

Znaczenie rokownicze wieloguzkowości raka piersi u chorych po radykalnej mastektomii

Jacek Gałęcki¹, Milena Kołodziejczyk¹, Wojciech P. Olszewski², Wojciech Michalski³,
Tadeusz Pieńkowski², Zbigniew Mentrak², Edward Towpik²

Wprowadzenie. Wpływ wieloguzkowości raka piersi na rokowanie jest przedmiotem dyskusji. Nie jest również ustalone, czy w ocenie stopnia zaawansowania pT wieloguzkowego raka piersi należy sumować wymiary poszczególnych guzów, czy uwzględniać jedynie wymiar największego guza.

Celem pracy jest próba rozstrzygnięcia tych kontrowersji.

Materiał i metoda. Retrospektywną analizą objęto 954 kobiety chore na raka piersi w stopniu zaawansowania od IA do IIIC, kolejno operowane radykalnie w Centrum Onkologii w Warszawie w latach 1995–1998. Wieloguzkowego raka piersi (WRP) stwierdzono u 104 (10,9%) chorych. Grupa 850 chorych z jednoguzkowym rakiem piersi (JRP) nie różniła się istotnie statystycznie z grupą 104 chorych z WRP pod względem wieku, zaawansowania i metod leczenia systemowego oraz radioterapii pooperacyjnej. Zbadano dziesięcioletnie przeżycie bezobjawowe (PB), całkowite (PC) i skumulowany odsetek wznowy lokoregionalnej (SOWLR) dla chorych z JRP i WRP. Porównano częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych pachowych u chorych z JRP i WRP. W analizie wieloczynnikowej Coxa zbadano wpływ na PB i PC następujących czynników prognostycznych: wiek, stan hormonalny chorych, strona piersi, zaawansowanie, typ histopatologiczny, wieloguzkowość i stopień złośliwości raka. Mediana obserwacji wynosiła 11 lat.

Wyniki. Dziesięcioletnie PB, PC i SOWLR dla chorych z JRP i WRP nie różniły się istotnie statystycznie i wynosiły odpowiednio: 51% vs 58% $p = 0,1$, 62% vs 72% $p = 0,05$ i 13% vs 9% $p = 0,3$. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w częstości występowania przerzutów raka piersi do węzłów chłonnych pachowych, uwzględniając pT jako wymiar największego guza, pomiędzy grupą chorych z JRP vs WRP. W modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa istotnymi czynnikami dla PB i PC okazały się klasyczne czynniki prognostyczne: pN, pT, G, lokalizacja podbrodawkowa i inwazja naczyń. Czynniki wieloguzkowości w modelu Coxa nie wykazały wpływu na PB i PC.

Wniosek. Z obecnej retrospektywnej analizy wynika, że wieloguzkowość raka piersi nie wpływa na rokowanie. W ustalaniu pT powinno się brać pod uwagę wymiar największego guza i nie ma potrzeby sumowania ich wymiarów.

Prognosis of patients with multitumor breast cancer treated by radical mastectomy

Background. Among many oncologists the opinion exists, that multitumor breast cancer (MBC) shows greater metastatic dynamics and has worse prognosis comparing to unitumor breast cancer (UBC) in the same TNM stage. Some researchers think that proper evaluation of pT in MBC should be based on combined diameters and not on the largest tumor diameter. The aim of the work is estimation of the treatment results for multiple tumors in breast cancer.

Material and methods. The retrospective analysis included 954 consecutive women with breast cancer in stage IA-IIIC after radical mastectomy who were treated between 1995 and 1998 at the Cancer Center-Institute in Warsaw. MBC was diagnosed after mastectomy in 104 (10.9%) of patients.

There were no significant differences in characteristics between unicentric and multicentric breast cancer groups according to age, stage, pT, pN, type and grade of histology and methods of adjuvant treatment. Cox's regression

¹Zakład Teleradioterapii

²Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej

³Biuro Badań Klinicznych i Biostatystyki

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

model was used to analyse the prognostic factors having influence on disease-free survival (DFS) and overall survival (OS). Median of follow-up was 11 years.

