

## Ocena wartości rokowniczej wybranych kryteriów mikroskopowych w rdzeniastym raku piersi

Andrzej Stelmach<sup>1</sup>, Janusz Rys<sup>2</sup>, Wojciech M. Wysocki<sup>1</sup>,  
Elżbieta Łuczyńska<sup>3</sup>, Marek Pogodziński<sup>1</sup>

*Wstęp.* Zgodnie z definicją WHO rak rdzeniasty piersi (RRS) jest dobrze odgraniczonym od otoczenia nowotworem, zbudowanym z nisko zróżnicowanych komórek, z ubogim podścieliskiem i znacznego stopnia naciekiem limfoidalnym.

*Materiał i metodyka.* Metodykę badań oparto na analizie materiału klinicznego 110 chorych na RRS, leczonych pierwszorazowo chirurgicznie w Centrum Onkologii – Instytucie w Krakowie w latach 1956-1988. Przeprowadzono szczegółową analizę obrazu klinicznego RRS oraz porównano obraz kliniczny i wyniki leczenia postaci typowej (TRRS) i atypowej (ARRS), celem oceny celowości i klinicznej przydatności rozpoznawania ARRS. Określono charakterystyczne cechy RRS w dostępnych badaniach cytometrycznych i immunohistochemicznych.

*Wyniki.* U 77 chorych rozpoznano TRRS, a u 33 – ARRS. Przy zastosowaniu kryteriów Ridolfiego i wsp. chorzy na TRRS mieli statystycznie znamienne wyższe przeżycie 10-letnie, w porównywaniu z chorymi na ARRS; natomiast stosując kryteria Pedersena i wsp. nie wykazano statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy tymi dwoma grupami chorych; dodatkowo w grupie chorych na TRRS przeżycia 10-letnie były o niemal 10% niższe, aniżeli przy posługiwaniu się kryteriami Ridolfiego i wsp. Jednocechowa analiza czynników prognostycznych wykazała, że istotny niekorzystny wpływ na 10-letnie przeżycia bezobjawowe miały: przerzuty w węzłach chłonnych pachy, atypowa postać RRS oraz (graniczna znamienność) indeks proliferacyjny  $>11$  i MIB-1  $>70$ . Nie miały natomiast statystycznie znamiennego wpływu na wyniki leczenia: wiek, czas trwania objawów, ploidia DNA, odsetek komórek w fazie S oraz ekspresja genu p53, c-erb B-2 i wimentyny. Wielocchowa analiza czynników prognostycznych wykazała, że w badanej grupie chorych, niezależnymi, niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi były: atypowa postać RRS, obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachowych, lokalizacja guza poza górnymi kwadrantami piersi, indeks proliferacyjny  $>11$ . Rozpoznanie ARRS, choć nie ma istotnego wpływu na wybór metody leczenia, może być pożyteczną informacją rokowniczą dla klinicysty.

### Evaluation of prognostic value of selected microscopic criteria in medullary breast cancer

*Introduction.* WHO defines medullary carcinoma of the breast as a circumscribed neoplasm consisting of poorly-differentiated cells with scant stroma and significant lymphocytic infiltration.

*Material and methods.* We analyzed 110 patients with medullary breast cancer, who received primary surgical treatment at the Cancer Center in Kraków between the years 1956 and 1988. The clinical presentation of medullary breast cancer was analyzed and the clinical picture and treatment results were compared for typical and atypical variants of medullary breast cancer, aiming at the evaluation of the usefulness of distinguishing between typical and atypical variants. The characteristic immunohistochemical and cytometric features of medullary breast cancer were also studied.

