

## Czynniki warunkujące ryzyko i lokalizację nawrotu raka piersi po pierwotnej mastektomii

Barbara Radecka<sup>1</sup>, Rafał Dziadziuszko<sup>2</sup>, Kazimierz Drosik<sup>1</sup>, Bogumiła Dedyk-Drosik<sup>1</sup>,  
Marek Szwiec<sup>1</sup>, Ewa Szutowicz<sup>2</sup>, Jacek Jassem<sup>2</sup>

*Celem pracy była retrospektywna ocena czynników warunkujących ryzyko nawrotu raka piersi po mastektomii w dużej grupie chorych leczonych w jednym ośrodku.*

*Przedmiotem analizy były 684 chore leczone w latach 1990-1997, w tym 194 chore (28%), u których doszło do nawrotu nowotworu. Analizie poddano pierwszy nawrót, wyróżniając wznowy miejscowe i/lub regionalne oraz przerzuty odległe do tkanek miękkich, kości i narządów wewnętrznych, zgodnie z zasadą „dominującej lokalizacji”. U 141 chorych (73%) nawrót nastąpił w jednej z wymienionych lokalizacji, u pozostałych - w dwóch lub więcej lokalizacjach. Izolowaną wznowę miejscową i/lub regionalną stwierdzono u 65 chorych (34%). Przerzuty do tkanek miękkich, jako dominująca lokalizacja, wystąpiły – u 49 (25%), przerzuty do kości – u 54 (28%), natomiast przerzuty do narządów wewnętrznych – u 92 chorych (47%). Czynniki zwiększającymi ryzyko wystąpienia nawrotu były: zaawansowanie guza pierwotnego, liczba pachowych węzłów chłonnych zajętych przerzutami, naciekanie przez nowotwór tkanek okołowęzłowych i obecność zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych i/lub limfatycznych.*

*Całkowite pięcioletnie przeżycie w całej grupie (n=684) uzyskano u 77%, a wolne od choroby – u 68% chorych. Skumulowane ryzyko wystąpienia wznowy miejscowej i/lub regionalnej w ciągu 5 lat od rozpoznania choroby wyniosło w całej grupie 9%, a w ciągu 10 lat – 13%, przerzutów do tkanek miękkich - odpowiednio – 7% i 10%, przerzutów do kości – 8% i 18% oraz przerzutów do narządów wewnętrznych – 14% i 18%. W przypadku każdej z analizowanych lokalizacji znamieny wpływ na ryzyko wystąpienia nawrotu miała liczba pachowych węzłów chłonnych zajętych przerzutami, ponadto przerzuty do kości występowały częściej w przypadku raków przewodowych niż zrazikowych, a przerzuty do narządów wewnętrznych były związane z zaawansowaniem guza pierwotnego. Wyniki analizy wskazują, że najsilniejszym czynnikiem klinicznym, wpływającym na ryzyko nawrotu raka piersi jest liczba zajętych przerzutami pachowych węzłów chłonnych.*

### **Prognostic factors for the risk of treatment failure following primary mastectomy in breast cancer patients**

*The aim of this study was to perform a retrospective analysis the prognostic factors of the risk of treatment failure in breast cancer patients treated with primary modified radical mastectomy at one institution.*

*The study group included 684 patients treated between 1990 and 1997. During the follow-up period recurrence was observed in 194 patients (28%). The analysis was based on the site of first recurrence. The basic categories of the first site of relapse were defined as loco-regional and distant. The latter site was subdivided into three sub-groups: soft tissue, bone and viscera metastases according to the rule of dominant site of disease. In 141 patients relapse was confined to one site, and 53 patients it was observed at two or more sites. Isolated local and/or regional relapse occurred in 65 patients, soft tissue metastases as the dominant site in 49 cases, bone metastases in 54 cases and visceral metastases in 92 cases.. Primary tumor stage, number of involved lymph nodes, fat tissue involvement and presence of vessel invasion differed significantly between the groups with and without relapse.*

*Actuarial survival probability at 5 years was 77% and disease free survival probability - 68%. The cumulated risk of local and/or regional relapse at 5 years and 10 years was 9% and 13%, respectively. The respective rates for soft tissue metastases were 7% and 10%, for bones 8% and 18% and for the viscera - 14% and 18%. At each of the analyzed sites the occurrence of relapse was significantly influenced by the number of involved lymph nodes. Bone metastases were more frequent in ductal cancer, and the risk of visceral metastases was associated with primary tumor stage. The results of this analysis suggest that*

<sup>1</sup> Oddział Onkologii Klinicznej  
Opolskie Centrum Onkologii

<sup>2</sup> Klinika Onkologii i Radioterapii  
Akademia Medyczna w Gdańsku

*the number of involved axillary lymph nodes is the strongest clinical factor which allows to predict the risk of treatment failure in breast cancer.*

**Słowa kluczowe:** rak piersi, radykalna mastektomia, ryzyko nawrotu, przerzuty do pachowych węzłów chłonnych  
**Key words:** breast cancer, radical mastectomy, risk of treatment failure, axillary lymph node metastases

## Wstęp

Nawrót po pierwotnym radykalnym leczeniu raka piersi stanowi niekorzystny zwrot w przebiegu choroby i znacząco pogarsza rokowanie [1]. Mianem "nawrotu" określa się różne sytuacje kliniczne, od niewielkiej wznowy miejscowej lub regionalnej, po masywne przerzuty odległe. Bogate piśmiennictwo dotyczące tego zagadnienia oparte jest głównie na wynikach badań klinicznych. Niewiele jest jednak danych dotyczących dużych, niewyselekcjonowanych grup chorych leczonych w ramach codziennej praktyki klinicznej.

Celem niniejszej pracy była analiza czynników warunkujących ryzyko i lokalizację nawrotu nowotworu w takiej grupie chorych z pierwotnie operacyjnym rakiem piersi, leczonych w jednym ośrodku i obserwowanych przez wiele lat.