Results. There were no significant differences in characteristics between UBC and MBC groups according to age, stage, pT, pN, type and grade of histology and methods of adjuvant treatment. The 10-year actuarial DFS and OS and cumulative rate of locoregional recurrence for patients with UBC and MBC were 51% vs 58% $p = 0.1$ and 62% vs 72% $p = 0.05$ and 13% vs 9% $p = 0.3$. There were no statistical significant differences in frequencies of lymph node metastases among groups with UBC and MBC according to pT, measured as the greatest diameter of tumor. In multivariate logistic regression analyses the following classical prognostic factors had an independent influence on DFS and OS: pN, pT, G, and vascular invasion. MBC did not appear to be a significant prognostic factor either for DFS or OS.

Conclusions. From the present retrospective analysis the results show that MBC does not reduce prognosis compared to UBC and the largest tumor rather than combined diameters of lesions should be used to establish pT.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2012; 62, 5: 348–353

Słowa kluczowe: wieloguzkowy rak piersi, mastektomia radykalna, czynniki prognostyczne

Key words: multitumor breast cancer, radical mastectomy, prognostic factors

Wstęp

Rozpoznanie jednoczasowe kilku ognisk raka w tej samej piersi nie jest zjawiskiem rzadkim i stwierdzone jest, w zależności od metod obrazowania i ocen histopatologicznych, przeważnie od około 10% do 30% [1, 2]. W niektórych przypadkach częstość wieloguzkowości może być większa, np. w rakach zrazikowych czy dziedzicznych. Wiadomo również, że część guzków w piersi, jako nieme ogniska raka, może być w mammografii nierozpoznawalna. Od właściwego określenia zasięgu zmian zależy kwalifikacja chorych do operacji oszczędzającej lub mastektomii. Synchronicznie rozpoznana wieloguzkowość raka piersi ze względu na topografię zmian nowotworowych można podzielić na wielogniskowość i wielośrodkowość. W wielogniskowości guzki, przedzielone zdrową tkanką, występują w jednym kwadrancie piersi lub w odległości od 2 do 5 cm i sądzi się, że wywodzą się one z jednej komórki — teoria monoklonalna. Guzki, które synchronicznie występują w różnych kwadrantach piersi lub gdy odległość między nimi jest większa niż 5 cm, uważane są, za powstałe z wielu komórek klonogennych — teoria poliklonalna — i mamy wówczas do czynienia z tzw. prawdziwą wielośrodkowością raka piersi [1, 2]. Większość autorów jest przekonana, że w wieloguzkowym raku piersi (WRP) wymiar największego guza determinuje potencjał przerzutowania i wpływa na rokowanie, co uwzględnia system klasyfikacji TNM [3]. Jednakże część badaczy sugeruje, że związana z wieloguzkowością raka piersi liczniejsza populacja komórkowa zwiększa potencjał przerzutowania i pogarsza rokowanie [4–6].

Celem obecnej pracy jest odpowiedź na następujące pytania:

- czy wieloguzkowość w raku piersi wpływa na rokowanie?
- czy w ocenie stopnia zaawansowania pT wieloguzkowego raka piersi należy sumować wymiary poszczególnych guzów, czy uwzględnić jedynie wymiar największego guza?

Materiał i metody leczenia

Retrospektywną analizą objęto 994 kolejno leczone kobiety, u których w latach 1995–1998 wykonano w Centrum Onkologii w Warszawie radykalną mastektomię z powodu raka piersi w stopniach od IA do IIIC. Wiek najmłodszej chorej wynosił 25 lat, najstarszej — 85 lat; mediana — 56 lat. U 869 (91%) chorych wykonano operację sposobem Pateya lub Maddena, i tylko u 85 (9%) sposobem Halsteda. Mediana usuniętych węzłów chłonnych pachowych wynosiła 15. U 406/954 (54%) chorych po mastektomii nie stwierdzono przerzutów w węzłach chłonnych pachowych — pN0. W badanym materiale szczególną uwagę zwróciliśmy, w raportach patomorfologicznych, na występowanie w piersi naciekających raków wieloguzkowych. W latach 1995–1998 w preparacie makroskopowym standardowo określano odległości pomiędzy ogniskami naciekania raka oraz określano lokalizację, uwzględniając kwadranty piersi i okolicę zabrodawkową. Jednakże w części przypadków, w szczególności w raku zrazikowym, dopiero ocena mikroskopowa pozwalała na określenie wielkości i wykrycie kilku ognisk nowotworowych. W takich przypadkach nie udawało się dokładnie określić odległości między ogniskami raka. W obecnej pracy, przy chęci uwzględnienia jak największej liczby przypadków w analizie, rozpoznanie w preparacie pooperacyjnym co najmniej dwóch ognisk raka, bez względu na odległość między nimi, powodowało zaliczanie chorej do grupy raka wieloguzkowego. Materiał pooperacyjny z mastektomii z zawartością jamy pachowej był utrwalany 24–96 godzin w niebuforowanej formalinie. Następnie pobierano wycinki histopatologiczne z guzów, zmienionej makroskopowo tkanki piersi (np. tkanka mastopatyczna), z brodawki piersiowej i wszystkich znalezionych węzłów chłonnych. Materiał był rutynowo przeprowadzany histopatologicznie i zatapiany w parafinie. Z wykonanych w ten sposób bloczków parafinowych wykonywano skrawki

