

## Wieloguzkowe raki piersi — nowe kryteria patomorfologiczne klasyfikacji mnogich jednostronnych raków piersi

Wojciech P. Olszewski<sup>1</sup>, Jacek Gałeczki<sup>2</sup>

Wieloguzkowość raka piersi występuje w około 10% przypadków. Celem tego artykułu jest uaktualnienie spojrzenia kliniczno-patomorfologicznego na wieloguzkowość w raku piersi w oparciu o klasyfikację AJCC (TNM). W siódmym wydaniu klasyfikacji AJCC (TNM) z 2010 r. nie jest stosowany podział na raka wielogniskowego i wielośrodkowego dla mnogich jednostronnych raków piersi. Przyjęto jednakowe określenie dla wszystkich mnogich raków piersi i są one określane jako *multiple carcinomas*. W prezentowanym artykule przyjęto polski odpowiednik: wieloguzkowy rak piersi. Siódma edycja klasyfikacji AJCC definiuje raki wieloguzkowe w następujący sposób: mnogie guzy stwierdzone makroskopowo w tej samej piersi, odległość między guzami wynosi co najmniej 0,5 cm, mikroskopowo potwierdzony naciekający charakter raków tworzących oba guzy, mikroskopowo potwierdzona nieobecność naciekającego raka piersi w preparacie z wycinka pobranego z tkanki piersi pomiędzy guzami.

Klasyfikacja AJCC (TNM) dla raka piersi w parametrze T uwzględnia przede wszystkim największy wymiar komponentu naciekającego w raku piersi. Istnienie dodatkowych ognisk raka jest odnotowane jedynie wyróżnikiem: (m), (np. pT(m)1c, ewentualnie wyróżnikiem określającym liczbę ognisk raka, np. pT(3)1c — dla trzyogniskowego raka, którego największy z guzów ma ponad 1 i nie więcej niż 2 cm w największym wymiarze).

### **Multitumor breast cancer — new pathomorphologic classification of multiple simultaneous ipsilateral primary carcinomas**

Multiple simultaneous ipsilateral breast cancer incidence is some 10% of new breast cancer cases. Update of clinical-pathological view of multitumor breast cancer in the context of 7<sup>th</sup> Edition of AJCC Classification is the main aim of this article. 7<sup>th</sup> Edition of AJCC Classification does not apply terms multifocal and multicentric for multitumor breast carcinomas. Term multiple carcinoma is used instead for all cases of multiple unilateral breast carcinomas. 7<sup>th</sup> Edition of AJCC Classification defines multiple carcinomas as follows: multiple tumors grossly presented in the same breast, tumors are separated by at least 0.5 cm, invasion is confirmed by microscopic evaluation, microscopically confirmed absents of invasion in breast tissue between tumors.

7<sup>th</sup> Edition of AJCC Classification considers mainly the dimension of the largest invasive tumor in cases of multiple carcinomas. Presence of additional tumors with invasive histology is reported only by parameter “m” (e.g., pT(m)1c) or by a parameter considering number of tumors (e.g., pT(3)1c — for three invasive breast carcinoma tumors, in which the largest one is more than 1cm and up to 2 cm in diameter.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2012; 62, 5: 371–375

**Słowa kluczowe:** wieloguzkowy rak piersi, klasyfikacja patomorfologiczna

**Key words:** multiply breast carcinoma, pathological classification

<sup>1</sup>Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej

<sup>2</sup>Zakład Teleradioterapii

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

## Wstęp

Badania dotyczące obecności i postępowania w jednostronnym mnogim raku piersi (wieloguzkowym) trwają już około 90 lat [1]. Większość doniesień z ostatniej dekady przeczy roli klinicznej tego typu przypadków — rokowanie w nich jest porównywalne z rakami w pojedynczej lokalizacji [2–4]. Według badań własnych (Gałęcki J. i wsp.) raki wieloguzkowe stanowią nieco ponad 10% wszystkich przypadków naciekającego raka piersi, a więc około 1400 nowych przypadków rocznie w Polsce [5]. Z patomorfologicznego punktu widzenia ważne jest możliwie jednoznaczne zdefiniowanie tej grupy przypadków raka piersi, jako że raporty patomorfologiczne stanowią obok technik obrazowych podstawowe źródło kwalifikowania do badań dotyczących wieloguzkowego raka piersi [1–10].