## Materiał i metody

### Materiał

Analizą objęto 684 chore operowane w Oddziale Chirurgii Onkologicznej Opolskiego Centrum Onkologii w Opolu w latach 1990-1997 (Tab. I). Zaawansowanie choroby w momencie rozpoznania oceniono według klasyfikacji TNM (cTNM), opracowanej przez Międzynarodową Unię do Walki z Rakiem – UICC, wersja czwarta z 1987 roku [2]. U wszystkich chorych w badanej grupie dostępny był wynik badania histopatologicznego materiału pooperacyjnego. Stopień zróżnicowania histologicznego określano na podstawie 3-stopniowej skali Richardsona–Blooma. W analizie wyników badań histopatologicznych liczbę usuniętych pachowych węzłów chłonnych i liczbę węzłów chłonnych zajętych przez przerzuty potraktowano jako zmienne kategoryzowane. Przeprowadzono jednak również analizę, w której traktowano je jako zmienne ciągłe. Średnia liczba usuniętych węzłów chłonnych w całej grupie chorych wynosiła 11 (zakres 1–38), a średnia liczba zajętych przez przerzuty pachowych węzłów chłonnych wynosiła 2 (mediana 0, zakres 0–31). Ze względu na retrospektywny charakter pracy, u części chorych nie udało się ustalić stanu menopauzalnego. W tej sytuacji wiek powyżej 50 lat przyjęto arbitralnie jako równoważny wystąpieniu menopauzy. Z uwagi na nieprecyzyjną ocenę tak zdefiniowanego stanu menopauzalnego, w analizie statystycznej nie uwzględniono tego czynnika, natomiast wiek chorych potraktowano jako zmienną ciągłą.

### Metody

U wszystkich chorych w pierwszym etapie leczenia przeprowadzono radykalną zmodyfikowaną amputację piersi. Po leczeniu operacyjnym, na podstawie oceny czynników rokowniczych określonych w badaniu histopatologicznym oraz innych cech klinicznych, ustalano, zgodnie ze standardami z lat 1990, plan dalszego postępowania. W uzupełniającym leczeniu stosowano chemioterapię, hormonoterapię i radioterapię – jako wyłączne metody lub w skojarzeniu. Chemioterapię jako leczenie uzupeł-

niające zabieg operacyjny zastosowano łącznie u 295 chorych (43%), radioterapię – u 69 (10%) i hormonoterapię – u 356 chorych (52%). U 39 chorych (5,7%) stosowano zarówno chemio-, jak i hormonoterapię, natomiast u 66 (9,6%) metody systemowe kojarzono z radioterapią. Spośród ogółu 684 chorych, 69 (10%) nie otrzymało żadnej formy leczenia pooperacyjnego.

Pooperacyjna chemioterapia składała się z 6 kursów schematu CMF z cyklofosfamidem podawanym doustnie. W omawianym okresie, tj. w latach 1990-1997, w rutynowym postępowaniu nie stosowano chemioterapii uzupełniającej z użyciem antracyklin. Do pooperacyjnej chemioterapii kwalifikowano głównie chore w okresie przedmenopauzalnym lub okołomenopauzalnym, u których stwierdzono obecność co najmniej jednego z następujących niekorzystnych czynników rokowniczych: przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, II lub III stopień zróżnicowania w skali Richardsona–Blooma, nacieki nowotworowe tkanek okołowęzłowych lub zatory z komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych i/lub limfatycznych. Chemioterapia stanowiła metodę wyłączną albo była kojarzona z hormonoterapią i/lub radioterapią, przy czym te dwie ostatnie metody stosowano najczęściej po ukończeniu chemioterapii. Plan leczenia przewidywał podanie 6 kursów chemioterapii. Pełne leczenie przeprowadzono u 266 chorych (90%). U pozostałych 29 zakończono je wcześniej, najczęściej z powodu złej tolerancji (19 chorych; 6%), rzadziej z powodu straty chorej z obserwacji (9 chorych; 3%) lub nawrotu nowotworu w trakcie leczenia (1 chora; 0,4%). W większości przypadków (189 chorych, 64%) chemioterapia przebiegała planowo, bez opóźnień i przerw. U 106 chorych (36%) odnotowano przerwy w leczeniu spowodowane polekowym uszkodzeniem układu krwiotwórczego i/lub zakażeniami. Pooperacyjna hormonoterapia polegała na codziennym podawaniu tamoksyfenu w dawce 20 mg doustnie. Do roku 1996 leczenie to prowadzono przez 2 lata, a od 1997 roku, na podstawie bieżących doniesień [3, 4], czas jego trwania został wydłużony do 5 lat. W analizowanym okresie w ośrodku opolskim nie oznaczano stanu receptorów estrogenowych ani progesteronowych w komórkach nowotworowych, zatem głównym kryterium kwalifikacji do hormonoterapii był stan menopauzalny chorej. Tamoksyfen podawano chorym po naturalnej menopauzie oraz tym, u których menopauza wystąpiła w trakcie uzupełniającej chemioterapii. Hormonoterapia była stosowana jako metoda wyłączna lub po ukończeniu chemioterapii. U części chorych stosowano ją równocześnie z uzupełniającą radioterapią. Spośród 356 chorych otrzymujących leczenie hormonalne, u 136 stosowano je zgodnie z pierwotnym planem przez 2 lata, u 125 – przez 5 lat, natomiast 95 chorych nie ukończyło planowanego leczenia. Krótszy niż zaplanowano czas leczenia najczęściej był wynikiem niepowodzenia: nawrotu (47 chorych) lub zgonu (23 chorych), znacznie rzadziej wynikał ze złej tolerancji (5 chorych); 18 chorych zaprzestało systematycznych badań kontrolnych w Ośrodku Onkologicznym, natomiast u 2 chorych wcześniejsze zakończenie leczenia hormonalnego wynikało z przyczyn losowych. Pooperacyjna radioterapia obejmowała następujące okolice: bliźnię po amputacji piersi, węzły chłonne pachowe i nadobojczykowe, węzły chłonne zamostkowe – u wybranych chorych. Do pooperacyjnej radioterapii kwalifikowano chore z licznymi przerzutami do pachowych węzłów chłonnych, z dużym guzem, zmianami wieloogniskowymi lub naciekaniami tkanek okołowęzłowych przez nowotwór. Napromienianie zamostkowych węzłów chłonnych stosowano u nielicznych chorych z guzem zlokalizowanym w kwadrantach przyśrodkowych piersi lub z zajęciem przerzutami dużej liczby

