BY i wsp. The prognostic significance of TILs as a biomarker in triple-negative breast cancer: what is the role of TILs in TME of TNBC? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25(7):2885-2897
52. Denkert C, Loibl S, Noske A i wsp. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(1):105-13
53. Loi S, Sirtaine N, Piette F i wsp. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol.* 2013; 31(7):860-7
54. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S i wsp. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol.* 2018; 19(1):40-50
55. Fujiki H. Gist of Dr. Katsusaburo Yamagiwa's papers entitled "Experimental study on the pathogenesis of epithelial tumors" (I to VI reports). *Cancer Sci.* 2014; 105(2):143-9
56. Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity.* 2019; 51(1):27-41
57. Taniguchi K, Karin M. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer. *Semin Immunol.* 2014; 26(1):54-74
58. Taniguchi K, Karin M. NF- κ B, inflammation, immunity and cancer: coming of age. *Nat Rev Immunol.* 2018; 18(5):309-324
59. Wang K, Karin M. Tumor-Elicited Inflammation and Colorectal Cancer. *Adv Cancer Res.* 2015; 128:173-96
60. Kortlever RM, Sodikin NM, Wilson CH i wsp. Myc Cooperates with Ras by Programming Inflammation and Immune Suppression. *Cell.* 2017; 171(6):1301-1315.e14.
61. Hamarsheh S, Groß O, Brummer T, Zeiser R. Immune modulatory effects of oncogenic KRAS in cancer. *Nat Commun.* 2020; 11(1):5439
62. Wellenstein MD, Coffelt SB, Duits DEM i wsp. Loss of p53 triggers WNT-dependent systemic inflammation to drive breast cancer metastasis. *Nature.* 2019; 572(7770):538-542
63. Canli Ö, Nicolas AM, Gupta J i wsp. Myeloid Cell-Derived Reactive Oxygen Species Induce Epithelial Mutagenesis. *Cancer Cell.* 2017; 32(6):869-883.e5

64. Colegio OR, Chu NQ, Szabo AL. i wsp. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. *Nature*. 2014; 513(7519):559-63
65. Arango Duque G, Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Front Immunol*. 2014; 5:491
66. Jonjić N, Peri G, Bernasconi S i wsp. Expression of adhesion molecules and chemotactic cytokines in cultured human mesothelial cells. *J Exp Med*. 1992; 176(4):1165-74
67. Coffelt SB, Wellenstein MD, de Visser KE. Neutrophils in cancer: neutral no more. *Nat Rev Cancer*. 2016; 16(7):431-46
68. Coffelt SB, Kersten K, Doornebal CW i wsp. IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis. *Nature*. 2015; 522(7556):345-348
69. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010; 140(6):883-99
70. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS i wsp. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013; 88(1):218-30
71. Huang SH, Waldron J, Milosevic M i wsp. Prognostic value of pretreatment circulating neutrophils, monocytes, and lymphocytes in oropharyngeal cancer stratified by human papillomavirus status. *Cancer*. 2014;121:545–555
72. Li J, Jiang R, Liu W-S i wsp. A Large Cohort Study Reveals the Association of Elevated Peripheral Blood Lymphocyte-to-Monocyte Ratio with Favorable Prognosis in Nasopharyngeal Carcinoma. *PLoS ONE*. 2013; 8:e83069
73. Kilincalp S, Çoban S, Akinci H i wsp. Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as potential biomarkers for early detection and monitoring of colorectal adenocarcinoma. *Eur. J. Cancer Prev*. 2015; 24:328–333
74. Nelson B. CD20+ B cells: the other tumor-infiltrating lymphocytes. *J Immunol* 2010; 185: 4977-82
75. Mouchemore KA, Anderson RL, Hamilton JA. Neutrophils, G-CSF and their contribution to breast cancer metastasis. *FEBS J*. 2018; 285(4):665-679
76. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D i wsp. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer*. 2011; 47(17):2633-41

77. Azab B, Shah N, Radbel J i wsp. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is superior to platelet/lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality in breast cancer patients. *Med Oncol.* 2013; 30(1):432
78. Guo W, Lu X, Liu Q i wsp. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for breast cancer patients: An updated meta-analysis of 17079 individuals. *Cancer Med.* 2019; 8(9):4135-4148
79. Hu RJ, Liu Q, Ma JY, Zhou J, Liu G. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio predicts breast cancer outcome: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2018; 484:1-6
80. Goto W, Kashiwagi S, Asano Y i wsp. Predictive value of lymphocyte-to-monocyte ratio in the preoperative setting for progression of patients with breast cancer. *BMC Cancer.* 2018; 18(1):1137
81. Zhang Q, Liu H, Zhu Q i wsp. Patterns and functional implications of platelets upon tumor "education". *Int J Biochem Cell Biol.* 2017; 90:68-80
82. Stegner D, Dütting S, Nieswandt B. Mechanistic explanation for platelet contribution to cancer metastasis. *Thromb Res.* 2014; 133 Suppl 2:S149-57
83. Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis. *J Hematol Oncol.* 2018; 11(1):125
84. Jiang L, Luan Y, Miao X i wsp. Platelet releasate promotes breast cancer growth and angiogenesis via VEGF-integrin cooperative signalling. *Br J Cancer.* 2017; 117(5):695-703
85. Zhang X, Zhao W, Yu Y i wsp. Clinicopathological and prognostic significance of platelet-lymphocyte ratio (PLR) in gastric cancer: an updated meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2020; 18(1):191
86. Zhang M, Huang XZ, Song YX i wsp. High Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis and Clinicopathological Characteristics in Patients with Breast Cancer: a Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:9503025
87. Sun XJ, Ai L, Feng YC. The Value of ABO Blood Group and Complete Blood Count for the Prognosis Analysis of Gastric Cancer Patients. *Onco Targets Ther.* 2020; 13:4627-4633
88. Zhang K, Ping L, Ou X, Bazhabayi M, Xiao X. A Systemic Inflammation Response Score for Prognostic Prediction of Breast Cancer Patients Undergoing Surgery. *J Pers Med.* 2021; 11(5):413
89. Wang K, Diao F, Ye Z i wsp. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with gastric cancer. *Chin J Cancer.* 2017; 36(1):75

90. Hu B, Yang XR, Xu Y i wsp. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(23):6212-22
91. Gao Y, Zhang H, Li Y i wsp. Preoperative increased systemic immune-inflammation index predicts poor prognosis in patients with operable non-small cell lung cancer. *Clin Chim Acta.* 2018; 484:272-277
92. Hua X, Long ZQ, Zhang YL i wsp. Prognostic Value of Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index in Breast Cancer: a Propensity Score-Matching Study. *Front Oncol.* 2020; 10:580
93. Jiang C, Lu Y, Zhang S, Huang Y. Systemic Immune-Inflammation Index Is Superior to Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Prognostic Assessment of Breast Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy. *Biomed Res Int.* 2020; 2020:7961568
94. Şahin AB, Cubukcu E, Ocak B i wsp. Low pan-immune-inflammation-value predicts better chemotherapy response and survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Sci Rep* 2021; 11:14662
95. Ligorio F, Fucà G, Zattarin E i wsp. The Pan-Immune-Inflammation-Value Predicts the Survival of Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Advanced Breast Cancer Treated with First-Line Taxane-Trastuzumab-Pertuzumab. *Cancers (Basel).* 2021; 13(8):1964
96. Sen L, Lan X, Gao H i wsp. Systemic Inflammation Response Index (SIRI), cancer stem cells and survival of localised gastric adenocarcinoma after curative resection. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017; 143:2455–2468
97. Chen L, Kong X, Wang Z i wsp. Pretreatment Systemic Inflammation Response Index in Patients with Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy as a Useful Prognostic Indicator. *Cancer Manag Res.* 2020; 12:1543-1567
98. Dong J, Sun Q, Pan Y i wsp. Pretreatment systemic inflammation response index is predictive of pathological complete response in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *BMC Cancer.* 2021; 21(1):700
99. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B i wsp. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021; 32(10):1216-1235
100. Biswas T, Efird JT, Prasad S, Jindal C, Walker PR. The survival benefit of neoadjuvant chemotherapy and pCR among patients with advanced stage triple negative breast cancer. *Oncotarget.* 2017; 8(68):112712–112719

101. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D i wsp. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23(16):3676–85
102. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU i wsp. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012; 30(15):1796–1804
103. Spring LM, Fell G, Arfe A i wsp. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: a Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2020; 26(12):2838-2848
104. Zhang J, Wang W, Wang J i wsp. (2020). Survival Outcome and Impact of Chemotherapy in T1 Node-Negative Triple-Negative Breast Cancer: a SEER Database Analysis. *Journal of Oncology* 2020; 8880727
105. Arnedos M, Gligorov J. St Gallen international consensus guidelines in early breast cancer: Experts to prevent patients' overtreatment and breaking the bank? *Annals of Oncology*
106. Ministerstwo Zdrowia [Internet]. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne>, dostęp z dnia 20.04.2022
107. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S i wsp. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019; 30(8):1194-1220
Erratum in: *Ann Oncol.* 2019; 30(10):1674. Erratum in: *Ann Oncol.* 2021; 32(2):284
108. Earl HM, Vallier AL, Hiller L i wsp. Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (Neo-tAnGo): an open-label, 2x2 factorial randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(2): 201–212.
109. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S i wsp. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(7):747–756
110. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi F i wsp. Platinum-Based Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann. Oncol.* 2018; 29:1497–1508
111. Harbeck N. Neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer. *Breast.* 2022; 19:S0960-9776(22)00006-6

112. Chan A, Moy B, Mansi J i wsp. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. *Clin Breast Cancer*. 2021; 21(1):80-91.e7
113. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S i wsp. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017; 376(22):2147–2159
114. Li Y, Zhou Y, Mao F i wsp. Adjuvant addition of capecitabine to early-stage triple-negative breast cancer patients receiving standard chemotherapy: a meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019
115. Mayer IA, Zhao F, Arteaga CL i wsp. Randomized Phase III Postoperative Trial of Platinum-Based Chemotherapy Versus Capecitabine in Patients With Residual Triple-Negative Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy: ECOG-ACRIN EA1131. *J Clin Oncol*. 2021; 39(23):2539-2551
116. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS i wsp. KATHERINE investigators. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer *N Engl J Med*. 2019; 380(7):617-628
117. Amin MB, Edge SB, Greene FL i wsp. *AJCC Cancer Staging Manual 8th ed*. New York: Springer 2016
118. Nowecki ZJ, Jeziorski A. Chirurgiczne leczenie zmian nowotworowych piersi. *Konsensus Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej*. *Onkol Prakt Klin Edu* 2017; 3(3):93-153
119. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R i wsp. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103(22):1656-64
120. Hashmi AA, Hashmi KA, Irfan M i wsp. Ki67 index in intrinsic breast cancer subtypes and its association with prognostic parameters. *BMC Res Notes*. 2019; 12(1):605
121. Zhu X, Chen L, Huang B i wsp. The prognostic and predictive potential of Ki-67 in triple-negative breast cancer. *Sci Rep*. 2020; 10(1):225
122. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP i wsp. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol*. 2007; 25(15):2127-32
123. Tolaney SM, Garrett-Mayer E, White J i wsp. Updated Standardized Definitions for Efficacy End Points (STEPP) in Adjuvant Breast Cancer Clinical Trials: STEEP Version 2.0. *J Clin Oncol*. 2021; 39(24):2720-2731

124. Wysocki PJ, Krzakowski M. Miejsce trastuzumabu w chemioterapii neoadiuwantowej HER2-dodatniego raka piersi w kontekście aktualnie obowiązującego programu lekowego. *Onkol Prakt Klin Edu* 2016; 2(3):108-113.
125. Ignatov A, Eggemann H, Burger E, Ignatov T. Patterns of breast cancer relapse in accordance to biological subtype. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018; 144(7):1347-1355
126. Carey LA, Dees EC, Sawyer L i wsp. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*. 2007; 13(8):2329-34
127. Völkel V, Hueting TA, Draeger T i wsp. Improved risk estimation of locoregional recurrence, secondary contralateral tumors and distant metastases in early breast cancer: the INFLUENCE 2.0 model. *Breast Cancer Res Treat*. 2021; 189(3):817-826
128. Truffi M, Piccotti F, Albasini S i wsp. Preoperative Systemic Inflammatory Biomarkers Are Independent Predictors of Disease Recurrence in ER+ HER2- Early Breast Cancer. *Front Oncol*. 2021; 11:773078
129. Sant M, Allemani C, Berrino F i wsp. Breast carcinoma survival in Europe and the United States. *Cancer*. 2004; 100(4):715-22
130. Thomssen C, Diel I, Gnant M i wsp. Follow-up after breast cancer diagnosis. *Breast Care (Basel)*. 2013; 8(6):457-60
131. Redig AJ, McAllister SS. Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. *J Intern Med*. 2013; 274(2):113-26
132. Gerratana L, Fanotto V, Bonotto M i wsp. Pattern of metastasis and outcome in patients with breast cancer. *Clin Exp Metastasis*. 2015; 32(2):125-33
133. Cossetti RJ, Tyldesley SK, Speers CH, Zheng Y, Gelmon KA. Comparison of breast cancer recurrence and outcome patterns between patients treated from 1986 to 1992 and from 2004 to 2008. *J Clin Oncol*. 2015; 33(1):65-73
134. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 365(9472):1687-717
135. Kast K, Link T, Friedrich K i wsp. Impact of breast cancer subtypes and patterns of metastasis on outcome. *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 150(3):621-9
136. Yamashiro H, Takada M, Nakatani E i wsp. Prevalence and risk factors of bone metastasis and skeletal related events in patients with primary breast cancer in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2014; 19(5):852-62
137. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R i wsp. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2010; 28(20):3271-7

138. Li YM, Pan Y, Wei Y i wsp. Upregulation of CXCR4 is essential for HER2-mediated tumor metastasis. *Cancer Cell*. 2004; 6(5):459–69
139. Gros SJ, Kurschat N, Drenckhan A i wsp. Involvement of CXCR4 chemokine receptor in metastatic HER2-positive esophageal cancer. *PLoS ONE*. 2012; 7(10):e47287
140. Komorowski AS, Warner E, MacKay HJ i wsp. Incidence of Brain Metastases in Nonmetastatic and Metastatic Breast Cancer: Is There a Role for Screening? *Clin Breast Cancer*. 2020; 20(1):e54-e64
141. Carausu M, Carton M, Cabel L i wsp. Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer patients with isolated central nervous system metastases in the multicentre ESME database. *Ther Adv Med Oncol*. 2022; 14:17588359221077082
142. Wilcox JA, DeAngelis LM. Epidemiology and socioeconomic impact of CNS metastases. In: Ramakrishna R, Magge RS, Baaj AA, et al.. (eds) *Central nervous system metastases: diagnosis and treatment*. Cham: Springer International Publishing 2020; 3–18
143. Smid M, Wang Y, Zhang Y i wsp. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res*. 2008; 68:3108–3114
144. Niwinska A, Murawska M, Pogoda K. Breast cancer brain metastases: differences in survival depending on biological subtype, RPA RTOG prognostic class and systemic treatment after whole-brain radiotherapy (WBRT) *Ann Oncol*. 2010; 21:942–948
145. Dent R, Hanna WM, Trudeau M i wsp. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat*. 2009; 15:423–428
146. Tseng LM, Hsu NC, Chen SC i wsp. Distant metastasis in triple-negative breast cancer. *Neoplasma* 2013; 60:290–294
147. Molnar IA, Molnar BA, Vizkeleti L i wsp. Breast carcinoma subtypes show different patterns of metastatic behavior. *Virchows Arch*. 2017; 470:275–283
148. Xiao W, Zheng S, Liu P i wsp. Risk factors and survival outcomes in patients with breast cancer and lung metastasis: a population-based study. *Cancer Med*. 2018; 7(3):922-930
149. Lin NU, Claus E, Sohl J i wsp. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer*. 2008; 113(10):2638-45
150. Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME i wsp. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer*. 2012; 118(22):5463-72

151. Sihto H, Lundin J, Lundin M i wsp. Breast cancer biological subtypes and protein expression predict for the preferential distant metastasis sites: a nationwide cohort study. *Breast Cancer Res.* 2011; 13(5):R87
152. Soni A, Ren Z, Hameed O i wsp. Breast cancer subtypes predispose the site of distant metastases. *Am J Clin Pathol.* 2015;143(4):471-8
153. Lee Y, Kang E, Lee AS i wsp. Outcomes and recurrence patterns according to breast cancer subtypes in Korean women. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 151(1):183-90
154. Haffty BG, Yang Q, Reiss M i wsp. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24(36):5652-7
155. Anderson BM, Kamrava M, Wang PC i wsp. Locoregional recurrence by molecular subtype after multicatheter interstitial accelerated partial breast irradiation: Results from the Pooled Registry Of Multicatheter Interstitial Sites research group. *Brachytherapy.* 2016; 15(6):788-795
156. Pan XB, Qu S, Jiang YM, Zhu XD. Triple Negative Breast Cancer versus Non-Triple Negative Breast Cancer Treated with Breast Conservation Surgery Followed by Radiotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breast Care (Basel).* 2015; 10(6):413-6
157. Wu SG, Sun JY, Yang LC i wsp. Patterns of distant metastasis in Chinese women according to breast cancer subtypes. *Oncotarget.* 2016; 7(30):47975-47984
158. Wang H, Zhang C, Zhang J i wsp. The prognosis analysis of different metastasis pattern in patients with different breast cancer subtypes: a SEER based study. *Oncotarget.* 2017; 8(16):26368-26379
159. Ahn SG, Lee HM, Lee SA, Jeong J, Lee HD. Long-term survival analysis of korean breast cancer patients at a single center: improving outcome over time. *Yonsei Med J.* 2014; 55(5):1187-95
160. Johansson ALV, Trewin CB, Hjerkind KV i wsp. Breast cancer-specific survival by clinical subtype after 7 years follow-up of young and elderly women in a nationwide cohort. *Int J Cancer.* 2019; 144(6):1251-1261
161. Outcomes of triple-negative breast cancer (TNBC) versus non-TNBC patients: Does the survival vary for all stages? Gaurav Agarwal, Gitika Nanda, Punita Lal, Sushma Agrawal, Narendra Krishnani, Niraj Kumari, Gyan Chand, Anjali Mishra, Amit Agarwal, Ashok Kumar Verma, and Saroj Kanta Mishra *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32:15suppl, e12034-e12034

162. Haque W, Verma V, Hatch S i wsp. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 170(3):559-567
163. Davey MG, Browne F, Miller N, Lowery AJ, Kerin MJ. Pathological complete response as a surrogate to improved survival in human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer: systematic review and meta-analysis. *BJS Open.* 2022; 6(3):zrac028
164. Broglio KR, Quintana M, Foster M i wsp. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA Oncol.* 2016; 2(6):751-60
165. Cortazar P, Zhang L, Untch M i wsp. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014; 384(9938):164-72. Erratum in: *Lancet.* 2019; 393(10175):986
166. Templeton AJ i wsp. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2014; 106:dju124
167. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat. Med.* 2013; 19:1423–1437
168. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008; 454:436–444
169. Harimoto N i wsp. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio in resectable pancreatic neuroendocrine tumors with special reference to tumor-associated macrophages. *Pancreatology.* 2019; 19:897–902
170. Larionova I i wsp. Interaction of tumor-associated macrophages and cancer chemotherapy. *Oncoimmunology.* 2019; 8:1596004
171. Graziano V, Grassadonia A, Iezzi L i wsp. Combination of peripheral neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio is predictive of pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast.* 2019; 44:33–38
172. Marín Hernández C, Piñero Madrona A, Gil Vázquez PJ i wsp. Usefulness of lymphocyte-to-monocyte, neutrophil-to-monocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios as prognostic markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clin. Transl. Oncol.* 2018; 20:476–483
173. Eryilmaz MK, Mutlu H, Salim DK i wsp. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio has A High Negative Predictive Value for Pathologic Complete Response in Locally Advanced Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014; 15:7737–7740

174. Suppan C, Bjelic-Radisic V, La Garde M i wsp. Neutrophil/Lymphocyte ratio has no predictive or prognostic value in breast cancer patients undergoing preoperative systemic therapy. *BMC Cancer*. 2015; 15:1027
175. Pang J, Zhou H, Dong X, Wang S, Xiao Z. Relationship Between the Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Stromal Tumor-infiltrating Lymphocytes, and the Prognosis and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-negative Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2021; 21(6):e681-e687
176. Rivas M, Acevedo F, Dominguez F i wsp. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts the Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Luminal B Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019; 20(7):2209-2212
177. Bae SJ, Cha YJ, Yoon C i wsp. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy. *Sci Rep*. 2020; 10(1):13078
178. Asano Y, Kashiwagi S, Onoda N i wsp. Predictive Value of Neutrophil/Lymphocyte Ratio for Efficacy of Preoperative Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *Ann. Surg. Oncol*. 2016; 23:1104–1110
179. Chen Y, Chen K, Xiao X i wsp. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is correlated with response to neoadjuvant chemotherapy as an independent prognostic indicator in breast cancer patients: a retrospective study. *BMC Cancer*. 2016; 16:320
180. Ou Q, Cheng J, Zhang L i wsp. The prognostic value of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: Deleterious or advantageous? *Tumour Biol*. 2017; 39(6):1010428317706214
181. Ozyalvacli G, Yesil C, Kargi E i wsp. Diagnostic and prognostic importance of the neutrophil lymphocyte ratio in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(23):10363-6
182. Geng SK, Fu SM, Fu YP, Zhang HW. Neutrophil to lymphocyte ratio is a prognostic factor for disease free survival in patients with breast cancer underwent curative resection. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(35):e11898
183. Mandó P, Rizzo M, Roberti MP i wsp. High neutrophil to lymphocyte ratio and decreased CD69⁺NK cells represent a phenotype of high risk in early-stage breast cancer patients. *Onco Targets Ther*. 2018; 11:2901-2910
184. Azab B, Bhatt VR, Phookan J i wsp. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19(1):217-24

185. Place AE, Jin Huh S, Polyak K. The microenvironment in breast cancer progression: biology and implications for treatment. *Breast Cancer Res.* 2011; 13:227
186. Noh H, Eomm M, Han A. Usefulness of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in predicting disease-specific survival in breast cancer patients. *J Breast Cancer.* 2013; 16(1):55-9
187. Retsky M, Rogers R, Demicheli R i wsp. NSAID analgesic ketorolac used perioperatively may suppress early breast cancer relapse: particular relevance to triple negative subgroup. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 134(2):881-8
188. Engel JB, Honig A, Kapp M i wsp. Mechanisms of tumor immune escape in triple-negative breast cancers (TNBC) with and without mutated BRCA 1. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 289(1):141–147
189. Yao M, Liu Y, Jin H i wsp. Prognostic value of preoperative inflammatory markers in Chinese patients with breast cancer. *Onco Targets Ther.* 2014; 7:1743-52
190. Ding N, Huang J, Li N i wsp. Roles of neutrophil/lymphocyte ratio in prognosis and in differentiation of potential beneficiaries in HER2-positive breast cancer with trastuzumab therapy. *BMC Cancer* 2020; 20:235
191. Corbeau I, Jacot W, Guiu S. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as Prognostic and Predictive Factor in Breast Cancer Patients: a Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2020; 12(4):958
192. Chae S, Kang KM, Kim HJ i wsp. Neutrophil–lymphocyte ratio predicts response to chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Curr. Oncol.* 2018; 25:e113–e119
193. Chen Y, Chen K, Xiao X i wsp. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is correlated with response to neoadjuvant chemotherapy as an independent prognostic indicator in breast cancer patients: a retrospective study. *BMC Cancer* 2016; 16:320
194. Koh YW, Lee HJ, Ahn J-H, Lee JW, Gong G. Prognostic significance of the ratio of absolute neutrophil to lymphocyte counts for breast cancer patients with ER/PR-positivity and HER2-negativity in neoadjuvant setting. *Tumor Biol.* 2014; 35:9823–9830
195. Cihan YB, Arslan A, Cetindag MF, Mutlu H. Lack of Prognostic Value of Blood Parameters in Patients Receiving Adjuvant Radiotherapy for Breast Cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014; 15:4225–4231
196. Forget P, Bentin C, Machiels J-P i wsp. Intraoperative use of ketorolac or diclofenac is associated with improved disease-free survival and overall survival in conservative breast cancer surgery. *Br. J. Anaesth.* 2014; 113:i82–i87

197. Nakano K, Hosoda M, Yamamoto M, Yamashita H. Prognostic Significance of Pre-treatment Neutrophil: Lymphocyte Ratio in Japanese Patients with Breast Cancer. *Anticancer Res.* 2014; 34:3819–3824
198. Dirican A, Kucukzeybek BB, Alacacioglu A i wsp. Do the derived neutrophil to lymphocyte ratio and the neutrophil to lymphocyte ratio predict prognosis in breast cancer? *Int. J. Clin. Oncol.* 2015; 20:70–81
199. Hong J, Mao Y, Chen X i wsp. Elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts poor disease-free survival in Chinese women with breast cancer. *Tumor Biol.* 2016; 37:4135–4142
200. Jia W, Wu J, Jia H i wsp. The Peripheral Blood Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio Is Superior to the Lymphocyte-To-Monocyte Ratio for Predicting the Long-Term Survival of Triple-Negative Breast Cancer Patients. *PLoS ONE* 2015; 10:e0143061
201. Orditura M, Galizia G, Diana A i wsp. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) for prediction of distant metastasis-free survival (DMFS) in early breast cancer: a propensity score-matched analysis. *ESMO Open* 2016; 1:e000038
202. Ramos-Esquivel A, Rodriguez-Porras L, Porras J. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in non-metastatic breast cancer patients from a Hispanic population. *Breast Dis.* 2017; 37:1–6
203. Zhang P, Zong Y, Liu M i wsp. Prediction of outcome in breast cancer patients using test parameters from complete blood count. *Mol. Clin. Oncol.* 2016; 4:918–924
204. Takeuchi H, Kawanaka H, Fukuyama S i wsp. Comparison of the prognostic values of preoperative inflammation-based parameters in patients with breast cancer. *PLoS ONE* 2017; 12:e0177137
205. Cho U, Park HS, Im SY i wsp. Prognostic value of systemic inflammatory markers and development of a nomogram in breast cancer. *PLoS ONE* 2018; 13:e0200936
206. Ferroni P, Roselli M, Buonomo OC i wsp. Prognostic Significance of Neutrophil-to-lymphocyte Ratio in the Framework of the 8th TNM Edition for Breast Cancer. *Anticancer Res.* 2018; 38:4705–4712
207. Fujimoto Y, Ozawa H, Higuchi T i wsp. Improved prognosis of low baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio is significantly exclusive in breast cancer patients with high absolute counts of lymphocytes. *Mol. Clin. Oncol.* 2019; 10:275–284
208. Kim YY, Park HK, Lee KH, Kim KI, Chun YS. Prognostically Distinctive Subgroup in Pathologic N3 Breast Cancer. *J. Breast Cancer* 2016; 19:163–168

209. Qiu X, Song Y, Cui Y, Liu Y. Increased neutrophil–lymphocyte ratio independently predicts poor survival in non-metastatic triple-negative breast cancer patients. *IUBMB Life* 2018; 70:529–535
210. Pistelli M, De Lisa M, Ballatore Z i wsp. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio may be a useful tool in predicting survival in early triple negative breast cancer patients. *BMC Cancer* 2015; 15:195
211. Lee J, Kim D-M, Lee A. Prognostic Role and Clinical Association of Tumor-Infiltrating Lymphocyte, Programmed Death Ligand-1 Expression with Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Locally Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Res. Treat.* 2019; 51:649–663
212. Patel DA, Xi J, Luo J i wsp. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of survival in patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2019; 174:443–452
213. Liu C, Huang Z, Wang Q i wsp. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in hormone-receptor-negative breast cancer. *OncoTargets Ther.* 2016; 9:4653–4660
214. Iwase T, Sangai T, Sakakibara M i wsp. An increased neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts poorer survival following recurrence for patients with breast cancer. *Mol. Clin. Oncol.* 2017; 6:266–270
215. Miyagawa Y, Araki K, Bun A i wsp. Significant Association Between Low Baseline Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Improved Progression-free Survival of Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Treated With Eribulin But Not With Nab-Paclitaxel. *Clin. Breast Cancer* 2018; 18:400–409
216. Takuwa H, Tsuji W, Yamamoto Y, Shintaku M, Yotsumoto F. Low neutrophil-lymphocyte ratio correlates with extended survival in patients with metastatic breast cancer who achieved clinically complete response following multidisciplinary therapy: a retrospective study. *Oncol. Lett.* 2018; 15:6681–6687
217. Iimori N, Kashiwagi S, Asano Y i wsp. Clinical Significance of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Endocrine Therapy for Stage IV Breast Cancer. *In Vivo* 2018; 32: 669–675
218. Vernieri C, Mennitto A, Prisciandaro J i wsp. The neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios predict efficacy of platinum-based chemotherapy in patients with metastatic triple negative breast cancer. *Sci. Rep.* 2018; 8:1–10