histopatologiczne (maksymalnie wielkości 1,5 × 2 cm) na preparaty i barwiono je hematoksyliną i eozyną. Ocena patomorfologiczna była wykonywana przez lekarzy z Zakładu Patologii Centrum Onkologii i nadzorowana przez patologa specjalizującego się w diagnostyce zmian piersi.

Na podstawie raportów z pooperacyjnych badań histopatologicznych JRP stwierdzono u 850 (89,1%) chorych, a WRP — u 104 (10,9%) chorych. W WRP u 86 (9%) chorych stwierdzono dwa ogniska, u 14 (1,5%) trzy, a tylko u 4 (0,4%) chorych — cztery ogniska raka. W badaniu histopatologicznym rozpoznawano głównie raka przewodowego [u 641 (64%) chorych]. Rak zrakowy występował rzadziej, ale nieco częściej w WRP, niż JRP [26/104 (26%) vs 130/850 (16%), $p = 0,05$] — różnica na granicy istotności statystycznej.

Z powodu pierwotnego zaawansowania 276 (29%) chorych otrzymało chemioterapię przedoperacyjną. U 173 (18%) chorych zastosowano chemioterapię pooperacyjną, a u 262 (27%) — hormonoterapię pooperacyjną. Leczenia systemowego nie otrzymało 243 (26%) chorych. Radioterapię pooperacyjną przeprowadzono jedynie u 135 (14%) chorych, nieco częściej u chorych z rakiem wieloguzkowym niż jednoguzkowym [20/104 (19%) vs 115/850 (13%), $p = 0,08$], ale różnica była nieistotna statystycznie. Grupa 850 chorych z JRP nie różniła się istotnie statystycznie z grupą 104 chorych z WRP pod względem wieku, zaawansowania i metod leczenia systemowego oraz radioterapii pooperacyjnej — tabela I. Mediana obserwacji chorych wynosiła 11 lat.

Metody statystyczne

Rozkład częstości klasycznych czynników prognostycznych w JRP względem WRP zbadano testem chi-kwadrat. Jako miarę skuteczności leczenia obliczono czas przeżycia bezobjawowego (PB), mierzony od operacji do pierwszego niepowodzenia — nawrotu lokoregionalnego, przerzutu odległego lub zgonu z innej przyczyny, i czas przeżycia całkowitego (PC), liczony od operacji do zgonu z jakiegokolwiek powodu.

W ocenie skuteczności miejscowej zbadano skumulowany odsetek wznowy lokoregionalnej (SOWLR). Za wydarzenie uznano pierwszy nawrót w terenie lokoregionalnym, który pojawił się co najmniej 2 miesiące przed przerzutem odległym. W razie wystąpienia przerzutu odległego lub jeśli chora została stracona z obserwacji przed zamknięciem bazy danych w dniu 31 grudnia 2008 roku, czas obserwacji był cenzorowany. Prawdopodobieństwo przeżycia obliczono metodą Kaplana-Meiera [7]. W dalszej analizie zbadano wpływ wybranych czynników rokowniczych na PB i PC, budując model proporcjonalnego ryzyka Coxa [8]. Uwzględniono następujące czynniki prognostyczne: wiek, stan hormonalny, lokalizacja pierwotnego guza w piersi, postać raka (kliniczna vs przedkliniczna), stopień klinicznego zaawansowania, pT łącznie z ypT, pN, typ histopatologiczny, stopień