*Results.* In 77 patients the typical variant of medullary breast cancer was diagnosed, and in 33 patients – atypical. When we applied the criteria of Ridolfi et al. in cases with typical variant 10 survival was significantly longer, as compared to the atypical variant; when we used the criteria of Petersen et al. criteria we found no statistically significant differences.; additionally in the typical variant group 10 the survival rates were almost 10% smaller when compared to the criteria of Ridolfi et al.. Univariate analysis of prognostic factors showed significant, unfavorable impact on 10 year disease-free survival rate of: lymph node metastases, atypical medullary breast cancer and (with borderline significance) proliferation index  $>11$  and MIB-1  $>70$ . Age, symptom duration, DNA ploidy, S-phase fraction, expression of p53 gen, c-erb B-2 and vimentine had no significant impact on the treatment results. Multivariate analysis showed that independently significant unfavorable factors were: atypical variant of medullary breast cancer, axillary lymph node metastases, tumor localization other than outer

<sup>1</sup> Klinika Chirurgii Onkologicznej

<sup>2</sup> Zakład Patologii Nowotworów

<sup>3</sup> Zakład Diagnostyki Obrazowej

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
Oddział w Krakowie

*upper quadrant, proliferation index >11. The diagnosis of the typical variant of medullary breast cancer has no significant impact on the choice of treatment, but it has a useful clinical prognostic value.*

**Słowa kluczowe:** rak piersi, rak rdzeniasty piersi

**Key words:** breast cancer, medullary breast cancer

## Wstęp

Rak rdzeniasty piersi (RRS) stanowi około 2-5% naciekających raków piersi [1, 2]. Mimo licznych badań immunohistochemicznych i genetycznych dokładne pochodzenie tego nowotworu nie jest wyjaśnione [3]. Obraz mikroskopowy RRS przypomina raki limfoepitelialne. W znacznym stopniu zagadnienia związane z RRS wyjaśnili w 1977 roku Ridolfi i wsp. [4], opracowując ściśle kryteria kwalifikacji przypadków do grupy RRS. Stosując te kryteria, spośród 192 chorych, leczonych w latach 1955-1965 w Memorial Sloan-Kettering Cancer Center w Nowym Jorku, u których pierwotnie rozpoznano RRS, Ridolfi i wsp. wyróżnili 57 (29,7%) przypadków „typowego” RRS (TRRS), 79 (41,1%) przypadków „atypowego” RRS (ARRS) i 56 (29,2%) przypadków raka przewodowego naciekającego nierdzieniastego. Praca ta stała się punktem zwrotnym w ocenie wartości wielu doniesień, które ukazały się w latach 60. i z początkiem lat 70., a dotyczących tzw. „dobrze odgraniczzonego” raka piersi. W 1988 roku Rapin i wsp. [5] potwierdzili wartość podziału Ridolfiego i wsp. dla wyboru optymalnej metody leczenia chorych na RRS i stwierdzili, że ARRS rokuje znamienne gorzej niż TRRS. W Tabeli I. przedstawiono mikroskopowe kryteria rozpoznawania RRS, zaproponowane w 1977 roku przez Ridolfiego i wsp., które przez wielu autorów nadal uważane są za podstawowe w mikroskopowej diagnostyce tego raka.

**Tab. I. Kryteria mikroskopowe RRS wg Ridolfiego i wsp.**

TRRS	Posiada wszystkie cechy wymienione poniżej: a) wzrost syncytialny widoczny w ponad 75% masy guza; b) guz jest mikroskopowo (w małym powiększeniu) całkowicie odgraniczony od otoczenia; obecność raka wewnątrzprzewodowego na obrzeżu guza lub poza nim, nie jest elementem wykluczającym; c) brak komponenty wewnątrzprzewodowej w guzie; d) średni (2°) lub duży (3°) naciek komórek jednojądrzastych (limfocyty, plazmocyty) w podścielisku; e) średni lub znaczny pleomorfizm jąder (2 lub 3 wg klasyfikacji Blooma); f) brak struktur gruczołowych
ARRS	a) wzrost syncytialny widoczny w ponad 75% masy guza; b) guz posiada trzy lub cztery z wyżej wymienionych cech od „b” do „f”

## Materiał i metodyka

Metodykę badań oparto na analizie materiału klinicznego 110 chorych na RRS leczonych pierwszorazowo chirurgicznie w krakowskim Oddziale Centrum Onkologii (COOK) w latach 1956-1988. U 77 (40,1%) chorych reklasyfikowanych rozpoznano TRRS, a u 33 (17,2%) ARRS.