219. Imamura M, Morimoto T, Egawa C i wsp. Significance of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio for progression-free survival of patients with HER2-positive breast cancer treated with trastuzumab emtansine. *Sci. Rep.* 2019; 9:1–10
220. Sherry AD, von Eyben R, Newman NB i wsp. Systemic Inflammation After Radiation Predicts Locoregional Recurrence, Progression, and Mortality in Stage II-III Triple-Negative Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020; 108(1):268-276
221. Kim JH, Son NH, Lee JS i wsp. Time-Sequencing of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio to Predict Prognosis of Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2021; 13(14):3472
222. Büyükşimşek M, Oğul A, Mirili C, Paydaş S. Inflammatory Markers Predicting Pathological Complete Response in Cases with Breast Cancer Treated by Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur J Breast Health.* 2020; 16(4):229-234
223. Li Y, Shao Y, Bai L, Zhou X. Increased derived neutrophil-to-lymphocyte ratio and Breast Imaging-Reporting and Data System classification predict poor survival in patients with non-distant metastatic HER2+ breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Manag Res.* 2018; 10:3841-3847
224. Templeton AJ, Rodríguez-Lescure Á, Ruíz A i wsp. Prognostic role for the derived neutrophil-to-lymphocyte ratio in early breast cancer: a GEICAM/9906 substudy. *Clin Transl Oncol.* 2018; 20(12):1548-1556
225. Wariss BR, de Souza Abrahão K, de Aguiar SS, Bergmann A, Thuler LCS. Effectiveness of four inflammatory markers in predicting prognosis in 2374 women with breast cancer. *Maturitas.* 2017; 101:51-56
226. Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, Stojakovic T i wsp. The elevated preoperative derived neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts poor clinical outcome in breast cancer patients. *Tumour Biol.* 2016; 37(1):361-8
227. Duan J, Pan L, Yang M. Preoperative elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR are associated with poor prognosis in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(49):e13340
228. Ren K, Yin Y, He F, Shao Y, Wang S. Prognostic role of derived neutrophil-to-lymphocyte ratio in surgical triple-negative breast cancer. *Cancer Manag Res.* 2018; 10:4891-4898
229. Peng Y, Chen R, Qu F i wsp. Low pretreatment lymphocyte/monocyte ratio is associated with the better efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer Biol Ther.* 2020; 21(2):189-196

230. Tiainen S, Rilla K, Hämäläinen K, Oikari S, Auvinen P. The prognostic and predictive role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the monocyte-to-lymphocyte ratio in early breast cancer, especially in the HER2+ subtype. *Breast Cancer Res Treat.* 2021; 185(1):63-72
231. Ni XJ, Zhang XL, Ou-Yang QW i wsp. An elevated peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio predicts favorable response and prognosis in locally advanced breast cancer following neoadjuvant chemotherapy. *PLoS One.* 2014; 9(11):e111886
232. Ma Y, Zhang J, Chen X. Lymphocyte-to-Monocyte Ratio is Associated with the Poor Prognosis of Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancer Manag Res.* 2021; 13:1571-1580
233. Lee KH, Kim EY, Yun JS i wsp. The prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes and hematologic parameters in patients with breast cancer. *BMC Cancer.* 2018; 18(1):938
234. Ko SM, Lee J, Bae SJ i wsp. Body mass index and absolute lymphocyte count predict disease-free survival in Korean breast cancer patients. *Br J Cancer.* 2021; 125(1):119-125
235. Watanabe J, Saito M, Horimoto Y, Nakamoto S. A maintained absolute lymphocyte count predicts the overall survival benefit from eribulin therapy, including eribulin re-administration, in HER2-negative advanced breast cancer patients: a single-institutional experience. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 181(1):211-220
236. Takahashi M, Inoue K, Mukai H i wsp. Indices of peripheral leukocytes predict longer overall survival in breast cancer patients on eribulin in Japan. *Breast Cancer.* 2021; 28(4):945-955
237. Valdés-Ferrada J, Muñoz-Durango N, Pérez-Sepulveda A i wsp. Peripheral Blood Classical Monocytes and Plasma Interleukin 10 Are Associated to Neoadjuvant Chemotherapy Response in Breast Cancer Patients. *Front Immunol.* 2020; 11:1413
238. Zenan H, Zixiong L, Zhicheng Y i wsp. Clinical prognostic evaluation of immunocytes in different molecular subtypes of breast cancer. *J Cell Physiol.* 2019; 234(11):20584-20602
239. Corbeau I, Thezenas S, Maran-Gonzalez A i wsp. Inflammatory Blood Markers as Prognostic and Predictive Factors in Early Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancers (Basel).* 2020; 12(9):2666
240. Hong J, Chen X, Gao W i wsp. A high absolute lymphocyte count predicts a poor prognosis in HER-2- positive breast cancer patients treated with trastuzumab. *Cancer Manag Res.* 2019; 11:3371-3379

241. Boér K, Kahán Z, Landherr L i wsp. Pathologic Complete Response Rates After Neoadjuvant Pertuzumab and Trastuzumab with Chemotherapy in Early Stage HER2-Positive Breast Cancer - Increasing Rates of Breast Conserving Surgery: a Real-World Experience. *Pathol Oncol Res.* 2021; 27:1609785
242. Li L, Wang J, Meng S i wsp. Peripheral Blood Leukocytes and Platelets Serve as Prognostic Factors in Breast Cancer. *Cancer Biother Radiopharm.* 2021; 36(2):167-173
243. Mantas D, Kostakis ID, Machairas N, Markopoulos C. White blood cell and platelet indices as prognostic markers in patients with invasive ductal breast carcinoma. *Oncol Lett.* 2016; 12(2):1610-1614
244. Benoy I, Salgado R, Colpaert C i wsp. Serum interleukin 6, plasma VEGF, serum VEGF, and VEGF platelet load in breast cancer patients. *Clin Breast Cancer* 2002; 2:311-5
245. Unal D, Eroglu C, Kurtul N, Oguz A, Tasdemir A. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte rates in patients with non-small cell lung cancer associated with treatment response and prognosis? *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14:5237-42
246. Lee M, Kim SW, Nam EJ i wsp. The impact of pretreatment thrombocytosis and persistent thrombocytosis after adjuvant chemotherapy in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 122:238-41
247. Losada B, Guerra JA, Malón D i wsp. Pretreatment neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte, lymphocyte/monocyte, and neutrophil/monocyte ratios and outcome in elderly breast cancer patients. *Clin. Transl. Oncol.* 2018
248. Kim HY, Kim TH, Yoon HK, Lee A. The Role of Neutrophil-lymphocyte Ratio and Platelet-lymphocyte Ratio in Predicting Neoadjuvant Chemotherapy Response in Breast Cancer. *J Breast Cancer.* 2019; 22(3):425-438
249. Asano Y, Kashiwagi S, Onoda N i wsp. Platelet-Lymphocyte Ratio as a Useful Predictor of the Therapeutic Effect of Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *PLoS One.* 2016; 11(7):e0153459
250. Cuello-López J, Fidalgo-Zapata A, López-Agudelo L, Vásquez-Trespalcios E. Platelet-to-lymphocyte ratio as a predictive factor of complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *PLoS One.* 2018; 13(11):e0207224
251. Kaytaz Tekyol K, Gurleyik G, Aktaş A i wsp. Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Breast Cancer: The Relationship Between Inflammatory Biomarkers and Molecular Subtypes. *Cureus.* 2021; 13(4):e14774

252. Lusho S, Durando X, Mouret-Reynier MA i wsp. Platelet-to-Lymphocyte Ratio Is Associated With Favorable Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer: a Study on 120 Patients. *Front Oncol.* 2021; 11:678315
253. Liu S, Fang J, Jiao D, Liu Z. The predictive value of inflammatory markers for pathological response of ipsilateral supraclavicular lymph nodes and for prognosis in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Gland Surg.* 2020; 9(5):1354-1362
254. Bednarz-Knoll N, Popęda M, Kryczka T i wsp. Higher platelet counts correlate to tumour progression and can be induced by intratumoural stroma in non-metastatic breast carcinomas. *Br J Cancer.* 2022; 126(3):464-471
255. Zhang Y, Sun Y, Zhang Q. Prognostic value of the systemic immune-inflammation index in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2020; 20:224
256. Ji Y, Wang H. Prognostic prediction of systemic immune-inflammation index for patients with gynecological and breast cancers: a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2020; 18(1):197
257. Jiang L, Fang J, Ding J. High Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Poor Survival in Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Positive Breast Cancer Receiving Adjuvant Trastuzumab. *Cancer Manag Res.* 2020; 12:475-484
258. Sun Y, Li W, Li AJ i wsp. Increased systemic immune-inflammation index independently predicts poor survival for hormone receptor-negative, HER2-positive breast cancer patients. *Cancer Manag Res.* 2019; 11:3153-3162
259. Wang P, Yue W, Li W i wsp. Systemic immune-inflammation index and ultrasonographic classification of breast imaging-reporting and data system predict outcomes of triple-negative breast cancer. *Cancer Manag Res.* 2019; 11:813-819
260. Liu J, Shi Z, Bai Y, Liu L, Cheng K. Prognostic significance of systemic immune-inflammation index in triple-negative breast cancer. *Cancer Manag Res.* 2019; 11:4471-4480
261. Wei L, Xie H, Yan P. Prognostic value of the systemic inflammation response index in human malignancy: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(50):e23486
262. He Q, Li JY, Ren QL. Efficacy of Neoadjuvant Single or Dual Anti-HER-2 Therapy Combined with Chemotherapy in Patients with HER-2-Positive Breast Cancer: a Single-Center Retrospective Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021; 22(5):1467-1475
263. Zhu M, Chen L, Kong X i wsp. The Systemic Immune-Inflammation Index is an Independent Predictor of Survival in Breast Cancer Patients. *Cancer Manag Res.* 2022; 14:775-820

264. Pang J, Wang S, Liao L, Liu X. Association between systemic immune-inflammation index and neoadjuvant chemotherapy efficacy as well as prognosis in triple-negative breast cancer. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2021; 46(9):958-965
265. Qi Q, Zhuang L, Shen Y i wsp. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer*. 2016; 122(14):2158–2167
266. Zhu M, Chen L, Kong X i wsp. The Systemic Inflammation Response Index as an Independent Predictor of Survival in Breast Cancer Patients: a Retrospective Study. *Front Mol Biosci*. 2022; 9:856064
267. Hua X, Long ZQ, Huang X i wsp. The preoperative systemic inflammation response index (SIRI) independently predicts survival in postmenopausal women with breast cancer. *Curr Probl Cancer*. 2020; 44(4):100560
268. He Q, Li JY, Ren QL. Efficacy of Neoadjuvant Single or Dual Anti-HER-2 Therapy Combined with Chemotherapy in Patients with HER-2-Positive Breast Cancer: a Single-Center Retrospective Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021; 22(5):1467-1475
269. Wang L, Zhou Y, Xia S i wsp. Prognostic value of the systemic inflammation response index (SIRI) before and after surgery in operable breast cancer patients. *Cancer Biomark*. 2020; 28(4):537-547
270. Fuca G, Guarini V, Antoniotti C i wsp. The Pan-Immune-Inflammation Value Is A New Prognostic Biomarker in Metastatic Colorectal Cancer: Results From a Pooled-Analysis of the Valentino and TRIBE First-Line Trials. *Br J Cancer* 2020; 123(3):403–9
271. Lin F, Zhang LP, Xie SY i wsp. Pan-Immune-Inflammation Value: a New Prognostic Index in Operative Breast Cancer. *Front Oncol*. 2022; 12:830138
272. Demir H, Demirci A, Eren SK i wsp. New Prognostic Index in Young Breast Cancer Patients. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2022; 32(1):86-91
273. Qian Y, Tao J, Li X i wsp. Peripheral inflammation/immune indicators of chemosensitivity and prognosis in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *OncoTargets Ther*. 2018; 11:1423–1432

9. Spis rycin i tabel

Ryciny

Rycina 1. Wpływ przewlekłego stanu zapalnego na rozwój nowotworu

Rycina 2. Grupa badana

Rycina 3. Częstość zachorowań na raka piersi w zależności od wieku pacjentki

Rycina 4. Lokalizacja przerzutów odległych w trakcie całej obserwacji w zależności od podtypu biologicznego raka piersi

Rycina 5. Czas do rozpoznania wznowy miejscowej

Rycina 6. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do rozpoznania wznowy miejscowej

Rycina 7. Czas przeżycia po wystąpieniu wznowy miejscowej pacjentek, u których stwierdzono zgon w zależności od podtypu biologicznego raka piersi

Rycina 8. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia po rozpoznaniu wznowy miejscowej

Rycina 9. Czas od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do rozpoznania pierwszego przerzutu odległego

Rycina 10. Czas przeżycia po wystąpieniu przerzutu odległego pacjentek, u których stwierdzono zgon w zależności od podtypu biologicznego raka piersi

Rycina 11. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia po wystąpieniu przerzutu odległego

Rycina 12. Czas przeżycia całkowitego w grupie pacjentek, u których stwierdzono zgon w zależności od podtypu biologicznego raka piersi

Rycina 13. Czas przeżycia swoistego dla raka piersi w grupie pacjentek, u których stwierdzono zgon w zależności od podtypu biologicznego raka piersi

Rycina 14. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi

Rycina 15. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi

Rycina 16. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej w podgrupie pacjentek z TNBC w zależności od poziomu PLT przed NAT

Rycina 17. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi w podgrupie pacjentek z TNBC w zależności od poziomu NMR przed NAT

Rycina 18. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi do zgonu w zależności od poziomu SII przed NAT

Rycina 19. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoznania wznowy miejscowej do zgonu w podgrupie pacjentek z TNBC w zależności od poziomu PLT przed NAT

Rycina 20. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoznania wznowy miejscowej do zgonu w podgrupie pacjentek z TNBC w zależności od poziomu dNLR przed NAT

Rycina 21. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoznania wznowy miejscowej do zgonu w podgrupie pacjentek z TNBC w zależności od poziomu SII przed NAT

Rycina 22. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego dla raka piersi w całej grupie badanej w zależności od poziomu WBC przed NAT

Rycina 23. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego dla TNBC i HER2-dodatniego nieluminalnego raka piersi w zależności od poziomu WBC przed NAT

Rycina 24. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego dla raka piersi w całej grupie badanej w zależności od poziomu NEU przed NAT

Rycina 25. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego w podgrupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi w zależności od poziomu NEU przed NAT

Rycina 26. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego dla raka piersi w całej grupie badanej w zależności od poziomu PLT przed NAT

Rycina 27. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu do wystąpienia przerzutu odległego dla raka piersi TNBC i HER2-dodatniego luminalnego B i nieluminalnego w zależności od poziomu PLT przed NAT

Rycina 28. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego dla raka piersi w całej grupie badanej w zależności od poziomu dNLR przed NAT

Rycina 29. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego dla HER2-dodatniego nieluminalnego raka piersi w zależności od poziomu dNLR przed NAT

Rycina 30. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego dla raka piersi w całej grupie badanej w zależności od poziomu SII przed NAT

Rycina 31. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego dla HER2-dodatniego nieluminalnego raka piersi w zależności od poziomu SII przed NAT

Rycina 32. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego dla raka piersi w całej grupie badanej w zależności od poziomu SIRI przed NAT

Rycina 33. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego dla raka piersi w podgrupie z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi w zależności od poziomu SIRI przed NAT

Rycina 34. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego dla raka piersi w całej grupie badanej w zależności od poziomu PIV przed NAT

Rycina 35. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego dla raka piersi w podgrupie z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi w zależności od poziomu PIV przed NAT

Rycina 36. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego dla raka piersi w całej grupie badanej w zależności od poziomu NLR przed NAT

Rycina 37. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego dla raka piersi w podgrupie z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi w zależności od poziomu NLR przed NAT

Rycina 38. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu do wystąpienia przerzutu odległego dla raka piersi w całej grupie badanej w zależności od poziomu PLR przed NAT

Rycina 39. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego dla podgrupy z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi w zależności od poziomu PLR przed NAT

Rycina 40. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia po rozpoznaniu pierwszego przerzutu odległego dla raka piersi w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi w zależności od poziomu MONO przed NAT=

Rycina 41. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia po rozpoznaniu pierwszego przerzutu odległego dla raka piersi w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi w zależności od poziomu PLR przed NAT

Rycina 42. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla całej grupy badanej w zależności od poziomu WBC przed NAT

Rycina 43. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla pacjentek z TNBC w zależności od poziomu WBC przed NAT

Rycina 44. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi w zależności od poziomu WBC przed NAT

Rycina 45. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla całej grupy badanej w zależności od poziomu NEU przed NAT

Rycina 46. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi TNBC w zależności od poziomu NEU przed NAT

Rycina 47. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla całej grupy badanej w zależności od poziomu PLT przed NAT

Rycina 48. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi TNBC w zależności od poziomu PLT przed NAT

Rycina 49. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi TNBC w zależności od poziomu NMR przed NAT

Rycina 50. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla całej grupy badanej w zależności od poziomu dNLR przed NAT

Rycina 51. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi HER2-dodatniego nieluminalnego w zależności od poziomu dNLR przed NAT

Rycina 52. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi w całej grupie badanej w zależności od poziomu SII przed NAT

Rycina 53. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi TNBC i HER2-dodatniego nieluminalnego w zależności od poziomu SII przed NAT

Rycina 54. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi w badanej grupie w zależności od poziomu SIRI przed NAT

Rycina 55. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla TNBC, HER2-dodatniego nieluminalnego raka piersi w zależności od poziomu SIRI przed NAT

Rycina 56. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi w całej grupie badanej w zależności od poziomu PIV przed NAT

Rycina 57. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi TNBC i HER2-dodatniego nieluminalnego w zależności od poziomu PIV przed NAT

Rycina 58. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi dla całej grupy badanej w zależności od poziomu NLR przed NAT

Rycina 59. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi HER2-dodatniego nieluminalnego w zależności od poziomu NLR przed NAT

Rycina 60. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi dla całej grupy badanej w zależności od poziomu PLR przed NAT

Rycina 61. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi HER2-dodatniego nieluminalnego w zależności od poziomu PLR przed NAT

Rycina 62. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi dla całej grupy badanej w zależności od poziomu WBC przed NAT

Rycina 63. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi TNBC i HER2-dodatniego nieluminalnego w zależności od poziomu WBC przed NAT

Rycina 64. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi dla całej grupy badanej w zależności od poziomu NEU przed NAT

Rycina 65. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi TNBC w zależności od poziomu NEU przed NAT

Rycina 66. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi dla całej grupy badanej w zależności od poziomu PLT przed NAT

Rycina 67. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi w podgrupie pacjentek z TNBC w zależności od poziomu PLT przed NAT

Rycina 68. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi dla całej grupy badanej w zależności od poziomu dNLR przed NAT

Rycina 69. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego w podgrupie z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi w zależności od poziomu dNLR przed NAT

Rycina 70. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi dla całej grupy badanej w zależności od poziomu SII przed NAT

Rycina 71. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego w podgrupie z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi w zależności od poziomu SII przed NAT

Rycina 72. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi dla całej grupy badanej w zależności od poziomu SIRI przed NAT

Rycina 73. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi w podgrupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi w zależności od poziomu SIRI przed NAT

Rycina 74. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi dla całej grupy badanej w zależności od poziomu PIV przed NAT

Rycina 75. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi w podgrupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi w zależności od poziomu PIV przed NAT

Rycina 76. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi dla całej grupy badanej w zależności od poziomu NLR przed NAT

Rycina 77. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalny rakiem piersi w zależności od poziomu NLR przed NAT

Rycina 78. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi dla całej grupy badanej w zależności od poziomu PLR przed NAT

Rycina 79. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w całej grupie badanej w zależności od poziomu WBC przed NAT

Rycina 80. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi w zależności od poziomu WBC przed NAT

Rycina 81. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w całej grupie badanej w zależności od poziomu NEU przed NAT

Rycina 82. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi w zależności od poziomu NEU przed NAT

Rycina 83. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w całej grupie badanej w zależności od poziomu PLT przed NAT

Rycina 84. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentek z TNBC w zależności od poziomu PLT przed NAT

Rycina 85. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w całej grupie badanej w zależności od poziomu MLR przed NAT

Rycina 86. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w całej grupie badanej w zależności od poziomu dNLR przed NAT

Rycina 87. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi w zależności od poziomu dNLR przed NAT

Rycina 88. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w całej grupie badanej w zależności od poziomu SII przed NAT

Rycina 89. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi w zależności od poziomu SII przed NAT

Rycina 90. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w całej grupie badanej w zależności od poziomu SIRI przed NAT

Rycina 91. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi w zależności od poziomu SIRI przed NAT

Rycina 92. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w całej grupie badanej w zależności od poziomu PIV przed NAT

Rycina 93. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi w zależności od poziomu PIV przed NAT

Rycina 94. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w całej grupie badanej w zależności od poziomu NLR przed NAT

Rycina 95. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi w zależności od poziomu NLR przed NAT

Rycina 96. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w całej grupie badanej w zależności od poziomu PLR przed NAT

Rycina 97. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi w zależności od poziomu PLR przed NAT

Tabele

Tabela 1. Leczenie systemowe pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim rakiem piersi

Tabela 2. Schematy chemioterapii okołoperacyjnej stosowane u pacjentek z TNBC

Tabela 3. Schematy chemioterapii okołoperacyjnej i leczenia anty-HER2 stosowane u pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi

Tabela 4. Definicje analizowanych podtypów biologicznych raka piersi na podstawie surogatów immunohistochemicznych

Tabela 5. Wybrane markery hematologiczne odpowiedzi zapalnej

Tabela 6. Definicje punktów końcowych

Tabela 7. Charakterystyka 498 pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim (luminalnym B i nieluminalnym) rakiem piersi

Tabela 8. Sposób leczenia 498 pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim (luminalnym B i nieluminalnym) rakiem piersi

Tabela 9. Podstawowe statystyki opisowe badanych zmiennych ilościowych

Tabela 10. Całkowita odpowiedź patologiczna a podtyp biologiczny raka piersi

Tabela 11. Częstość występowania i lokalizacja wznowy miejscowej i przerzutów odległych w grupie 498 pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim rakiem piersi

Tabela 12. Pierwsza lokalizacja wznowy miejscowej a podtyp biologiczny raka piersi

Tabela 13. Lokalizacja wznowy miejscowej a podtyp biologiczny raka piersi

Tabela 14. Czas przeżycia po wystąpieniu wznowy miejscowej a podtyp biologiczny raka piersi

Tabela 15. Pierwsza lokalizacja przerzutu odległego a podtyp biologiczny raka piersi

Tabela 16. Pierwotna lokalizacja przerzutu odległego a podtyp biologiczny raka piersi

Tabela 17. Częstość występowania wznowy miejscowej i przerzutów odległych w grupie 498 pacjentek z rakiem piersi TNBC i HER2-dodatnim

Tabela 18. Częstość występowania wznowy miejscowej i przerzutów odległych w grupie pacjentek z TNBC

Tabela 19. Częstość występowania wznowy miejscowej i przerzutów odległych w grupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B

Tabela 20. Częstość odnotowywania wznowy miejscowej i przerzutu odległego w grupie pacjentek z HER-dodatnim Nieluminalnym rakiem piersi

Tabela 21. Czas przeżycia po rozpoznaniu przerzutu odległego a podtyp biologiczny raka piersi

Tabela 22. Całkowity czas przeżycia a podtyp biologiczny raka piersi

Tabela 23. Przeżycie swoiste dla raka piersi a podtyp biologiczny raka piersi

Tabela 24. Całkowita odpowiedź patologiczna a poziom parametrów hematologicznych przed NAT

Tabela 25. Całkowita odpowiedź patologiczna a poziom parametrów hematologicznych w podgrupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B

Tabela 26. Całkowita odpowiedź patologiczna a poziom parametrów hematologicznych w podgrupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim Nieluminalnym

Tabela 27. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR)

Tabela 28. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie całkowitej odpowiedzi patologicznej w podgrupie pacjentek z luminalnym B HER2-dodatnim rakiem piersi

Tabela 29. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokową (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia całkowitej odpowiedzi patologicznej

Tabela 30. Wystąpienie wznowy miejscowej a poziom wybranych parametrów hematologicznych przed NAT

Tabela 31. Wystąpienie wznowy miejscowej a poziom wybranych parametrów hematologicznych przed NAT w podgrupie pacjentek z TNBC

Tabela 32. Oszacowane wartości średnie i mediany dla czasu od rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi do zgonu wraz z wynikiem analizy regresji Mantela-Coxa

Tabela 33. Oszacowane wartości średnie i mediany dla czasu od rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi do zgonu wraz z wynikiem analizy regresji Mantela-Coxa w podgrupie pacjentek z TNBC

Tabela 34. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokową (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia zgonu po wznowie miejscowej w podgrupie pacjentek z TNBC

Tabela 35. Wystąpienie przerzutu odległego a poziom wybranych parametrów hematologicznych przed NAT

Tabela 36. Wystąpienie przerzutu odległego a poziom wybranych parametrów hematologicznych przed NAT w podgrupie pacjentek z TNBC

Tabela 37. Wystąpienie przerzutu odległego a poziom wybranych parametrów hematologicznych przed NAT w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi

Tabela 38. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie przerzutu odległego w całej grupie badanej

Tabela 39. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie przerzutu odległego w podgrupie pacjentek z TNBC

Tabela 40. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie przerzutu odległego w podgrupie pacjentek z HER-dodatnim luminalnym B rakiem piersi

Tabela 41. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie przerzutu odległego w podgrupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim nieluminalnym

Tabela 42. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokową (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia przerzutu odległego

Tabela 43. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokową (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia przerzutu odległego w podgrupie pacjentek z TNBC

Tabela 44. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokową (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia przerzutu odległego w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi

Tabela 45. Oszacowane wartości średnie i mediany dla czasu od rozpoznania pierwszego przerzutu odległego do zgonu wraz z wynikiem analizy regresji Mantela-Coxa w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi

- Tabela 46. Przeżywalność całkowita a poziom parametrów hematologicznych
- Tabela 47. Przeżywalność całkowita a poziom parametrów hematologicznych w podgrupie pacjentek z TNBC
- Tabela 48. Przeżywalność całkowita a poziom parametrów hematologicznych w grupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi
- Tabela 49. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej śmiertelność całkowitą
- Tabela 50. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie zgonu w podgrupie pacjentek z TNBC
- Tabela 51. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokową (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia zgonu
- Tabela 52. Przeżycie swoiste dla raka piersi a poziom parametrów hematologicznych
- Tabela 53. Przeżycie swoiste dla raka piersi a poziom parametrów hematologicznych w podgrupie pacjentek z TNBC
- Tabela 54. Przeżycie swoiste dla raka piersi a poziom parametrów hematologicznych przed NAT w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi
- Tabela 55. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie zgonu z powodu raka piersi w całej grupie badanej
- Tabela 56. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie zgonu z powodu raka piersi w podgrupie pacjentek z TNBC
- Tabela 57. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie zgonu z powodu raka piersi w podgrupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B
- Tabela 58. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokową (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia zgonu swoistego
- Tabela 59. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokową (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia zgonu z powodu raka piersi w podgrupie pacjentek z TNBC
- Tabela 60. Wznowa miejscowa i/lub przerzuty odległe i/lub drugi nowotwór inwazyjny kontralateralnej piersi i/lub zgon z każdej przyczyny a poziom parametrów hematologicznych

Tabela 61. Wznowa miejscowa i/lub przerzuty odległe i/lub drugi nowotwór inwazyjny kontralateralnej piersi i/lub zgon z każdej przyczyny a poziom wybranych parametrów hematologicznych przed NAT w podgrupie pacjentek z TNBC

Tabela 62. Wznowa miejscowa i/lub przerzuty odległe i/lub drugi nowotwór inwazyjny kontralateralnej piersi i/lub zgon z każdej przyczyny a poziom wybranych parametrów hematologicznych przed NAT w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi

Tabela 63. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie wznowy miejscowej i/lub przerzutów odległych i/lub drugiego nowotworu inwazyjnego kontralateralnej piersi i/lub zgonu z każdej przyczyny w całej grupie badanej

Tabela 64. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie wznowy miejscowej i/lub przerzutów odległych i/lub drugiego nowotworu inwazyjnego kontralateralnej piersi i/lub zgonu z każdej przyczyny w podgrupie pacjentek z TNBC

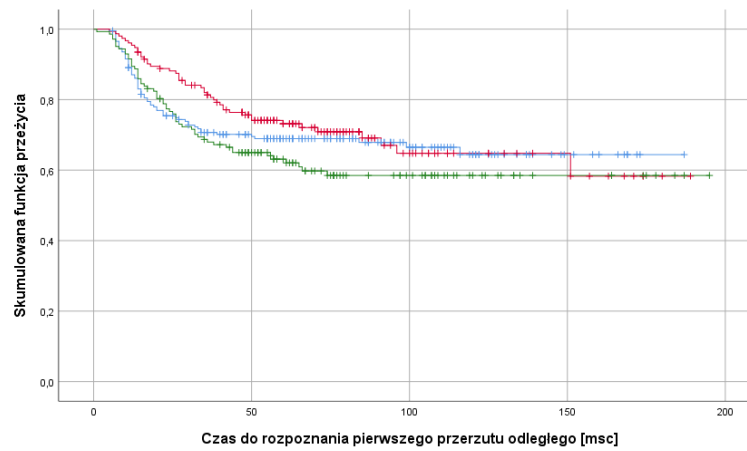
Tabela 65. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie wznowy miejscowej i/lub przerzutów odległych i/lub drugiego nowotworu inwazyjnego kontralateralnej piersi i/lub zgonu z każdej przyczyny w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi

Tabela 66. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokową (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia wznowy miejscowej i/lub przerzutu odległego i/lub drugiego nowotworu inwazyjnego kontralateralnej piersi i/lub zgonu z każdej przyczyny

Tabela 67. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokową (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia wznowy miejscowej i/lub przerzutu odległego i/lub drugiego nowotworu inwazyjnego kontralateralnej piersi i/lub zgonu z każdej przyczyny w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi

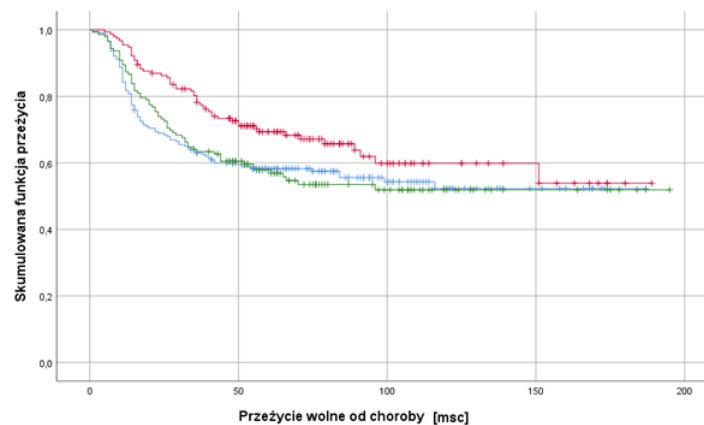
10. Aneks

Ryciny



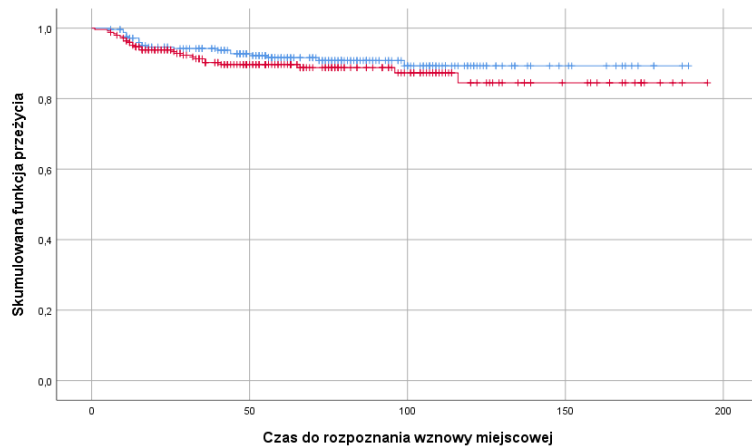
$$\chi^2(2) = 3,25; p = 0,197$$

Rycina A1. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do rozpoznania przerzutów odległych. Na niebiesko zaznaczono grupę pacjentek z TNBC, na czerwono z HER2- dodatnim luminalnym B rakiem piersi, na zielono zaznaczono grupę z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



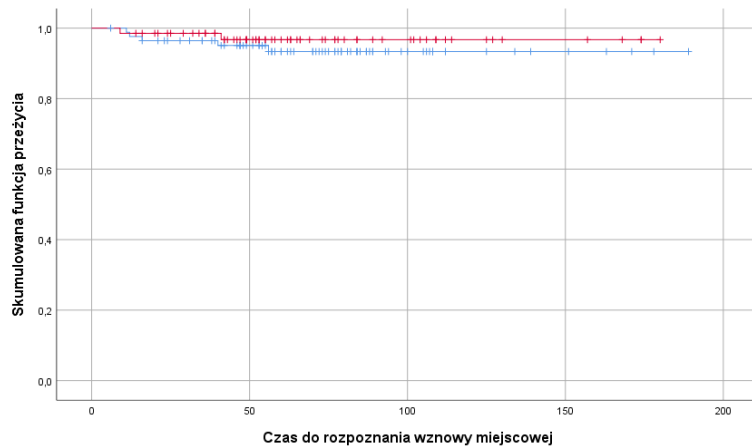
$$\chi^2(2) = 5,80; p = 0,055$$

Rycina A2. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby. Na niebiesko zaznaczono grupę pacjentek z TNBC, na czerwono grupę z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B, na zielono grupę z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



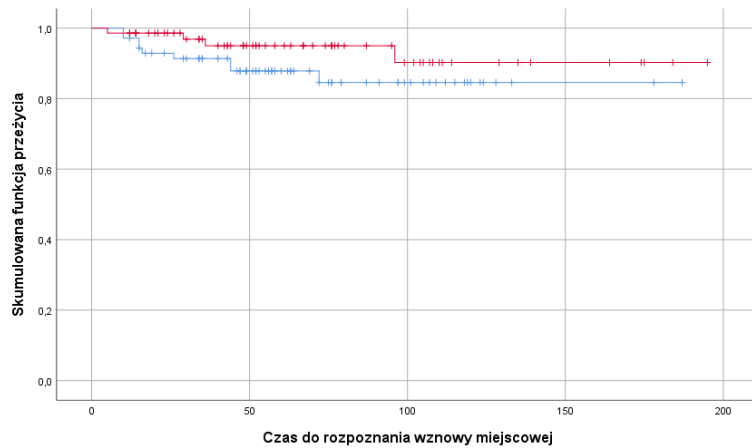
$$\chi^2(1) = 1,02; p = 0,312$$

Rycina A3. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi dla całej grupy badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PLT przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie PLT przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



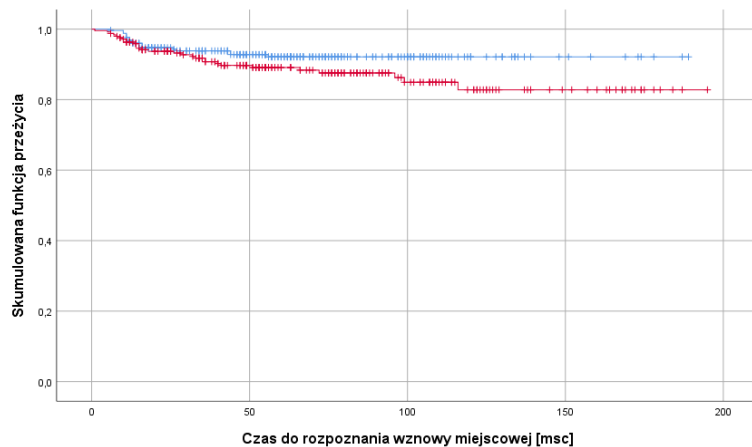
$$\chi^2(1) = 0,64; p = 0,425$$

Rycina A4. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę z niskim poziomem PLT przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie PLT przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



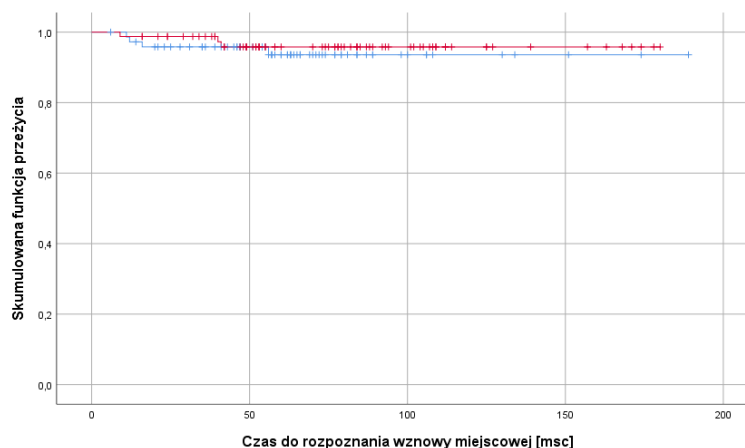
$$\chi^2(1) = 0,64; p = 0,425$$

Rycina A5. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę z niskim poziomem PLT przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie PLT przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



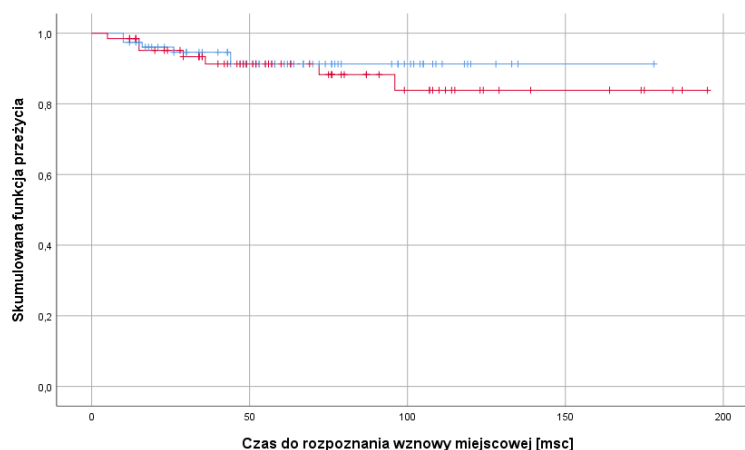
$$\chi^2(1) = 2,85; p = 0,091$$

Rycina A6. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi dla całej grupy badanej. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie NMR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie NMR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



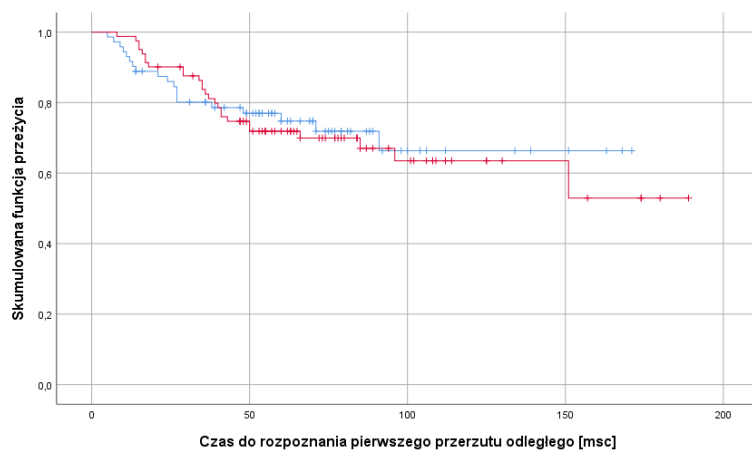
$$\chi^2(1) = 0,29; p = 0,593$$

Rycina A7. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie NMR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie NMR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



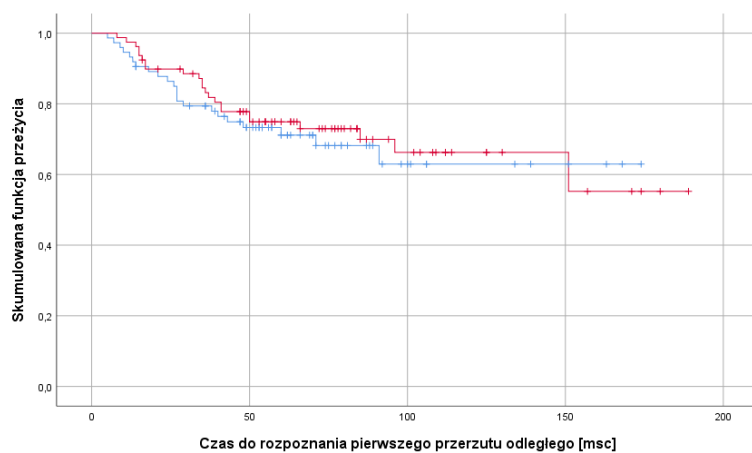
$$\chi^2(1) = 0,35; p = 0,557$$

Rycina A8. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do rozpoznania wznowy miejscowej raka piersi w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie NMR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie NMR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



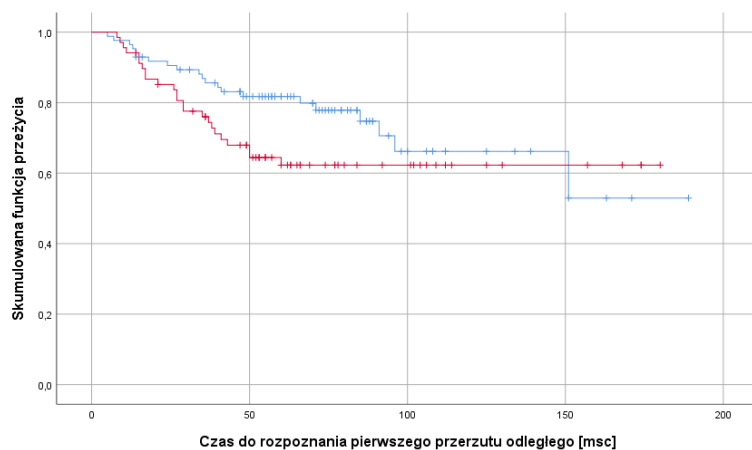
$$\chi^2(1) = 0,10; p = 0,755$$

Rycina A9. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego dla HER2-dodatniego luminalnego B raka piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie WBC przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie WBC przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



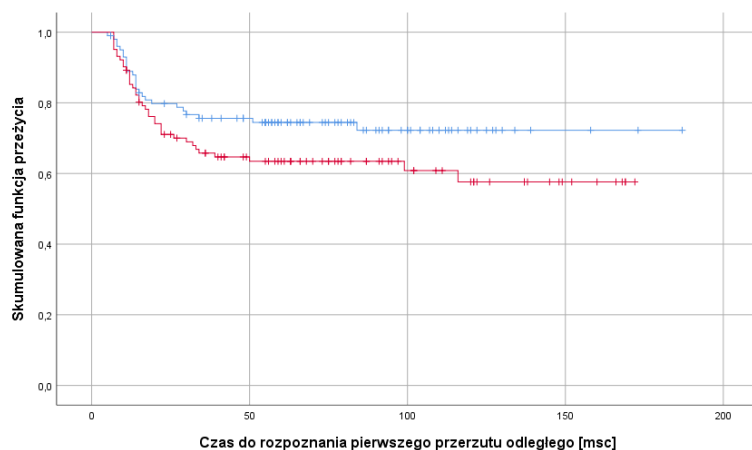
$$\chi^2(1) = 0,18; p = 0,674$$

Rycina A10. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie NEU przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie NEU przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte



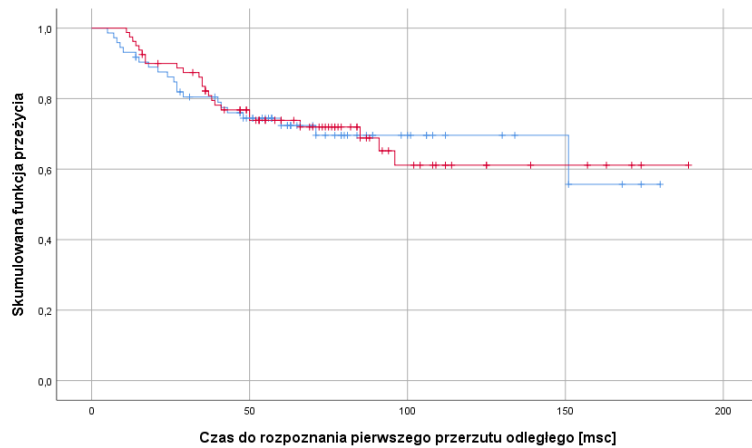
$$\chi^2(1) = 2,32; p = 0,128$$

Rycina A11. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego dla raka piersi HER2-dodatniego luminalnego B. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PLT przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie PLT przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



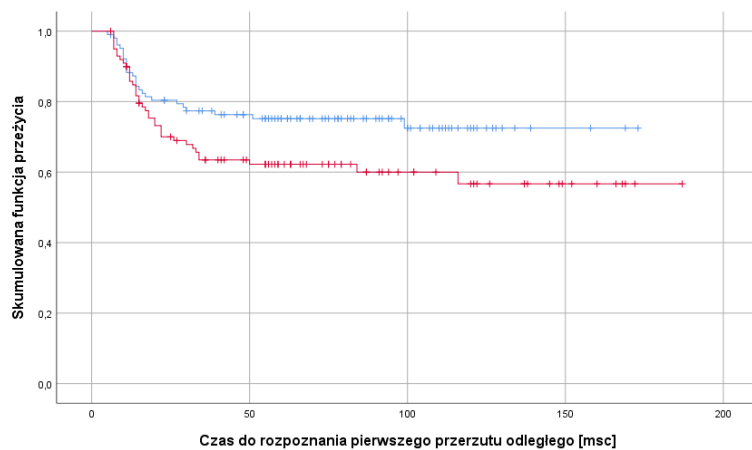
$$\chi^2(1) = 2,68; p = 0,102$$

Rycina A12. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego dla TNBC. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie dNLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie dNLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



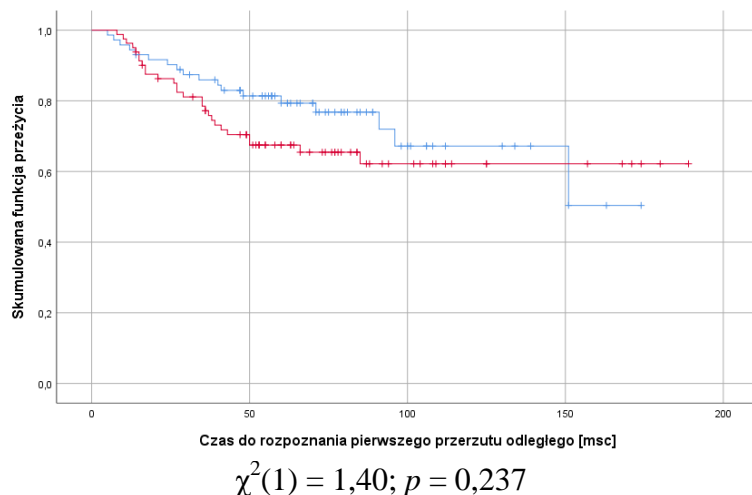
$$\chi^2(1) = 0; p = 0,970$$

Rycina A13. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego dla HER2-dodatniego luminalnego B raka piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie dNLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie dNLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

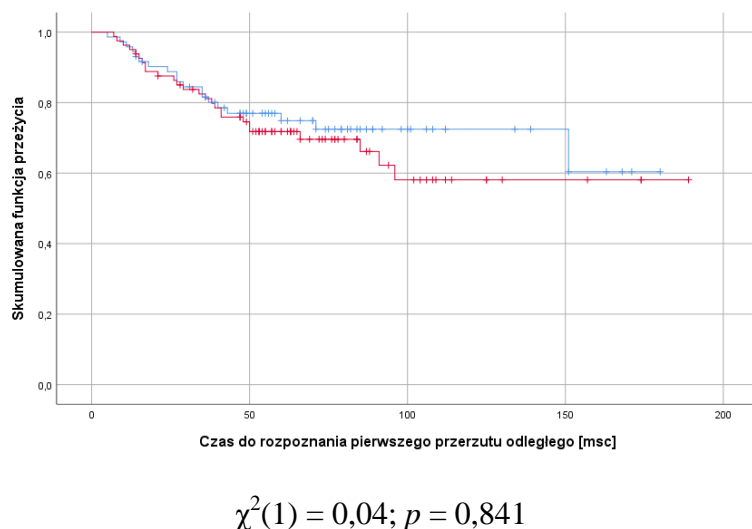


$$\chi^2(1) = 3,78; p = 0,052$$

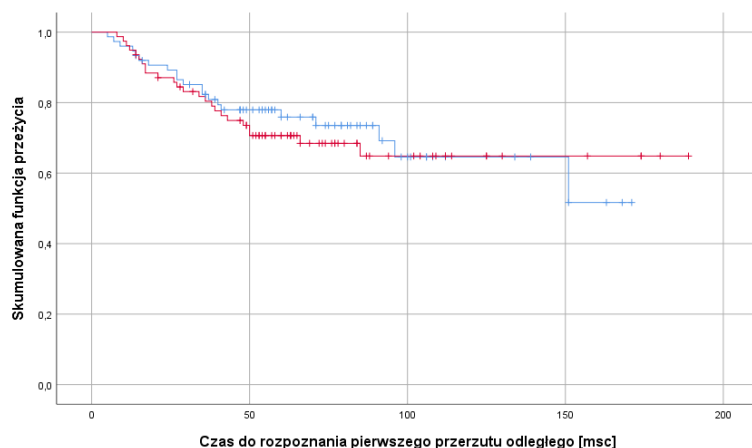
Rycina A14. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego dla TNBC. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie SII przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie SII przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



Rycina A15. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego dla HER2-dodatniego luminalnego B raka piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie SII przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie SII przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

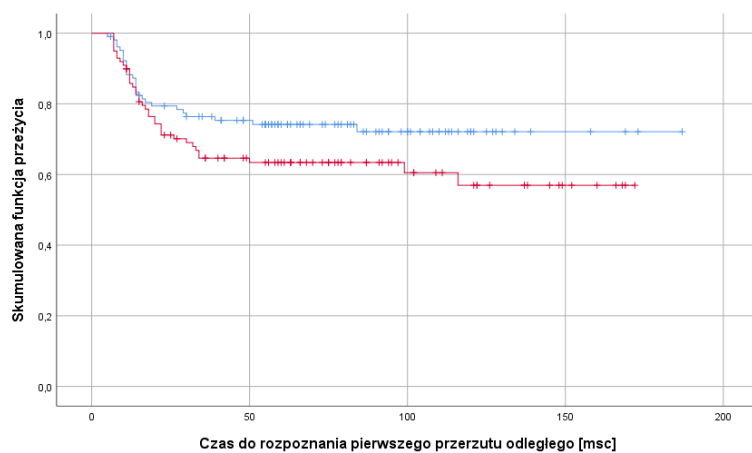


Rycina A16. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do wystąpienia przerzutu odległego dla raka piersi w podgrupie z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie SIRI przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie SIRI przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



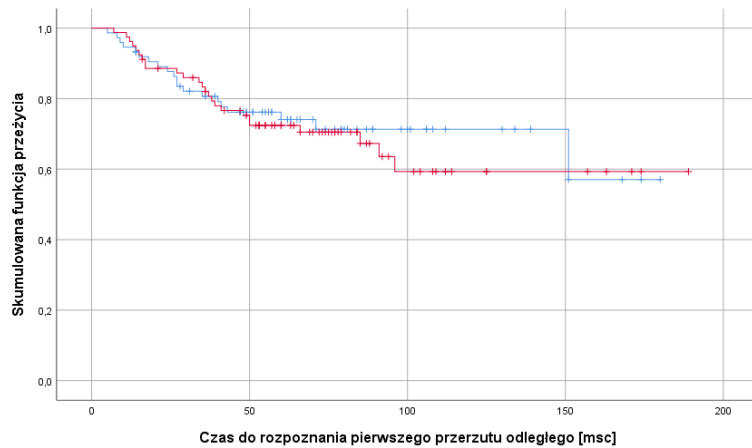
$$\chi^2(1) = 0,14; p = 0,711$$

Rycina A17. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego w podgrupie z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PIV przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie PIV przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



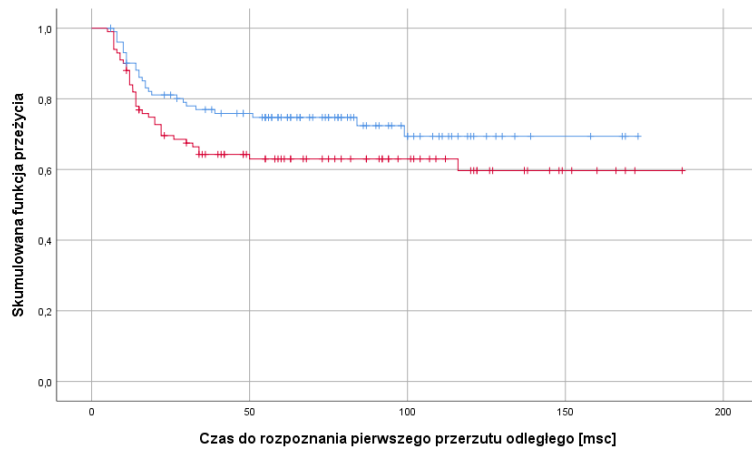
$$\chi^2(1) = 2,64; p = 0,104$$

Rycina A18. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego dla raka piersi w podgrupie z TNBC. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie NLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie NLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



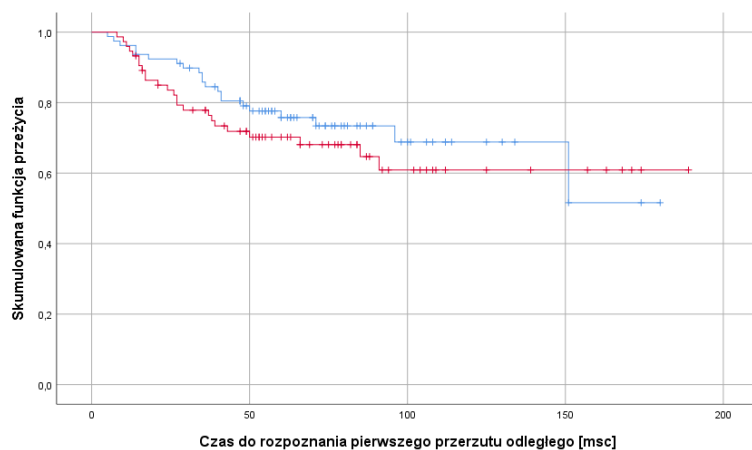
$$\chi^2(1) = 0,16; p = 0,686$$

Rycina A19. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego dla raka piersi w podgrupie z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie NLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie NLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



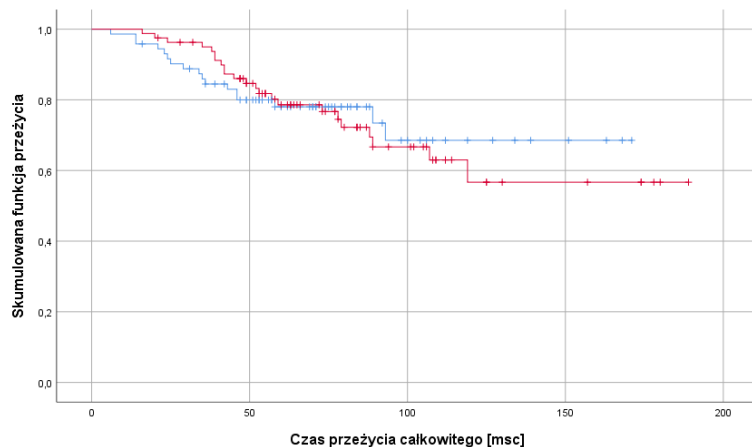
$$\chi^2(1) = 2,67; p = 0,103$$

Rycina A20. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego dla raka piersi w podgrupie z TNBC. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie PLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



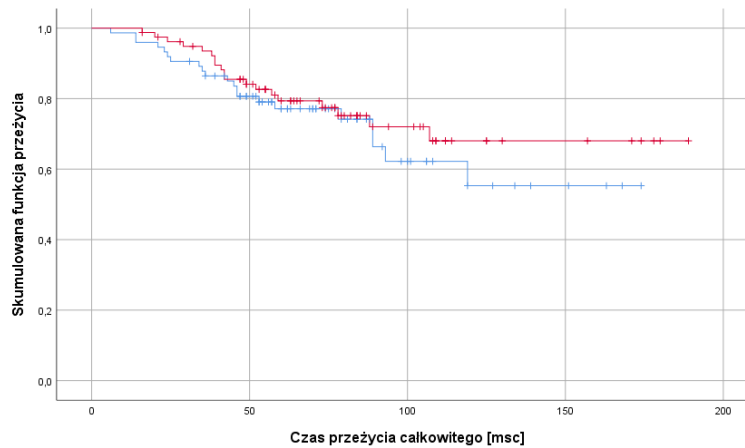
$$\chi^2(1) = 0,81; p = 0,369$$

Rycina A21. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia NAT do rozpoznania przerzutu odległego dla raka piersi w podgrupie z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie PLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



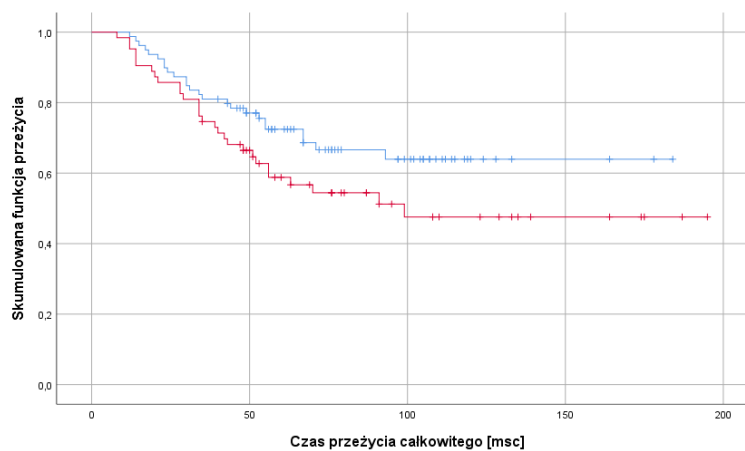
$$\chi^2(1) = 0,05; p = 0,819$$

Rycina A22. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono pacjentki z niskim WBC przed NAT, na czerwono pacjentki z wysokim poziomem WBC przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



