

lek. Michał Piotr Budzik

**Analiza wybranych czynników histopatologicznych oraz ocena
ich korelacji z ekspresją receptorów dla hormonów
steroidowych, HER2 i nowych markerów prognostycznych
w raku piersi**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. Anna M. Badowska-Kozakiewicz

Zakład Profilaktyki Onkologicznej



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2020

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet. W rzeczywistości pod rozpoznaniem tym kryje się niezwykle zróżnicowana pod względem zarówno biologii, jak i przebiegu klinicznego, grupa nowotworów. Szczególne miejsce w tej grupie chorych stanowią pacjentki z rozpoznaniem potrójnie-ujemnym rakiem piersi (TNBC, ang. *triple-negative breast carcinoma*), wykazującym brak ekspresji receptorów dla hormonów steroidowych oraz HER2. TNBC charakteryzuje się szczególnie niekorzystnym rokowaniem związanym między innymi z ograniczeniami terapeutycznymi wynikającymi z jego profilu molekularnego oraz obecnością licznych cech histologicznej złośliwości. Podtypami raka piersi niezwykle rzadkimi, przez co zasługującymi na szczególną uwagę, a wykazującymi z reguły potrójnie-ujemny profil receptorowy są raki metaplastyczne oraz rdzeniaste.

Celem cyklu publikacji wchodzących w skład niniejszej rozprawy doktorskiej było zbadanie i opisanie, przy użyciu technik histopatologii oraz immunohistochemii, zależności pomiędzy wybranymi czynnikami histopatologicznymi raka piersi, a jego statusem receptorowym ocenianym rutynowo w diagnostyce patomorfologicznej (ER, PR, HER2) oraz zestawienie uzyskanych danych z biologią raka piersi, przebiegiem klinicznym choroby oraz ekspresją nowych markerów prognostycznych, tj. EPO, EPO-R oraz HIF-1 α . Badaniom poddana została grupa 1122 pacjentek z rozpoznaniem rakiem piersi, spośród których wyodrębnione zostały przypadki TNBC oraz raki metaplastyczne i rdzeniaste.

Badania własne wykazały wyraźnie większą częstość występowania ognisk martwiczych w nowotworach TNBC. TNBC znacznie częściej wykazywały ekspresję EPO i EPO-R w porównaniu z nowotworami non-TNBC. W grupie nowotworów TNBC zaobserwowana została istotna statystycznie zależność pomiędzy poziomem ekspresji EPO-R, a stopniem histologicznej złośliwości ($p < 0,001$). Nowotwory TNBC częściej wykazywały ekspresję HIF-1 α niż nowotwory non-TNBC. W grupie TNBC została również zaobserwowana wysoce istotna statystycznie zależność pomiędzy ekspresją HIF-1 α , a wielkością pierwotnego ogniska nowotworowego ($p = 0,021$).

Spośród wszystkich rzadkich typów histologicznych raka piersi badaniu poddano przypadki szczególnie często wykazujące potrójnie-ujemny profil receptorowy, tj. raki metaplastyczne (MpBC) oraz rdzeniaste (Mdbc).

W analizowanej grupie 1122 pacjentek wykazano obecność 13 przypadków raka metaplastycznego (1,16%). Większość przypadków MpBC (62%) wykazało potrójnie-ujemny fenotyp. Rak metaplastyczny występował u młodszych kobiet, a ognisko pierwotne było znacząco większe niż w przypadku innych typów inwazyjnego raka piersi. W grupie raków metaplastycznych zaobserwowano silną zależność pomiędzy ekspresją HER2, a stopniem ich histologicznej złośliwości ($p < 0,001$), wielkością guza ($p < 0,001$) oraz stopniem zajęcia regionalnych węzłów chłonnych ($p < 0,001$). Wykazano także silną korelację pomiędzy potrójnie-ujemnym profilem receptorowym, a statusem regionalnych węzłów chłonnych ($p < 0,001$). Cechy te wydają się być bezpośrednio związane ze szczególną złośliwością tego nowotworu.

W badanej grupie zidentyfikowano 12 przypadków raka rdzeniastego (1,07%). Badania wykazały, że Mdbc były nieco większe w momencie rozpoznania niż średnia dla wszystkich raków piersi. W 83% przypadków Mdbc nie zaobserwowano zajęcia regionalnych węzłów chłonnych procesem nowotworowym, co bez wątpienia wpływa pozytywnie na wyraźnie dłuższy średni czas przeżycia bez nawrotów oraz całkowite przeżycie chorych z rozpoznaniem Mdbc. W badaniach własnych znacząca większość (92%) Mdbc wykazywała fenotyp potrójnie-ujemny. Pomimo występowania wielu agresywnych cech histopatologicznych w obrębie tkanki guzów Mdbc, ich przebieg kliniczny był znacznie łagodniejszy, a rokowanie korzystniejsze niż w przypadku pozostałych podtypów histologicznych raka potrójnie-ujemnego. Mdbc wydaje się być pod tym względem ważnym wyjątkiem.

W wyniku przeprowadzonych badań określono związek pomiędzy rutynowo oznaczanym panelem molekularnym raka piersi (ER, PR, HER2), a cechami histopatologicznymi w znaczący sposób wpływającymi na biologię tego nowotworu, ze szczególnym uwzględnieniem podtypu potrójnie-ujemnego. W ten sposób określone zostały czynniki prognostyczne w istotny sposób wpływające na przebieg kliniczny raka piersi, co stanowiło główne założenie niniejszej rozprawy doktorskiej.

Anna Bechler-Kozłowska

M. Budzik