Tabela I. Rozkład częstości czynników prognostycznych u chorych po mastektomii z jednoguzkowym i wieloguzkowym rakiem piersi

Cecha	JRP n (%) 850 (89,1)	WRP n (%) 104 (10,9)	Test chi- kwadrat Wartość p
Wiek:			
≤ 50 r.ż.	307 (36)	37 (36)	0,5
≥ 50 r.ż.	543 (64)	67 (64)	
Chore przedmenopauzalne	283 (33)	36 (34)	0,4
Chore pomenopauzalne	567 (67)	68 (66)	
Strona operowana:			
prawa	412 (48)	42 (40)	0,1
lewa	438 (52)	62 (60)	
I ⁰	186 (22)	25 (24)	
II ⁰ A	258 (30)	40 (38)	
II ⁰ B	146 (17)	19 (18)	
III ⁰ A	93 (11)	8 (8)	0,2
III ⁰ B	149 (18)	9 (9)	
III ⁰ C	18 (2)	3 (3)	
pT1 i ypT1	316 (37)	45 (43)	
pT2 i ypT2	342 (40)	37 (36)	
pT3 i ypT3	43 (5)	4 (4)	0,5
pT4 i ypT4	149 (18)	18 (17)	
pN0	409 (48)	54 (52)	
pN od 1 do 3	233 (28)	23 (22)	
4–9	131 (15)	14 (13)	0,5
> 9	77 (9)	13 (13)	
Typ raka ¹ :			
przewodowy	575 (73)	66 (67)	
zrakowy	130 (17)	26 (26)	0,06
inny	77 (10)	7 (7)	
Stopień złośliwości raka ² :			
G1	45 (10)	6 (12)	
G2	221 (46)	22 (43)	0,8
G3	208 (44)	23 (45)	
Receptory steroidowe ³ :			
ujemne	85 (31)	6 (19)	
dodatnie	101 (69)	26 (81)	0,2
Chemioterapia:			
przedoperacyjna	254 (30)	22 (21)	
pooperacyjna	153 (18)	20 (19)	0,3
Hormonoterapia:			
tak	231 (27)	31 (30)	
nie	212 (25)	31 (30)	
Radioterapia pooperacyjna:			
tak	115 (13)	20 (19)	
nie	735 (87)	84 (81)	0,08

JRP — jednoguzkowy rak piersi; WRP — wieloguzkowy rak piersi

¹ustalono u 881/954 (92,3%) chorych

²ustalono u 525/964 (55%) chorych

³ustalono u 308/954 (32%) chorych

zróżnicowania G, obecność raka przedinwazyjnego (DCIS, *ductal carcinoma in situ*), stan receptorów steroidowych i wieloguzkowość. Model dopasowano metodą krokowej eliminacji zmiennych dla warunków włączenia i wyłączenia odpowiednio: $p = 0,05$ i $p = 0,1$. Założenie proporcjonalności weryfikowano metodą graficzną [9].

Wyniki

Dziesięcioletnie PB, PC i SOWLR dla chorych z JRP i WRP nie różniło się istotnie statystycznie i wynosiło odpowiednio: 51% (95% CI — 47; 55) vs 58% (95% CI — 49; 69), $p = 0,1$ i 62% (95% CI — 59; 67) vs 72% (95% CI — 62; 82), $p = 0,05$ i 13% (95% CI — 10; 16) i 9% (95% CI — 3; 15), $p = 0,3$; różnica nieistotna statystycznie — rycina 1, 2 i 3.

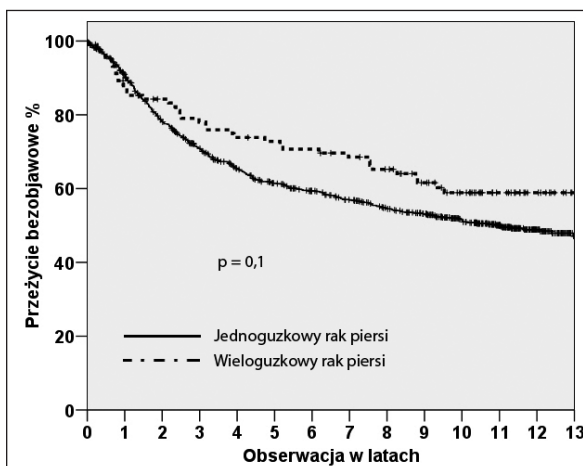
Nie wykazano większej dynamiki przerzutowania WRP (pomiar największego guza) niż JRP do węzłów chłonnych pachowych w korelacji do pT i ypT — tabela II.