Przeprowadzono szczegółową analizę obrazu klinicznego RRS oraz porównano obraz kliniczny i wyniki leczenia TRRS i ARRS, celem oceny celowości i klinicznej przydatności rozpoznawania ARRS. W badanej grupie chorych wykonano m.in. badania w cytometrze przepływowym (ploidalność DNA, odsetek komórek w fazie S, indeks proliferacyjny) oraz badania immunohistochemiczne (indeks MIB-1, ekspresja genu *p53*, *c-erb B-2* i wimentyny); oceniono poziom receptorów hormonalnych.

W badanej grupie chorych zastosowano klasyfikację Ridolfiego i wsp. oraz klasyfikację Pedersena i wsp. [6]. Stosując obie klasyfikacje, uzyskano pełną zgodność co do tego, iż wszystkie omawiane przypadki są RRS; różnice pomiędzy klasyfikacjami we własnym materiale dotyczą natomiast odsetków typowej (77 vs 96 przypadków) i atypowej (33 vs 14) postaci RRS. Różnica ta jest znamienna statystycznie (test *log rank*,  $p < 0,05$ ). W dalszych analizach posługiwano się wyłącznie klasyfikacją Ridolfiego i wsp.

Wszystkie chore badanej grupy były pierwotnie leczone operacyjnie. U 40 (36,4%) chorych wykonano radykalne odjęcie piersi sposobem Halsteda, u 70 (63,6%) sposobem Maddena. Nie było istotnych różnic w rozległości zabiegów operacyjnych u chorych na TRRS i ARRS.

## Wyniki

U 57 (51,8%) chorych stwierdzono guzy diploidalne  $DI=1,0$ , średnie  $CV=6,68$ , u 53 (48,2%) aneuploidalne  $DI \neq 1,0$ , średnie  $CV=9,82$ ; w tym 2 guzy hipodiploidalne i 51 hiperdiploidalnych. U 47 (42,7%) chorych odsetek komórek w fazie S przekraczał 12, u pozostałych 63 (57,3%) był mniejszy. W guzach diploidalnych wielkość fazy S wahała się od 2,0 do 38,2; średnio wynosiła 10. W guzach aneuploidalnych wahała się od 6,2 do 60,2; średnio wynosiła 29,4. U 47 (42,7%) chorych badanych indeks proliferacyjny był wyższy od 11, u pozostałych 63 (57,3%) był niższy. W guzach diploidalnych indeks ten wahał się od 8 do 32; średnio wynosił 10. W guzach aneuploidalnych wahał się od 10 do 43; średnio wynosił 12. U 29 (26,4%) chorych badanych indeks MIB-1 wynosił powyżej 70, u pozostałych 81 (73,6%) był niższy lub równy 70. W guzach diploidalnych indeks MIB-1 wahał się od 30,4 do 80,2; średnio wynosił 60,2. W guzach aneuploidalnych wahał się od 28,8 do 90,4; średnio wynosił 75,8. Ekspresję genu *p53* stwierdzono u 74 (67,3%) chorych, brak tej ekspresji u pozostałych 36 (32,7%). U 102 tzn. 92,7% chorych stwierdzono brak receptorów estrogenowych, a u 106 (96,4%) receptorów progesteronowych. Ekspresję genu *c-erb B-2* stwierdzono jedynie u 12 (10,9%) chorych badanej grupy. W Tabeli II przedstawiono podsumowanie wyników badań wskaźników różnicowania proliferacji oraz ekspresji genu *p53*, *c-erb B-2* i wimentyny.

Szczegółowa analiza w Tabeli II wykazuje, że w grupie chorych na ARRS w porównaniu z grupą chorych na TRRS stwierdzono: niższy odsetek guzów aneuploidal-

Tab. II. Podsumowanie wyników badań wskaźników różnicowania proliferacji oraz ekspresji genu *p53*, *c-erb B-2* i wimentyny