**Tab. I. Wybrane cechy kliniczne i histopatologiczne w całej grupie chorych oraz analiza porównawcza tych cech w grupie chorych z nawrotem i bez nawrotu**

Cecha kliniczna	Liczba chorych (%)	Chore bez nawrotu n = 490 (%)	Chore z nawrotem n = 194 (%)	Wartość p
Wiek w momencie rozpoznania				
Mediana		57 lat	55 lat	
Średnia	55,6 lat	56 lat	54 lata	0,03
Zakres (lata)	27-91 lat	29-84	27-91	
≤50 lat	235	164 (33%)	71 (37%)	
>50 lat	449	326 (67%)	123 (63%)	
Cecha cT				
T0	3 (0,4%)	3 (0,6%)	0 (0%)	
T1	160 (23%)	122 (25%)	38 (20%)	
T2	464 (68%)	325 (66%)	139 (72%)	0,20
T3	48 (7%)	34 (7%)	14 (7%)	
T4	1 (0,1%)	0 (0%)	1 (0,5%)	
brak danych	8 (1,2%)	6 (1%)	2 (1%)	
Cecha cN				
N0	385 (56%)	286 (58%)	99 (51%)	
N1	283 (41%)	195 (40%)	88 (45%)	0,15
N2	14 (2%)	8 (2%)	6 (3%)	
brak danych	2 (0,3%)	1 (0,2%)	1 (0,5%)	
Typ histologiczny				
rak przewodowy	555 (81%)	394 (80%)	161 (83%)	
rak zrazikowy	89 (13%)	63 (13%)	26 (13%)	0,34
inne typy	37 (5%)	32 (7%)	5 (2,5%)	
brak danych	3 (0,4%)	1 (0,2%)	2 (1%)	
Stopień zróżnicowania histologicznego (R-B)				
I	16 (2,3%)	15 (3%)	1 (0,5%)	
II	333 (49%)	235 (48%)	98 (51%)	0,13
III	143 (21%)	102 (21%)	41 (21%)	
brak danych	192 (28%)	138 (28%)	54 (28%)	
Wielkość guza – pT				
PT1	206 (30%)	166 (34%)	40 (20%)	
PT2	298 (44%)	203 (41%)	95 (49%)	0,009
PT3	20 (2,9%)	13 (3%)	7 (4%)	
brak danych	160 (23%)	108 (22%)	52 (27%)	
Węzły chłonne pachowe zajęte przerzutami				
0	347 (51%)	292 (60%)	55 (28%)	
1-3	204 (30%)	131 (27%)	73 (38%)	<0,001
4 i więcej	132 (19%)	67 (14%)	65 (34%)	
brak danych	1 (0,1%)	0 (0%)	1 (0,5%)	
Zatory z komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych i/lub limfatycznych				
	44 (6,4%)	21 (4%)	23 (12%)	<0,001
Naciekanie tkanek okołowęzłowych				
	71 (10%)	44 (9%)	27 (14%)	0,04

pachowych węzłów chłonnych. Radioterapia była najczęściej kojarzona z metodami systemowymi, jedynie u 3 chorych stanowiła wyłączone leczenie pooperacyjne.

### Rozpoznawanie i klasyfikowanie nawrotów

Analizie poddano „pierwszy nawrót”. Czas do nawrotu (*relapse-free survival*) określono jako czas od daty zabiegu operacyjnego do nawrotu choroby nowotworowej, zgonu (z jakiegokolwiek powodu) lub wystąpienia drugiego nowotworu, w zależności od tego, które z tych niepowodzeń wystąpiło wcześniej. Pojęcie „pierwszego

nawrotu” obejmowało wszystkie zmiany wykryte w ciągu miesiąca od ujawnienia się pierwszego ogniska nawrotu. Nawroty rozpoznawano na podstawie badania fizykalnego oraz badań dodatkowych: zdjęć rentgenowskich (np. zmiany wtórne w płucach i w kościach oraz plyn w jamie opłucnej), badań ultrasonograficznych (zmiany w wątrobie i w osierdziu), tomografii komputerowej (zmiany w mózgowiu, sporadycznie również w innych narządach). W uzasadnionych przypadkach nawrót potwierdzano badaniem mikroskopowym. Dotyczyło to głównie nawrotów miejscowo-regionalnych, rzadziej nawrotów w tkankach miękkich, a sporadycznie – w narządach wewnętrznych.

Wyróżniono następujące rodzaje nawrotów:

- wznowa miejscowa (wznowa w obrębie ściany klatki piersiowej (skóry, tkanki podskórnej lub mięśni) i/lub regionalna (przerzuty do pachowych węzłów chłonnych po stronie operowanej piersi i/lub przerzuty do węzłów chłonnych zamostkowych obustronnie),
- przerzuty odległe do tkanek miękkich, w tym przerzuty do nadobojczykowych węzłów chłonnych po stronie guza (definiowane w tej analizie jako cecha M1 – [2]) oraz zmiany nowotworowe w drugiej piersi, jeśli nie były one jedynym ogniskiem nowotworowym,
- przerzuty do kości,
- przerzuty do narządów wewnętrznych.

