

W utkaniu raka przewodowego naciekającego piersi mogą być obecne domieszki innych tkanek. Takie nowotwory zalicza się do heterogennej grupy raków metaplastycznych. Najbardziej aktualna klasyfikacja WHO wyróżnia 2 duże grupy raków metaplastycznych. Do pierwszej zaliczono raki czysto nabłonkowe, do drugiej raki mieszane nabłonko-mezenchymalne. Rozpoznanie wstępne raka metaplastycznego może zostać postawione na podstawie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, jeżeli w bioptacie stwierdzi się obecność obu składowych raka czyli komórek raka i komórek metaplastycznych. Rozstrzygające znaczenie przy ustalaniu rozpoznania ma jednak biopsja wycinająca i badanie histopatologiczne. Diagnostyka obrazowa ma niewielkie znaczenie w różnicowaniu raków metaplastycznych z innymi typami raków, ze względu na ich mało charakterystyczny obraz. Leczenie raków metaplastycznych jest postępowaniem skojarzonym. Większość autorów zaleca kojarzenie tych metod z postępowaniem chirurgicznym, na zasadach analogicznych, jak w raku przewodowym naciekającym. Podstawowe znaczenie ma leczenie chirurgiczne, obejmujące usunięcie ogniska pierwotnego i limfadenektomię pachową. Wybór metody postępowania chirurgicznego jest taki sam, jak w rakach przewodowych naciekających o tym samym stopniu zaawansowania. Zdania autorów dotyczące rokowania w rakach metaplastycznych są podzielone. Część z nich uważa, że jest ono gorsze, inni, że zbliżone do raków bez metaplazji.

Słowa kluczowe: rak metaplastyczny piersi, rokowanie, leczenie, diagnostyka.

# Raki metaplastyczne piersi: klasyfikacja, diagnostyka, leczenie i rokowanie

## *Metaplastic cancers of the breast: classification, diagnosis, treatment and prognosis*

Arkadiusz Jeziorski<sup>1</sup>, Adam Bilski<sup>1</sup>, Dariusz Nejc<sup>1</sup>,  
Dorota Jesionek-Kupnicka<sup>2</sup>, Robert Kubiak<sup>2</sup>, Janusz Piekarski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>2</sup>Zakład Patologii Nowotworów, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

### KLASYFIKACJA RAKÓW METAPLASTYCZNYCH

W utkaniu raka przewodowego naciekającego piersi mogą być obecne domieszki innych tkanek. Takie nowotwory zalicza się do heterogennej grupy raków metaplastycznych [1, 2]. Ich klasyfikacja nie jest jednoznaczna. Niektórzy autorzy uważają, że raki metaplastyczne to takie, których utkanie zawiera domieszkę komórek o zróżnicowaniu mezenchymalnym, wyłączając z tej grupy raki z elementami płaskonabłonkowymi [3, 4]. Inni autorzy podzielają pogląd, że raki metaplastyczne to wszystkie raki przewodowe naciekające zawierające komórki płaskonabłonkowe i/lub mezenchymalne [2, 3, 5, 6].

Oberman zasugerował podział raków metaplastycznych na 3 kategorie: raka wrzecionowatokomórkowego, raka przewodowego naciekającego z metaplazją płaskonabłonkową i raka przewodowego naciekającego z metaplazją pseudomięsakową. Uznał on jednocześnie, że w istocie wymienione 3 typy raka są różnymi odmianami tej samej jednostki chorobowej, gdyż nie zaobserwował korelacji

między rokowaniem i obrazem histopatologicznym. Oberman podkreślił jednocześnie fakt współwystępowania różnego typu metaplazji w obrębie jednej zmiany nowotworowej [5]. Obserwacje Obermana dotyczące braku istotnych różnic klinicznych potwierdził Pitts [4]. Inni autorzy jednakże stwierdzili takie różnice i podtrzymują pogląd, iż rozróżnienie raków z metaplazją płaskonabłonkową od raków z metaplazją mezenchymalną jest niezbędne [6, 7].