Wieloguzkowe raki piersi są według niektórych autorów związane ze zwiększonym ryzykiem przerzutów do węzłów chłonnych w porównaniu z rakami jednoogniskowymi w podobnym stopniu klinicznego zaawansowania. W cytowanym powyżej badaniu prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutu w węzłach chłonnych wzrasta z 37,5% w rakach jednoguzkowych do 52,1% w rakach wieloguzkowych [1]. Pomimo braku istotnego znaczenia klinicznego, według obecnych zaleceń diagnostyczno-lecniczych, zagadnienie wieloguzkowości w raku piersi nie jest zamknięte ze względu wątpliwości co do jakości kryteriów stosowanych w przeszłości dla kwalifikowania raka piersi do kategorii wieloguzkowej.

Celem tego artykułu, jest uaktualnienie spojrzenia kliniczno-patomorfologicznego na wieloguzkowość w raku piersi w oparciu o nową klasyfikację AJCC (TNM) [10]. W praktyce diagnostyczno-klinicznej w przypadku mnogich raków piersi w kontaktach patolog-onkolog ciągle pojawia się pytanie o wieloogniskowość (*multifocal*) i wielośrodkowość (*multicentric*) guzów. Poniżej przytoczone są argumenty przemawiające za nieaktualnością takiego podejścia [10].

## Leczenie wieloguzkowego raka piersi

Kliniczne znaczenie wieloguzkowości raka piersi wiąże się również ze sposobami jego leczenia. Zasadniczym leczeniem chirurgicznym chorych z rozpoznaniem raka wieloguzkowego w piersi jest mastektomia radykalna z ewentualną radioterapią pooperacyjną. Jednakże u części chorych, u których stwierdzono wieloguzkowość i u których istnieją warunki anatomiczne do kwadrantektomii z zachowaniem marginesów szerokości (co najmniej 1 cm prawidłowej tkanki od zmian nowotworowych), można wykonywać operacje oszczędzające pod warunkiem przewidywanego dobrego efektu estetycznego. Grupa Veronesiego z Mediolanu uzyskała wśród 476 chorych z rakiem wieloguzkowym leczonych metodą oszczędzającą 5-letnie skumulowane ryzyko wznowy w piersi wynoszące 6%, co jest porównywalnym wynikiem leczenia miejscowego chorych z rakiem jedno-guzkowym [11]. Uwzględnienie czynnika wieloguzkowości,

przy ścisłej współpracy chirurga z radiologiem, patologiem, radioterapeutą i chemioterapeutą w ustalaniu właściwego leczenia, pozwala na uzyskiwanie porównywalnych wyników chorych z rozpoznaniem raka jedno- lub wieloguzkowego w piersi [11–13].

## Problemy związane z oceną mnogich ognisk raka piersi

Wieloguzkowość raka piersi występuje w około 10% przypadków. Należy jednak podkreślić, że w piśmiennictwie częstość występowania wieloguzkowego raka piersi waha się od 2–75%. Badania histopatologiczne przekrojów całej piersi propagowane przez T. Tota sugerują około 30% przypadków z wieloguzkowością w raku piersi [6–9]. Autor ten proponuje również w swoich publikacjach uwzględnienie pojęcia raka rozlanego piersi (*diffuse breast carcinoma*) jako szczególnej postaci raka wieloguzkowego [7].