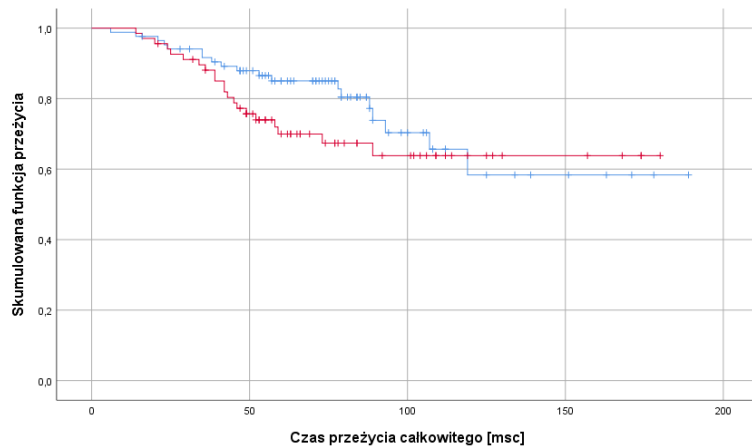
$$\chi^2(1) = 0,56; p = 0,456$$

Rycina A23. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi HER2-dodatnego luminalnego B. Na niebiesko zaznaczono pacjentki z niskim poziomem NEU przed NAT, na czerwono pacjentki z wysokim poziomem NEU przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



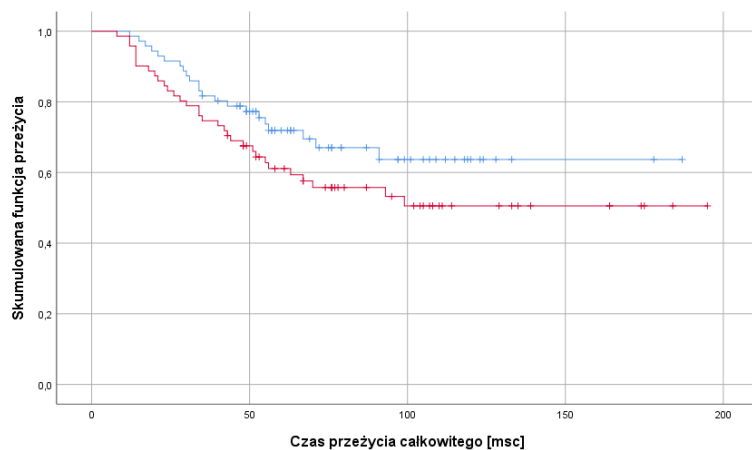
$$\chi^2(1) = 3,05; p = 0,081$$

Rycina A24. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi HER2-dodatnego nieluminalnego. Na niebiesko zaznaczono pacjentki z niskim poziomem NEU przed NAT, na czerwono pacjentki z wysokim poziomem NEU przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



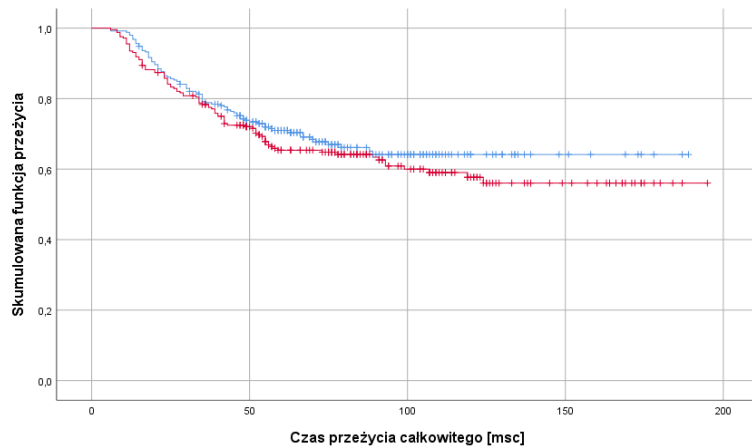
$$\chi^2(1) = 1,44; p = 0,230$$

Rycina A25. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi HER2-dodatniego luminalnego B. Na niebiesko zaznaczono pacjentki z niskim poziomem PLT przed NAT, na czerwono pacjentki z wysokim poziomem PLT przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



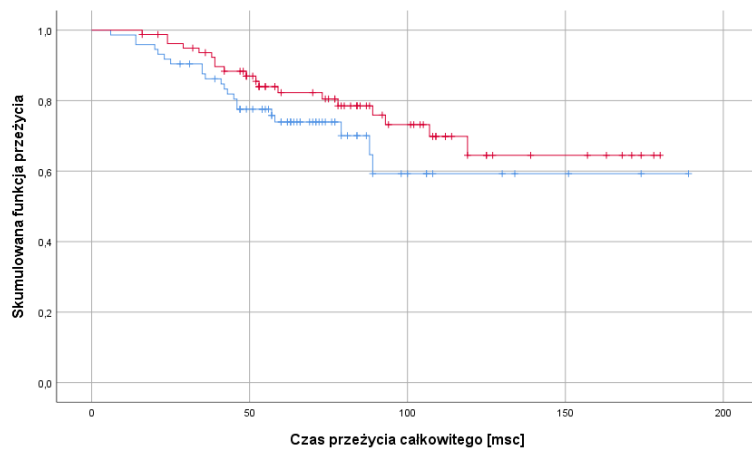
$$\chi^2(1) = 2,34; p = 0,126$$

Rycina A26. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi HER2-dodatniego nieluminalnego. Na niebiesko zaznaczono pacjentki z niskim poziomem PLT przed NAT, na czerwono pacjentki z wysokim poziomem PLT przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



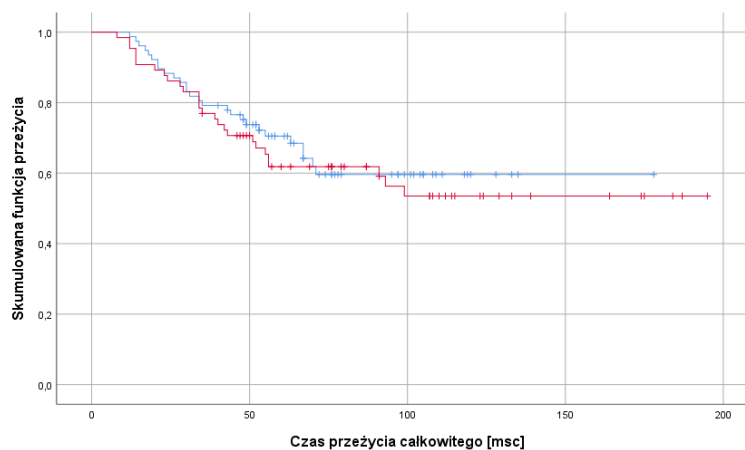
$$\chi^2(1) = 1,11; p = 0,291$$

Rycina A27. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla całej grupy badanej. Na niebiesko zaznaczono pacjentki z niskim poziomem NMR przed NAT, na czerwono pacjentki z wysokim poziomem NMR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



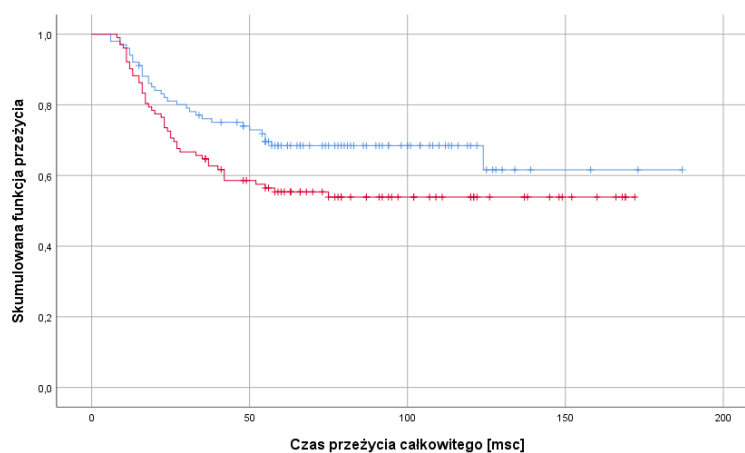
$$\chi^2(1) = 1,68; p = 0,196$$

Rycina A28. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi HER2-dodatniego luminalnego B. Na niebiesko zaznaczono pacjentki z niskim poziomem NMR przed NAT, na czerwono pacjentki z wysokim poziomem NMR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



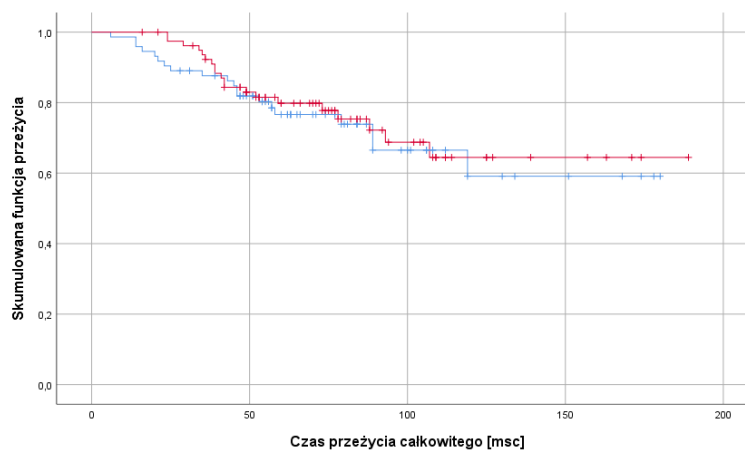
$$\chi^2(1) = 0,32; p = 0,571$$

Rycina A29. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi HER2-dodatniego nieluminalnego. Na niebiesko zaznaczono pacjentki z niskim poziomem NMR przed NAT, na czerwono pacjentki z wysokim poziomem NMR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



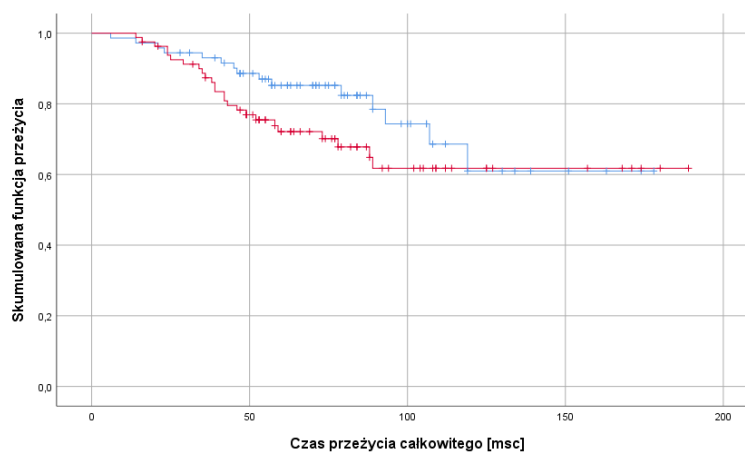
$$\chi^2(1) = 3,75; p = 0,053$$

Rycina A30. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi TNBC. Na niebiesko zaznaczono pacjentki z niskim poziomem dNLR przed NAT, na czerwono pacjentki z wysokim poziomem dNLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



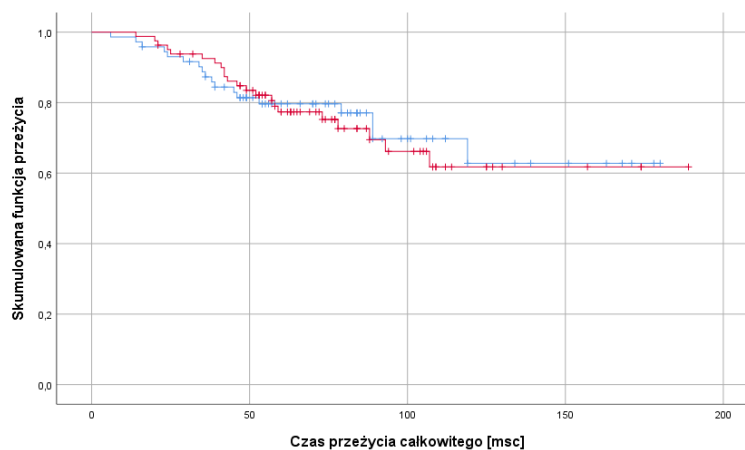
$$\chi^2(1) = 0,16; p = 0,694$$

Rycina A31. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi HER2-dodatniego luminalnego B. Na niebiesko zaznaczono pacjentki z niskim poziomem dNLR przed NAT, na czerwono pacjentki z wysokim poziomem dNLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



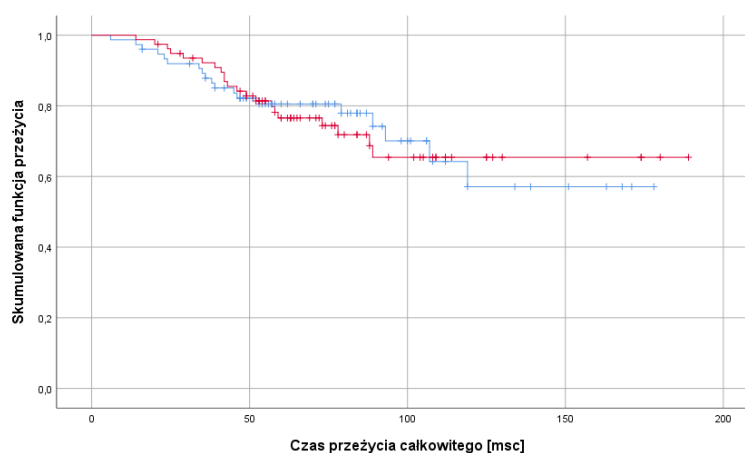
$$\chi^2(1) = 2,12; p = 0,145$$

Rycina A32. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi HER2-dodatniego luminalnego B. Na niebiesko zaznaczono grupę pacjentek z niskim poziomem SII przed NAT, na czerwono pacjentki z wysokim poziomem SII przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



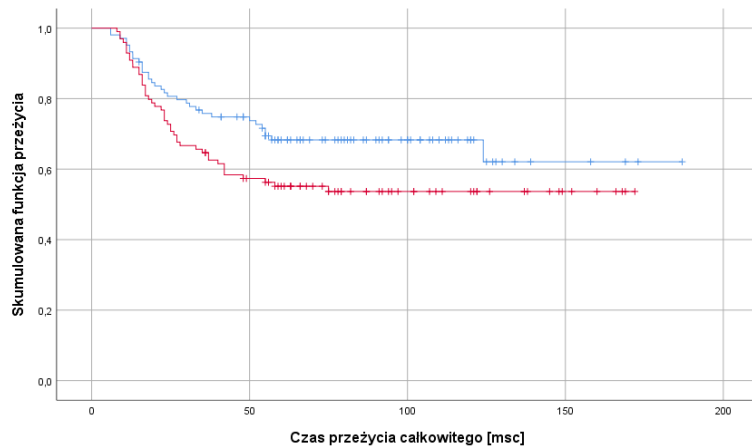
$$\chi^2(1) = 0,04; p = 0,841$$

Rycina A33. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla HER2-dodatniego luminalnego B raka piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę pacjentek o niskim poziomie SIRS przed NAT, na czerwono pacjentki o wysokim poziomie SIRS przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



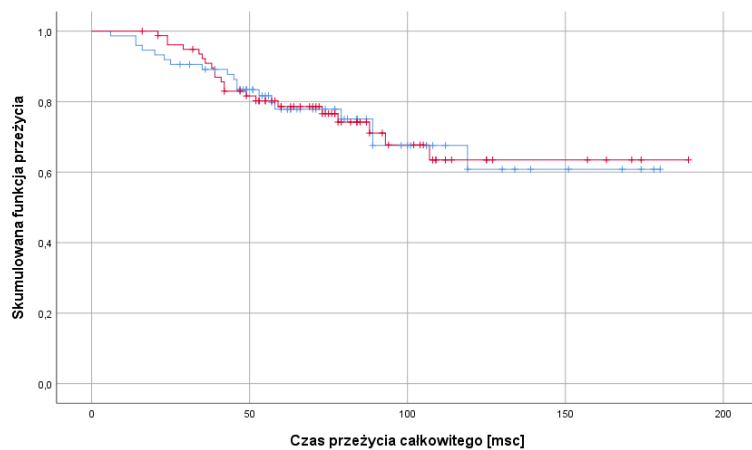
$$\chi^2(1) = 0,01; p = 0,946$$

Rycina A34. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi HER2-dodatniego luminalnego B. Na niebiesko zaznaczono pacjentki o niskim poziomie PIV przed NAT, na czerwono pacjentki o wysokim poziomie PIV przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



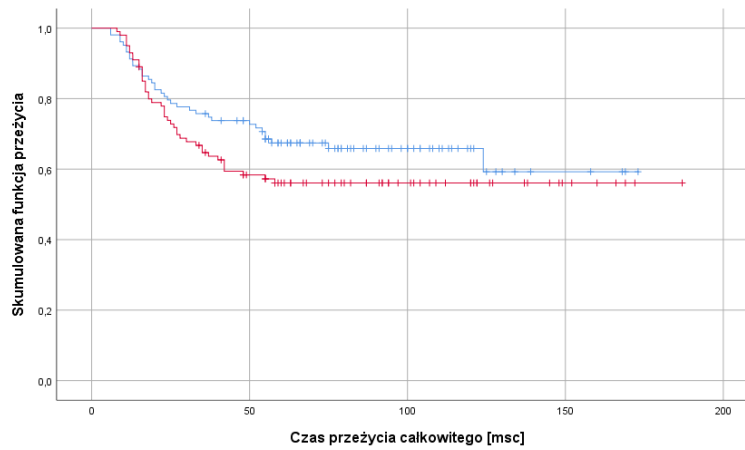
$$\chi^2(1) = 3,74; p = 0,053$$

Rycina A35. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi TNBC. Na niebiesko zaznaczono grupę pacjentek o niskim poziomie NLR przed NAT, na czerwono pacjentki o wysokim poziomie NLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



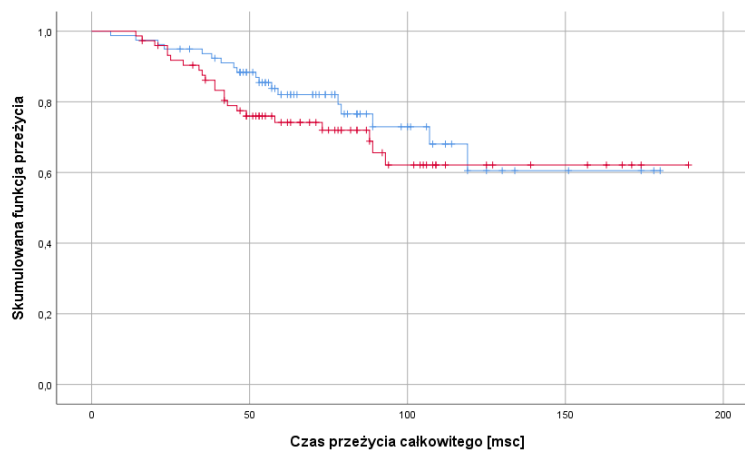
$$\chi^2(1) = 0,01; p = 0,946$$

Rycina A36. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi HER2-dodatniego luminalnego B. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie NLR przed NAT, na czerwono pacjentki o wysokim poziomie NLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



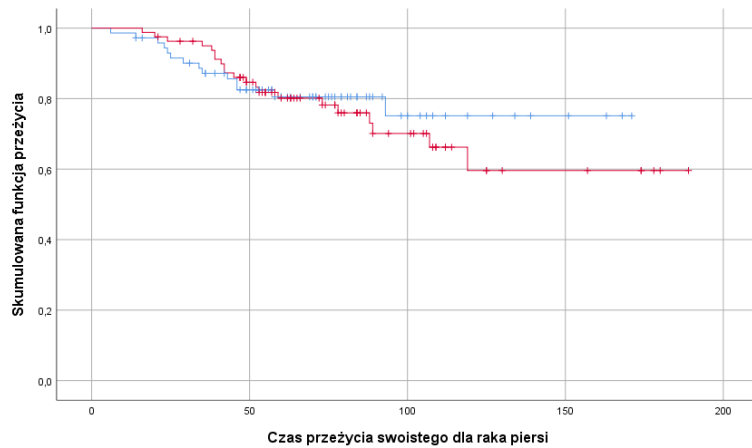
$$\chi^2(1) = 1,82; p = 0,177$$

Rycina A37. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi TNBC. Na niebiesko zaznaczono pacjentki o niskim poziomie PLR, na czerwono pacjentki o wysokim poziomie PLR. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



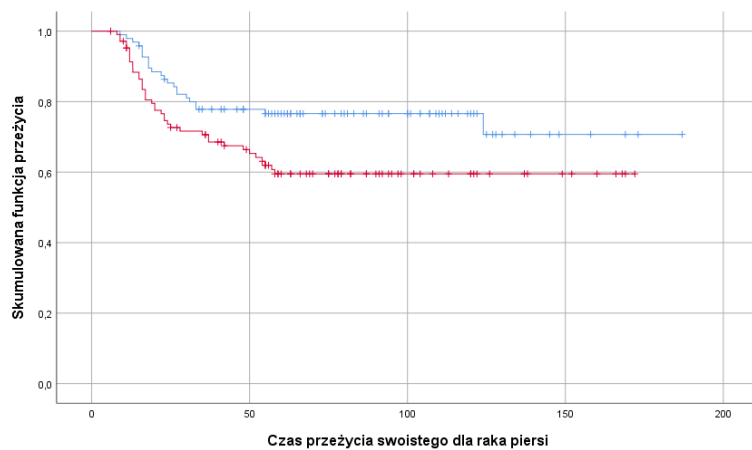
$$\chi^2(1) = 1,02; p = 0,313$$

Rycina A38. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla raka piersi HER2-dodatniego luminalnego B. Na niebiesko zaznaczono pacjentki o niskim poziomie PLR, na czerwono pacjentki o wysokim poziomie PLR. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



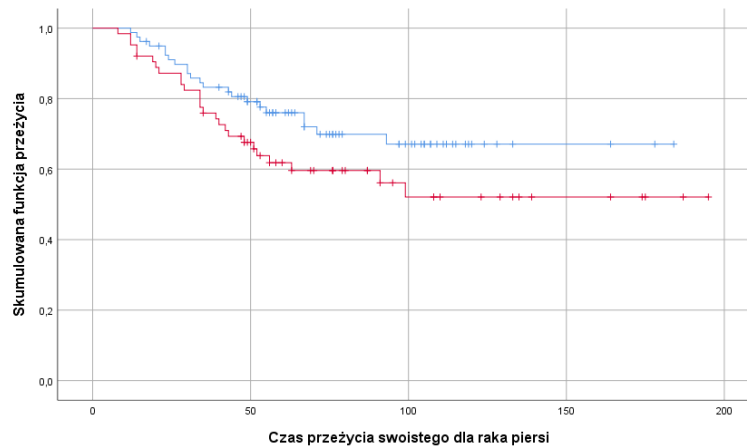
$$\chi^2(1) = 0,27; p = 0,605$$

Rycina A39. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi HER2-dodatniego luminalnego B. Na niebiesko zaznaczono pacjentki o niskim poziomie WBC przed NAT, na czerwono pacjentki o wysokim poziomie WBC przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



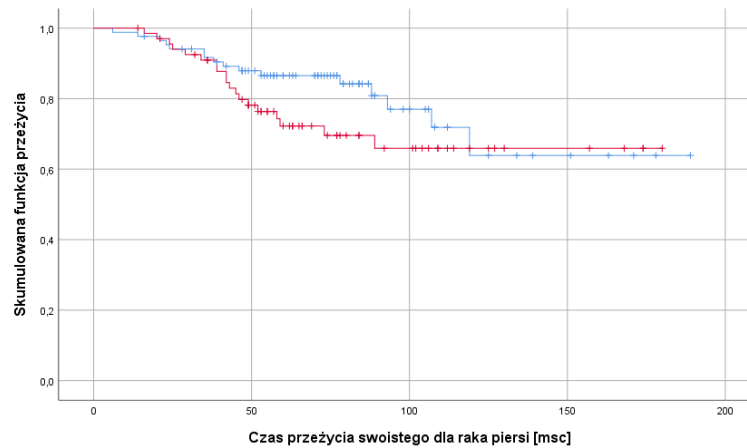
$$\chi^2(1) = 0,05; p = 0,824$$

Rycina A40. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi HER2-dodatniego luminalnego B. Na niebiesko zaznaczono pacjentki o niskim poziomie NEU przed NAT, na czerwono pacjentki o wysokim poziomie NEU przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



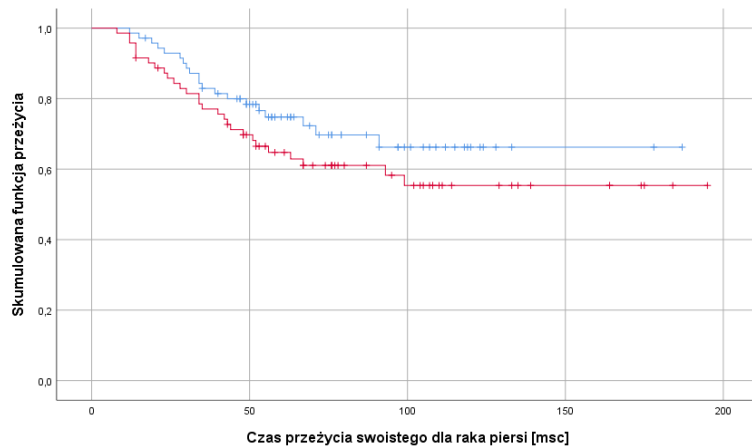
$$\chi^2(1) = 2,92; p = 0,088$$

Rycina A41. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi HER2-dodatniego nieluminalnego. Na niebiesko zaznaczono pacjentki o niskim poziomie NEU przed NAT, na czerwono pacjentki o wysokim poziomie NEU przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



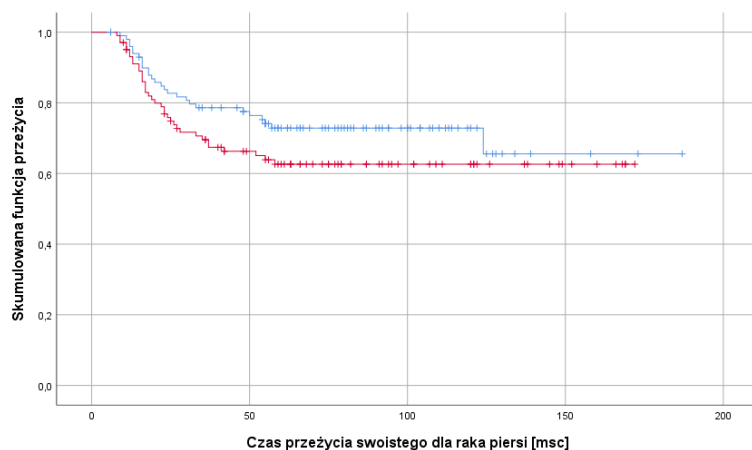
$$\chi^2(1) = 1,75; p = 0,186$$

Rycina A42. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PLT przed NAT, na czerwono pacjentki o wysokim poziomie PLT przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



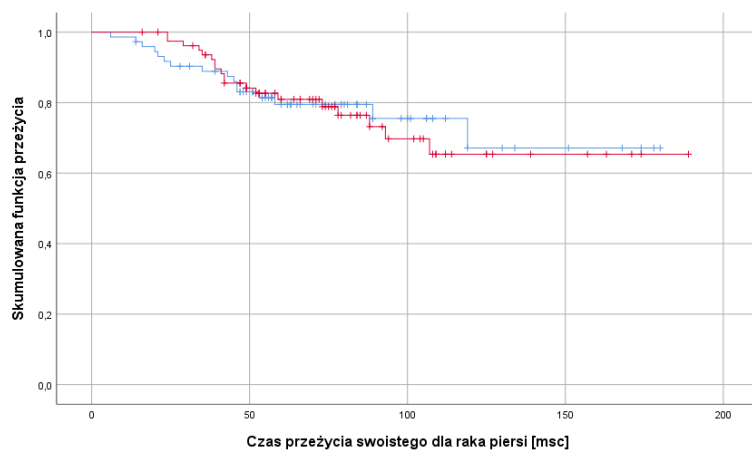
$$\chi^2(1) = 1,73; p = 0,188$$

Rycina A43. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieinwazyjnym rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PLT przed NAT, na czerwono pacjentki o wysokim poziomie PLT przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