U 53 chorych (27%) w momencie rozpoznania nawrotu stwierdzono zmiany w więcej niż jednej lokalizacji (uwzględniając powyższe definicje). W przypadku mnogich ognisk przerzutowych przyjęto stosowaną w wielu opracowaniach zasadę „dominującej lokalizacji” [5-7], a więc nawrót zaliczano do grupy lokalizacji o najgorszym rokowaniu. Poza wznowami miejscowymi i/lub regionalnymi, które traktowano jako osobną kategorię, za najlepiej rokujące uznawano przerzuty do tkanek miękkich poza obszarem wznowy miejscowej i/lub regionalnej, a następnie – przerzuty do kości i przerzuty do narządów wewnętrznych. W analizie nie uwzględniono liczby ognisk w obrębie jednej lokalizacji nawrotu. Pojęcie „pierwszego nawrotu” obejmowało wszystkie zmiany wykryte w ciągu miesiąca od ujawnienia się pierwszego ogniska nawrotu. Nawroty rozpoznawano na podstawie badania fizykalnego oraz badań radiologicznych, ultrasonograficznych i tomokomputerowych. W uzasadnionych przypadkach nawrót potwierdzano badaniem mikroskopowym.

## Wyniki

Mediana czasu obserwacji wyniosła dla całej grupy 7,7 lat (zakres 2,0-12,1 lat). Pięć lat przeżyło 77% chorych (95% przedział ufności 74-80%), a dziesięć – 57% (52-62%). Mediana czasu przeżycia dla całej grupy chorych nie została osiągnięta. Ogółem w czasie obserwacji zmarło 229 chorych (34%). W toku obserwacji, w trakcie leczenia uzupełniającego lub po jego zakończeniu u 194 chorych doszło do nawrotu choroby. Prawdopodobieństwo pięcioletniego przeżycia bez nawrotu choroby wyniosło 68% (95% przedział ufności 64-71%), a dziesięcioletniego – 53% (48-58%). Mediana czasu do niepowodzenia nie została osiągnięta. W chwili zakończenia obserwacji 409 chorych żyło bez objawów nawrotu, a u 275 doszło do niepowodzenia (nawrotu lub zgonu). Mediana czasu od rozpoznania choroby do nawrotu wyniosła 2,5 lat (zakres 0,1-9,4 lat).

Ponieważ dalsza analiza dotyczy wyłącznie chorych z nawrotem, najpierw oceniono u nich wyjściowe zaawansowanie kliniczne oraz histopatologiczne i porównano je z danymi w grupie chorych bez nawrotu. Informacje te przedstawiono w Tabeli I. W zakresie wyjściowego zaawansowania klinicznego (cechy cT i cN) nie wykazano istotnych różnic w obu grupach chorych, natomiast znaczne różnice dotyczyły zaawansowania ocenionego

na podstawie pooperacyjnego badania histopatologicznego. U 49% chorych z nawrotem stwierdzono wyjściowo cechę pT2, w porównaniu do 41% w grupie chorych bez nawrotu (przy czym w odniesieniu do prawie 1/4 chorych nie określono wielkości guza w materiale pooperacyjnym). Znacznie większe różnice wykazano w odniesieniu do obecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych. W grupie bez nawrotu 60% stanowiły chore bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych, a zajęcie przerzutami powyżej 3 węzłów chłonnych stwierdzono zaledwie u 14% chorych. Z kolei w grupie chorych, u których doszło do nawrotu, wartości te wynosiły odpowiednio 28% i 34%. Wyraźne różnice zaobserwowano także w odniesieniu do obecności zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych i/lub limfatycznych. W grupie chorych bez nawrotu cechę tę stwierdzono zaledwie u 4% chorych, podczas gdy w grupie chorych z nawrotem – trzykrotnie częściej. U chorych z nawrotem znacznie częściej obserwowano również nowotworowe naciekanie tkanek okołowęzłowych (odpowiednio 14% i 9%). Wszystkie opisane różnice w zakresie cech histopatologicznych okazały się znamienne, przy czym najsilniejszy związek z ryzykiem nawrotu miały: stopień zajęcia przerzutami pachowych węzłów chłonnych oraz obecność zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych i limfatycznych.

Mediana czasu od rozpoznania choroby do nawrotu wyniosła 2,5 lat (zakres 0,1-9,4 lat). Najczęstszym umiejscowieniem pierwszego nawrotu (92 chore, 47%) były narządy wewnętrzne, w tym u 66% chorych – przerzuty do płuc, u 32 (17%) – do wątroby i u 11 (6%) – do mózgu. Przerzuty do kości wystąpiły u 54 chorych (28%), a do tkanek miękkich – u 49 (25%). U 65 chorych (34%) wznowa miała charakter miejscowy i/lub regionalny, w tym u 33 (17%) – wyłącznie miejscowy, u 11 (6%) – regionalny i u 21 (11%) miejscowy i regionalny. U 141 chorych (73%) nawrót wystąpił w jednej lokalizacji, u 41 chorych (21%) – w dwóch i u 12 chorych (6%) – w trzech lub więcej lokalizacjach. Przedstawione grupy chorych nie są zbiorami rozłącznymi. Z tego powodu, uwzględniając wszystkie nawroty w poszczególnych lokalizacjach, liczba zdarzeń jest większa niż liczba chorych z nawrotem.