Podstawowe przyczyny tak dużych rozbieżności w zakresie zagadnienia wieloguzkowości stwarza sama jej definicja, a właściwie liczne definicje oraz sposób opracowania materiału dla oceny patomorfologicznej [1, 7, 10]. Istotnym argumentem tłumaczącym małą rolę wieloguzkowości w kontekście siódmej edycji klasyfikacji AJCC (TNM) jest przede wszystkim widoczne w badaniach klinicznych brak różnic w całkowitym i bezobjawowym przeżyciu u pacjentów z wieloguzkowym rakiem piersi [11]. Drugim istotnym argumentem jest różna natura stwierdzanej w raporcie patomorfologicznym wieloguzkowości [1]. U pacjentów z mnogimi ogniskami raka naciekającego piersi mogą być one podzielone na sześć grup:

- 1) rozległy rak *in situ* z mnogimi ogniskami naciekania,
- 2) rak naciekający z mniejszymi satelitarnymi ogniskami naciekania,
- 3) rak naciekający z rozległymi zatorami nowotworowymi w naczyniach,
- 4) mnogie, biologicznie niezależne raki naciekające,
- 5) raki naciekające po chemioterapii przedoperacyjnej,
- 6) rozcięcie pojedynczego guza na 2 lub więcej fragmentów.

Poniżej przeanalizowano wymienione kategorie mnogich ognisk raka piersi:

1. Rozległy rak *in situ* z mnogimi ogniskami naciekania — może być w niektórych przypadkach związany z licznymi ogniskami naciekania. Jest to najczęstsza etiologia powstawania mnogich ognisk naciekania w piersi. W praktyce najczęściej mamy do czynienia z licznymi ogniskami mikroinwazji i kilkoma większymi ogniskami naciekania tworzącymi klinicznie bądź radiologicznie wykrywane guzy. Liczne ogniska raka naciekającego mają w takich sytuacjach podobny wygląd histologiczny i podobny immunofenotyp (np. ER, PgR, HER2, CK5/6, CK18). Wyjątek stanowią przypadki o znacznej heterogenności w obrębie komponentu *in situ*, która może skutkować guzami naciekającymi o różnych cechach

- biologicznych. Mnogie raki o takiej etiologii są zwykle położone blisko siebie (np. w tym samym kwadrancie; mniej niż 3 cm od siebie). Dla tego typu mnogich, synchronicznych raków stosowano niekiedy określenie: wieloogniskowe (*multifocal*). Niektórzy badacze uważają, że w rakach wieloguzkowych występuje częściej nadekspresja białka kodowanego przez gen *TP53*, co łączy się z gorszym rokowaniem u tych chorych [12].
2. Rak naciekający z mniejszymi satelitarnymi ogniskami naciekania — jest najczęściej wynikiem sytuacji, w której duży, kilkunastocentymetrowy rak jest otoczony dużo mniejszymi, często kilkumilimetrowej średnicy ogniskami naciekania. W takich przypadkach obraz mikroskopowy mnogich guzów może być wynikiem nieregularnego kształtu naciekania piersi przez raka. Oceniając taką trójwymiarową strukturę w dwuwymiarowym preparacie histologicznym, otrzymujemy obraz wieloogniskowego raka. Rak w takich ogniskach ma podobny wygląd histologiczny i podobny immunofenotyp jak główna masa nowotworu.
  3. Rak naciekający z rozległymi zatorami nowotworowymi w naczyniach. Dodatkowe ogniska raka naciekającego mogą być wynikiem inwazji z zatorów z komórek raka w naczyniach, tworząc przerzuty wewnątrzpiersiowe. Ogniska raka naciekającego powstałego w ten sposób mają podobny wygląd histologiczny i podobny immunofenotyp jak główna masa nowotworu.
  4. Mnogie, biologicznie niezależne raki naciekające — są synchronicznymi rakami powstałymi w piersi niezależnie. Pacjenci z zarodkowymi mutacjami zwiększającymi ryzyko powstania raka mają większe prawdopodobieństwo powstania mnogich raków. Dla tego typu mnogich, synchronicznych raków stosowano niekiedy określenie: wielośrodkowe (*multicentric*). Raki takie mogą różnić się fenotypem i immunofenotypem.
  5. Raki naciekające po leczeniu neoadiuwantowym, wykazujące częściową odpowiedź na leczenie (częściowa patologiczna odpowiedź) — **typowo prezentują liczne ogniska resztkowego utkania raka poprzedzielane włóknistym łożem z naczyniami i makrofagami.** Ogniska resztkowego raka naciekającego najczęściej mają identyczny wygląd mikroskopowy i immunofenotyp.
  6. Rozcięcie pojedynczego guza (raka) na dwa lub więcej fragmentów — może mieć miejsce podczas zabiegu chirurgicznego (zmiana usunięta niedoszczętnie; nieradykalne wycięcie z następującym docięciem łoża) lub podczas opracowywania materiału przez patologa. Taka sytuacja zdarza się zwykle w przypadkach raka zrazikowego lub śluzowego, które częściej niż inne typy histologiczne tworzą guzy o mniejszej spistości, mniej izolujące się od otaczających tkanek piersi. W raporcie patomorfologicznym taki materiał może być opisany jako mnogie ogniska raka. Korelacja z obrazem klinicznym, i przede wszystkim z radiologicznym, jest w takich