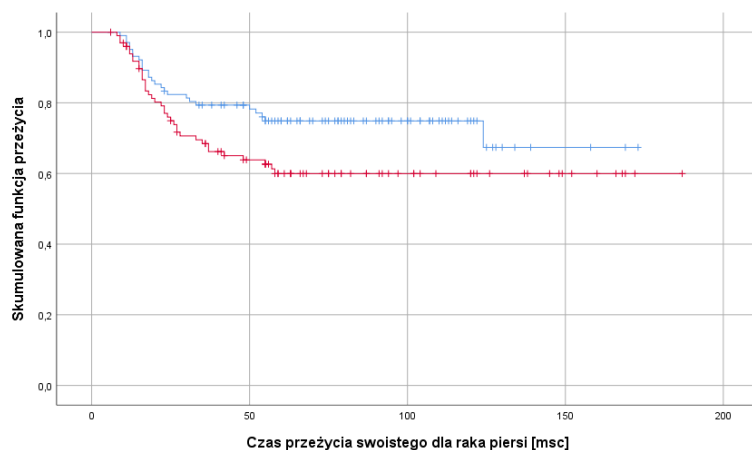
$$\chi^2(1) = 2,03; p = 0,154$$

Rycina A44. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi w podgrupie z TNBC. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie dNLR przed NAT, na czerwono zaś grupę o wysokim poziomie dNLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



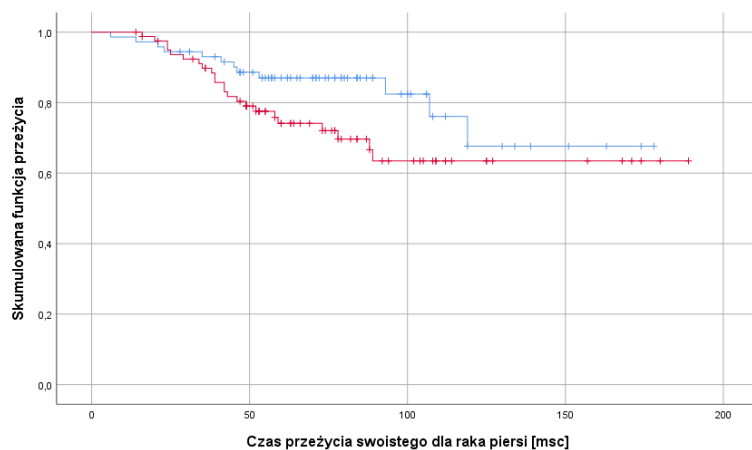
$$\chi^2(1) = 0,02; p = 0,895$$

Rycina A45. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego w podgrupie z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie dNLR przed NAT, na czerwono zaś grupę o wysokim poziomie dNLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



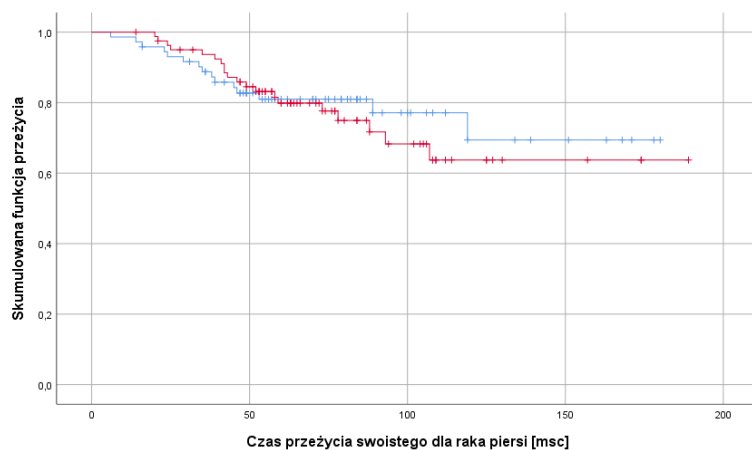
$$\chi^2(1) = 3,81; p = 0,051$$

Rycina A46. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego w podgrupie z TNBC. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie SII przed NAT, na czerwono grupę pacjentek o wysokim poziomie SII przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



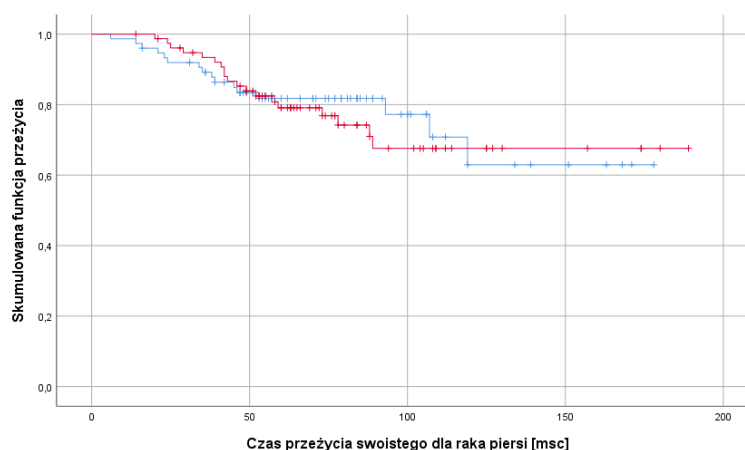
$$\chi^2(1) = 3,00; p = 0,083$$

Rycina A47. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego w podgrupie z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie SII przed NAT, na czerwono grupę pacjentek o wysokim poziomie SII przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



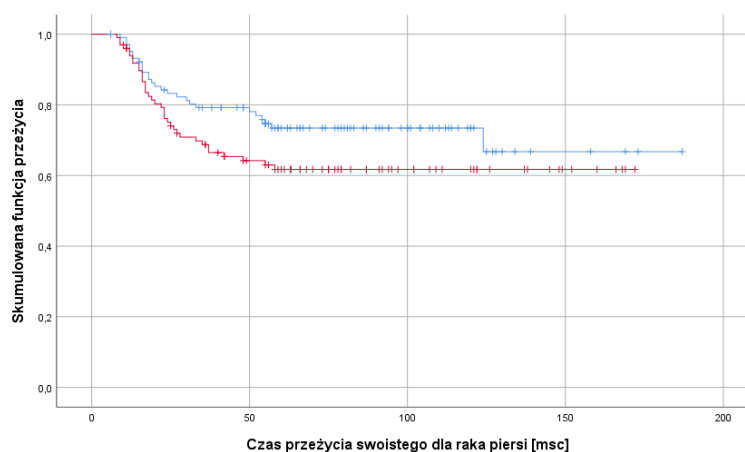
$$\chi^2(1) = 0,17; p = 0,677$$

Rycina A48. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie SIRI przed NAT, na czerwono grupę pacjentek z wysokim poziomem SIRI przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



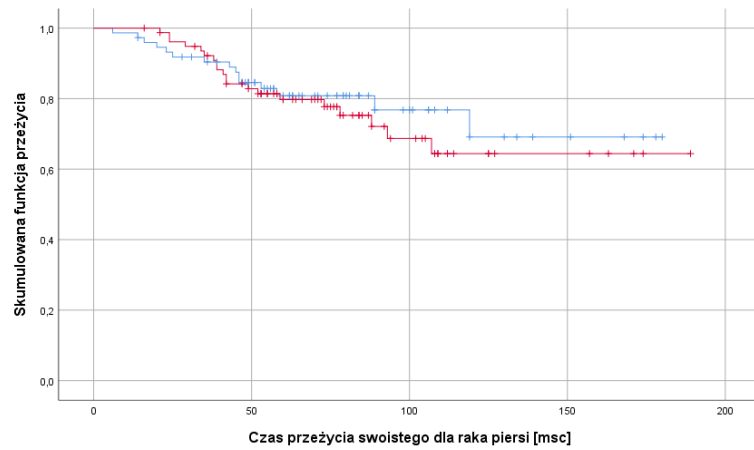
$$\chi^2(1) = 0,06; p = 0,801$$

Rycina A49. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PIV przed NAT, na czerwono grupę pacjentek o wysokim poziomie PIV przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



$$\chi^2(1) = 2,65; p = 0,103$$

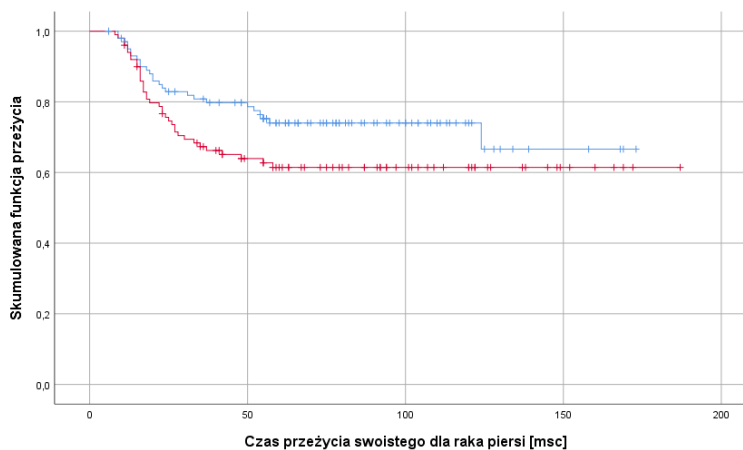
Rycina A50. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi w podgrupie pacjentek z TNBC. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie NLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie NLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



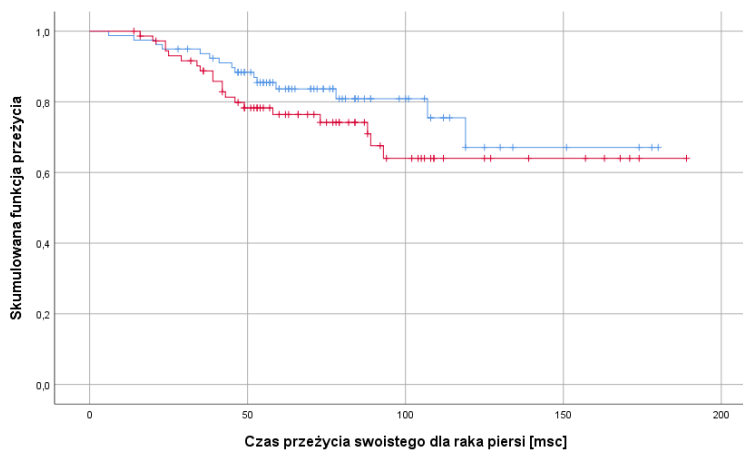
$$\chi^2(1) = 0,30; p = 0,584$$

Rycina A51. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie NLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie NLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

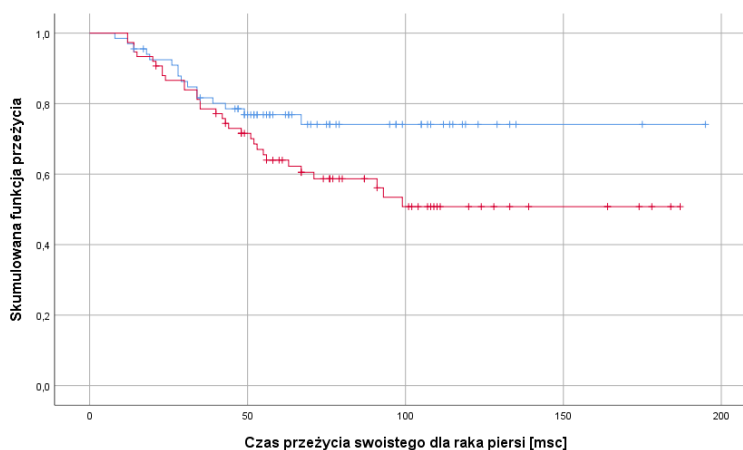
TNBC, $\chi^2(1) = 3,11; p = 0,078$



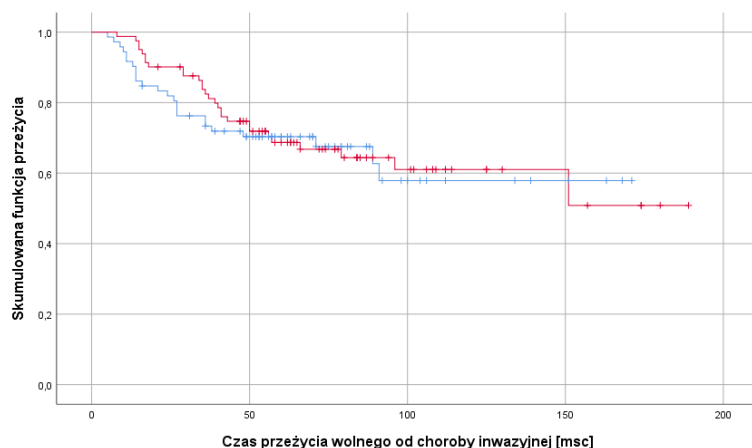
luminalny B HER2-dodatni, $\chi^2(1) = 1,48; p = 0,224$



HER2-dodatni nieluminalny, $\chi^2(1) = 3,55; p = 0,060$

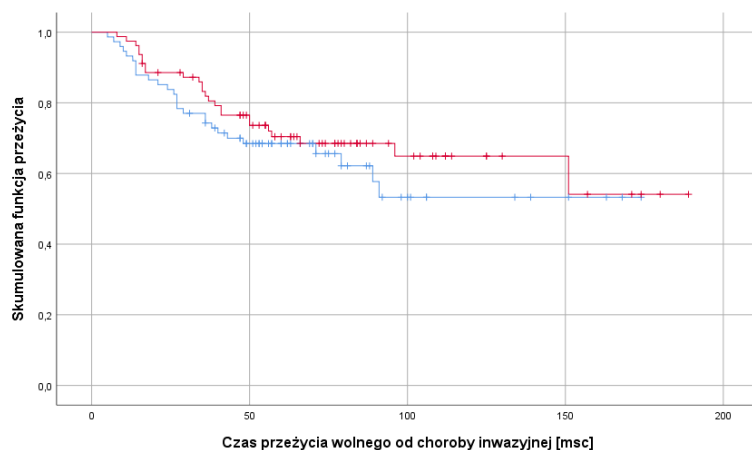


Rycina A52. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia swoistego dla raka piersi w podgrupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim luminalnym B i nieluminalnym rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie PLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



$$\chi^2(1) = 0,08; p = 0,775$$

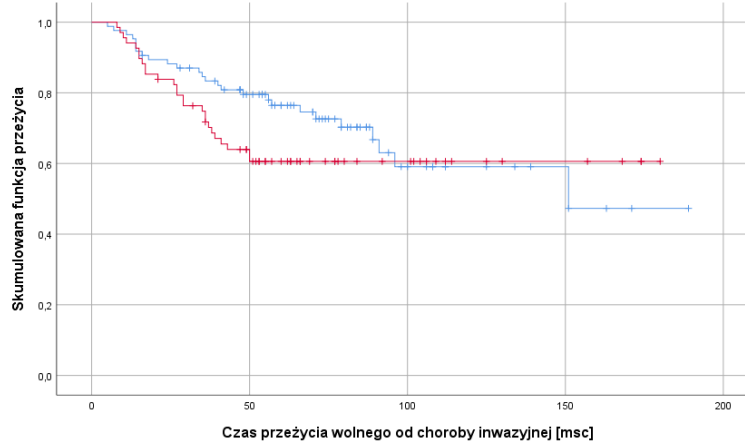
Rycina A53. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie WBC przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie WBC przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



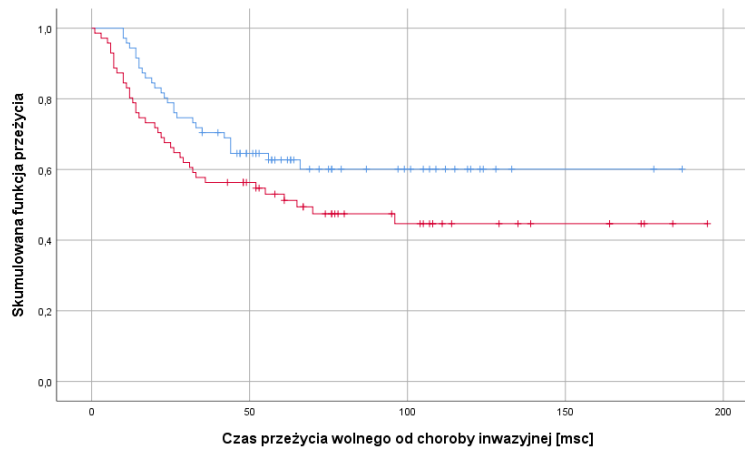
$$\chi^2(1) = 0,77; p = 0,380$$

Rycina A54. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie NEU przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie NEU przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

luminalny B HER2-dodatni, $\chi^2(1) = 1,31; p = 0,252$

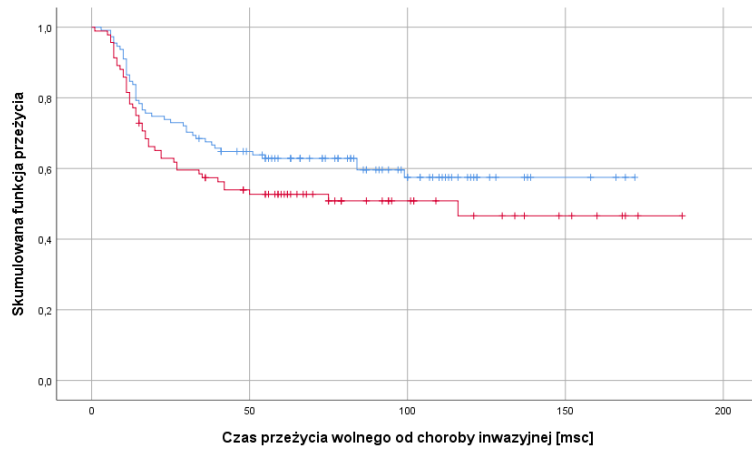


HER2-dodatni nieluminalny, $\chi^2(1) = 3,14; p = 0,076$

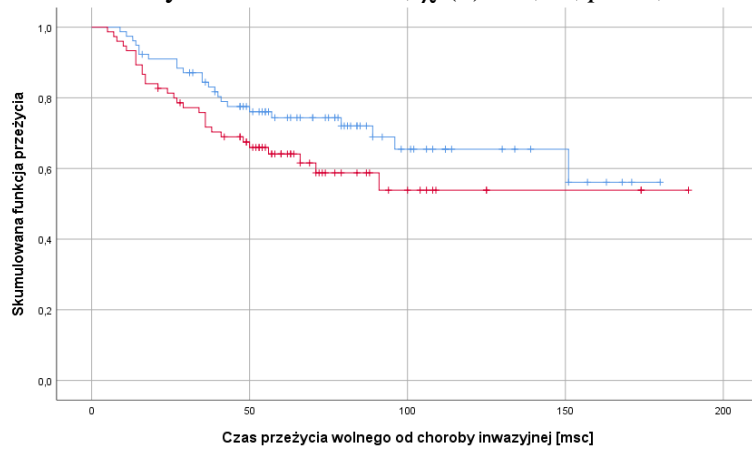


Rycina A55. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B i nieluminalnym rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PLT przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie PLT przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

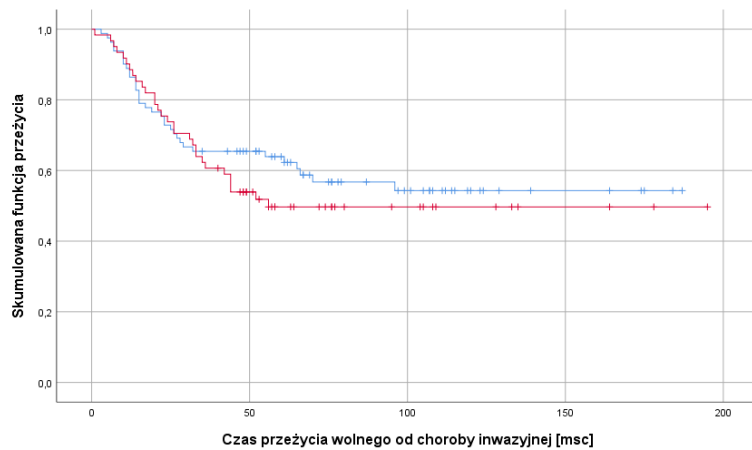
TNBC, $\chi^2(1) = 2,80; p = 0,094$



luminalny B HER2-dodatni, $\chi^2(1) = 1,43; p = 0,232$

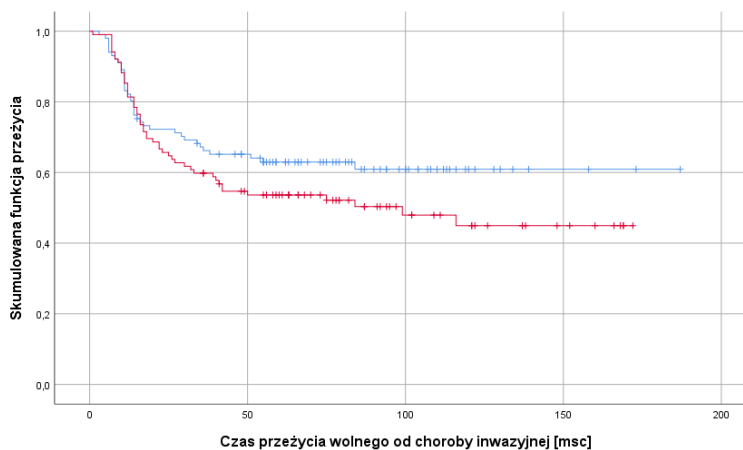


HER2-dodatni nieluminalny, $\chi^2(1) = 2,58; p = 0,109$

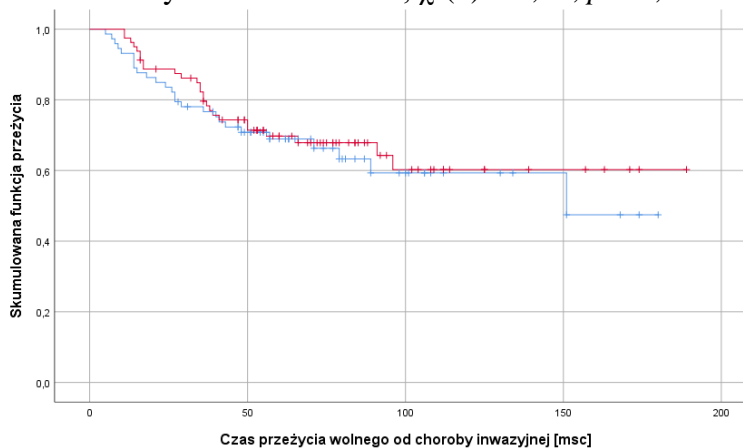


Rycina A56. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim luminalnym B i nieluminalnym rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie MLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie MLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

TNBC, $\chi^2(1) = 2,09; p = 0,148$

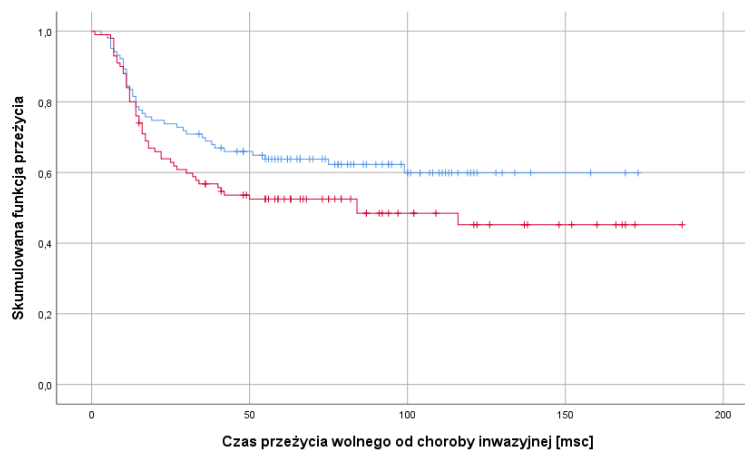


luminalny B HER2-dodatni, $\chi^2(1) = 0,24; p = 0,627$

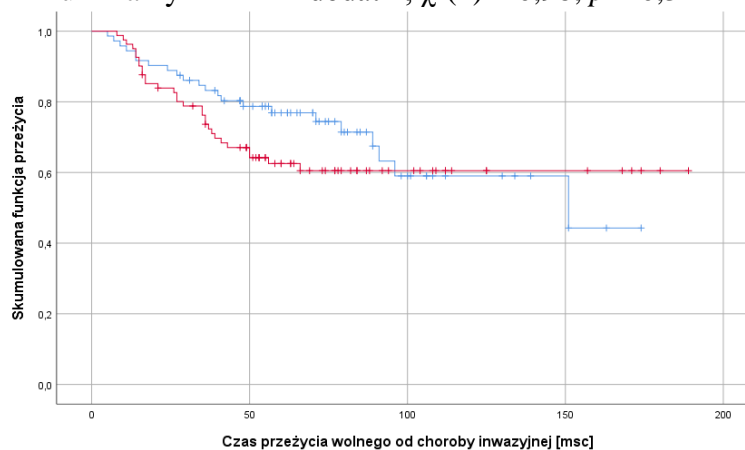


Rycina A57. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie dNLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie dNLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

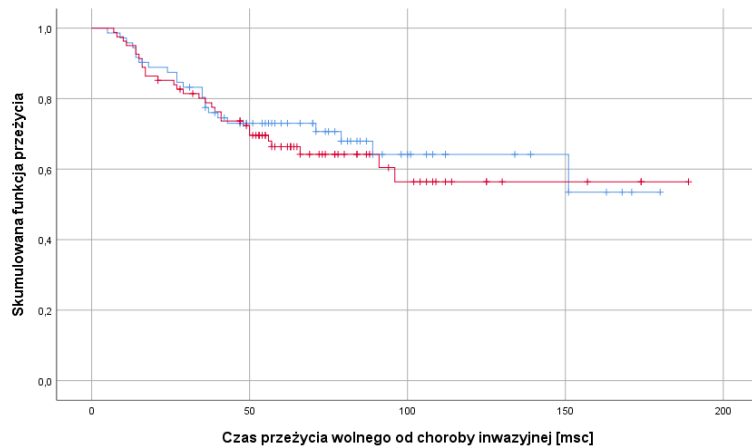
TNBC, $\chi^2(1) = 2,88; p = 0,090$



luminalny B HER2-dodatni, $\chi^2(1) = 0,98; p = 0,322$

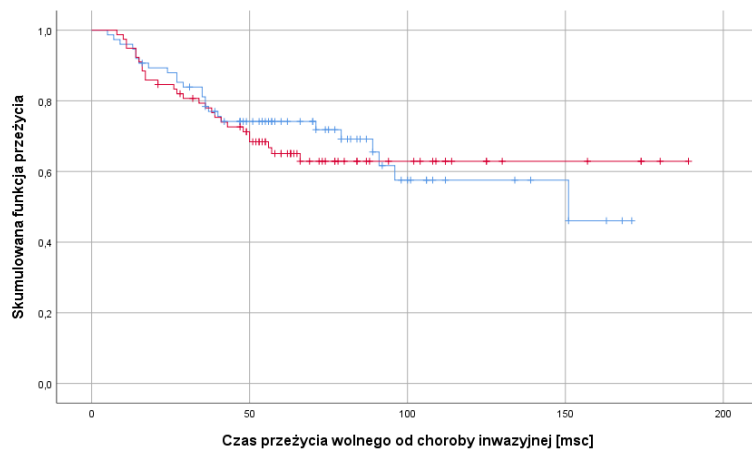


Rycina A58. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie SII przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie SII przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



$$\chi^2(1) = 0,27; p = 0,604$$

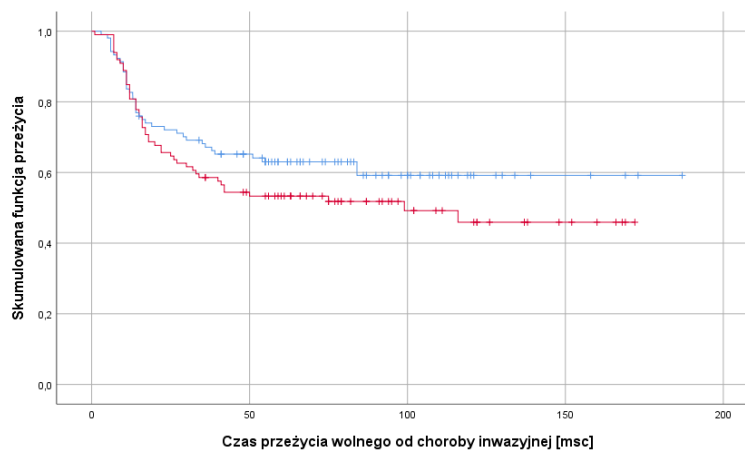
Rycina A59. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie SIRC przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie SIRC przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.