Wskaźniki	TRRS		ARRS		Razem	
	L.ch.	%	L.ch.	%	L.ch.	%
Ploidalność guza (DI):						
guzy diploidalne	37	48,1	20	60,6	57	51,8
guzy aneuploidalne	40	51,9	13	39,4	53	48,2
Odsetek komórek w fazie S (PS):						
≤12	50	64,9	13	39,4	63	57,3
>12	27	35,1	20	60,6	47	42,7
Indeks proliferacyjny (SG2M):						
≤11	53	68,8	10	30,3	63	57,3
>11	24	31,2	23	69,7	47	42,7
Indeks MIB-1:						
≤70	64	83,1	17	51,5	81	73,6
>70	13	16,9	16	48,5	29	26,4
Ekspresja genu <i>p53</i> :						
tak	54	70,1	20	60,6	74	67,3
nie	23	29,9	13	39,4	36	32,7
Ekspresja wimentyny:						
tak	51	62,2	16	48,5	67	60,9
nie	26	33,8	17	51,5	43	39,1
Receptor estrogenowy:						
obecny	5	6,5	3	9,1	8	7,3
nieobecny	72	93,5	30	90,9	102	92,7
Receptor progesteronowy:						
obecny	3	3,9	1	3,0	4	3,6
nieobecny	74	96,1	32	97,0	106	96,4
Ekspresja genu <i>c-erb B-2</i> :						
tak	10	13,0	2	6,1	12	10,9
nie	67	87,0	31	93,9	98	89,1
Razem	77	100,0	33	100,0	110	100,0

nych, za to wyższy guzów z odsetkiem komórek w fazie S powyżej 12, z indeksem proliferacyjnym powyżej 11, ekspresją genu *p53* i wimentyny; różnice te były jednak statystycznie nieznamienne (*log rank* test,  $p > 0,05$ ). W obu grupach chorych bardzo zbliżony był odsetek chorych z ekspresją genu *c-erb B-2*; w obu też u ponad 90% stwierdzono brak receptorów hormonalnych. Jedyną różnicę zmienną statystycznie (*log rank* test,  $p < 0,01$ ) stwierdzono w zakresie wielkości indeksu MIB-1. Spośród 33 chorych na ARRS indeks MIB-1 powyżej 70 stwierdzono u 16 (48,5%), a spośród 77 chorych na TRRS tylko u 13 (16,0%).

Przeprowadzono analizę czasu przeżycia w zależności od wybranych parametrów klinicznych. W Tabeli III przedstawiono zależność wyników leczenia od postaci mikroskopowej RRS i stanu mikroskopowego węzłów chłonnych pachy (z uwzględnieniem obu typów raka rdzeniastego – TRRS i ARRS).

Spośród 59 chorych na TRRS, bez przerzutów w węzłach chłonnych pachowych, 10 lat bez objawów nowotworu przeżyło 55 (93,2%) chorych. W grupie 18 chorych, z przerzutami do 1-3 węzłów chłonnych pachowych, wyleczono 14 (77,8%) chorych. Chore te nie otrzymywały adiuwantowej chemioterapii. Odpowiednio

Tab. III. Zależność wyników leczenia od postaci mikroskopowej RRS i stanu mikroskopowego węzłów chłonnych pachy

Stan mikroskopowy węzłów chłonnych pachy (pN)	Liczba leczonych	TRRS		Liczba leczonych	ARRS		Liczba leczonych	Razem	
		10-letnie przeżycie b.o.			10-letnie przeżycie b.o.			10-letnie przeżycie b.o.	
		L. ch.	%		L. ch.	%		L. ch.	%
pN0	59	55	93,2	17	11	64,7	76	66	86,8
pN+ (1-3)	18	14	77,8	10	5	50,0	28	19	67,9
pN+ (>3)	-	-	-	6	1	16,7	6	1	16,7
Razem	77	69	89,6	33	17	51,5	110	86	78,2

Tab. IV. 10-letnie przeżycie bezobjawowe w badanej grupie chorych według dwóch porównywanych klasyfikacji

Postać mikroskopowa RRS	Kryteria wg Ridolfiego i wsp. (233)			Kryteria wg Pedersena (215)		
	Liczba leczonych	10-letnie przeżycie b.o.		Liczba leczonych	10-letnie przeżycie b.o.	
		L.ch.	%		L.ch.	%
TRRS	77	69	89,6	96	77	80,2
ARRS	33	17	51,5	14	9	64,3
Razem	110	86	78,2	110	86	78,2

w grupie chorych na ARRS wyleczono 64,7% chorych bez przerzutów i 50,0% z nielicznymi (1-3) przerzutami w węzłach chłonnych pachy. Spośród 6 chorych, z przerzutami w więcej niż 3 węzłach chłonnych pachy, 10 lat bez objawów raka przeżyła tylko jedna chora.