W kolejnym etapie przeprowadzono analizę wpływu poszczególnych zmiennych na ryzyko nawrotu miejscowego i regionalnego, przerzutów do kości i przerzutów do narządów wewnętrznych (Tab. II). Skumulowane ryzyko wystąpienia wznowy miejscowej i/lub regionalnej w ciągu 5 lat od rozpoznania choroby wyniosło w całej grupie 9% (95% przedział ufności 7-13%), natomiast w ciągu 10 lat – 13% (9-16%). Spośród badanych czynników istotny wpływ na ryzyko wznowy miejscowej i/lub regionalnej miały: liczba pachowych węzłów chłonnych zajętych przerzutami oraz obecność zatorów nowotworowych w naczyniach krwionośnych i/lub limfatycznych. W analizie wieloczynnikowej Coxa wyodrębniono tylko jeden niezależny i znamieny czynnik rokowniczy dla wystąpienia wznowy miejscowo-regionalnej – liczbę pachowych węzłów chłonnych zajętych przerzutami. Względny współczynnik ryzyka wznowy miejscowo-regionalnej w grupie chorych z 1-3



Tab. II. Wpływ wybranych cech klinicznych na ryzyko wystąpienia nawrotu w poszczególnych lokalizacjach

Cecha	Liczba chorych	Wznowa miejscowa i/lub regionalna		Przerzuty do kości		Przerzuty do narządów wewnętrznych		
		Ryzyko w ciągu 5 lat (95% PU)	p (log-rank)	Ryzyko w ciągu 5 lat (95% PU)	p (log-rank)	Ryzyko w ciągu 5 lat (95% PU)	p (log-rank)	
<b>Wielkość guza</b>								
pT1	206	5 (2-9)	0,07	8 (4-12)	0,50	7 (4-11)	0,003	
pT2	298	10 (6-13)		7 (4-10)		17 (12-21)		
pT3	20	17 (0-35)		0		33 (9-57)		
<b>Węzły chłonne pachowe zajęte przerzutami</b>								
0								
1-3	347	4 (1-6)		3 (1-5)		8 (5-11)		
4 i więcej	204	11 (6-16)	<0,001	12 (7-17)	<0,001	15 (10-21)	<0,001	
	132	21 (13-29)		15 (7-22)		28 (19-37)		
<b>Typ histologiczny</b>								
przewodowy	555	9 (7-12)	0,68	9 (6-11)	0,05	14 (11-17)	0,24	
zrazikowy	89	9 (3-16)		3 (0-8)		18 (10-27)		
<b>Stopień zróżnicowania histologicznego (R-B)</b>								
I								
II	16	7 (0-19)	0,47	0	0,28	0	0,23	
III	333	8 (5-11)		8 (5-12)		14 (10-18)		
	143	11 (5-16)		12 (6-18)		12 (6-18)		
<b>Naciekanie tkanek okołowężłowych</b>								
nie	613	9 (6-11)	0,50	7 (5-9)	0,02	13 (10-16)	0,16	
tak	71	13 (4-21)		16 (6-26)		25 (9-31)		
<b>Zatory</b>								
nie	640	9 (6-11)	0,05	7 (0-21)	0,04	13 (10-16)	0,01	
tak	44	18 (5-33)		18 (5-32)		25 (10-40)		

węzłami chłonnymi zajętych przez przerzuty wynosił 2,61 (95% przedział ufności 1,41-5,05), a w grupie chorych z 4 zajętych węzłami – 6,04 (3,21-11,34).

Prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów do kości w ciągu 5 lat od rozpoznania choroby wyniosło w całej grupie 8% (95% przedział ufności 6-10%), natomiast w ciągu 10 lat – 18% (8-13%). Spośród badanych czynników istotny wpływ na ryzyko wystąpienia przerzutów do kości miały: liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych, typ histologiczny nowotworu, naciekanie tkanek okołowężłowych oraz obecność zatorów nowotworowych w naczyniach krwionośnych i/lub limfatycznych. W analizie wieloczynnikowej wyższe ryzyko wystąpienia przerzutów do kości związane było z postacią raka oraz z zajęciem przez przerzuty pachowych węzłów chłonnych. W grupie chorych z rakiem zrazikowym przerzuty do kości występowały 4-krotnie rzadziej niż w grupie chorych z rakiem przewodowym; względny współczynnik ryzyka przerzutów do kości w grupie chorych z rakiem zrazikowym wynosił 0,24 (95% przedział ufności 0,06-0,97). Względne ryzyko wystąpienia przerzutów do kości w grupie chorych z 1-3 węzłami chłonnymi zajętych przez przerzuty wynosił 3,87 (95% przedział ufności 1,94-7,72), a w grupie chorych z 4 zajętych węzłami – 5,29 (2,47-11,33).

Ryzyko wystąpienia przerzutów do narządów wewnętrznych w ciągu 5 lat od rozpoznania choroby

wyniosło w całej grupie 14% (95% przedział ufności 11-16%), natomiast w ciągu 10 lat – 18% (14-22%). Spośród analizowanych czynników istotny wpływ na ryzyko wystąpienia przerzutów w narządach wewnętrznych miały: zaawansowanie pierwotnego guza, liczba zajętych przerzutami pachowych węzłów chłonnych oraz obecność zatorów nowotworowych w naczyniach krwionośnych i/lub limfatycznych. W analizie wieloczynnikowej niezależnymi cechami wpływającymi na ryzyko wystąpienia przerzutów do narządów wewnętrznych okazały się zaawansowanie pierwotnego guza i liczba pachowych węzłów chłonnych zajętych przerzutami. Względny współczynnik ryzyka przerzutów do narządów wewnętrznych w grupie chorych z guzem o średnicy 2-5 cm wynosił 1,92 (95% przedział ufności 1,08-3,40), natomiast w grupie chorych z guzem o średnicy powyżej 5 cm – 2,93 (1,06-8,07). Względne ryzyko wystąpienia przerzutów do narządów wewnętrznych w grupie chorych z zajęciem przez przerzuty 1-3 węzłów chłonnych wynosiło 1,86 (95% przedział ufności 1,03-3,35), a w grupie chorych z 4 i więcej zajętych węzłami – 3,84 (2,12-6,98).

Prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów do tkanek miękkich w ciągu 5 lat od rozpoznania choroby wyniosło w całej grupie 7% (95% przedział ufności, 5-9%), natomiast w ciągu 10 lat – 10% (7-13%). Z uwagi na niewielką liczbę nawrotów w tkankach miękkich,

w grupie tej nie przeprowadzono analizy zmiennych warunkujących ryzyko wystąpienia przerzutu.

## Dyskusja

Przedstawiony w niniejszej pracy materiał obejmuje niemal 700 chorych leczonych w jednym ośrodku i następnie obserwowanych przez wiele lat. W grupie tej u 194 chorych doszło do nawrotu choroby. Tak duży materiał pozwala na przeprowadzenie wiarygodnej analizy statystycznej. Nasze wyniki wskazują więc, że ryzyko nawrotu nowotworu nie jest związane z cechą T i N w badaniu klinicznym, typem histologicznym i stopniem histologicznej złośliwości, natomiast zależy od stanu pachowych węzłów chłonnych w badaniu histopatologicznym (cecha pN) oraz obecności zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych i/lub limfatycznych. Obecność przerzutów do pachowych węzłów chłonnych jest w raku piersi silnym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym [8-10]. Obecność zatorów w naczyniach krwionośnych i/lub limfatycznych stwierdzono trzykrotnie częściej niż w grupie chorych bez nawrotu. Rokownicze znaczenie zatorów z komórek nowotworowych, jako niezależnej cechy, nie jest w pełni potwierdzone [11-14]. W niniejszym materiale wpływ na ryzyko nawrotu miała także wielkość pierwotnego guza, oceniana w badaniu histopatologicznym (cecha pT) oraz obecność naciekania przez nowotwór tkanek okołowężłowych.

Wznowa miejscowa i/lub regionalna wystąpiła u około 1/3 chorych, przy czym u połowy z nich jednocześnie ujawniły się przerzuty odległe – najczęściej do narządów wewnętrznych. Podobnie jak w innych badaniach [15, 16], udział ilościowy izolowanych i mnogich nawrotów był wyrażony proporcją 4:1. Również udział nawrotów miejscowych i regionalnych w badanej grupie (34%) był zbliżony do podawanych w piśmiennictwie [15-18]. Według niektórych autorów większość (nawet 80%) nawrotów miejscowych i/lub regionalnych występuje w ciągu pierwszych 5 lat po pierwotnym leczeniu [19-21]. Nasze obserwacje potwierdzają te dane. Najdłuższe obserwacje w badanej grupie wynoszą 12 lat, nie oceniono więc ryzyka późnej wznowy miejscowej i/lub regionalnej. W niniejszej pracy ryzyko nawrotu miejscowo-regionalnego było związane z liczbą pachowych węzłów chłonnych zajętych przerzutami oraz obecnością zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych i/lub limfatycznych, przy czym wartość rokownicza przerzutów do pachowych węzłów chłonnych została potwierdzona w analizie wieloczynnikowej. Ryzyko wystąpienia wznowy miejscowej i/lub regionalnej w grupie chorych z obecnością przerzutów do co najmniej 4 pachowych węzłów chłonnych było 6-krotnie wyższe niż u chorych bez przerzutów do węzłów. Znaczenie przerzutów do pachowych węzłów chłonnych wykazano w wielu analizach [10, 16, 20].

Wpływ zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych i/lub limfatycznych na ryzyko wystąpienia wznowy miejscowej i/lub regionalnej wykazano wyłącznie w analizie jednoczynnikowej (różnica na gra-

nicy znamienności statystycznej). Znaczenie rokownicze tego czynnika nie jest w pełni udokumentowane (II grupa czynników rokowniczych według *College of American Pathologists*) [11]. W kilku doniesieniach wykazano jego wpływ na zwiększone ryzyko nawrotu choroby nowotworowej [8, 11, 22], jednak nie potwierdzono tego w odniesieniu do nawrotów miejscowo-regionalnych, z wyłączeniem nawrotów po leczeniu oszczędzającym [23, 24].

W niniejszym materiale, podobnie jak w innych pracach [16, 25, 26], stwierdzono nieznaczny wzrost ryzyka wznowy miejscowej i/lub regionalnej w zależności od miejscowego zaawansowania pierwotnego guza (pT). W badanej grupie, podobnie jak w innych doniesieniach, obejmujących chore po amputacji, nie wykazano rokowniczego znaczenia wieku chorych. W licznych doniesieniach wykazano jednak częstsze występowanie nawrotów miejscowo-regionalnych u młodych chorych leczonych pierwotnie z zachowaniem piersi [27, 28].

W przedstawionym materiale, podobnie jak w innych doniesieniach [5, 20], ryzyko przerzutów do kości miało w okresie 10 lat stały charakter. Związek z ryzykiem wystąpienia przerzutów do kości miały także: liczba zajętych przerzutami pachowych węzłów chłonnych oraz typ histologiczny nowotworu. Znaczenie rokownicze pierwszego z tych czynników potwierdzono wielokrotnie w piśmiennictwie, zarówno w odniesieniu do nawrotu w ogóle, jak i do przerzutów do kości [6, 10, 15, 29-31]. W badanej grupie ryzyko nawrotu w układzie kostnym u chorych z przerzutami do co najmniej 4 pachowych węzłów chłonnych było ponad pięciokrotnie wyższe niż u chorych bez tych przerzutów. Swoisty sposób tworzenia przerzutów raka zrazikowego i przewodowego opisano w wielu doniesieniach [32-34]. Niektórzy autorzy podkreślają tendencję raka zrazikowego do tworzenia przerzutów w nietypowych miejscach [35]. Przerzuty raka przewodowego częściej występują w płucach i opłucnej, natomiast przerzuty raka zrazikowego – w narządach jamy brzusznej, miednicy i szpiku kostnym [33, 34, 36]. W jednym z doniesień wykazano też częstsze występowanie przerzutów do kości w raku zrazikowym [32]. W niniejszej pracy przerzuty do kości w raku zrazikowym występowały czterokrotnie rzadziej niż w raku przewodowym. Dane z piśmiennictwa sugerują, że przerzuty raka zrazikowego do kości mogą sprawiać trudności diagnostyczne nie tylko przy zastosowaniu konwencjonalnej radiografii, ale także tomografii komputerowej czy scyntygrafii [37, 38]. Przewagę przerzutów do kości raka zrazikowego w stosunku do raka przewodowego wykazano natomiast w badaniach, w których diagnostykę poszerzono o trepanobiopsję oraz w badaniach autopsyjnych [32, 39]. Być może więc obserwowane w pracy różnice wynikają po części z niedoskonałości stosowanych metod diagnostycznych.