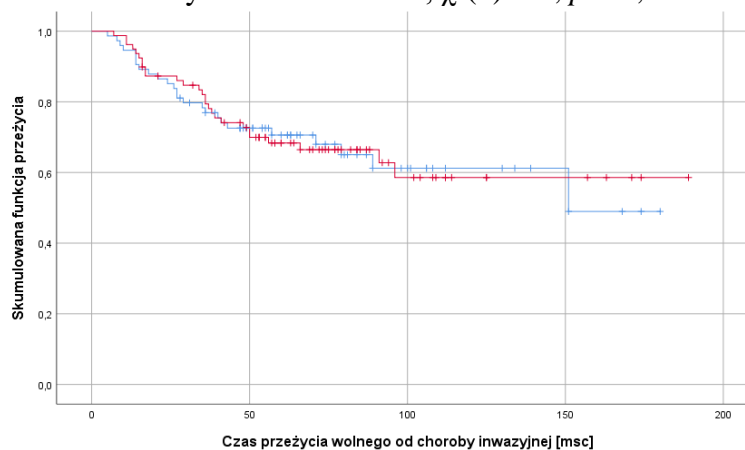
$$\chi^2(1) = 0,06; p = 0,805$$

Rycina A60. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PIV przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie PIV przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

TNBC, $\chi^2(1) = 1,80; p = 0,179$

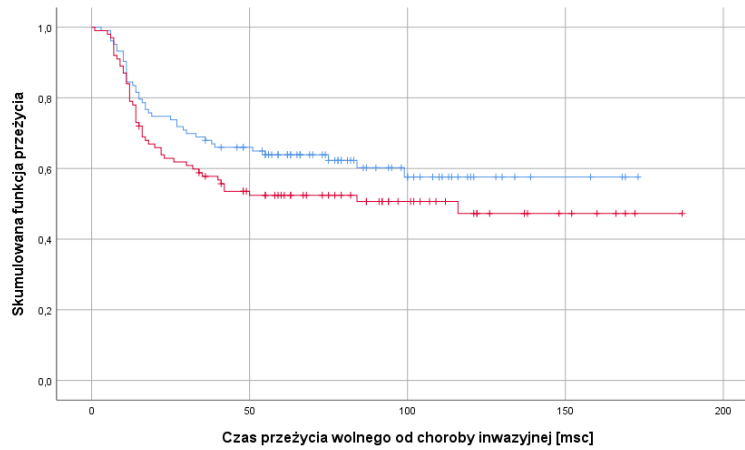


luminalny B HER2-dodatni, $\chi^2(1) = 0; p = 0,955$

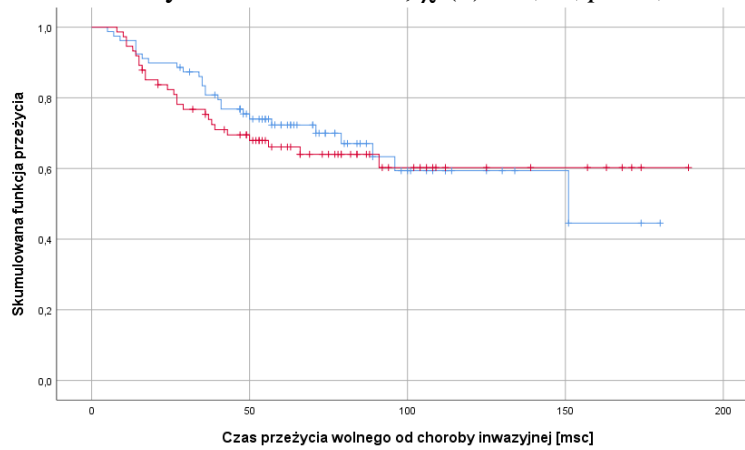


Rycina A61. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby dla raka piersi w podgrupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie NLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie NLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

TNBC, $\chi^2(1) = 2,26; p = 0,133$



luminalny B HER2-dodatni, $\chi^2(1) = 0,20; p = 0,658$



Rycina A62. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentek z TNBC i HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi. Na niebiesko zaznaczono grupę o niskim poziomie PLR przed NAT, na czerwono grupę o wysokim poziomie PLR przed NAT. Pionowe kreski oznaczają punkty obcięte.

Tabele

Tabela A1. Wartość parametrów hematologicznych a podtyp biologiczny raka piersi

| | TNBC | | HER2-dodatni luminalny B | | HER2-dodatni nieluminalny | | <i>H</i> | <i>p</i> |
|------|-----------|------------|--------------------------|------------|---------------------------|------------|----------|----------|
| | <i>Me</i> | <i>IQR</i> | <i>Me</i> | <i>IQR</i> | <i>Me</i> | <i>IQR</i> | | |
| WBC | 7,10 | 2,90 | 7,20 | 3,15 | 6,75 | 2,70 | 1,93 | 0,381 |
| NEU | 4,40 | 2,30 | 4,40 | 2,60 | 4,10 | 2,33 | 2,25 | 0,324 |
| LIM | 2,00 | 0,90 | 1,90 | 1,00 | 1,90 | 0,90 | 1,46 | 0,481 |
| MONO | 0,50 | 0,20 | 0,50 | 0,20 | 0,50 | 0,20 | 0,98 | 0,612 |
| PLT | 272,00 | 79,00 | 262,00 | 89,50 | 269,00 | 100,25 | 2,53 | 0,282 |
| NLR | 2,15 | 1,54 | 2,25 | 1,66 | 2,17 | 1,40 | 1,22 | 0,544 |
| PLR | 138,85 | 74,07 | 140,00 | 69,04 | 143,28 | 76,24 | 0,76 | 0,684 |
| MLR | 0,24 | 0,13 | 0,25 | 0,12 | 0,25 | 0,11 | 0,39 | 0,825 |
| NMR | 9,00 | 4,57 | 9,20 | 5,37 | 8,50 | 5,54 | 0,49 | 0,782 |
| dNLR | 1,62 | 1,16 | 1,67 | 1,11 | 1,58 | 0,93 | 0,95 | 0,623 |
| SII | 605,53 | 472,30 | 625,73 | 487,16 | 588,04 | 505,64 | 0,45 | 0,798 |
| SIRI | 1,05 | 0,96 | 1,06 | 0,84 | 0,95 | 0,80 | 1,89 | 0,389 |
| PIV | 297,00 | 253,86 | 295,06 | 289,93 | 271,40 | 268,24 | 0,83 | 0,66 |

Tabela A2. Całkowita odpowiedź patologiczna a poziom parametrów hematologicznych w podgrupie pacjentek z TNBC

| | Brak odpowiedzi (n = 159) | | Obecna odpowiedź (n = 44) | | <i>U</i> | <i>Z</i> | <i>p</i> | <i>r</i> |
|------|---------------------------|------------|---------------------------|------------|----------|----------|----------|----------|
| | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | | | | |
| WBC | 7,20 | 4,36 | 6,65 | 3,00 | 3089,0 | -1,19 | 0,236 | 0,08 |
| NEU | 4,50 | 2,03 | 4,20 | 2,45 | 3249,0 | -0,72 | 0,470 | 0,05 |
| LIM | 2,00 | 3,75 | 1,95 | 0,90 | 3281,0 | -0,63 | 0,529 | 0,04 |
| MONO | 0,50 | 0,20 | 0,50 | 0,20 | 3391,5 | -0,31 | 0,753 | 0,02 |
| PLT | 280,00 | 67,56 | 258,00 | 73,50 | 3083,0 | -1,20 | 0,229 | 0,08 |
| NLR | 2,15 | 2,24 | 2,17 | 1,93 | 3432,0 | -0,19 | 0,848 | 0,01 |
| PLR | 138,85 | 81,53 | 138,76 | 75,67 | 3370,5 | -0,37 | 0,712 | 0,03 |
| MLR | 0,24 | 0,12 | 0,25 | 0,16 | 3357,0 | -0,41 | 0,683 | 0,03 |
| NMR | 9,25 | 47,44 | 8,70 | 3,45 | 3186,0 | -0,90 | 0,366 | 0,06 |
| dNLR | 1,62 | 1,60 | 1,62 | 1,23 | 3392,5 | -0,31 | 0,760 | 0,02 |
| SII | 593,94 | 708,08 | 660,93 | 514,76 | 3443,0 | -0,16 | 0,873 | 0,01 |
| SIRI | 1,06 | 1,12 | 0,98 | 1,23 | 3387,5 | -0,32 | 0,749 | 0,02 |
| PIV | 306,00 | 388,56 | 234,54 | 437,68 | 3363,0 | -0,39 | 0,695 | 0,03 |

Tabela A3. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie całkowitej odpowiedzi patologicznej w podgrupie pacjentek z TNBC

| | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | $95\% CI$ | |
|------|---------|---------|--------|-------|-------|------------|-----------|--------|
| | | | | | | Exp(B) | LL | UL |
| WBC | 0,021 | -0,126 | 0,09 | 2,19 | 0,139 | 0,881 | 0,746 | 1,042 |
| NEU | 0,012 | -0,12 | 0,10 | 1,445 | 0,229 | 0,887 | 0,729 | 1,079 |
| LIM | 0,010 | -0,216 | 0,24 | 0,81 | 0,369 | 0,806 | 0,504 | 1,290 |
| MONO | 0 | 0,035 | 0,844 | 0,00 | 0,967 | 1,036 | 0,198 | 5,414 |
| PLT | 0 | 0,00006 | 0,002 | 0,00 | 0,980 | 1 | 0,996 | 1,005 |
| NLR | 0,001 | -0,029 | 0,088 | 0,11 | 0,746 | 0,972 | 0,818 | 1,155 |
| PLR | 0,001 | 0,001 | 0,002 | 0,13 | 0,722 | 1,001 | 0,997 | 1,005 |
| MLR | 0,002 | 0,61 | 1,351 | 0,20 | 0,651 | 1,841 | 0,13 | 26,021 |
| NMR | 0,004 | -0,004 | 0,008 | 0,29 | 0,593 | 0,996 | 0,981 | 1,011 |
| dNLR | 0 | -0,016 | 0,117 | 0,02 | 0,892 | 0,984 | 0,782 | 1,238 |
| SII | 0,001 | -0,0001 | 0,0003 | 0,18 | 0,668 | 1 | 0,999 | 1 |
| SIRI | 0,001 | -0,062 | 0,17 | 0,14 | 0,714 | 0,94 | 0,674 | 1,311 |
| PIV | 0,001 | -0,0002 | 0,0005 | 0,10 | 0,748 | 1 | 0,999 | 1,001 |

Tabela A4. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie całkowitej odpowiedzi patologicznej w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi

| | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | $95\% CI$ | |
|------|---------|---------|--------|------|-------|------------|-----------|-------|
| | | | | | | Exp(B) | LL | UL |
| WBC | 0,024 | -0,117 | 0,079 | 2,18 | 0,140 | 0,89 | 0,762 | 1,039 |
| NEU | 0,024 | -0,128 | 0,087 | 2,14 | 0,143 | 0,88 | 0,742 | 1,044 |
| LIM | 0 | 0,04 | 0,279 | 0,02 | 0,887 | 1,04 | 0,602 | 1,798 |
| MONO | 0,010 | -0,968 | 0,971 | 0,99 | 0,319 | 0,38 | 0,057 | 2,551 |
| PLT | 0,025 | -0,004 | 0,003 | 2,32 | 0,128 | 0,996 | 0,991 | 1,001 |
| NLR | 0,014 | -0,102 | 0,097 | 1,10 | 0,294 | 0,903 | 0,747 | 1,093 |
| PLR | 0,031 | -0,005 | 0,003 | 2,66 | 0,103 | 0,995 | 0,989 | 1,001 |
| MLR | 0,012 | -1,463 | 1,409 | 1,08 | 0,299 | 0,232 | 0,015 | 3,667 |
| NMR | 0,004 | -0,002 | 0,004 | 0,29 | 0,588 | 0,998 | 0,991 | 1,005 |
| dNLR | 0,012 | -0,13 | 0,13 | 0,99 | 0,319 | 0,878 | 0,68 | 1,134 |
| SII | 0,015 | -0,0003 | 0,0003 | 1,13 | 0,289 | 1 | 0,999 | 1 |
| SIRI | 0,018 | -0,211 | 0,177 | 1,42 | 0,233 | 0,81 | 0,572 | 1,146 |
| PIV | 0,018 | -0,001 | 0,001 | 1,30 | 0,254 | 0,999 | 0,998 | 1 |

Tabela A5. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokovą (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia całkowitej odpowiedzi patologicznej w podgrupie pacjentek z TNBC

| Krok | | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | | |
|------|-------|---------|-------|------|-------|--------|------------|------|-------|
| | | | | | | | Exp(B) | LL | UL |
| 1 | cT | 0,036 | -1,00 | 0,51 | 3,87 | 0,049 | 0,37 | 0,14 | 0,997 |
| | Stała | | -1,17 | 0,19 | 36,71 | <0,001 | 0,31 | | |

Tabela A6. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokovą (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia całkowitej odpowiedzi patologicznej w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi

| Krok | | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | | |
|------|-------|---------|-------|------|-------|--------|------------|------|------|
| | | | | | | | Exp(B) | LL | UL |
| 1 | Wiek | 0,096 | 0,06 | 0,02 | 7,95 | 0,005 | 1,06 | 1,02 | 1,10 |
| | Stała | | -4,29 | 1,19 | 12,96 | <0,001 | 0,014 | | |

Tabela A7. Wystąpienie wznowy miejscowej a poziom wybranych parametrów hematologicznych przed NAT w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi

| | nie (n = 146) | | tak (n = 7) | | <i>U</i> | <i>Z</i> | <i>p</i> | <i>r</i> |
|------|---------------|------------|-------------|------------|----------|----------|----------|----------|
| | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | | | | |
| WBC | 7,20 | 3,43 | 6,80 | 2,20 | 501,5 | -0,08 | 0,934 | 0,01 |
| NEU | 4,40 | 2,70 | 4,10 | 1,90 | 498,5 | -0,11 | 0,913 | 0,01 |
| LIM | 1,90 | 1,00 | 2,00 | 1,30 | 495,0 | -0,14 | 0,889 | 0,01 |
| MONO | 0,50 | 0,20 | 0,50 | 0,20 | 491,5 | -0,17 | 0,863 | 0,01 |
| PLT | 263,00 | 89,25 | 233,00 | 86,00 | 367,0 | -1,26 | 0,209 | 0,10 |
| NLR | 2,23 | 1,63 | 2,81 | 2,17 | 493,5 | -0,15 | 0,879 | 0,01 |
| PLR | 140,00 | 68,94 | 133,75 | 59,15 | 411,5 | -0,87 | 0,385 | 0,07 |
| MLR | 0,25 | 0,11 | 0,25 | 0,31 | 502,0 | -0,08 | 0,937 | 0,01 |
| NMR | 9,24 | 5,43 | 8,14 | 2,65 | 494,0 | -0,15 | 0,882 | 0,01 |
| dNLR | 1,66 | 1,08 | 1,81 | 1,17 | 500,0 | -0,10 | 0,923 | 0,01 |
| SII | 625,87 | 492,35 | 593,38 | 417,55 | 448,0 | -0,55 | 0,582 | 0,04 |
| SIRI | 1,05 | 0,83 | 1,12 | 1,61 | 490,5 | -0,18 | 0,858 | 0,01 |
| PIV | 294,16 | 299,79 | 296,69 | 261,67 | 457,0 | -0,47 | 0,637 | 0,04 |

Tabela A8. Wystąpienie wznowy miejscowej a poziom wybranych parametrów hematologicznych przed NAT w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi

| | nie (n = 129) | | tak (n = 13) | | <i>U</i> | <i>Z</i> | <i>p</i> | <i>r</i> |
|------|---------------|------------|--------------|------------|----------|----------|----------|----------|
| | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | | | | |
| WBC | 6,70 | 2,60 | 7,60 | 5,60 | 679,0 | -1,13 | 0,259 | 0,09 |
| NEU | 4,10 | 2,20 | 4,80 | 4,35 | 694,5 | -1,02 | 0,308 | 0,09 |
| LIM | 1,80 | 0,80 | 2,20 | 1,25 | 720,5 | -0,84 | 0,403 | 0,07 |
| MONO | 0,50 | 0,20 | 0,50 | 0,35 | 823,5 | -0,11 | 0,914 | 0,01 |
| PLT | 273,00 | 101,50 | 255,00 | 117,00 | 801,5 | -0,26 | 0,794 | 0,02 |
| NLR | 2,18 | 1,43 | 2,00 | 1,53 | 827,0 | -0,08 | 0,935 | 0,01 |
| PLR | 143,75 | 75,14 | 128,33 | 101,59 | 734,0 | -0,74 | 0,460 | 0,06 |
| MLR | 0,25 | 0,13 | 0,24 | 0,10 | 803,5 | -0,25 | 0,804 | 0,02 |
| NMR | 8,50 | 5,67 | 9,43 | 7,56 | 707,5 | -0,93 | 0,354 | 0,08 |
| dNLR | 1,58 | 0,95 | 1,62 | 1,10 | 779,0 | -0,42 | 0,674 | 0,04 |
| SII | 580,45 | 514,95 | 616,00 | 752,45 | 789,0 | -0,35 | 0,726 | 0,03 |
| SIRI | 0,95 | 0,76 | 0,87 | 1,69 | 799,5 | -0,28 | 0,783 | 0,02 |
| PIV | 277,61 | 274,02 | 225,74 | 459,66 | 805,5 | -0,23 | 0,815 | 0,02 |

Tabela A9. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie wznowy miejscowej w całej grupie badanej

| | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | $95\% CI$ | |
|------|---------|----------|---------|------|-------|------------|-----------|--------|
| | | | | | | Exp(B) | LL | UL |
| WBC | 0,003 | 0,031 | 0,037 | 0,70 | 0,403 | 1,031 | 0,96 | 1,108 |
| NEU | 0,005 | 0,066 | 0,058 | 1,29 | 0,256 | 1,068 | 0,954 | 1,196 |
| LIM | 0 | -0,005 | 0,076 | 0,00 | 0,949 | 0,995 | 0,858 | 1,154 |
| MONO | 0,001 | -0,401 | 0,803 | 0,25 | 0,617 | 0,669 | 0,139 | 3,231 |
| PLT | 0,004 | 0,002 | 0,002 | 0,94 | 0,332 | 1,002 | 0,998 | 1,006 |
| NLR | 0 | -0,006 | 0,066 | 0,01 | 0,923 | 0,994 | 0,873 | 1,131 |
| PLR | 0,002 | -0,001 | 0,002 | 0,46 | 0,496 | 0,999 | 0,994 | 1,003 |
| MLR | 0,002 | -0,926 | 1,298 | 0,51 | 0,476 | 0,396 | 0,031 | 5,05 |
| NMR | 0 | 0,00022 | 0,003 | 0,01 | 0,939 | 1,00022 | 0,995 | 1,006 |
| dNLR | 0 | -0,023 | 0,094 | 0,06 | 0,810 | 0,978 | 0,812 | 1,176 |
| SII | 0 | 0,000005 | 0,0002 | 0,00 | 0,982 | 1,000005 | 0,999610 | 1,0004 |
| SIRI | 0 | 0,032 | 0,124 | 0,07 | 0,795 | 1,033 | 0,81 | 1,317 |
| PIV | 0 | 0,0001 | 0,00035 | 0,08 | 0,773 | 1,000101 | 0,999 | 1,001 |

Tabela A10. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie wznowy miejscowej w podgrupie pacjentek z TNBC

| | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | $95\% CI$ | |
|------|---------|---------|---------|------|-------|------------|-----------|---------|
| | | | | | | Exp(B) | LL | UL |
| WBC | 0 | 0,01 | 0,047 | 0,05 | 0,827 | 1,01 | 0,922 | 1,107 |
| NEU | 0,008 | 0,092 | 0,098 | 0,89 | 0,345 | 1,097 | 0,905 | 1,329 |
| LIM | 0,002 | -0,04 | 0,126 | 0,10 | 0,751 | 0,961 | 0,75 | 1,23 |
| MONO | 0,008 | -1,044 | 1,118 | 0,87 | 0,350 | 0,352 | 0,039 | 3,146 |
| PLT | 0,024 | 0,004 | 0,002 | 2,83 | 0,093 | 1,004 | 0,999 | 1,009 |
| NLR | 0 | -0,018 | 0,105 | 0,03 | 0,865 | 0,982 | 0,8 | 1,207 |
| PLR | 0 | 0,00036 | 0,003 | 0,02 | 0,887 | 1,00036 | 0,995 | 1,005 |
| MLR | 0,011 | -2,034 | 1,904 | 1,14 | 0,285 | 0,131 | 0,003 | 5,459 |
| NMR | 0,005 | 0,003 | 0,004 | 0,64 | 0,423 | 1,003 | 0,996 | 1,01 |
| dNLR | 0 | -0,026 | 0,147 | 0,03 | 0,860 | 0,974 | 0,731 | 1,299 |
| SII | 0,002 | 0,00013 | 0,00028 | 0,20 | 0,658 | 1,00013 | 0,99957 | 1,00068 |
| SIRI | 0,001 | -0,052 | 0,206 | 0,06 | 0,800 | 0,949 | 0,633 | 1,422 |
| PIV | 0,001 | 0,00014 | 0,001 | 0,07 | 0,797 | 1,00014 | 0,999 | 1,001 |

Tabela A11. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie wznowy miejscowej w podgrupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B

| | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | $95\% CI$ | |
|------|---------|--------|-------|------|-------|------------|-----------|----------|
| | | | | | | Exp(B) | LL | UL |
| WBC | 0,003 | -0,053 | 0,152 | 0,12 | 0,728 | 0,948 | 0,704 | 1,278 |
| NEU | 0,004 | -0,071 | 0,172 | 0,17 | 0,680 | 0,932 | 0,666 | 1,304 |
| LIM | 0 | -0,01 | 0,513 | 0,00 | 0,984 | 0,99 | 0,362 | 2,706 |
| MONO | 0 | -0,288 | 2,126 | 0,02 | 0,892 | 0,75 | 0,012 | 48,336 |
| PLT | 0,030 | -0,007 | 0,006 | 1,34 | 0,247 | 0,993 | 0,981 | 1,005 |
| NLR | 0,007 | -0,114 | 0,214 | 0,28 | 0,595 | 0,892 | 0,587 | 1,358 |
| PLR | 0,028 | -0,008 | 0,008 | 1,00 | 0,316 | 0,992 | 0,976 | 1,008 |
| MLR | 0,003 | 1,185 | 2,931 | 0,16 | 0,686 | 3,272 | 0,01 | 1021,696 |
| NMR | 0,011 | -0,029 | 0,052 | 0,31 | 0,579 | 0,972 | 0,878 | 1,075 |
| dNLR | 0,013 | -0,224 | 0,335 | 0,45 | 0,503 | 0,799 | 0,414 | 1,541 |
| SII | 0,023 | -0,001 | 0,001 | 0,71 | 0,398 | 0,999 | 0,997 | 1,001 |
| SIRI | 0 | -0,029 | 0,384 | 0,01 | 0,940 | 0,971 | 0,458 | 2,06 |
| PIV | 0,009 | -0,001 | 0,002 | 0,37 | 0,544 | 0,999 | 0,996 | 1,002 |

Tabela A12. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie wznowy miejscowej w podgrupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim Nieluminalnym

| | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | $95\% CI$ | |
|------|---------|---------|---------|------|-------|------------|-----------|--------|
| | | | | | | Exp(B) | LL | UL |
| WBC | 0,042 | 0,159 | 0,092 | 3,00 | 0,083 | 1,173 | 0,979 | 1,405 |
| NEU | 0,032 | 0,144 | 0,094 | 2,34 | 0,126 | 1,154 | 0,961 | 1,387 |
| LIM | 0,017 | 0,434 | 0,396 | 1,20 | 0,274 | 1,543 | 0,71 | 3,353 |
| MONO | 0,002 | 0,448 | 1,382 | 0,11 | 0,746 | 1,565 | 0,104 | 23,488 |
| PLT | 0 | -0,001 | 0,004 | 0,02 | 0,890 | 0,999 | 0,992 | 1,007 |
| NLR | 0,006 | 0,062 | 0,091 | 0,47 | 0,495 | 1,064 | 0,89 | 1,271 |
| PLR | 0,013 | -0,004 | 0,005 | 0,74 | 0,389 | 0,996 | 0,986 | 1,005 |
| MLR | 0 | -0,324 | 2,002 | 0,03 | 0,871 | 0,723 | 0,014 | 36,598 |
| NMR | 0,004 | -0,003 | 0,009 | 0,13 | 0,715 | 0,997 | 0,979 | 1,015 |
| dNLR | 0,005 | 0,084 | 0,134 | 0,39 | 0,532 | 1,087 | 0,836 | 1,415 |
| SII | 0 | 0,00005 | 0,00029 | 0,03 | 0,862 | 1,00005 | 0,999 | 1,001 |
| SIRI | 0,007 | 0,119 | 0,16 | 0,55 | 0,459 | 1,126 | 0,822 | 1,542 |
| PIV | 0,001 | 0,00014 | 0,00046 | 0,09 | 0,761 | 1,00014 | 0,999 | 1,001 |

Tabela A13. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokową (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia wznowy miejscowej

| Krok | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | | UL |
|------|---------|-------|------|-------|--------|------------|------|------|
| | | | | | | Exp(B) | LL | |
| | | -2,57 | 1,02 | 6,33 | 0,012 | 0,08 | 0,01 | 0,57 |
| 1 | 0,093 | -1,22 | 0,45 | 7,17 | 0,007 | 0,30 | 0,12 | 0,72 |
| | | -1,74 | 0,18 | 98,20 | <0,001 | 0,18 | | |

Tabela A14. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokową (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia wznowy miejscowej w podgrupie pacjentek zTNBC

| Krok | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | | UL |
|------|---------|--------|---------|-------|--------|------------|------|------|
| | | | | | | Exp(B) | LL | |
| 1 | 0,116 | -19,59 | 6355,07 | 0,00 | 0,998 | 0,00 | 0,00 | . |
| | | -1,62 | 0,22 | 56,73 | <0,001 | 0,20 | | |

Tabela A15. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokową (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia wznowy miejscowej w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi

| Krok | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | | UL |
|------|---------|-------|------|-------|--------|------------|------|-------|
| | | | | | | Exp(B) | LL | |
| | | 1,32 | 0,61 | 4,69 | 0,030 | 3,76 | 1,13 | 12,46 |
| 1 | 0,157 | 1,57 | 0,80 | 3,84 | 0,050 | 4,79 | 1,00 | 22,98 |
| | | -3,81 | 0,78 | 23,60 | <0,001 | 0,02 | | |

Tabela A16. Zgon po wznowie miejscowej raka piersi a poziom parametrów hematologicznych przed NAT

| | żyje (n = 10) | | zgon (n = 37) | | <i>U</i> | <i>Z</i> | <i>p</i> | <i>r</i> |
|------|---------------|------------|---------------|------------|----------|----------|----------|----------|
| | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | | | | |
| WBC | 7,20 | 2,43 | 7,30 | 4,30 | 178,5 | -0,17 | 0,866 | 0,02 |
| NEU | 4,50 | 1,45 | 4,60 | 3,50 | 178,5 | -0,17 | 0,866 | 0,02 |
| LIM | 2,15 | 1,28 | 2,00 | 1,00 | 176,0 | -0,23 | 0,815 | 0,03 |
| MONO | 0,50 | 0,25 | 0,50 | 0,20 | 154,0 | -0,82 | 0,411 | 0,12 |
| PLT | 276,50 | 92,50 | 280,00 | 111,00 | 154,5 | -0,79 | 0,428 | 0,12 |
| NLR | 2,18 | 1,46 | 2,21 | 1,92 | 180,0 | -0,13 | 0,897 | 0,02 |
| PLR | 135,94 | 39,87 | 155,71 | 96,26 | 156,0 | -0,75 | 0,451 | 0,11 |
| MLR | 0,26 | 0,23 | 0,24 | 0,14 | 160,5 | -0,64 | 0,524 | 0,09 |
| NMR | 9,41 | 3,50 | 10,67 | 6,58 | 146,5 | -1,00 | 0,317 | 0,15 |
| dNLR | 1,75 | 0,83 | 1,72 | 1,29 | 173,0 | -0,31 | 0,755 | 0,05 |
| SII | 593,66 | 125,25 | 686,67 | 523,75 | 150,0 | -0,91 | 0,363 | 0,13 |
| SIRI | 1,17 | 1,01 | 1,09 | 1,06 | 176,5 | -0,22 | 0,825 | 0,03 |
| PIV | 289,85 | 181,97 | 314,46 | 332,96 | 175,0 | -0,26 | 0,795 | 0,04 |

Tabela A17. Zgon po wznowie miejscowej raka piersi a poziom wybranych parametrów hematologicznych przed NAT w podgrupie pacjentek z TNBC

| | żyje (n = 5) | | zgon (n = 22) | | <i>U</i> | <i>Z</i> | <i>p</i> | <i>r</i> |
|------|--------------|------------|---------------|------------|----------|----------|----------|----------|
| | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | | | | |
| WBC | 7,70 | 2,45 | 7,20 | 3,75 | 51,5 | -0,22 | 0,827 | 0,04 |
| NEU | 4,30 | 2,05 | 4,65 | 3,18 | 53,5 | -0,09 | 0,925 | 0,02 |
| LIM | 1,90 | 1,20 | 1,90 | 0,95 | 51,5 | -0,22 | 0,827 | 0,04 |
| MONO | 0,50 | 0,25 | 0,45 | 0,15 | 35,0 | -1,28 | 0,201 | 0,25 |
| PLT | 283,00 | 52,50 | 308,50 | 88,75 | 38,5 | -1,03 | 0,303 | 0,20 |
| NLR | 2,00 | 2,32 | 2,44 | 1,81 | 51,0 | -0,25 | 0,803 | 0,05 |
| PLR | 138,13 | 60,57 | 155,91 | 91,60 | 43,0 | -0,75 | 0,454 | 0,14 |
| MLR | 0,26 | 0,15 | 0,25 | 0,15 | 41,5 | -0,84 | 0,399 | 0,16 |
| NMR | 9,40 | 5,10 | 11,08 | 6,83 | 35,5 | -1,22 | 0,223 | 0,23 |
| dNLR | 1,52 | 1,60 | 1,79 | 1,29 | 50,0 | -0,31 | 0,755 | 0,06 |
| SII | 566,00 | 515,12 | 719,59 | 511,95 | 42,0 | -0,81 | 0,417 | 0,16 |
| SIRI | 1,08 | 1,28 | 1,17 | 1,06 | 51,0 | -0,25 | 0,803 | 0,05 |
| PIV | 283,00 | 351,78 | 337,66 | 302,34 | 51,0 | -0,25 | 0,803 | 0,05 |