W analizie wieloczynnikowej czynnikami istotnie statystycznie zwiększającymi ryzyko nawrotu i wpływającymi na PB okazały się: liczba węzłów chłonnych zajętych przez przerzuty powyżej 3 [ryzyko względne (rw) — 3,1–2,4; 4,0 $p < 0,001$], pT4 i ypT4 (rw — 2,0–1,5; 2,7 $p < 0,001$), lokalizacja podbrodawkowa (rw — 0,65–0,47; 0,89 $p < 0,006$), rak przewodowy (rw — 1,6–1,2; 2,0 $p < 0,001$), G3 (rw — 2,2–1,2; 4,1 $p < 0,016$), inwazja naczyń (rw — 2,2–1,3; 3,5 $p < 0,002$),

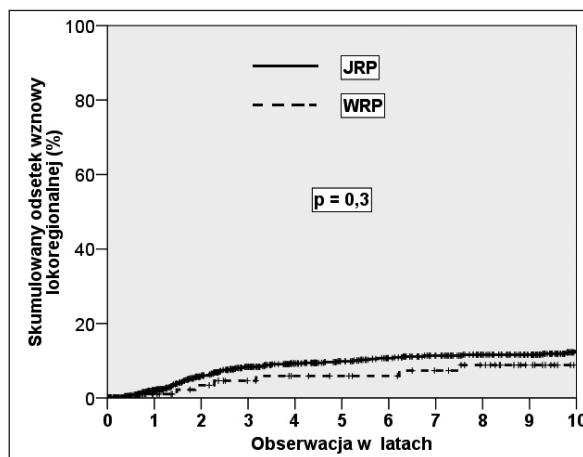
obecność DCIS (rw — 1,5–1,04; 2,2 $p < 0,03$) — tabela III. Podobne czynniki okazały się mieć istotny wpływ na PC: liczba węzłów chłonnych zajętych przez przerzuty powyżej 3 (rw — 3,2–2,5; 4,2 $p < 0,001$), pT4 i ypT4 (rw — 1,9–1,4; 2,5 $p < 0,001$), lokalizacja podbrodawkowa (rw — 0,64–0,45; 0,89 $p < 0,009$), rak przewodowy (rw — 1,5–1,1; 2,0 $p < 0,003$), G3 (rw — 2,3–1,2; 4,4 $p < 0,015$), inwazja naczyń (rw — 2,2–1,3; 3,7 $p < 0,005$), wiek powyżej 60 roku życia (rw — 1,3–1,04; 1,6 $p < 0,023$) — tabela IV. W analizie wieloczynnikowej wieloguzkowość nie wykazała wpływu na PB i PC.

Dyskusja

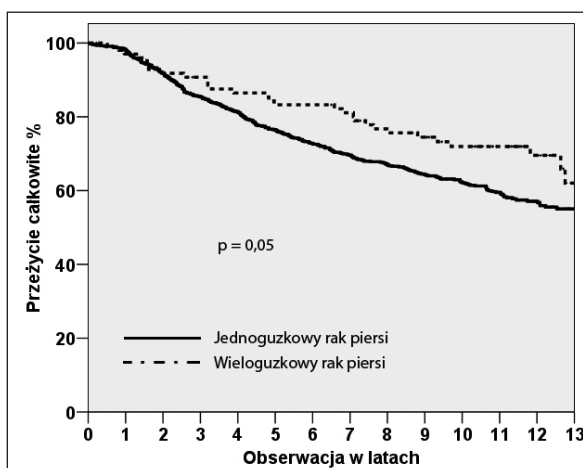
Wieloguzkowość raka piersi rozpoznano w materiale pooperacyjnym u 104/954 (10,9%) chorych, u których wykonano radykalną mastektomię w Centrum Onkologii w Warszawie w latach 1985–1994. Podobne odsetki raka wieloguzkowego stwierdzili po radykalnej operacji Coombs i Boyages u 94/848 (11,1%) chorych [5]. Z uwagi na retro-



Rycina 1. Przeżycie bezobjawowe (PB) chorych z rakiem jedno- vs wieloguzkowym po mastektomii radykalnej w latach 1995–1998