sytuacjach najlepszym sposobem dla prawidłowego określenia wielkości guza i stwierdzenia, czy mamy do czynienia z pojedynczym, czy mnogim rakiem.

Powyższy podział pokazuje, że raki piersi z mnogimi ogniskami nie są jednolitą grupą i mogą się w niej znaleźć również przypadki rzekomowieloguzkowe, jak w przypadkach rozcięcia pojedynczego guza (raka) na dwa lub więcej fragmentów czy po leczeniu neoadiuwantowym [1].

### Rak wieloogniskowy i wielośrodkowy

W piśmiennictwie pochodzącym z wielu dekad rozwoju diagnostyki raka piersi stosowane są najczęściej określenia „wieloogniskowy” (*multifocal*) i „wielośrodkowy” (*multicentric*) dla jednostronnego mnogiego raka piersi. Definicje tych terminów nie były jednoznaczne. Najczęściej stosowane definicje raka wieloogniskowego i wielośrodkowego odnoszą się do lokalizacji anatomicznej. Raki leżące w tym samym kwadrancie określane były jako wieloogniskowe, a leżące w różnych kwadrantach — jako wielośrodkowe. Dodatkowo raki wieloogniskowe (leżące w tym samym kwadrancie) były definiowane jako położone nie dalej niż 5 cm od siebie. W konsekwencji raki wielośrodkowe powiększały się o grupę raków leżących w tym samym kwadrancie, ale o ponad 5 cm od siebie. Tak sformułowane definicje raka wieloogniskowego i wielośrodkowego opierają się przede wszystkim na dokładnej ocenie i opracowaniu materiału pooperacyjnego. Różnice w opracowaniu materiału i sposób oceny mikroskopowej tkanki pomiędzy makroskopowo stwierdzonymi ogniskami raka wpływały na kwalifikowanie do poszczególnych grup mnogiego raka, bądź uznanie zmiany za jednoogniskową. W ostatniej dekadzie pojawiły się również próby definiowania mnogich raków piersi na podstawie cech biologicznych (klonalności), w celu rozróżnienia ognisk raka o wspólnym pochodzeniu (wieloogniskowe) i powstałych niezależnie *de novo* w dwóch (lub licznych) lokalizacjach (wielośrodkowe). Wprowadzenie tych biologicznych kryteriów wydaje się bardziej obiektywne, jest jednak niedostępne w rutynowej praktyce. Ocena i porównanie receptorów steroidowych i HER2, ewentualnie typów histologicznych, a ostatnio podtypów biologicznych, mogłyby stanowić podstawę dla kwalifikowania mnogich raków piersi do grupy wielośrodkowej i wieloogniskowej jako surogat badań genetycznych [1].

### Rak wieloguzkowy

W siódmym wydaniu klasyfikacji AJCC (TNM) z 2010 roku nie występuje podział na raka wieloogniskowego i wielośrodkowego dla mnogich jednostronnych raków piersi. Przyjęto jednakowe określenie dla wszystkich mnogich raków piersi i są one określane jako *multiple carcinomas*. W prezentowanym artykule przyjęto polski odpowiednik: wieloguzkowy rak piersi, nawiązujący do wcześniejszych określeń mnogich raków piersi i stosowany we współczesnym polskim piśmiennictwie dotyczącym prezentowanego zagad-