Tabela A18. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie zgonu po rozpoznaniu wznowy miejscowej

| | R^2_n | B | SE | Wald | p | <i>HR</i> | <i>95% CI</i> | |
|------|---------|--------|-------|------|-------|------------|---------------|-----------|
| | | | | | | Exp(B) | <i>LL</i> | <i>UL</i> |
| WBC | 0,018 | 0,104 | 0,148 | 0,50 | 0,480 | 1,11 | 0,831 | 1,482 |
| NEU | 0,022 | 0,138 | 0,179 | 0,59 | 0,441 | 1,148 | 0,808 | 1,629 |
| LIM | 0 | 0,041 | 0,51 | 0,01 | 0,936 | 1,042 | 0,384 | 2,832 |
| MONO | 0,016 | -1,375 | 1,991 | 0,48 | 0,490 | 0,253 | 0,005 | 12,52 |
| PLT | 0,044 | 0,006 | 0,005 | 1,24 | 0,266 | 1,006 | 0,995 | 1,017 |
| NLR | 0,011 | 0,123 | 0,24 | 0,26 | 0,609 | 1,131 | 0,706 | 1,81 |
| PLR | 0,042 | 0,009 | 0,008 | 1,17 | 0,279 | 1,009 | 0,993 | 1,024 |
| MLR | 0,013 | -1,765 | 2,813 | 0,39 | 0,530 | 0,171 | 0,001 | 42,473 |
| NMR | 0,063 | 0,105 | 0,103 | 1,04 | 0,307 | 1,111 | 0,908 | 1,358 |
| dNLR | 0,013 | 0,215 | 0,387 | 0,31 | 0,578 | 1,24 | 0,581 | 2,646 |
| SII | 0,049 | 0,001 | 0,001 | 1,13 | 0,288 | 1,001 | 0,999 | 1,003 |
| SIRI | 0,001 | 0,051 | 0,351 | 0,02 | 0,884 | 1,053 | 0,529 | 2,094 |
| PIV | 0,020 | 0,001 | 0,001 | 0,53 | 0,467 | 1,001 | 0,998 | 1,003 |

Tabela A19. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokovą (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia zgonu po wznowie miejscowej

| Krok | R^2_n | B | SE | Wald | p | <i>HR</i> | <i>95% CI</i> | |
|------|---------|---------|----------|-------|--------|------------|---------------|-----------|
| | | | | | | Exp(B) | <i>LL</i> | <i>UL</i> |
| 1 | | -22,707 | 40192,97 | 0 | 1 | 0 | 0 | . |
| | 0,112 | 1,504 | 0,391 | 14,81 | <0,001 | 4,5 | | |

Tabela A20. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokovą (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia zgonu po wznowie miejscowej w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym raiem piersi

| Krok | R^2_n | B | SE | Wald | p | <i>HR</i> | <i>95% CI</i> | |
|------|---------|--------|----------|------|-------|------------|---------------|-----------|
| | | | | | | Exp(B) | <i>LL</i> | <i>UL</i> |
| 1 | | -23,60 | 40192,97 | 0,00 | 1 | 0,00 | 0,00 | . |
| | 0,487 | 2,40 | 1,04 | 5,27 | 0,022 | 11,00 | | |

Tabela A21. Wystąpienie przerzutu odległego a poziom wybranych parametrów hematologicznych przed NAT w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi

| | nie (n = 108) | | tak (n = 45) | | <i>U</i> | <i>Z</i> | <i>p</i> | <i>r</i> |
|------|---------------|------------|--------------|------------|----------|----------|----------|----------|
| | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | | | | |
| WBC | 7,10 | 3,55 | 7,30 | 2,55 | 2401,0 | -0,12 | 0,908 | 0,01 |
| NEU | 4,50 | 2,75 | 4,40 | 2,45 | 2388,5 | -0,17 | 0,868 | 0,01 |
| LIM | 1,90 | 1,00 | 1,90 | 0,90 | 2299,5 | -0,52 | 0,601 | 0,04 |
| MONO | 0,50 | 0,20 | 0,50 | 0,20 | 2403,5 | -0,11 | 0,914 | 0,01 |
| PLT | 259,00 | 84,75 | 280,00 | 104,50 | 1994,0 | -1,75 | 0,081 | 0,14 |
| NLR | 2,19 | 2,03 | 2,27 | 1,23 | 2341,0 | -0,36 | 0,722 | 0,03 |
| PLR | 136,02 | 71,45 | 145,42 | 66,03 | 2201,0 | -0,92 | 0,359 | 0,07 |
| MLR | 0,25 | 0,12 | 0,27 | 0,13 | 2278,5 | -0,61 | 0,544 | 0,05 |
| NMR | 9,17 | 5,45 | 9,83 | 5,04 | 2358,5 | -0,29 | 0,775 | 0,02 |
| dNLR | 1,66 | 1,21 | 1,67 | 0,78 | 2366,0 | -0,26 | 0,798 | 0,02 |
| SII | 606,04 | 548,65 | 669,22 | 422,35 | 2190,0 | -0,96 | 0,337 | 0,08 |
| SIRI | 1,03 | 0,86 | 1,07 | 0,72 | 2289,5 | -0,56 | 0,574 | 0,05 |
| PIV | 280,55 | 272,85 | 296,69 | 289,27 | 2181,0 | -1,00 | 0,319 | 0,08 |

Tabela A22. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokową (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia przerzutu odległego w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi

| Krok | | R^2_n | <i>B</i> | <i>SE</i> | Wald | <i>p</i> | <i>HR</i> | | |
|------|-------|---------|----------|-----------|-------|----------|---------------|---------------|------|
| | | | | | | | <i>Exp(B)</i> | 95% <i>CI</i> | |
| | | | | | | | <i>LL</i> | <i>UL</i> | |
| 1 | Grade | 0,073 | 1,03 | 0,40 | 6,49 | 0,011 | 2,80 | 1,27 | 6,18 |
| | Stała | | -1,25 | 0,33 | 14,65 | <0,001 | 0,29 | | |

Tabela A23. Zgon po rozpoznaniu przerzutu odległego a poziom wybranych parametrów hematologicznych przed NAT

| | żyje (n = 22) | | zgon (n = 142) | | <i>U</i> | <i>Z</i> | <i>p</i> | <i>r</i> |
|------|---------------|------------|----------------|------------|----------|----------|----------|----------|
| | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | | | | |
| WBC | 7,30 | 2,40 | 7,40 | 2,80 | 1501,0 | -0,29 | 0,768 | 0,02 |
| NEU | 4,40 | 2,20 | 4,70 | 2,45 | 1495,0 | -0,32 | 0,746 | 0,03 |
| LIM | 1,90 | 0,75 | 1,90 | 0,83 | 1485,0 | -0,37 | 0,710 | 0,03 |
| MONO | 0,50 | 0,20 | 0,50 | 0,20 | 1528,5 | -0,17 | 0,869 | 0,01 |
| PLT | 258,00 | 107,75 | 293,00 | 103,25 | 1344,5 | -1,05 | 0,294 | 0,08 |
| NLR | 2,28 | 1,81 | 2,39 | 1,50 | 1529,5 | -0,16 | 0,875 | 0,01 |
| PLR | 144,21 | 45,64 | 156,31 | 71,62 | 1490,5 | -0,34 | 0,730 | 0,03 |
| MLR | 0,28 | 0,12 | 0,25 | 0,12 | 1388,5 | -0,84 | 0,402 | 0,07 |
| NMR | 10,21 | 5,21 | 9,92 | 5,00 | 1547,0 | -0,07 | 0,942 | 0,01 |
| dNLR | 1,67 | 1,19 | 1,80 | 1,01 | 1490,5 | -0,34 | 0,730 | 0,03 |
| SII | 677,72 | 627,18 | 732,02 | 477,57 | 1467,0 | -0,46 | 0,647 | 0,04 |
| SIRI | 1,17 | 1,02 | 1,19 | 0,98 | 1507,0 | -0,27 | 0,791 | 0,02 |
| PIV | 295,88 | 305,20 | 338,37 | 294,46 | 1517,0 | -0,22 | 0,828 | 0,02 |

Tabela A24. Zgon po rozpoznaniu przerzutu odległego a poziom wybranych parametrów hematologicznych przed NAT w podgrupie pacjentek z TNBC

| | żyje (n = 4) | | zgon (n = 60) | | <i>U</i> | <i>Z</i> | <i>p</i> | <i>r</i> |
|------|--------------|------------|---------------|------------|----------|----------|----------|----------|
| | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | | | | |
| WBC | 7,55 | 4,13 | 7,45 | 3,55 | 106,0 | -0,39 | 0,698 | 0,05 |
| NEU | 4,50 | 3,70 | 4,70 | 2,93 | 105,5 | -0,40 | 0,687 | 0,05 |
| LIM | 1,55 | 0,93 | 1,90 | 0,80 | 92,5 | -0,76 | 0,445 | 0,10 |
| MONO | 0,50 | 0,20 | 0,50 | 0,20 | 119,0 | -0,03 | 0,977 | 0,00 |
| PLT | 250,00 | 115,00 | 291,50 | 103,50 | 92,5 | -0,76 | 0,446 | 0,10 |
| NLR | 2,25 | 2,88 | 2,47 | 1,83 | 114,5 | -0,15 | 0,879 | 0,02 |
| PLR | 146,09 | 44,67 | 156,52 | 90,47 | 118,5 | -0,04 | 0,967 | 0,01 |
| MLR | 0,26 | 0,15 | 0,26 | 0,14 | 103,0 | -0,47 | 0,637 | 0,06 |
| NMR | 9,29 | 5,17 | 10,29 | 4,75 | 106,5 | -0,37 | 0,708 | 0,05 |
| dNLR | 1,60 | 2,01 | 1,82 | 1,24 | 108,0 | -0,33 | 0,739 | 0,04 |
| SII | 623,26 | 783,05 | 775,76 | 625,88 | 108,0 | -0,33 | 0,739 | 0,04 |
| SIRI | 1,08 | 1,85 | 1,24 | 1,15 | 117,0 | -0,08 | 0,934 | 0,01 |
| PIV | 314,56 | 557,03 | 338,37 | 440,77 | 113,0 | -0,19 | 0,846 | 0,02 |

Tabela A25. Zgon po rozpoznaniu przerzutu odległego a poziom wybranych parametrów hematologicznych przed NAT w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi

| | żyje (n = 11) | | zgon (n = 34) | | <i>U</i> | <i>Z</i> | <i>p</i> | <i>r</i> |
|------|---------------|------------|---------------|------------|----------|----------|----------|----------|
| | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | | | | |
| WBC | 6,50 | 1,90 | 7,50 | 3,23 | 106,0 | -0,39 | 0,698 | 0,05 |
| NEU | 4,00 | 2,20 | 4,50 | 2,50 | 105,5 | -0,40 | 0,687 | 0,05 |
| LIM | 2,10 | 0,90 | 1,90 | 1,03 | 92,5 | -0,76 | 0,445 | 0,10 |
| MONO | 0,50 | 0,20 | 0,50 | 0,20 | 119,0 | -0,03 | 0,977 | 0,00 |
| PLT | 236,00 | 106,00 | 292,00 | 109,75 | 92,5 | -0,76 | 0,446 | 0,10 |
| NLR | 2,17 | 1,42 | 2,31 | 1,25 | 114,5 | -0,15 | 0,879 | 0,02 |
| PLR | 135,83 | 83,33 | 146,09 | 66,86 | 118,5 | -0,04 | 0,967 | 0,01 |
| MLR | 0,29 | 0,19 | 0,26 | 0,11 | 103,0 | -0,47 | 0,637 | 0,06 |
| NMR | 10,00 | 4,33 | 9,58 | 5,61 | 106,5 | -0,37 | 0,708 | 0,05 |
| dNLR | 1,60 | 0,79 | 1,73 | 0,93 | 108,0 | -0,33 | 0,739 | 0,04 |
| SII | 491,76 | 482,50 | 695,01 | 357,72 | 108,0 | -0,33 | 0,739 | 0,04 |
| SIRI | 1,07 | 0,63 | 1,08 | 0,86 | 117,0 | -0,08 | 0,934 | 0,01 |
| PIV | 282,53 | 163,92 | 324,54 | 331,57 | 113,0 | -0,19 | 0,846 | 0,02 |

Tabela A26. Zgon po rozpoznaniu przerzutu odległego a poziom wybranych parametrów hematologicznych przed NAT w podgrupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim nieluminalnym

| | żyje (n = 7) | | zgon (n = 48) | | <i>U</i> | <i>Z</i> | <i>p</i> | <i>r</i> |
|------|--------------|------------|---------------|------------|----------|----------|----------|----------|
| | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | | | | |
| WBC | 7,70 | 3,90 | 7,40 | 2,65 | 132,0 | -0,91 | 0,363 | 0,12 |
| NEU | 5,30 | 3,80 | 4,75 | 2,50 | 130,5 | -0,95 | 0,343 | 0,13 |
| LIM | 1,90 | 0,70 | 1,80 | 0,60 | 165,0 | -0,08 | 0,939 | 0,01 |
| MONO | 0,50 | 0,10 | 0,50 | 0,20 | 165,0 | -0,08 | 0,938 | 0,01 |
| PLT | 300,00 | 97,00 | 295,00 | 102,00 | 165,0 | -0,08 | 0,940 | 0,01 |
| NLR | 3,31 | 1,95 | 2,39 | 1,30 | 138,5 | -0,75 | 0,456 | 0,10 |
| PLR | 150,45 | 31,16 | 160,36 | 67,00 | 154,0 | -0,35 | 0,724 | 0,05 |
| MLR | 0,25 | 0,12 | 0,25 | 0,10 | 167,0 | -0,03 | 0,980 | 0,00 |
| NMR | 12,00 | 8,50 | 9,92 | 5,00 | 120,0 | -1,21 | 0,225 | 0,16 |
| dNLR | 2,41 | 1,45 | 1,80 | 0,79 | 134,0 | -0,86 | 0,391 | 0,12 |
| SII | 781,00 | 500,78 | 720,79 | 475,39 | 133,0 | -0,88 | 0,377 | 0,12 |
| SIRI | 1,55 | 1,15 | 1,21 | 0,87 | 139,0 | -0,73 | 0,464 | 0,10 |
| PIV | 397,50 | 320,68 | 347,91 | 266,37 | 139,0 | -0,73 | 0,464 | 0,10 |

Tabela A27. Oszacowane wartości średnie i mediany dla czasu od rozpoznania pierwszego przerzutu odległego do zgonu wraz z wynikiem analizy regresji Mantel-Coxa

| | | <i>M</i> | <i>SE</i> | 95% <i>CI</i> | | <i>Mdn</i> | <i>SE</i> | 95% <i>CI</i> | | Log Rank |
|------|---------|----------|-----------|---------------|-----------|------------|-----------|---------------|-----------|-----------------------------------|
| | | | | <i>LL</i> | <i>UL</i> | | | <i>LL</i> | <i>UL</i> | |
| WBC | niskie | 25,70 | 4,46 | 16,97 | 34,44 | 11,00 | 1,24 | 8,58 | 13,42 | $\chi^2(1) = 1,40$ $p = 0,236$ |
| | wysokie | 18,04 | 2,39 | 13,36 | 22,71 | 8,00 | 1,87 | 4,34 | 11,66 | |
| NEU | niskie | 26,32 | 4,26 | 17,97 | 34,68 | 11,00 | 1,37 | 8,32 | 13,68 | $\chi^2(1) = 2,65$ $p = 0,104$ |
| | wysokie | 16,76 | 2,26 | 12,32 | 21,19 | 7,00 | 1,70 | 3,66 | 10,34 | |
| LIM | niskie | 20,77 | 2,95 | 14,98 | 26,56 | 11,00 | 1,55 | 7,97 | 14,04 | $\chi^2(1) = 0,01$ $p = 0,905$ |
| | wysokie | 22,14 | 3,94 | 14,42 | 29,85 | 11,00 | 2,52 | 6,06 | 15,94 | |
| MONO | niskie | 23,85 | 3,31 | 17,35 | 30,34 | 11,00 | 0,46 | 10,11 | 11,89 | $\chi^2(1) = 1,67$ $p = 0,196$ |
| | wysokie | 17,77 | 3,44 | 11,02 | 24,52 | 7,00 | 2,36 | 2,37 | 11,63 | |
| PLT | niskie | 21,38 | 3,38 | 14,76 | 28,00 | 9,00 | 2,00 | 5,08 | 12,92 | $\chi^2(1) = 0,17$ $p = 0,680$ |
| | wysokie | 21,01 | 3,14 | 14,86 | 27,16 | 11,00 | 1,63 | 7,82 | 14,19 | |
| MLR | niskie | 20,31 | 3,29 | 13,85 | 26,76 | 11,00 | 1,02 | 9,01 | 12,99 | $\chi^2(1) = 0,06$ $p = 0,806$ |
| | wysokie | 22,30 | 3,39 | 15,66 | 28,94 | 9,00 | 1,73 | 5,62 | 12,38 | |
| NMR | niskie | 19,66 | 3,24 | 13,31 | 26,01 | 11,00 | 2,11 | 6,86 | 15,14 | $\chi^2(1) = 0,15$ $p = 0,692$ |
| | wysokie | 23,31 | 3,54 | 16,37 | 30,25 | 11,00 | 1,86 | 7,36 | 14,64 | |
| dNLR | niskie | 26,69 | 4,42 | 18,04 | 35,34 | 13,00 | 1,86 | 9,36 | 16,64 | $\chi^2(1) = 2,86$ $p = 0,091$ |
| | wysokie | 17,76 | 2,55 | 12,76 | 22,76 | 7,00 | 1,33 | 4,40 | 9,60 | |
| SII | niskie | 24,56 | 4,77 | 15,21 | 33,91 | 11,00 | 1,69 | 7,70 | 14,31 | $\chi^2(1) = 0,14$ $p = 0,706$ |
| | wysokie | 19,88 | 2,61 | 14,76 | 24,99 | 11,00 | 2,07 | 6,94 | 15,06 | |
| SIRI | niskie | 22,12 | 3,94 | 14,40 | 29,83 | 11,00 | 1,46 | 8,14 | 13,87 | $\chi^2(1) = 0,11$ $p = 0,745$ |
| | wysokie | 20,96 | 2,95 | 15,17 | 26,75 | 9,00 | 1,62 | 5,83 | 12,18 | |
| PIV | niskie | 23,25 | 4,48 | 14,47 | 32,03 | 11,00 | 0,96 | 9,12 | 12,88 | $\chi^2(1) = 0,10$ $p = 0,754$ |
| | wysokie | 20,70 | 2,79 | 15,23 | 26,16 | 10,00 | 1,98 | 6,11 | 13,89 | |
| NLR | niskie | 23,59 | 4,21 | 15,35 | 31,83 | 12,00 | 1,81 | 8,46 | 15,54 | $\chi^2(1) = 0,51$ $p = 0,477$ |
| | wysokie | 20,07 | 2,84 | 14,50 | 25,65 | 8,00 | 1,34 | 5,37 | 10,63 | |
| PLR | niskie | 21,68 | 4,37 | 13,12 | 30,25 | 8,00 | 2,17 | 3,74 | 12,26 | $\chi^2(1) = 0,45$ $p = 0,500$ |
| | wysokie | 21,67 | 2,83 | 16,13 | 27,21 | 11,00 | 0,92 | 9,20 | 12,80 | |

Tabela A28. Oszacowane wartości średnie i mediany dla czasu od rozpoznania pierwszego przerzutu odległego do zgonu wraz z wynikiem analizy regresji Mantel-Coxa w podgrupie pacjentek z TNBC

| | | <i>M</i> | <i>SE</i> | 95% <i>CI</i> | | <i>Mdn</i> | <i>SE</i> | 95% <i>CI</i> | | Log Rank |
|------|---------|----------|-----------|---------------|-----------|------------|-----------|---------------|-----------|-----------------------------------|
| | | | | <i>LL</i> | <i>UL</i> | | | <i>LL</i> | <i>UL</i> | |
| WBC | niskie | 15,41 | 6,41 | 2,85 | 27,97 | 5,00 | 1,67 | 1,74 | 8,26 | $\chi^2(1) = 1,44$ $p = 0,231$ |
| | wysokie | 7,07 | 1,43 | 4,26 | 9,87 | 4,00 | 0,60 | 2,83 | 5,17 | |
| NEU | niskie | 15,66 | 6,76 | 2,42 | 28,90 | 5,00 | 0,81 | 3,42 | 6,58 | $\chi^2(1) = 1,04$ $p = 0,308$ |
| | wysokie | 7,21 | 1,39 | 4,48 | 9,94 | 4,00 | 0,56 | 2,91 | 5,09 | |
| LIM | niskie | 8,63 | 2,27 | 4,18 | 13,07 | 4,00 | 1,49 | 1,08 | 6,92 | $\chi^2(1) = 0$ $p = 0,960$ |
| | wysokie | 11,68 | 4,98 | 1,91 | 21,45 | 4,00 | 0,50 | 3,02 | 4,98 | |
| MONO | niskie | 12,37 | 4,09 | 4,36 | 20,38 | 4,00 | 0,69 | 2,64 | 5,36 | $\chi^2(1) = 0,73$ $p = 0,393$ |
| | wysokie | 7,08 | 1,97 | 3,23 | 10,93 | 3,00 | 0,94 | 1,16 | 4,84 | |
| PLT | niskie | 10,04 | 3,72 | 2,75 | 17,33 | 4,00 | 1,19 | 1,67 | 6,33 | $\chi^2(1) = 0,06$ $p = 0,801$ |
| | wysokie | 10,66 | 3,63 | 3,56 | 17,77 | 4,00 | 0,45 | 3,11 | 4,89 | |
| MLR | niskie | 11,78 | 4,52 | 2,93 | 20,63 | 4,00 | 0,81 | 2,42 | 5,58 | $\chi^2(1) = 0,34$ $p = 0,562$ |
| | wysokie | 8,38 | 2,57 | 3,36 | 13,41 | 4,00 | 0,56 | 2,91 | 5,09 | |
| NMR | niskie | 10,91 | 3,46 | 4,13 | 17,69 | 5,00 | 0,86 | 3,31 | 6,69 | $\chi^2(1) = 0,59$ $p = 0,441$ |
| | wysokie | 9,56 | 3,50 | 2,71 | 16,41 | 4,00 | 0,45 | 3,12 | 4,88 | |
| dNLR | niskie | 17,41 | 6,52 | 4,64 | 30,19 | 4,00 | 1,02 | 2,00 | 6,00 | $\chi^2(1) = 3,03$ $p = 0,082$ |
| | wysokie | 5,82 | 0,95 | 3,96 | 7,68 | 4,00 | 0,50 | 3,02 | 4,98 | |
| SII | niskie | 15,78 | 6,26 | 3,52 | 28,05 | 4,00 | 1,02 | 2,01 | 5,99 | $\chi^2(1) = 0,81$ $p = 0,367$ |
| | wysokie | 6,59 | 1,10 | 4,43 | 8,75 | 4,00 | 0,51 | 3,01 | 4,99 | |
| SIRI | niskie | 14,83 | 6,37 | 2,33 | 27,32 | 4,00 | 0,80 | 2,44 | 5,57 | $\chi^2(1) = 0,35$ $p = 0,556$ |
| | wysokie | 7,33 | 1,35 | 4,68 | 9,99 | 4,00 | 0,53 | 2,97 | 5,03 | |
| PIV | niskie | 17,02 | 7,60 | 2,12 | 31,92 | 4,00 | 0,93 | 2,17 | 5,83 | $\chi^2(1) = 0,35$ $p = 0,553$ |
| | wysokie | 7,23 | 1,27 | 4,74 | 9,73 | 4,00 | 0,54 | 2,95 | 5,05 | |
| NLR | niskie | 16,77 | 6,30 | 4,42 | 29,12 | 4,00 | 1,04 | 1,97 | 6,04 | $\chi^2(1) = 2,12$ $p = 0,145$ |
| | wysokie | 5,98 | 0,97 | 4,07 | 7,89 | 4,00 | 0,50 | 3,02 | 4,98 | |
| PLR | niskie | 12,59 | 5,54 | 1,73 | 23,45 | 4,00 | 0,84 | 2,36 | 5,64 | $\chi^2(1) = 0,01$ $p = 0,933$ |
| | wysokie | 8,45 | 2,13 | 4,27 | 12,64 | 4,00 | 0,85 | 2,33 | 5,67 | |

Tabela A29. Oszacowane wartości średnie i mediany dla czasu od rozpoznania pierwszego przerzutu odległego do zgonu wraz z wynikiem analizy regresji Mantel-Coxa w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi

| | | <i>M</i> | <i>SE</i> | 95% <i>CI</i> | | <i>Mdn</i> | <i>SE</i> | 95% <i>CI</i> | | Log Rank |
|------|---------|----------|-----------|---------------|-----------|------------|-----------|---------------|-----------|------------------------------------|
| | | | | <i>LL</i> | <i>UL</i> | | | <i>LL</i> | <i>UL</i> | |
| WBC | niskie | 40,61 | 10,3 9 | 20,25 | 60,98 | 18,00 | 2,06 | 13,97 | 22,03 | $\chi^2(1) = 0,31$ $p = 0,577$ |
| | wysokie | 27,83 | 5,26 | 17,53 | 38,13 | 21,00 | 6,66 | 7,95 | 34,05 | |
| NEU | niskie | 40,33 | 8,72 | 23,24 | 57,42 | 19,00 | 2,23 | 14,63 | 23,37 | $\chi^2(1) = 1,13$ $p = 0,287$ |
| | wysokie | 22,30 | 4,02 | 14,41 | 30,18 | 18,00 | 6,72 | 4,84 | 31,16 | |
| LIM | niskie | 27,59 | 6,12 | 15,60 | 39,59 | 17,00 | 3,19 | 10,74 | 23,26 | $\chi^2(1) = 0,70$ $p = 0,404$ |
| | wysokie | 37,81 | 8,64 | 20,87 | 54,74 | 27,00 | 10,78 | 5,87 | 48,13 | |
| MONO | niskie | 32,79 | 7,60 | 17,88 | 47,69 | 17,00 | 2,45 | 12,21 | 21,79 | $\chi^2(1) = 0,41$ $p = 0,525$ |
| | wysokie | 28,78 | 4,70 | 19,57 | 37,98 | 23,00 | 5,11 | 12,98 | 33,02 | |
| PLT | niskie | 32,49 | 7,27 | 18,25 | 46,74 | 19,00 | 7,09 | 5,10 | 32,90 | $\chi^2(1) = 0,01$ $p = 0,923$ |
| | wysokie | 32,69 | 7,45 | 18,09 | 47,30 | 18,00 | 1,57 | 14,93 | 21,07 | |
| MLR | niskie | 27,32 | 7,55 | 12,53 | 42,11 | 18,00 | 4,65 | 8,88 | 27,12 | $\chi^2(1) = 1,12$ $p = 0,290$ |
| | wysokie | 35,73 | 6,67 | 22,66 | 48,79 | 21,00 | 4,90 | 11,41 | 30,60 | |
| NMR | niskie | 24,93 | 4,25 | 16,61 | 33,26 | 19,00 | 2,16 | 14,78 | 23,23 | $\chi^2(1) = 0,09$ $p = 0,766$ |
| | wysokie | 36,22 | 8,27 | 20,02 | 52,43 | 18,00 | 9,20 | 0,00 | 36,04 | |
| dNLR | niskie | 37,71 | 8,47 | 21,10 | 54,31 | 19,00 | 12,01 | 0,00 | 42,54 | $\chi^2(1) = 0,613$ $p = 0,435$ |
| | wysokie | 27,81 | 6,30 | 15,47 | 40,15 | 18,00 | 6,58 | 5,10 | 30,90 | |
| SII | niskie | 46,26 | 10,9 4 | 24,81 | 67,70 | 19,00 | 12,54 | 0,00 | 43,57 | $\chi^2(1) = 1,56$ $p = 0,212$ |
| | wysokie | 25,46 | 4,93 | 15,79 | 35,13 | 18,00 | 1,65 | 14,76 | 21,24 | |
| SIRI | niskie | 31,83 | 8,91 | 14,36 | 49,30 | 18,00 | 4,94 | 8,32 | 27,68 | $\chi^2(1) = 0,19$ $p = 0,663$ |
| | wysokie | 32,88 | 6,17 | 20,79 | 44,96 | 19,00 | 3,82 | 11,50 | 26,50 | |
| PIV | niskie | 33,71 | 9,47 | 15,16 | 52,27 | 14,00 | 3,03 | 8,07 | 19,94 | $\chi^2(1) = 0,76$ $p = 0,384$ |
| | wysokie | 34,11 | 6,09 | 22,17 | 46,05 | 21,00 | 5,51 | 10,20 | 31,80 | |
| NLR | niskie | 35,51 | 8,44 | 18,96 | 52,05 | 19,00 | 10,99 | 0,00 | 40,55 | $\chi^2(1) = 0,35$ $p = 0,555$ |
| | wysokie | 29,07 | 6,29 | 16,74 | 41,39 | 18,00 | 5,79 | 6,65 | 29,35 | |
| PLR | niskie | 38,94 | 9,32 | 20,67 | 57,21 | 19,00 | 3,09 | 12,95 | 25,05 | $\chi^2(1) = 0,49$ $p = 0,484$ |
| | wysokie | 28,14 | 5,94 | 16,51 | 39,78 | 17,00 | 4,29 | 8,60 | 25,40 | |