Rycina 3. Skumulowany odsetek wznowy lokoregionalnej u chorych z jednoguzkowym (JRP) vs wieloguzkowym rakiem piersi (WRP) po mastektomii radykalnej w latach 1995–1998



Rycina 2. Przeżycie całkowite (PC) chorych z rakiem jedno- vs wieloguzkowym po mastektomii radykalnej w latach 1995–1998

Tabela II. Korelacja częstości przerzutów do węzłów chłonnych pachowych w JRP i WRP względem pT i ypT

pT	pN	JRP N (%)	WRP N (%)	Test chi- kwadrat	Wartość p
		850 (89,1)	104 (10,9)		
pT1	pN0	185 (59)	28 (62)	0,8	
	pN1–3	86 (27)	12 (27)		
	pN>3	45 (14)	5 (11)		
pT2 i ypT2	pN0	163 (48)	19 (51)	0,4	
	pN1–3	97 (28)	7 (19)		
	pN>3	82 (24)	11 (30)		
pT3 i ypT3	pN0	17 (40)	4 (100)	0,07	
	pN1–3	11 (25)	0		
	pN>3	15 (35)	0		
pT4 i ypT4	pN0	44 (30)	3 (17)	0,4	
	pN1–3	39 (26)	4 (22)		
	pN>3	66 (44)	11 (61)		

JRP — jednoguzkowy rak piersi; WRP — wieloguzkowy rak piersi

Tabela III. Czynniki prognostyczne dla przeżycia bezobjawowego — model proporcjonalnego ryzyka Coxa

Czynnik prognostyczny	Wartość p	Ryzyko względne (95% PU*)
Liczba w/ch pN (+)		
1–3 vs 0	< 0,001	2,1 (1,7; 2,7)
> 3 vs 0	< 0,001	3,1 (2,4; 4,0)
pT i ypT		
pT2–3 vs pT1	< 0,001	1,5 (1,2; 1,9)
pT4 vs pT1	< 0,001	2,0 (1,5; 2,7)
Lokalizacja:		
podbrodawkowa vs inne	0,006	0,65 (0,47; 0,89)
Typ raka: <i>ductale</i> vs inne	< 0,001	1,6 (1,2; 2,0)
G		
G2 vs G1	0,079	1,8 (0,94; 3,3)
G3 vs G1	0,016	2,2 (1,2; 4,1)
Inwazja naczyń: tak vs nie	0,002	2,2 (1,3; 3,5)
DCIS obecność vs brak	0,03	1,5 (1,04; 2,2)

PU — przedział ufności

spektywną ocenę nie uwzględniono w naszym badaniu lokalizacji zmian i podziału na wieloogniskowe i wielośrod-kowe guzy z pomiarem odległości między nimi. Jednakże zawsze guzy w WRP oddzielone były od siebie margine-sem tkanek zdrowych. Większość autorów uważa, że z WRP związane są silnie klasyczne czynniki prognostyczne, takie jak np. młody wiek chorych, G3, typ histopatologiczny czy ujemne receptory steroidowe, co przyczynia się do gorszego rokowania [4–6]. W naszej analizie nie potwierdzono wyni-ków tych badań — tabela 1. Podobnie jednak jak u innych badaczy, nieco częściej w WRP rozpoznawano typ zrazikowy. Joergensen LE i wsp. wykazali wpływ wieloguzkowości raka na DFS, natomiast nie potwierdzili związku WRP z OS [6]. W analizie jedno- i wieloczynnikowej obecność WRP u na-szych chorych okazała się nie mieć wpływu na pogorszenie PB ani PC — rycina 1 i 2 oraz tabela III i IV. Również SOWLR nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy chorymi z JRP vs WRP — rycina 3. Interesująca wydaje się propozycja Tota i wsp. oceniająca w tzw. szerokich przekrojach histopatolo-gicznych trzy typy wzrostu raka: jednoguzkowy, wieloguz-kowy i rozlany. Przy takim podziale raków, którego nie wy-konuje się jednak w większości zakładów patologii, okazuje się, że chore prezentujące wieloguzkowy lub rozlany typ wzrostu mają prawie dwukrotnie większe ryzyko zgonu, niż chore z jednoguzkowym typem wzrostu [2]. W piśmiennic-twie toczy się dyskusja nad tym, czy w WRP należy oceniać wielkość pT, biorąc pod uwagę wymiar największego guza, czy sumować rozmiary guzków. Andea AA i wsp. obliczyli wśród 122 chorych z rakiem wieloguzkowym objętość i po-wierzchnię guzów i porównali do tych samych parametrów guzy u 469 chorych z rakiem jednoguzkowym. Stwierdzili, że przy tym samym pT pomiar wspólnej objętości guzów w raku wieloguzkowym jest mniejszy niż w raku jedno-guzkowym. Dopiero wówczas, gdy podobne zsumowane