Przy zastosowaniu kryteriów Ridolfiego i wsp. chorzy na TRRS mieli statystycznie znamienne wyższe przeżycie 10-letnie, w porównaniu z chorymi na ARRS; natomiast stosując kryteria Pedersena i wsp. nie wykazano statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy tymi dwoma grupami chorych, a dodatkowo, w grupie chorych na TRRS przeżycia 10-letnie były o niemal 10% niższe, aniżeli przy posługiwaniu się kryteriami Ridolfiego i wsp. (Tab. IV.). Tak więc kryteria Ridolfiego i wsp. lepiej różnicowały dwie odmiennie rokujące postaci RRS.

Jednocechowa analiza czynników prognostycznych wykazała, że istotny niekorzystny wpływ na 10-letnie przeżycie bezobjawowe miały: lokalizacja guza poza górnymi kwadrantami piersi, zaawansowanie guza T4, stan kliniczny węzłów chłonnych pachy N2, III<sup>o</sup> zaawansowania raka według TNM, guz w piersi (pT) powyżej 5 cm, obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachy, atypowa postać RRS oraz na granicy znamienności statystycznej indeks proliferacyjny powyżej 11 i MIB-1 powyżej 70.

Nie miały natomiast statystycznie znamiennego wpływu na wyniki leczenia: wiek, czas trwania objawów chorobowych, ploidea DNA, odsetek komórek w fazie S oraz ekspresja genu *p53*, *c-erb B-2* i wimentyny (choć w niektórych pracach wykazano niekorzystny rokowniczo wpływ jej ekspresji w rakach piersi [7]).

Wielocchowa analiza czynników prognostycznych metodą Coxa wykazała, że w badanej grupie chorych, niezależnymi, niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi były: atypowa postać RRS, obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachowych, lokalizacja guza poza górnymi kwadrantami piersi, oraz indeks proliferacyjny powyżej 11.

W badanej grupie chorych na ARRS uzyskano tylko 51,5% bezobjawowych przeżyć 10-letnich. Rozpoznanie ARRS, choć nie ma istotnego wpływu na wybór metody leczenia, może być pożyteczną informacją rokowniczą dla klinicysty.

## Dyskusja

Prowadzone w ostatnich latach badania profilu ekspresji ponad 500 genów w komórkach raka piersi pozwoliły na podzielenie wszystkich raków piersi na 5 grup [3, 8, 9]:

- 1) raki typu luminalnego (*luminal-epithelial type*) typu A – wykazujące ekspresję receptora estrogenowego (ER+) i niewykazujące nadekspresji *c-erb B-2* (-);
- 2) raki typu luminalnego (*luminal-epithelial type*) typu B – wykazujące ekspresję receptora estrogenowego (ER+) i niewykazujące nadekspresji *c-erb B-2* (-);
- 3) raki typu bazalnego (*basal-like carcinomas*, BLC);
- 4) raki wykazujące nadekspresję *c-erb B-2* (*c-erb B-2* (+));
- 5) raki typu normalnego (niesklasyfikowane) (*normal-like type*).

W ostatnich latach stwierdzono, że 95% RRS wykazuje immunofenotyp typu bazalnego (mioepitelialnego) [10-12] ze swoistym profilem nadekspresji genowej [12]. W związku z tym uznaje się, że RRS tworzą podgrupę raków typu bazalnego. RRS są nowotworami słabo zróżnicowanymi, o niekorzystnie rokujących cechach patomorfologicznych; występują w młodszym wieku, częściej związane są z mutacją *BRC1A1*, a jednak w przeciwieństwie do pozostałych raków typu bazalnego ich przebieg kliniczny jest łagodniejszy [2], jak również rokują lepiej niż raki przewodowe naciekające [13]. Rozbieżność pomiędzy stosunkowo dobrym rokowaniem a niekorzystnymi cechami histologicznymi nie została jeszcze wyjaśniona. Być może jest ona wynikiem większej wrażliwości na leczenie chemiczne i napromienianie [1], efektem antyangiogennym komórek zróżnicowanych w kierunku mioepitelialnym [11] lub ich wpływem na metaloproteiny pozakomórkowe [11]. Jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za lepsze rokowanie w RRS może być również nadekspresja cykliny E, która jest aktywującą podjednostką cyklino-zależnej kinazy 2. Ciekawe spostrzeżenie opisali Berglund i wsp. [14]. W ich badaniu wysoki poziom cykliny E stwierdzano w 87% przypadków RRS i tylko w 5-20% innych raków piersi. Było to zaskakujące, gdyż RRS jest nowotworem lepiej rokującym, a we wcześniejszych badaniach wysoki poziom cykliny E w komórkach raka piersi był silnie związany z gorszym rokowaniem [15]. W cytowanym badaniu guzy o wysokim poziomie cykliny E charakteryzował rozprężający typ wzrostu ze zmniejszonym potencjałem naciekania (cechy charakterystyczne dla RRS), co intuicyjnie przemawia za lepszym rokowaniem. Autorzy nie wyjaśnili jednoznacznie tej sprzeczności, zasugerowali, że być może znaczną rolę odgrywa silna odpowiedź zapalna, obecna w RRS.