Tabela A30. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie zgonu po rozpoznaniu przerzutu odległego w całej grupie badanej

| | R_n^2 | <i>B</i> | <i>SE</i> | Wald | <i>p</i> | <i>HR</i> | 95% <i>CI</i> | |
|------|---------|----------|-----------|------|----------|-----------------|---------------|-----------|
| | | | | | | Exp(<i>B</i>) | <i>LL</i> | <i>UL</i> |
| WBC | 0,004 | 0,041 | 0,077 | 0,29 | 0,589 | 1,042 | 0,897 | 1,211 |
| NEU | 0,001 | 0,027 | 0,096 | 0,08 | 0,778 | 1,028 | 0,851 | 1,241 |
| LIM | 0,008 | 0,233 | 0,372 | 0,39 | 0,532 | 1,262 | 0,608 | 2,619 |
| MONO | 0 | 0,248 | 1,207 | 0,04 | 0,837 | 1,281 | 0,12 | 13,647 |
| PLT | 0,011 | 0,003 | 0,003 | 0,97 | 0,324 | 1,003 | 0,997 | 1,009 |
| NLR | 0,001 | -0,029 | 0,084 | 0,12 | 0,728 | 0,971 | 0,824 | 1,145 |
| PLR | 0,001 | 0,001 | 0,003 | 0,11 | 0,742 | 1,001 | 0,995 | 1,007 |
| MLR | 0,011 | -1,638 | 1,588 | 1,06 | 0,302 | 0,194 | 0,009 | 4,367 |
| NMR | 0,010 | 0,023 | 0,033 | 0,47 | 0,495 | 1,023 | 0,958 | 1,092 |
| dNLR | 0 | 0,013 | 0,133 | 0,01 | 0,922 | 1,013 | 0,78 | 1,316 |
| SII | 0,001 | 0,000094 | 0,00032 | 0,09 | 0,767 | 1,000094 | 0,999 | 1,001 |
| SIRI | 0,004 | -0,105 | 0,173 | 0,37 | 0,543 | 0,9 | 0,641 | 1,263 |
| PIV | 0 | 0,00008 | 0,0006 | 0,02 | 0,892 | 1,00008 | 0,999 | 1,001 |

Tabela A31. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie zgonu po rozpoznaniu przerzutu odległego w podgrupie pacjentek z TNBC

| | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | $95\% CI$ | |
|------|---------|---------|-------|------|-------|------------|-----------|---------|
| | | | | | | Exp(B) | LL | UL |
| WBC | 0,017 | 0,118 | 0,229 | 0,26 | 0,608 | 1,125 | 0,718 | 1,764 |
| NEU | 0,009 | 0,123 | 0,273 | 0,20 | 0,653 | 1,131 | 0,662 | 1,93 |
| LIM | 0,016 | 0,4 | 0,811 | 0,24 | 0,622 | 1,492 | 0,305 | 7,31 |
| MONO | 0,002 | 0,504 | 2,354 | 0,05 | 0,831 | 1,655 | 0,016 | 167,072 |
| PLT | 0,023 | 0,005 | 0,007 | 0,51 | 0,476 | 1,005 | 0,991 | 1,02 |
| NLR | 0,002 | 0,053 | 0,257 | 0,04 | 0,836 | 1,055 | 0,637 | 1,745 |
| PLR | 0,008 | 0,003 | 0,007 | 0,17 | 0,681 | 1,003 | 0,99 | 1,016 |
| MLR | 0,001 | -0,46 | 3,504 | 0,02 | 0,896 | 0,632 | 0,001 | 606,222 |
| NMR | 0,022 | 0,076 | 0,145 | 0,27 | 0,601 | 1,079 | 0,812 | 1,433 |
| dNLR | 0,002 | 0,084 | 0,393 | 0,05 | 0,831 | 1,087 | 0,503 | 2,348 |
| SII | 0,013 | 0,00047 | 0,001 | 0,24 | 0,627 | 1,00047 | 0,999 | 1,002 |
| SIRI | 0,001 | 0,066 | 0,408 | 0,03 | 0,872 | 1,068 | 0,48 | 2,377 |
| PIV | 0,009 | 0,001 | 0,001 | 0,17 | 0,684 | 1,001 | 0,998 | 1,003 |

Tabela A32. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie zgonu po rozpoznaniu przerzutu odległego w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi

| | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | $95\% CI$ | |
|------|---------|----------|---------|------|-------|------------|-----------|--------|
| | | | | | | Exp(B) | LL | UL |
| WBC | 0,033 | 0,145 | 0,156 | 0,87 | 0,351 | 1,156 | 0,852 | 1,57 |
| NEU | 0,034 | 0,169 | 0,184 | 0,84 | 0,360 | 1,184 | 0,825 | 1,699 |
| LIM | 0,014 | 0,373 | 0,567 | 0,43 | 0,510 | 1,453 | 0,478 | 4,413 |
| MONO | 0,002 | -0,464 | 2,147 | 0,05 | 0,829 | 0,629 | 0,009 | 42,291 |
| PLT | 0,017 | 0,003 | 0,004 | 0,49 | 0,485 | 1,003 | 0,995 | 1,012 |
| NLR | 0,007 | -0,062 | 0,135 | 0,21 | 0,646 | 0,94 | 0,721 | 1,225 |
| PLR | 0,007 | -0,002 | 0,004 | 0,22 | 0,639 | 0,998 | 0,989 | 1,007 |
| MLR | 0,061 | -3,221 | 2,513 | 1,64 | 0,200 | 0,04 | 0 | 5,495 |
| NMR | 0,053 | 0,082 | 0,081 | 1,04 | 0,307 | 1,086 | 0,927 | 1,272 |
| dNLR | 0,003 | 0,081 | 0,263 | 0,10 | 0,757 | 1,085 | 0,648 | 1,815 |
| SII | 0 | 0,000026 | 0,00049 | 0,00 | 0,957 | 1 | 0,999 | 1,001 |
| SIRI | 0,021 | -0,241 | 0,297 | 0,66 | 0,416 | 0,786 | 0,439 | 1,405 |
| PIV | 0,003 | -0,0003 | 0,001 | 0,08 | 0,780 | 1 | 0,998 | 1,002 |

Tabela A33. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie zgonu po rozpoznaniu przerzutu odległego w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi

| | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | $95\% CI$ | |
|------|---------|----------|---------|------|-------|------------|-----------|----------|
| | | | | | | Exp(B) | LL | UL |
| WBC | 0,022 | -0,103 | 0,122 | 0,71 | 0,401 | 0,902 | 0,71 | 1,147 |
| NEU | 0,025 | -0,11 | 0,124 | 0,80 | 0,373 | 0,895 | 0,702 | 1,142 |
| LIM | 0 | 0,031 | 0,692 | 0,00 | 0,964 | 1,032 | 0,266 | 4,003 |
| MONO | 0,001 | 0,427 | 2,652 | 0,03 | 0,872 | 1,532 | 0,008 | 277,122 |
| PLT | 0 | 0 | 0,005 | 0,01 | 0,944 | 1 | 0,99 | 1,011 |
| NLR | 0,004 | -0,046 | 0,125 | 0,14 | 0,711 | 0,955 | 0,747 | 1,22 |
| PLR | 0,008 | 0,004 | 0,008 | 0,21 | 0,649 | 1,004 | 0,988 | 1,019 |
| MLR | 0 | 0,528 | 4,467 | 0,01 | 0,906 | 1,696 | 0 | 10763,61 |
| NMR | 0 | -0,002 | 0,03 | 0,01 | 0,943 | 0,998 | 0,941 | 1,058 |
| dNLR | 0,004 | -0,06 | 0,167 | 0,13 | 0,719 | 0,942 | 0,678 | 1,307 |
| SII | 0,001 | -0,00008 | 0,00045 | 0,03 | 0,861 | 0,99992 | 0,999 | 1,001 |
| SIRI | 0,018 | -0,265 | 0,346 | 0,59 | 0,444 | 0,767 | 0,39 | 1,511 |
| PIV | 0,007 | -0,0005 | 0,001 | 0,21 | 0,646 | 0,9995 | 0,997 | 1,002 |

Tabela A34. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokovą (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia zgonu po rozpoznaniu przerzutów odległych

| Krok | | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | $95\% CI$ | |
|------|--------------|---------|-------|------|------|-------|------------|-----------|------|
| | | | | | | | Exp(B) | LL | UL |
| 1 | Grade | | 1,31 | 0,50 | 7,05 | 0,008 | 3,72 | 1,41 | 9,83 |
| | Ekspresja ER | 0,138 | -1,09 | 0,49 | 5,05 | 0,025 | 0,34 | 0,13 | 0,87 |
| | Stała | | 1,31 | 0,44 | 8,73 | 0,003 | 3,72 | | |

Tabela A35. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokovą (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia zgonu po rozpoznaniu przerzutów odległych w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi

| Krok | | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | $95\% CI$ | |
|------|-------|---------|------|------|------|-------|------------|-----------|-------|
| | | | | | | | Exp(B) | LL | UL |
| 1 | Grade | | 1,69 | 0,76 | 4,99 | 0,026 | 5,40 | 1,23 | 23,73 |
| | Stała | 0,162 | 0,00 | 0,58 | 0,00 | 1 | 1,00 | | |

Tabela A36. Przeżywalność całkowita a poziom parametrów hematologicznych w podgrupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B

| | Żyje (n = 113) | | Zgon (n = 40) | | <i>U</i> | <i>Z</i> | <i>p</i> | <i>r</i> |
|------|-------------------|------------|------------------|------------|----------|----------|----------|----------|
| | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | | | | |
| WBC | 7,10 | 3,15 | 7,40 | 3,20 | 2181,0 | -0,33 | 0,743 | 0,03 |
| NEU | 4,50 | 2,70 | 4,25 | 2,53 | 2257,5 | -0,01 | 0,992 | 0,00 |
| LIM | 1,90 | 0,95 | 1,90 | 1,18 | 1999,5 | -1,08 | 0,279 | 0,09 |
| MONO | 0,50 | 0,20 | 0,50 | 0,20 | 2248,5 | -0,05 | 0,961 | 0,00 |
| PLT | 259,00 | 84,00 | 279,50 | 91,50 | 1990,0 | -1,12 | 0,262 | 0,09 |
| NLR | 2,25 | 1,96 | 2,22 | 1,12 | 2206,0 | -0,22 | 0,823 | 0,02 |
| PLR | 136,33 | 67,50 | 145,71 | 71,82 | 2239,5 | -0,09 | 0,932 | 0,01 |
| MLR | 0,25 | 0,13 | 0,26 | 0,10 | 2186,5 | -0,31 | 0,760 | 0,02 |
| NMR | 9,29 | 5,55 | 9,05 | 4,39 | 2245,5 | -0,06 | 0,952 | 0,00 |
| dNLR | 1,70 | 1,20 | 1,63 | 0,84 | 2212,5 | -0,20 | 0,844 | 0,02 |
| SII | 598,74 | 526,56 | 669,07 | 346,13 | 2186,0 | -0,31 | 0,759 | 0,02 |
| SIRI | 1,05 | 0,95 | 1,06 | 0,67 | 2257,0 | -0,01 | 0,990 | 0,00 |
| PIV | 293,25 | 286,09 | 311,23 | 287,23 | 2180,0 | -0,33 | 0,740 | 0,03 |

Tabela A37. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie zgonu w podgrupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B

| | R^2_n | <i>B</i> | <i>SE</i> | Wald | <i>p</i> | <i>HR</i> | <i>95% CI</i> | |
|------|---------|----------|-----------|------|----------|-----------------|---------------|-----------|
| | | | | | | Exp(<i>B</i>) | <i>LL</i> | <i>UL</i> |
| WBC | 0 | 0,014 | 0,065 | 0,05 | 0,828 | 1,014 | 0,894 | 1,151 |
| NEU | 0 | -0,002 | 0,069 | 0,00 | 0,977 | 0,998 | 0,872 | 1,142 |
| LIM | 0,007 | 0,204 | 0,239 | 0,73 | 0,394 | 1,226 | 0,767 | 1,96 |
| MONO | 0 | 0,108 | 1,009 | 0,01 | 0,914 | 1,115 | 0,154 | 8,052 |
| PLT | 0,024 | 0,004 | 0,003 | 2,53 | 0,112 | 1,004 | 0,999 | 1,009 |
| NLR | 0,015 | -0,104 | 0,09 | 1,33 | 0,249 | 0,901 | 0,755 | 1,075 |
| PLR | 0,002 | -0,001 | 0,003 | 0,19 | 0,667 | 0,999 | 0,994 | 1,004 |
| MLR | 0,004 | -1,11 | 1,732 | 0,41 | 0,521 | 0,33 | 0,011 | 9,816 |
| NMR | 0,011 | -0,012 | 0,017 | 0,51 | 0,477 | 0,988 | 0,956 | 1,021 |
| dNLR | 0,012 | -0,122 | 0,117 | 1,08 | 0,299 | 0,885 | 0,703 | 1,114 |
| SII | 0,002 | -0,0001 | 0,0003 | 0,17 | 0,682 | 0,9999 | 0,999 | 1,0004 |
| SIRI | 0,006 | -0,148 | 0,197 | 0,56 | 0,453 | 0,862 | 0,586 | 1,269 |
| PIV | 0 | 0 | 0,001 | 0,00 | 0,963 | 1 | 0,999 | 1,001 |

Tabela A38. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie zgonu w podgrupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim nieluminalnym

| | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | $95\% CI$ | |
|------|---------|---------|--------|------|-------|------------|-----------|--------|
| | | | | | | Exp(B) | LL | UL |
| WBC | 0,026 | 0,107 | 0,066 | 2,67 | 0,102 | 1,113 | 0,979 | 1,266 |
| NEU | 0,031 | 0,124 | 0,07 | 3,19 | 0,074 | 1,132 | 0,988 | 1,298 |
| LIM | 0,003 | -0,153 | 0,267 | 0,33 | 0,567 | 0,858 | 0,509 | 1,448 |
| MONO | 0,007 | 0,74 | 0,854 | 0,75 | 0,386 | 2,096 | 0,393 | 11,167 |
| PLT | 0,020 | 0,003 | 0,002 | 2,00 | 0,158 | 1,003 | 0,999 | 1,007 |
| NLR | 0,014 | 0,083 | 0,069 | 1,45 | 0,229 | 1,086 | 0,949 | 1,242 |
| PLR | 0,005 | 0,002 | 0,002 | 0,51 | 0,477 | 1,002 | 0,997 | 1,006 |
| MLR | 0,003 | 0,671 | 1,117 | 0,36 | 0,548 | 1,956 | 0,219 | 17,474 |
| NMR | 0,015 | -0,005 | 0,006 | 0,75 | 0,386 | 0,995 | 0,984 | 1,006 |
| dNLR | 0,016 | 0,123 | 0,097 | 1,61 | 0,204 | 1,131 | 0,935 | 1,368 |
| SII | 0,009 | 0,00018 | 0,0002 | 0,88 | 0,348 | 1,00017 | 0,9998 | 1,001 |
| SIRI | 0,007 | 0,103 | 0,119 | 0,74 | 0,390 | 1,108 | 0,877 | 1,4 |
| PIV | 0,002 | 0,00013 | 0,0003 | 0,18 | 0,668 | 1,00013 | 0,9995 | 1,001 |

Tabela A39. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokovą (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia zgonu w podgrupie pacjentek z TNBC

| Krok | | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | $95\% CI$ | |
|------|-------|---------|-------|------|-------|-------|------------|-----------|------|
| | | | | | | | Exp(B) | LL | UL |
| | pCR | | -1,62 | 0,51 | 10,09 | 0,001 | 0,20 | 0,07 | 0,54 |
| 1 | cT | 0,150 | 0,93 | 0,35 | 7,06 | 0,008 | 2,52 | 1,28 | 5,00 |
| | Stała | | -0,48 | 0,19 | 6,31 | 0,012 | 0,62 | | |

Tabela A40. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokovą (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia zgonu w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi

| Krok | | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | $95\% CI$ | |
|------|-------|---------|-------|------|-------|--------|------------|-----------|------|
| | | | | | | | Exp(B) | LL | UL |
| 1 | Grade | | 1,41 | 0,45 | 9,79 | 0,002 | 4,11 | 1,70 | 9,95 |
| | Stała | 0,120 | -1,75 | 0,38 | 20,85 | <0,001 | 0,17 | | |

Tabela A41. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokovą (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia zgonu w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi

| Krok | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | | 95% CI | |
|--------------|---------|-------|------|------|-------|------------|------|--------|--|
| | | | | | | Exp(B) | LL | UL | |
| 1 | 0,043 | -0,89 | 0,45 | 3,87 | 0,049 | 0,41 | 0,17 | 1,00 | |
| pCR Stała | | -0,29 | 0,20 | 1,99 | 0,159 | 0,75 | | | |

Tabela A42. Przeżycie swoiste dla raka piersi a poziom parametrów hematologicznych przed NAT w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi

| | Żyje (n = 118) | | Zgon (n = 35) | | U | Z | p | r |
|------|-------------------|--------|------------------|--------|--------|-------|-------|------|
| | Mdn | IQR | Mdn | IQR | | | | |
| WBC | 7,10 | 3,18 | 7,50 | 3,00 | 1952,5 | -0,49 | 0,625 | 0,04 |
| NEU | 4,40 | 2,73 | 4,40 | 2,40 | 1961,0 | -0,45 | 0,651 | 0,04 |
| LIM | 1,90 | 1,00 | 1,90 | 1,00 | 1931,0 | -0,58 | 0,560 | 0,05 |
| MONO | 0,50 | 0,20 | 0,50 | 0,20 | 2046,5 | -0,08 | 0,935 | 0,01 |
| PLT | 259,00 | 84,50 | 285,00 | 109,00 | 1693,5 | -1,61 | 0,107 | 0,13 |
| NLR | 2,19 | 1,89 | 2,27 | 1,21 | 1970,0 | -0,41 | 0,680 | 0,03 |
| PLR | 136,08 | 71,58 | 146,00 | 66,88 | 1922,5 | -0,62 | 0,536 | 0,05 |
| MLR | 0,25 | 0,13 | 0,26 | 0,10 | 2062,0 | -0,01 | 0,990 | 0,00 |
| NMR | 9,18 | 5,15 | 9,33 | 5,15 | 1964,5 | -0,44 | 0,662 | 0,04 |
| dNLR | 1,66 | 1,18 | 1,67 | 1,00 | 1965,0 | -0,43 | 0,664 | 0,04 |
| SII | 597,94 | 523,38 | 676,68 | 398,63 | 1837,0 | -0,99 | 0,322 | 0,08 |
| SIRI | 1,04 | 0,86 | 1,06 | 0,75 | 1976,5 | -0,38 | 0,701 | 0,03 |
| PIV | 287,89 | 267,22 | 314,46 | 301,91 | 1867,0 | -0,86 | 0,390 | 0,07 |

Tabela A43. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie zgonu z powodu raka piersi w podgrupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim nieluminalnym

| | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | | 95% CI | |
|------|---------|----------|----------|------|-------|------------|---------|---------|--|
| | | | | | | Exp(B) | LL | UL | |
| WBC | 0,011 | 0,071 | 0,066 | 1,18 | 0,278 | 1,074 | 0,944 | 1,221 | |
| NEU | 0,019 | 0,096 | 0,069 | 1,95 | 0,162 | 1,101 | 0,962 | 1,26 | |
| LIM | 0,008 | -0,252 | 0,28 | 0,81 | 0,367 | 0,777 | 0,449 | 1,345 | |
| MONO | 0 | 0,125 | 0,873 | 0,02 | 0,886 | 1,133 | 0,205 | 6,272 | |
| PLT | 0,015 | 0,003 | 0,002 | 1,51 | 0,219 | 1,003 | 0,998 | 1,007 | |
| NLR | 0,016 | 0,086 | 0,068 | 1,57 | 0,210 | 1,089 | 0,953 | 1,245 | |
| PLR | 0,008 | 0,002 | 0,002 | 0,83 | 0,363 | 1,002 | 0,998 | 1,007 | |
| MLR | 0,001 | 0,444 | 1,139 | 0,15 | 0,697 | 1,559 | 0,167 | 14,541 | |
| NMR | 0,011 | -0,004 | 0,005 | 0,62 | 0,432 | 0,996 | 0,986 | 1,006 | |
| dNLR | 0,019 | 0,133 | 0,097 | 1,90 | 0,168 | 1,143 | 0,945 | 1,382 | |
| SII | 0,009 | 0,00018 | 0,00019 | 0,91 | 0,341 | 1,00018 | 0,99981 | 1,00055 | |
| SIRI | 0,003 | 0,068 | 0,119 | 0,32 | 0,571 | 1,07 | 0,847 | 1,352 | |
| PIV | 0 | 0,000035 | 0,000317 | 0,01 | 0,912 | 1,000035 | 0,999 | 1,001 | |

Tabela A44. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokową (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia zgonu swoistego w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi

| | | | | | | | <i>HR</i> | <i>95% CI</i> | |
|------|-------|---------|----------|-----------|-------|----------|-----------------|---------------|-----------|
| Krok | | R^2_n | <i>B</i> | <i>SE</i> | Wald | <i>p</i> | Exp(<i>B</i>) | <i>LL</i> | <i>UL</i> |
| 1 | Grade | 0,111 | 1,39 | 0,47 | 8,69 | 0,003 | 4,03 | 1,60 | 10,17 |
| | Stała | | -1,90 | 0,41 | 22,09 | <0,001 | 0,15 | | |

Tabela A45. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokową (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia zgonu z powodu raka piersi w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi

| | | | | | | | <i>HR</i> | <i>95% CI</i> | |
|------|-------|---------|----------|-----------|------|----------|-----------------|---------------|-----------|
| Krok | | R^2_n | <i>B</i> | <i>SE</i> | Wald | <i>p</i> | Exp(<i>B</i>) | <i>LL</i> | <i>UL</i> |
| 1 | pCR | 0,066 | -1,17 | 0,50 | 5,59 | 0,018 | 0,31 | 0,12 | 0,82 |
| | Stała | | -0,37 | 0,21 | 3,27 | 0,071 | 0,69 | | |

Tabela A46. Wznowa miejscowa i/lub przerzuty odległe i/lub drugi nowotwór inwazyjny kontralateralnej piersi i/lub zgon z każdej przyczyny a poziom wybranych parametrów hematologicznych przed NAT w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi

| | Nie (n = 101) | | Tak (n = 52) | | <i>U</i> | <i>Z</i> | <i>p</i> | <i>r</i> |
|------|------------------|------------|-----------------|------------|----------|----------|----------|----------|
| | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | <i>Mdn</i> | <i>IQR</i> | | | | |
| WBC | 7,20 | 3,65 | 7,20 | 2,45 | 2597,5 | -0,11 | 0,913 | 0,01 |
| NEU | 4,50 | 2,75 | 4,25 | 2,40 | 2550,5 | -0,29 | 0,771 | 0,02 |
| LIM | 1,90 | 0,95 | 1,95 | 0,90 | 2407,5 | -0,84 | 0,399 | 0,07 |
| MONO | 0,50 | 0,20 | 0,50 | 0,20 | 2558,0 | -0,27 | 0,790 | 0,02 |
| PLT | 262,00 | 81,00 | 271,50 | 100,50 | 2414,0 | -0,82 | 0,414 | 0,07 |
| NLR | 2,25 | 2,13 | 2,22 | 1,17 | 2585,0 | -0,16 | 0,875 | 0,01 |
| PLR | 136,33 | 69,17 | 142,60 | 69,70 | 2569,0 | -0,22 | 0,826 | 0,02 |
| MLR | 0,25 | 0,12 | 0,27 | 0,13 | 2484,5 | -0,55 | 0,586 | 0,04 |
| NMR | 9,29 | 5,70 | 9,05 | 3,77 | 2560,0 | -0,25 | 0,799 | 0,02 |
| dNLR | 1,70 | 1,29 | 1,63 | 0,82 | 2551,5 | -0,29 | 0,774 | 0,02 |
| SII | 613,33 | 610,46 | 664,06 | 372,27 | 2577,0 | -0,19 | 0,850 | 0,02 |
| SIRI | 1,03 | 0,96 | 1,06 | 0,68 | 2529,5 | -0,37 | 0,710 | 0,03 |
| PIV | 293,25 | 306,65 | 295,88 | 267,90 | 2503,0 | -0,47 | 0,636 | 0,04 |

Tabela A47. Wyniki analizy regresji logistycznej przewidującej wystąpienie wznowy miejscowej i/lub przerzutów odległych i/lub drugiego nowotworu inwazyjnego kontralateralnej piersi i/lub zgonu z każdej przyczyny w podgrupie pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim luminalnym B

| | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | | 95% CI | |
|------|---------|---------|---------|------|-------|--------|--------|---------|--|
| | | | | | | Exp(B) | LL | UL | |
| WBC | 0,001 | -0,018 | 0,062 | 0,09 | 0,768 | 0,982 | 0,87 | 1,108 | |
| NEU | 0,002 | -0,031 | 0,066 | 0,23 | 0,632 | 0,969 | 0,852 | 1,102 | |
| LIM | 0,001 | 0,081 | 0,225 | 0,13 | 0,720 | 1,084 | 0,698 | 1,683 | |
| MONO | 0,001 | 0,323 | 0,937 | 0,12 | 0,730 | 1,381 | 0,22 | 8,662 | |
| PLT | 0,003 | 0,003 | 0,002 | 1,91 | 0,166 | 1,003 | 0,999 | 1,008 | |
| NLR | 0,009 | -0,071 | 0,075 | 0,89 | 0,346 | 0,931 | 0,804 | 1,08 | |
| PLR | 0 | 0 | 0,002 | 0,01 | 0,931 | 1 | 0,995 | 1,004 | |
| MLR | 0,005 | 1,134 | 1,467 | 0,60 | 0,439 | 3,108 | 0,175 | 55,05 | |
| NMR | 0,023 | -0,021 | 0,017 | 1,50 | 0,221 | 0,979 | 0,947 | 1,013 | |
| dNLR | 0,016 | -0,134 | 0,107 | 1,57 | 0,210 | 0,875 | 0,709 | 1,079 | |
| SII | 0,001 | -0,0001 | 0,00025 | 0,15 | 0,697 | 0,9999 | 0,9994 | 1,00039 | |
| SIRI | 0 | -0,013 | 0,164 | 0,01 | 0,935 | 0,987 | 0,715 | 1,362 | |
| PIV | 0,002 | 0 | 0,001 | 0,21 | 0,648 | 1 | 0,999 | 1,001 | |

Tabela A48. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokową (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia wznowy miejscowej i/lub przerzutu odległego i/lub drugiego nowotworu inwazyjnego kontralateralnej piersi i/lub zgonu z każdej przyczyny w podgrupie pacjentek z TNBC

| Krok | | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | | 95% CI | |
|------|-------|---------|-------|------|-------|--------|--------|------|--------|--|
| | | | | | | | Exp(B) | LL | UL | |
| | pCR | | -1,68 | 0,48 | 12,48 | <0,001 | 0,19 | 0,07 | 0,47 | |
| 1 | cT | 0,154 | 0,81 | 0,35 | 5,39 | 0,02 | 2,26 | 1,14 | 4,49 | |
| | Stała | | -0,19 | 0,19 | 0,98 | 0,322 | 0,83 | | | |

Tabela A49. Wyniki analizy regresji logistycznej przeprowadzonej metodą hierarchiczno-krokową (metodą selekcji postępującej Walda) dla wystąpienia wznowy miejscowej i/lub przerzutu odległego i/lub drugiego nowotworu inwazyjnego kontralateralnej piersi i/lub zgonu z każdej przyczyny w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim luminalnym rakiem piersi

| Krok | | R^2_n | B | SE | Wald | p | HR | | 95% CI | |
|------|-------|---------|-------|------|-------|-------|--------|------|--------|--|
| | | | | | | | Exp(B) | LL | UL | |
| 1 | Grade | 0,072 | 0,99 | 0,39 | 6,50 | 0,011 | 2,70 | 1,26 | 5,80 | |
| | Stała | | -1,05 | 0,31 | 11,43 | 0,001 | 0,35 | | | |