Najbardziej aktualna klasyfikacja WHO wyróżnia 2 duże grupy raków metaplastycznych. Do pierwszej zaliczono raki czysto nabłonkowe, a wśród nich:

- 1) raka płaskonabłonkowego (*squamous cell carcinoma*) z trzema wariantami:
  - akantolitycznym (*acantholytic variant*), wrzecionowatokomórkowym (*spindle cell variant*) i wielkokomórkowym rogowiejącym (*large cell keratinizing variant*),
- 2) gruczolakoraka z metaplazją wrzecionowatokomórkową (*adenocarcinoma with spindle cell metaplasia*),

*An invasive ductal breast cancer may also contain components of different tissues. Such cancers are classified as a heterogeneous group of metaplastic cancers. In a current WHO classification, metaplastic cancers are divided into two groups: purely epithelial cancers and mixed epithelio-mesenchymal cancers. A primary diagnosis of a metaplastic cancer can be made on the basis of fine needle cytology, when both components of the cancer are present in the biopsy specimen, cancer cells and metaplastic cells. However, the final diagnosis is made on the basis of pathologic examination of the resected tumor. Radiology has a little value in the differential diagnosis of metaplastic cancers as the picture of such cancers is not characteristic. Combined treatment is a treatment of choice. The majority of authors suggest combining surgery, radiotherapy and systemic therapy, according to guidelines accepted for a treatment of invasive ductal breast cancers. Surgery is the primary therapy; resection of primary tumor (mastectomy or breast conservation) is to be performed along with axillary clearance. The choice of the method of breast surgery is based on the same factors as the choice of treatment in patients with invasive ductal cancer. Prognosis for patients with metaplastic cancers is similar or worse than prognosis for patients with cancers without metaplastic component.*

*Key words: metaplastic breast cancer, prognosis, treatment, diagnosis.*

- 3) raka gruczołowopłaskonabłonkowego (*adenosquamous carcinoma*) włącznie z rakiem śluzowonaskórkowym (*mucoepidermoid carcinoma*),
- 4) raka gruczołowopłaskonabłonkowego o niskim stopniu złośliwości histologicznej (*low grade adenosquamous carcinoma*).

Raki płaskonabłonkowe i wrzcionowatokomórkowe mogą występować w czystej postaci bez domieszki gruczolakoraka.

Drugą grupę raków metaplastycznych stanowią raki mieszane nabłonkowo-mezenchymalne, wśród nich wyróżnia się:

- 1) raka z metaplazją chrząstkopodobną (*carcinoma with chondroid metaplasia*),
- 2) raka z metaplazją kostną (*carcinoma with osseous metaplasia*),
- 3) mięsakoraka (*carcinosarcoma*).

W myśl powyższej klasyfikacji rak przewodowy naciekający z metaplazją płaskonabłonkową odpowiada rakowi gruczołowopłaskonabłonkowemu [8].

## DIAGNOSTYKA

Rozpoznanie wstępne raka metaplastycznego można postawić na podstawie BAC. Często obraz pobranego materiału jedynie sugeruje obecność raka metaplastycznego, a ostatecznym potwierdzeniem jest znalezienie w preparacie obu elementów składowych nowotworu, czyli komórek raka i komórek metaplastycznych [3]. Pobrana próbka może być jednak niereprezentatywna i wówczas rozstrzygające znaczenie ma biopsja wyciągnięta i badanie histopatologiczne. Pozwala to na uniknięcie błędów w rozpoznaniu [2].

Diagnostyka obrazowa ma niewielkie znaczenie w różnicowaniu raków metaplastycznych z innymi typami raków, ze względu na ich mało charakterystyczny obraz.

W badaniu mammograficznym raki metaplastyczne mogą mieć postać ognisk zarówno dobrze odgraniczonych, jak i nieregularnych, gwiaździstych, często słabo zdefiniowanych, z obecnością lub brakiem mikrozwapnień. W pierwszym przypadku (obraz dobrze odgraniczony) mogą imitować zmiany łagodnie, i w związku z tym wymagają starannej dalszej diagnostyki. W drugim przypadku (zmian odgraniczonych nieostro) wykazują obraz typowy dla niemetaplastycznych raków piersi [1, 2].