BLC typowo wykazują wysoki poziom ekspresji genów typowych dla komórek podstawnych nabłonka gruczołu piersiowego. Jednak ze względu na to, że bada-

nia genetyczne nie mogą być zastosowane na szeroką skalę do diagnostyki patomorfologicznej, wydaje się, że użytecznym zamiennikiem w diagnostyce BLC mogą być badania immunohistochemiczne (IHC). Nie zdefiniowano jednak dotychczas optymalnego profilu immunohistochemicznego BLC. W rutynowo stosowanym barwieniu (receptor estrogenowy ER, progesteronowy PR i c-erb B-2) są one oceniane jako „potrójnie ujemne” (ER(-)/PR(-)/c-erb B-2(-)) [3]. W naszym materiale 7,3% RRS było ER+, 3,6% PR+ i 10,9% c-erb B-2+. Wydaje się, że uzupełnienie tego barwienia o ocenę ekspresji cytokeratyny 5/6 (która w tej grupie jest dodatnia) i EGFR (również dodatni) może być cennym narzędziem diagnostycznym [16]. Niektórzy autorzy sugerują również zastosowanie wimentyny. Jej ekspresję wykazywało 94% badanych BLC [7] (w naszym materiale 60,9% RRS) – z tym, że autorzy w badanej grupie mieli tylko raki przewodowe naciekające i metaplastyczne.

RRS wykazują często mutację *p53* [12] (obecna w 20-40% wszystkich raków naciekających piersi [2]), *BRC1*, jak również częściej są rozpoznawane u nosicieli mutacji *BRC1*, co może sugerować wpływ tej mutacji na rozwój takiego podtypu raka piersi [11, 17, 18]. De Cremoux i wsp. [2] przeanalizowali częstość występowania mutacji *p53* w RRS i stwierdzili, że w postaciach typowych (wg kryteriów Rapin i wsp.) mutacja wystąpiła w 100% przypadków, a w postaciach atypowych tylko w 25% (częstość podobna jak w innych typach raka piersi). W naszym badaniu było to odpowiednio około 70% w przypadku TRRS i około 61% w ARRS. Z kolei w badaniu Jacquemier i wsp. [11] wśród TRRS mutacja wystąpiła w 69,2% przypadków (wyniki niemal identyczne, jak w naszym materiale).

W opublikowanym w 2005 r. badaniu Jacquemier i wsp. [11] porównali na dużym materiale za pomocą 18 wybranych markerów immunohistochemicznych i genetycznych (m.in. indeks MIB1, *p53*, *c-erb B-2*, ER i PR) grupę TRRS z grupą innych raków piersi (raki naciekające w III stopniu złośliwości). W badaniu tym indeks MIB-1 wyniósł  $\leq 50$  u 45,5% z TRRS i  $> 50$  u 72,2% w pozostałej grupie, a c-erb B-2 ujemny 94,4% (w naszym materiale 87%) w TRRS i 86,8% innych raków naciekających. Ekspresję wimentyny w RRS badał Tot [19] i wykazał, że w badanych preparatach w postaci typowej RRS (wg kryteriów Ridolfiego i wsp.) była ona obecna w 12% przypadków, a w postaci atypowej żaden preparat jej nie wykazywał. Wyniki nasze znacznie różnią się od prezentowanych w tej pracy (odpowiednio w TRRS 62,2% i ARRS 48,5%).