Tabela IV. Czynniki prognostyczne dla przeżycia całkowitego — model proporcjonalnego ryzyka Coxa

Czynnik prognostyczny	Wartość p	Ryzyko względne (95% PU*)
Liczba w/ch pN (+)		
1–3 vs 0	< 0,001	2,0 (1,5; 2,6)
> 3 vs 0	< 0,001	3,2 (2,5; 4,2)
pT i ypT		
pT2–3 vs pT1	0,003	1,5 (1,1; 1,9)
pT4 vs pT1	< 0,001	1,9 (1,4; 2,5)
Lokalizacja:		
podbrodawkowa vs inne	0,009	0,64 (0,45; 0,89)
Typ raka: <i>ductale</i> vs inne	0,003	1,5 (1,1; 2,0)
G		
G2 vs G1	0,117	1,7 (0,88; 3,3)
G3 vs G1	0,015	2,3 (1,2; 4,4)
Inwazja naczyń: tak vs nie	0,005	2,2 (1,3; 3,7)
Wiek ≥ 60 vs < 60	0,023	1,3 (1,04; 1,6)

PU — przedział ufności

objętości lub powierzchnie guzów w raku wieloguzkowym porównywane są z objętością lub powierzchnią guza w raku jednoguzkowym, stwierdza się większy potencjał przerzu-towania do węzłów chłonnych pachowych w raku wielo-guzkowym, co przemawia za tym, że rak wieloguzkowy może być bardziej dynamiczną formą biologiczną raka piersi [4]. Jednakże Vlastos G. i wsp. w retrospektywnej analizie 284 chorych w stopniach T1–2, N0–1, wśród których stwier-dzono 60 (21%) chorych z WRP, nie wykazali pogorszenia wyników leczenia w tej grupie chorych w porównaniu z JRP przy medianie obserwacji 8 lat [10]. W naszym badaniu nie obserwowaliśmy, aby — przy tym samym pT — WRP dawał częściej przerzuty do węzłów chłonnych pachowych niż JRP — tabela II. Wskazuje to, że wymiar największego guza jest dobrym parametrem do oceny pT w WRP, gdyż może on dobrze charakteryzować dynamikę raka piersi, co jest zgodne z zaleceniami systemu TNM. Podobnie uważają Rezo i wsp., podkreślając, że w wieloguzkowości rokowanie powinno się opierać na wymiarze największego guza [1].

Middleton LP i wsp., kontynuując badania nad cechami raka wieloguzkowego zbadali 32 chore, porównując cechy histokliniczne każdego guzka (typ histopatologiczny, G, inwazja naczyń, obecność DCIS, receptory steroidowe, HER2, Ki-67). Stwierdzono, że wykazane prawie identyczne cechy morfologiczne i immunohistochemiczne guzków w raku wieloguzkowym przemawiają za ich pochodzeniem z jednej komórki klonogennej, a nie z kilku komórek klonogennych, jako niezależne raki synchroniczne [11]. Niektórzy autorzy uważają, że ocena mutacji i ekspresji genu *TP53* może być dobrym parametrem przewidującym rokowanie w WRP [12]. Ocenione w naszej pracy preparaty histopatologicz-ne pochodzą od chorych leczonych w latach 1995–1998, a więc z okresu początków praktycznego stosowania ba-dań immunopatologicznych (IHC) w Polsce. Metodami IHC

określa się obecnie rutynowo stan receptorów steroidowych, stan HER2 i — w wybranych przypadkach — indeks proliferacyjny za pomocą przeciwciała Ki67. Metody te, o ile mają być w pełni wiarygodne, wymagają odpowiedniego opracowania materiału (np. utrwalania w formalinie o odpowiednim pH i czasie). Analizowany materiał nie spełnia tych kryteriów, dlatego uwzględniono tylko rutynowe parametry histopatologiczne, które w obecnym badaniu są w pełni wiarygodne.