W niniejszym materiale zwiększone ryzyko przerzutów do kości związane było również z naciekaniami przez nowotwór tkanek okołowężłowych oraz z obecnością zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych i/lub limfatycznych. Każdy z tych czynników miał niekorzystne znaczenie rokownicze. Zależność tę potwierdzono jednak wyłącznie w analizie jednoczyn-

nikowej. W dostępnym piśmiennictwie nie wykazano istotnego wpływu powyższych czynników na ryzyko przerzutów raka piersi do kości. W wielu badaniach wykazano natomiast, że względny udział tych przerzutów jest wyższy u chorych z obecnością receptorów steroidowych w komórkach raka [6, 40-42]. W badanym materiale nie można było przeprowadzić takiej analizy z uwagi na brak informacji o receptorach.

W niniejszym materiale ponad połowę nawrotów stanowiły przerzuty do narządów wewnętrznych. U części chorych współistniały one z przerzutami do innych narządów. Ryzyko wystąpienia przerzutów do narządów wewnętrznych oceniane w przedziale 5 i 10 lat było zbliżone do podawanych przez innych autorów [5, 20]. W naszym badaniu czynnikami ryzyka wystąpienia przerzutów do narządów wewnętrznych były: wielkość guza pierwotnego, liczba zajętych przerzutami pachowych węzłów chłonnych (potwierdzona także w analizie wieloczynnikowej) oraz obecność zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych i/lub limfatycznych. Znaczenie rokownicze cechy pT i liczby zajętych przerzutami pachowych węzłów chłonnych wykazano wielokrotnie, również w badaniach prospektywnych [6, 43]. W badanej grupie chorych nie wykazano wpływu typu histologicznego, stopnia zróżnicowania histologicznego ani naciekania przez nowotwór okołowężłowej tkanki tłuszczowej na ryzyko wystąpienia przerzutów do narządów wewnętrznych. W wielu doniesieniach wykazano zróżnicowany model powstawania przerzutów raka piersi o różnym utkaniu histologicznym (dotyczy to głównie raka przewodowego i zrakikowego lub ich kombinacji) [32-34, 36]. Znaczenie stopnia zróżnicowania histologicznego potwierdziło wielu autorów [6, 22]. W badanej grupie nie określono jednak tej cechy u ponad 1/4 chorych, co mogło obniżyć statystyczną moc porównawczych analiz.

Podsumowując, przeprowadzone badanie wykazało, że ryzyko wystąpienia nawrotu raka piersi po leczeniu operacyjnym oraz jego lokalizacja są związane z szeregiem cech klinicznych i demograficznych. Czynniki klinicznymi o znamienym i niezależnym wpływie na czas przeżycia i czas do nawrotu nowotworu u chorych na raka piersi po pierwotnym leczeniu operacyjnym są: oceniona histopatologicznie średnica pierwotnego guza oraz liczba zajętych przerzutami pachowych węzłów chłonnych. Liczba ta wpływa także na ryzyko wystąpienia nawrotu raka piersi, niezależnie od jego lokalizacji. Szybki rozwój biologii molekularnej nowotworów pozwolił w ostatnich latach wyodrębnić profile molekularne genów o dużej wartości rokowniczej [44, 45]. Tymczasem, w praktyce klinicznej większość decyzji terapeutycznych podejmowana jest jednak na podstawie łącznej analizy cech klinicznych. Wiedza o ich wpływie na wyniki leczenia ma zatem nadal istotne znaczenie.

**Dr med. Barbara Radecka**  
Oddział Onkologii Klinicznej  
Opolskie Centrum Onkologii  
ul. Katowicka 66 a, 45-060 Opole