Obraz ultrasonograficzny jest niecharakterystyczny dla poszczególnych typów metaplazji w raku. Najczęściej obserwuje się kombinację zmian litych i torbielowatych, świadczących o obecności martwicy i krwotoków w obrębie guza. Należy podkreślić, że metaplazja płaskonabłonkowa częściej niż inne daje obraz torbielowaty, w związku z tendencją do zmian martwiczych i krwotocznych (zawałów i wynaczynień) [2].

W kontrastowej mammografii rezonansu magnetycznego raki metaplastyczne z różnicowaniem płaskonabłonkowym dają obraz niewzmacniającego się kontrastowo guza, z cienkim, nieregularnym, wzmacniającym się rąbkim wokół zmiany. Obraz ten jest jednakże typowy również dla innych guzów o torbielowatej strukturze z centralną martwicą [9].

Najistotniejsze znaczenie w diagnostyce raków metaplastycznych ma różnicowanie z mięsakami, ze względu na wyraźne odrębności w przebiegu i leczeniu obu tych chorób. Mięsaki rzadko dają przerzuty do węzłów pachowych, w przeciwieństwie do raków metaplastycznych; stąd konieczność wykonywania limfadenektomii u chorych na raka. W mięsakach limfadenektomię pachową wykonuje się rzadko. Ponadto raki metaplastyczne wykazują większą wrażliwość na leczenie systemowe niż

mięsaki, które w niektórych przypadkach mogą nie odpowiadać na zastosowane leczenie [2, 4]. W różnicowaniu zarówno typów raków metaplastycznych, jak i ich odróżnianiu od mięsaków pomocną rolę pełnią badania immunohistochemiczne.

## LECZENIE

Leczenie raków metaplastycznych jest postępowaniem skojarzonym. Mimo że z powodu braku dostatecznej liczby badań klinicznych, skuteczność radio- i chemioterapii nie jest jednoznacznie ustalona, większość autorów zaleca kojarzenie tych metod z postępowaniem chirurgicznym, na zasadach analogicznych, jak w raku przewodowym naciekającym [6, 7].

Podstawową metodą leczenia jest leczenie operacyjne, obejmujące radykalne usunięcie ogniska pierwotnego (szerokie wycięcie miejscowe, kwadrantektomia lub amputacja piersi), łącznie z usunięciem węzłów chłonnych pachowych. Wybór metody postępowania chirurgicznego jest taki sam, jak w rakach przewodowych naciekających, o tym samym stopniu zaawansowania [1, 7, 10].

Leczenie uzupełniające w głównej mierze opiera się na chemioterapii, gdyż leczenie hormonalne nie spełnia roli wobec guzów niewykazujących ekspresji receptorów estrogenowych [1, 7, 10]. Raki metaplastyczne rzadko wykazują ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych, najczęściej nie obserwuje się jej wcale [1, 2, 6]. Niektórzy autorzy zanotowali ekspresję receptorów hormonalnych jedynie w rakach z metaplastyczną płaskonabłonkową, i to w przypadkach, w których utkanie raka dominowało nad komórkami metaplastycznymi [6]. Sugeruje się, że składowa płaskonabłonkowa nie wykazuje ekspresji receptorów, a ekspresja w obrębie składowej raka przewodowego zależy od stopnia zróżnicowania [8]. Mięsakoraki wykazują ekspresję re-

ceptorów w kilkunastu procentach przypadków (12,5 proc. przypadków) [7].

Wybór schematu chemioterapii do leczenia uzupełniającego musi być nastawiony na skuteczne leczenie zarówno raka przewodowego naciekającego, jak i metaplastycznej składowej nowotworu. W przypadku raka płaskonabłonkowego zauważono brak reakcji na typowe leki, stosowane w raku przewodowym naciekającym, takie jak cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl i adriamycynę, przy dobrej odpowiedzi na leczenie cisplatyną i 5-fluorouracylem, które to leki są szeroko stosowane w rakach płaskonabłonkowych w innych lokalizacjach [11–13].