Oh J.L. i wsp. z MD Anderson Cancer Center w badaniu retrospektywnym ocenili wpływ różnych metod leczenia miejscowego po przedoperacyjnej chemioterapii wśród 706 chorych w stopniach I–III. W grupie tej znajdowało się 97 chorych z rakiem wieloguzkowym. Stwierdzili oni, że 5-letnie wyleczenie w terenie lokoregionalnym dla chorych z rakiem wieloguzkowym było porównywalne do chorych z rakiem jednoguzkowym w różnych grupach rokowniczych [13]. W naszej grupie chorych leczonych w latach 1995–1998, zgodnie z panującymi w tym okresie zaleceniami międzynarodowymi, rzadko stosowano radioterapię pooperacyjną, jedynie u 14% chorych. Nieco częściej stosowano napromienianie po mastektomii u chorych z WRP niż z JRP. Mogłoby to być przyczyną nieco mniejszej częstości wznów u chorych z WRP niż z JRP — 6,7% vs 9,2%, $p = 0,03$. Uważamy więc, że przy planowaniu radioterapii pooperacyjnej czynnik wieloguzkowości należy brać pod uwagę wraz z innymi klasycznymi czynnikami rokowniczymi. Wydaje się również, że dalsze badania agresywności biologicznej guzków w zjawisku wieloguzkowości raka piersi są potrzebne, gdyż mogą się przyczynić do jeszcze większej niż dotychczas indywidualizacji leczenia chorych [14].

Wniosek

Z obecnej retrospektywnej analizy wynika, że wieloguzkowość w raku piersi nie wpływa na rokowanie, a w ustalaniu

pT powinno się brać pod uwagę wymiar największego guza i nie ma potrzeby sumowania ich wymiarów.

Dr n. med. Jacek Gałecki

Zakład Teleradioterapii
Centrum Onkologii — Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa

Otrzymano: 31 stycznia 2012 r.

Przyjęto do druku: 9 maja 2012 r.

Piśmiennictwo

1. Rezo A, Dahlstrom J, Shadbolt B i wsp. Tumor size and survival in multicentric and multifocal breast cancer. *Breast* 2011; 20: 259–263.
2. Tot T, Gere M, Pekár G i wsp. Breast cancer multifocality, disease extent, and survival. *Human Pathology* 2011; 42: 1761–1769.
3. Edge SB, Byrd DR, Compton CC i wsp. AJCC cancer staging Manual. ed 7. Chicago: Springer; 2010.
4. Andea AA, Bouwman D, Wallis T i wsp. Correlation of tumor volume and surface area with lymph node status in patients with multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer* 2004; 100: 20–27.
5. Coombs NJ, Boyages J. Multifocal and Multicentric Breast Cancer: Does Each Focus Matter? *J Clin Oncol* 2005; 23: 7497–7502.
6. Joergensen LE, Gunnarsdottir KA, Lanng C i wsp. Multifocality as a prognostic factor in breast cancer patients registered in Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) 1996–2001. *Breast* 2008; 17: 587–591.
7. Kaplan FL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 52: 457–481.
8. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc B* 1972; 34: 187–220.
9. Bentzen SM, Polulsen HS, Kaa S i wsp. Prognostic factors in osteosarcomas. A regression analysis. *Cancer* 1988; 62: 194–202.
10. Vlastos G, Rubio IT, Mirza NQ i wsp. Impact of multicentricity on clinical outcome in patients with T1–2, N0–1, M0 breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 581–587.
11. Middleton LP, Vlastos G, Mirza NQ i wsp. Multicentric mammary carcinoma: evidence of monoclonal proliferation. *Cancer* 2002; 94: 1910–1916.
12. Eeles R, Knee G, Jhavar S i wsp. Multicentric breast cancer: clonality and prognostic studies. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129: 703–716.
13. Oh JL, Strom EA, Perkins GH i wsp. Optimal Locoregional Treatment after Neoadjuvant Chemotherapy for Clinically Multifocal or Multicentric Breast Cancer at the Time of Diagnosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 63: (Suppl. 1) S52–S53.
14. Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N i wsp. Conservative surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113: 577–583.