## Piśmiennictwo

- Castiglione-Gertsch M, Tattersall M, Hacking A i wsp. For the International Breast Cancer Study Group: Retreating recurrent breast cancer with the same CMF-containing regimen used as adjuvant therapy. *Eur J Cancer* 1997; 33: 2321-25.
- Union International Contre le Cancer and American Joint Commission for Staging: Manual for staging of cancer. III Wyd., Genewa 1987.
- Swedish Breast Cancer Cooperative Group: Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1543-49;
- Current Trials Working Party of the Cancer Research Campaign Breast Cancer Trials Group: Preliminary results from the cancer Research Campaign Trial evaluating tamoxifen duration in women aged fifty years or older with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1834-39.
- Goldhirsh A, Gelber RD, Price KN i wsp. Effect of systemic adjuvant treatment on first sites of breast cancer relaps. *Lancet* 1994; 343: 377-81.
- Goldhirsh A, Gelber RD, Castiglione M. For the Ludwig Breast Cancer Study Group: Relapse of breast cancer after adjuvant treatment in premenopausal and perimenopausal women: patterns and prognoses. *J Clin Oncol* 1988; 6: 89-97.
- EORTC Breast Cancer Cooperative Group: 5-th Edition Manual for Clinical Research and Treatment in Breast Cancer 2004.
- Russo J, Frederick J, Ownby HE i wsp. Predictors of recurrence and survival of patients with breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1987; 88: 123-31.
- Smith JA, Gamez-Araujo JJ, Gallager HS i wsp. Carcinoma of the breast: analysis of total lymph node involvement versus level of metastasis. *Cancer* 1977; 39: 527-32.
- Weiss RB, Woolf SH, Demakos E i wsp. Natural history of more than 20 years of node-positive primary breast carcinoma treated with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil-based adjuvant chemotherapy: a study by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1825-35.
- Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D: Prognostic factors in breast cancer: College of American Pathologist Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 966-78.
- Pinder SE, Ellis IO, Galea M i wsp. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1994;24:41-47.
- Nime FA, Rosen PP, Thaler HT i wsp. Prognostic significance of tumor emboli in intramammary lymphatics in patients with mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1977; 1: 25-30.
- Davis BW, Gelber RD, Goldhirsch A i wsp. Prognostic significance of peritumoral vessel invasion in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Hum Pathol* 1985; 16: 1212-18.
- Kamby C, Rose C, Ejlertsen B i wsp. Adjuvant systemic treatment and the pattern of recurrences in patients with breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 21: 439-47.
- Nielsen HM, Overgaard M, Grau C i wsp. Loco-regional recurrence after mastectomy in high-risk breast cancer-risk and prognosis. An analysis of patients from the DBCG82 randomization trials. *Radiother Oncol* 2006; 79: 147-155.
- Hutchins L, Green S, Ravdin P i wsp. CMF versus CAF with and without tamoxifen in high-risk node-negative breast cancer patients and a natural history follow-up study in low-risk node-negative patients: update of tamoxifen results. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57: 25-34.
- Zimmerman KW, Montague ED, Fletcher GH. Frequency, anatomical distribution and management of local recurrences after definitive therapy for breast cancer. *Cancer* 1966; 19: 67-74.
- Deutsch M, Parsons JA, Mittal BB: Radiation therapy for local-regional recurrent breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 2061-5.
- Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A i wsp. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995; 332: 901-6.
- Clemons M, Danson S, Hamilton T i wsp. Locoregionally recurrent breast cancer: incidence, risk factors and survival. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 67-82.
- Davis BW, Gelber RD, Goldhirsch A i wsp. Prognostic significance of tumor grade in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Cancer* 1986; 58: 2662-70.

23. Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R i wsp. Risk factors for breast recurrence in premenopausal and postmenopausal patients with ductal cancers treated by conservation therapy. *Cancer* 1990; 65: 1867-78.
24. Chow LW, Au GK, Poon RT: Breast conservation therapy for invasive breast cancer in Hong Kong: factors affecting recurrence and survival in Chinese women. *Aust N Z J Surg* 1997; 67: 94-97.
25. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J i wsp. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997; 337: 949-55.
26. Chaudary MA, Tong D, Millis R i wsp. Loco-regional recurrence following mastectomy for early breast carcinoma: efficacy of radiotherapy at the time of recurrence. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 348-53.
27. Kurtz JM, Spitalier JM, Amalric R i wsp. Mammary recurrences in women younger than forty. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 271-6.
28. Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R i wsp. Why are local recurrences after breast-conserving therapy more frequent in younger patients? *J Clin Oncol* 1990;8:591-98.
29. Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. Analysis of 716 consecutive patients. *Cancer* 1978; 41: 1170-78.
30. James JJ, Evans AJ, Pinder SE i wsp. Bone metastases from breast carcinoma: histopathological – radiological correlations and prognostic features. *Br J Cancer* 2003; 89: 660-65.
31. Madej B, Szumilo J, Burdan F i wsp. Risk factors of bone metastases in early breast cancer. *Breast* 2007; 16: supl. 1, abstr. s. 45.
32. Harris M, Howell A, Chrissohou M i wsp. A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating duct carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1984; 50: 23-30.
33. Borst MJ, Ingold JA i wsp. Metastatic patterns of invasive lobular versus invasive ductal carcinoma of the breast. *Surgery* 1993; 114: 637-41.
34. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B i wsp. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer* 1996; 77: 113-20.
35. Winston CB, Hadar O, Teitcher JB i wsp. Metastatic lobular carcinoma of the breast: patterns of spread in the chest, abdomen, and pelvis on CT. *Am J Roentgenol* 2000; 175: 795-800.
36. Jain S, Fisher C, Smith P i wsp. Patterns of metastatic breast cancer in relation to histological type. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 2155-57.
37. Kennedy JG, Donahue JR, Aydin H i wsp. Metastatic breast carcinoma to bone disguised by osteopoikilosis. *Skeletal Radiol* 2003; 32: 240-43.
38. Brown B, Laorr A, Greenspan A i wsp. Negative bone scintigraphy with diffuse osteoblastic breast carcinoma metastases. *Clin Nucl Med* 1994; 19: 194-96.
39. Lamovec J, Bracko M. Metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma of the breast: an autopsy study. *J Surg Oncol* 1991; 48: 28-33.
40. Clark GM, Sledge GW Jr, Osborne CK i wsp. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1.015 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1987; 5: 55-61.
41. Singhakowinta A, Potter HG, Buroker TR i wsp. Estrogen receptor and natural course of breast cancer. *Ann Surg* 1976; 183: 84-88.
42. Koenders PG, Beex LV, Langens R i wsp. Steroid hormone receptor activity of primary human breast cancer and pattern of first metastasis. The Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat* 1991; 18: 27-32.
43. Howell A, Barnes DM, Harland RN i wsp. Steroid-hormone receptors and survival after first relapse in breast cancer. *Lancet* 1984; 1: 588-91;
44. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ i wsp. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1999-2009.
45. Di Leo A, Cardoso F, Durbecq V i wsp. Predictive molecular markers in the adjuvant therapy of breast cancer: state of the art in the year 2002. *Int J Clin Oncol* 2002; 7: 245-53.

Otrzymano: 6 listopada 2006 r.

Przyjęto do druku: 4 lipca 2007 r.