Charakterystyka kliniczna badanej grupy (m.in. średni wiek (51 lat), najczęstsza lokalizacja guza w kwadrancie górnym zewnętrznym (53,6%), u prawie 3/4 chorych guz (pT) nieprzekraczający 5 cm, u ponad 2/3 chorych brak przerzutów w węzłach chłonnych pachowych, a przerzuty w więcej niż 3 węzłach jedynie u 5% chorych) nie odbiega od cech obserwowanych w innych badaniach dotyczących rdzeniastego raka piersi [20-22].

U chorych na RRS częściej niż w innych odmianach raka piersi stwierdza się guzy aneuploidalne oraz guzy

z wysokim odsetkiem komórek w fazie S [23-25]; często obserwuje się wysoki wskaźnik proliferacji [24, 25]. Pod tym względem analizowana grupa nie odbiega od typowej charakterystyki innych grup pacjentów poddanych analizie naukowej.

Fakt, iż niezależnym, niekorzystnym czynnikiem prognostycznym jest mikroskopowo atypowa postać RRS, a także prognostyczne znaczenie mikroskopowego stanu węzłów chłonnych pachowych jest zgodne z doniesieniami piśmiennictwa [26, 27]. Zaskoczenie stanowi natomiast fakt, iż niezależnym czynnikiem prognostycznym jest lokalizacja guza w piersi; znamienne lepsze rokowanie u chorych na RRS zlokalizowanego w górnych kwadrantach piersi nie było dotąd opisywane w piśmiennictwie.

W analizie wieloczynnikowej nie stwierdzono istotnego wpływu na wyniki leczenia: wieku chorych, czasu trwania objawów chorobowych, stosunku do menopauzy, wielkości guza w piersi, oraz stopnia zaawansowania procesu nowotworowego, co jest zgodne z obserwacjami innych badaczy [5, 23, 26].

Przeprowadzone badania wykazały wysoką skuteczność pierwotnego leczenia chirurgicznego, z ewentualnym uzupełniającym napromienianiem, w grupie chorych na RRS. 10 lat bez objawów nowotworu przeżyło 78,2% chorych. Uzyskany odsetek wyleczeń jest zgodny z danymi z piśmiennictwa, według których 5-letnie przeżycie bezobjawowe w grupie chorych na RRS waha się od 50% do 95%, a 10-letnie od 35% do 92%, w zależności od składu klinicznego prezentowanych grup chorych [4, 5, 28]. W prezentowanym materiale, w grupie chorych na TRRS, 10-letnie przeżycie bezobjawowe wyniosło 89,6%, a ARRS tylko 51,5%. Ridolfi i wsp. uzyskali odpowiednio 84% i 74%, Rapin i wsp. 92% i 62%, a Rosen 86% i 70% [4, 5, 29]. W piśmiennictwie podkreśla się, że warunkiem uzyskania bardzo dobrych wyników leczenia chorych na TRRS jest ściśle stosowanie kryteriów jego rozpoznawania [5, 20, 28].

## Wnioski

1. Niezależnymi, niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi u chorych na RRS są: atypowa postać RRS, obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachowych oraz indeks proliferacyjny wyższy od 11.
2. Kryteria mikroskopowe rozpoznania RRS opracowane przez Ridolfiego i wsp. stanowią nadal podstawę diagnostyki tej rzadkiej mikroskopowej postaci raka piersi.
3. Leczenie chirurgiczne pozwala na uzyskanie wysokiego odsetka przeżyć u chorych na RRS; w materiale własnym 10 lat bez objawów nowotworu przeżyło 78,2% chorych, w tym na TRRS – 89,6%, a ARRS – 51,5%.