nienia. Siódma edycja klasyfikacji AJCC definiuje raki wieloguzkowe jako makroskopowo oddzielne. Pół centymetra to minimalna odległość pomiędzy dwoma makroskopowo stwierdzanymi ogniskami raka, aby można było je określić jako raka wieloguzkowego. Każde ognisko znajdujące się bliżej niż 0,5 cm najprawdopodobniej reprezentuje (wg siódmej edycji klasyfikacji AJCC) złożony kształt pojedynczego ogniska naciekającego raka piersi. W takich przypadkach zalecane jest dodatkowe skrojenie bloczka parafinowego lub dobranie materiału. Największy wymiar nacieku raka (i tym samym pT) powinien uwzględniać w takich przypadkach złożony kształt raka, czyli sumę wymiaru widocznych mikroskopowo ognisk raka naciekającego i obszaru pomiędzy nimi. Przedstawiona powyżej definicja raka wieloguzkowego ogranicza jej stosowanie do makroskopowo widocznych ognisk raka położonych w jednej piersi. Tym samym z kategorii raka wieloguzkowego wykluczone są przypadki mnogich ognisk mikronaciekania (do 0,1 cm włącznie) w raku *in situ*. Również większe ogniska naciekania rozwinięte w obrębie raka *in situ*, o ile nie tworzą makroskopowo widocznych guzów położonych w odległości nie mniejszej niż 0,5 cm od siebie, nie będą zaliczały się do raka wieloguzkowego piersi. Według klasyfikacji AJCC raki powstałe synchronicznie w obu piersiach są klasyfikowane osobno i nie są rakami wieloguzkowymi. Klasyfikację TNM określa się w takich przypadkach niezależnie dla raka prawej i lewej piersi. W przypadku znalezienia dwóch ognisk raka należy pobrać wycinek z tkanki piersi pomiędzy ogniskami i zbadać go histopatologicznie. O ile znajduje się w nim rak naciekający, należy uznać oba guzy za jednego raka i przyjąć jako jego wymiar całą rozpiętość makroskopowo stwierdzonych guzków wraz z tkanką pomiędzy nimi [10].

### Oznaczanie raków wieloguzkowych według siódmej edycji klasyfikacji AJCC

Klasyfikacja AJCC (TNM) dla raka piersi w parametrze T uwzględnia przede wszystkim największy wymiar komponentu naciekającego w raku piersi, ewentualnie naciekanie takich struktur jak skóra czy ściana klatki piersiowej w przypadku parametru T4. W rakach wieloguzkowych ocenia się wymiar największego z ognisk, który stanowi podstawę dla określenia parametru T. Stanowi on wraz z parametrem N podstawę określenia stopnia zaawansowania (*stage*). Istnienie dodatkowych ognisk raka jest odnotowane jedynie wyróżnikiem: (m), (np. pT(m)1c, ewentualnie wyróżnikiem określającym liczbę ognisk raka, np. pT(3)1c — dla trzyogniskowego raka, którego największy z guzów ma ponad 1 i nie więcej niż 2 cm w największym wymiarze [10].

### Propozycja uwzględnienia wieloguzkowości raka piersi w praktyce onkologicznej

Istnieją propozycje, które mogłyby rozwiązać problem oceny wieloguzkowych raków piersi, należy jednak pod-

kreślić, że prezentowane poniżej metody nie są obecnie rekomendowane przez AJCC. Propozycją jest uwzględnienie tak zwanego „złożonego wymiaru raka wieloguzkowego”, w którym sumuje się wymiary wszystkich ognisk raka. Tak zsumowany wymiar mógłby stanowić podstawę dla przyszłej klasyfikacji AJCC.

Dalej idącą propozycją jest ocena „złożonej objętości raka wieloguzkowego”. Sumowanie średnic nie oddaje rzeczywistej objętości wszystkich ognisk raka, jako że guz o średnicy 2 cm ma objętość 4 razy większą niż dwa guzy o średnicy 1 cm (przy założeniu, że guz ma kulisty kształt). Próbą rozwiązania problemów z sumowaniem wymiarów trójwymiarowych guzów jest zastosowanie wzoru  $1/6P \times d1 \times d2 \times d3$  (gdzie d1, d2 i d3 oznaczają 3 wymiary każdego z guzów). Tak uzyskane wartości z poszczególnych guzów sumuje się, uzyskując w przybliżeniu wartość oddającą objętość wirtualnego pojedynczego guza o łącznej objętości raka zawartej w wieloguzkowym guzie. Ta metoda również nie ma obecnie praktycznego znaczenia w leczeniu raka piersi, stanowi jednak próbę uwzględnienia rzeczywistej ilości tkanki nowotworowej w rakach wieloguzkowych [1, 8].