**Lek. Marek Pogodziński**

Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
Oddział w Krakowie  
ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków  
email: empogo@mediclub.pl

## Piśmiennictwo

1. Vincent-Salomon A, Gruel N, Lucchesi C i wsp. Identification of typical medullary breast carcinoma as a genomic sub-group of basal-like carcinomas, a heterogeneous new molecular entity. *Breast Cancer Res* 2007; 9: R24.
2. de Cremoux P, Salomon AV, Liva S i wsp. *p53* mutation as a genetic trait of typical medullary breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 641-3.
3. Tischkowitz M, Brunet JS, Bégin LR i wsp. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer* 2007; 7: 134.
4. Ridolfi RL, Rosen PP, Port A i wsp. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with 10 year follow-up. *Cancer* 1977; 40: 1365-85.
5. Rapin V, Contesso G, Mouriesse H i wsp. Medullary breast carcinoma. A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma. *Cancer* 1988; 61: 2503-10.
6. Pedersen L, Zedeler K, Holck S i wsp. Medullary carcinoma of the breast, proposal for a new simplified histopathological definition. *Br J Cancer* 1991; 63: 591-5.
7. Livasy CA, Karaca G, Nanda R i wsp. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006;19: 264-71.
8. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R i wsp. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10869-74.
9. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB i wsp. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-52.
10. Abd El-Rehim DM, Pinder SE, Paish CE i wsp. Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma. *J Pathol* 2004; 203: 661-71.
11. Jacquemier J, Padovani L, Rabayrol L i wsp. Typical medullary breast carcinomas have a basal/myoepithelial phenotype. *J Pathol* 2005; 207: 260-8.
12. Bertucci F, Finetti P, Cervera N i wsp. Gene expression profiling shows medullary breast cancer is a subgroup of basal breast cancers. *Cancer Res* 2006; 66: 4636-44.
13. Vu-Nishino H, Tavassoli FA, Ahrens WA i wsp. Clinicopathologic features and long-term outcome of patients with medullary breast carcinoma managed with breast-conserving therapy (BCT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1040-7.
14. Berglund P, Stighall M, Jirstrom K i wsp. Cyclin E overexpression obstructs infiltrative behavior in breast cancer: a novel role reflected in the growth pattern of medullary breast cancers. *Cancer Res* 2005; 65: 9727-34.
15. Keyomarsi K, Tucker SL, Buchholz TA i wsp. Cyclin E and survival in patients with breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 1566-75.
16. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K i wsp. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5367-74.
17. Osin P, Lu YJ, Stone J i wsp. Distinct genetic and epigenetic changes in medullary breast cancer. *Int J Surg Pathol* 2003; 11: 153-8.
18. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J i wsp. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100: 8418-23.
19. Tot T. The cytokeratin profile of medullary carcinoma of the breast. *Histopathology* 2000; 37: 175-81.
20. Reinfuss M, Stelmach A, Mitus J i wsp. Typical medullary carcinoma of the breast: a clinical and pathological analysis of 52 cases. *J Surg Oncol* 1995; 60: 89-94.
21. Richardson WW. Medullary carcinoma of the breast – a distinctive tumor type with a relatively good prognosis following radical mastectomy. *Br J Cancer* 1956; 10: 415-23.
22. Rubens JR, Lewandrowski KB, Kopans DB i wsp. Medullary carcinoma of the breast. Overdiagnosis of a prognostically favorable neoplasm. *Arch Surg* 1990; 125: 601-4.
23. Mitze M, Goepel E. Prognostische Faktoren beim Medullaren Mammakarzinom. *Geburtschilfe Frauenheilkd* 1989; 49: 635-41.
24. Reiner A, Reiner G, Spona J i wsp. Histopathologic characterization of human breast cancer in correlation with estrogen receptor status: a comparison of immunocytochemical and biochemical analysis. *Cancer* 1988; 61: 1149-54.
25. Kline TS, Kannan V, Kline IK. Appraisal and cytomorphologic analysis of common carcinomas of the breast. *Diagn Cytopathol* 1985;1: 188-93.
26. Gallager H. S. Pathologic types breast cancer: their prognoses. *Cancer* 1984; 53 (3 Suppl): 623-9.
27. Gasparini G, Pozza F, Harris AL. Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1206-19.
28. Wargotz ES, Silverberg DG. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with appraisal of current diagnostic criteria. *Hum Pathol* 1988; 19: 1340-6.
29. Rosen PP. Rosen's breast pathology. Philadelphia. New York: Lippincott-Raven. Publ. 1997, 355.

Otrzymano: 16 maja 2007 r.

Przyjęto do druku: 20 lutego 2008 r.