### Podsumowanie

Stwierdzenie wieloguzkowości opiera się na analizie technik obrazowych i potwierdzeniu badaniem patomorfologicznym obecności utkania raka. Najważniejsze jest, biorąc pod uwagę niewystarczający charakter dotychczasowych definicji patomorfologicznych, stosowanie jednolitych kryteriów określania wieloguzkowości.

Według siódmej edycji klasyfikacji AJCC wieloguzkowe raki piersi to:

- mnogie guzy stwierdzone makroskopowo w tej samej piersi,
- odległość między guzami wynosi co najmniej 0,5 cm,
- mikroskopowo potwierdzony naciekający charakter raków tworzących oba guzy,
- mikroskopowo potwierdzona nieobecność naciekającego raka piersi w preparacie z wycinka pobranego z tkanki piersi pomiędzy guzami.

Prezentowane kryteria kwalifikacji zjawiska wieloguzkowości raka piersi wydają się prostsze niż dotychczas, bardziej obiektywne i powtarzalne, a ich stosowanie może się przyczynić do większej indywidualizacji leczenia [10, 15].

### Dr n. med. Wojciech P. Olszewski

Klinika Nowotworów Piersi  
i Chirurgii Rekonstrukcyjnej  
Centrum Onkologii — Instytut  
im. Marii Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Otrzymało: 31 stycznia 2012 r.

Przyjęto do druku: 29 marca 2012 r.

## Piśmiennictwo

1. Coombs N J, Boyages J. Multifocal and multicentric breast cancer: does each focus matter? *J Clin Oncol* 2005; 23: 7497–7502.
2. Pedersen L, Gunnarsdottir K A, Rasmussen B B i wsp. The prognostic influence of multifocality in breast cancer patients. *Breast* 2004; 13: 188–193.
3. Rezo A, Dahlstrom J, Shadbolt B i wsp. Tumor size and survival in multicentric and multifocal breast cancer. *Breast* 2011; 20: 259–263.
4. Joergensen LE, Gunnarsdottir KA, Lannig 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.
5. Galecki J, Kołodziejczyk M, Olszewski W i wsp. Znaczenie rokownicze wieloguzkowości raka piersi u chorych po radykalnej mastektomii. *Nowotwory J Oncol* 2012; 62: w druku.
6. Tot T. The metastatic capacity of multifocal breast carcinomas: extensive tumors versus tumors of limited extent. *Human Pathology* 2009; 40: 199–205.
7. Tot T i wsp. Molecular Phenotypes of Unifocal, Multifocal, and Diffuse Invasive Breast Carcinomas. Pathology Research International Volume 2011, Article ID 480960, 5 pages doi:10.4061/2011/480960.
8. Weissenbacher TM, Zschage M, Janni W i wsp., Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: is the tumor-node-metastasis classification justified? *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122: 27–34.
9. Tot T. Towards a renaissance of subgross breast morphology. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1946–1948.
10. Edge SB, Byrd DR, Compton CC i wsp. (Eds.). AJCC Cancer Staging Manual, Springer 2010, XIV, ISBN ISBN 978-0-387-88440-0
11. 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.
12. Eeles R, Knee G, Jhavar S i wsp. Multicentric breast cancer: clonality and prognostic studiem. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129: 703–716.
13. Carpenter S, Fraser J, Fleming M i wsp. Optimal treatment of multiple ipsilateral primary breast cancers. *Am J Surg* 2008; 196: 530–536.
14. Boyages J, Jayasinghe U W, Coombs N. Multifocal breast cancer and survival: each focus does matter particularly for larger tumours. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1990–1996.
15. Jain S, Rezo A, Shabolt i wsp. Synchronous multiple ipsilateral breast cancers: implications for patient management. *Pathology* 2009; 41: 57–67.