Rola radioterapii w leczeniu raków metaplastycznych jest niepewna, z uwagi na zbyt małą liczbę badań klinicznych. Mimo promienioczułości raków płaskonabłonkowych zaobserwowano słabą odpowiedź raka płaskonabłonkowego na radioterapię. Przyczyn występowania słabej reakcji można doszukiwać się w mieszanym obrazie komórkowym nowotworu [11]. Inni autorzy uważają radioterapię za skuteczną i stosują ją w leczeniu uzupełniającym nawet chętniej niż chemioterapię [10].

## ROKOWANIE

Zdania autorów co do rokowania w rakach metaplastycznych są podzielone. Część z nich uważa, że jest ono gorsze, inni, że zbliżone do raków bez metaplastacji [2, 6]. Stopień zaawansowania klinicznego raków metaplastycznych decyduje o rokowaniu w podobnym stopniu, jak w typowym raku przewodowym naciekającym [6]. Są jednak wyjątki; w niektórych rakach metaplastycznych ich przebieg kliniczny jest zależny od wielkości guza w mniejszym stopniu, jak ma to miejsce w raku wrzecionowatokomórkowym, którego złośliwy potencjał jest mniejszy niż

wynikałoby z rozmiarów nowotworu [14].

Raki metaplastyczne, podobnie jak raki bez metaplastacji, mają skłonność do przerzutowania do węzłów pachowych, a obecność przerzutów jest istotnym czynnikiem rokowniczym [4]. Większość autorów uważa, że zajęcie węzłów pachowych nie jest częste i w mieszanej grupie raków metaplastycznych występuje w ok. 7 proc. przypadków [4, 5]. W innych pracach podaje się większą częstość rzędu 25–30 proc. [1], a nawet 40 proc. [2]. Rak przewodowy naciekający z metaplastyczną płaskonabłonkową zachowuje się w sposób zbliżony do raka bez metaplastacji, z tendencją do zajmowania węzłów pachowych [15]. W niektórych opracowaniach nawet u 3 na 5 chorych znaleziono przerzuty do pachy [6]. Pitts zaobserwował przerzuty zawierające obie składowe nowotworu w 1 z 4 przypadków raków z metaplastyczną płaskonabłonkową i w żadnym z przypadków raka płaskonabłonkowego [4]. W grupie raków z metaplastyczną mezenchymalną przerzuty znaleziono w 5 spośród 20 nowotworów [4]. Inni autorzy zanotowali podobną częstość przerzutowania do pachy w rakach z metaplastyczną pseudomięsakową, sięgającą 25 proc. [6]. Przerzuty do węzłów chłonnych występują w 19–25 proc. raków z metaplastyczną chrząstkopodobną i kostną [8]. W raku płaskonabłonkowym zaobserwowano interesującą skłonność do dawania przerzutów odległych z pominięciem węzłów chłonnych pachowych [15]. Inne opracowania sugerują, że zajęcie węzłów jest rzadsze niż wynikałoby to z wielkości guza [12]. Częstość przerzutów do pachy w rakach płaskonabłonkowych określa się na 10–30 proc. [8, 11]. W mięsakorakach zajęcie węzłów pachowych notuje się w ok. 20 proc. przypadków, jednakże obecność przerzutów ma mniejszy wpływ na rokowanie, niż w innych typach raków. Co więcej,

dla przeżywalności istotniejsze znaczenie ma obecność krwiopochodnych przerzutów odległych mezenchymalnego składnika nowotworu, bez względu na to, czy węzły pachowe zawierają przerzutowe elementy nabłonkowe, czy też nie. W tym względzie przebieg kliniczny mięsakoraka jest zdominowany przez mięsakową składową nowotworu [7].

Sam obraz histopatologiczny może niekiedy dostarczyć informacji sugerujących przebieg choroby. W mięsakorakach rokowanie pogarsza brak reakcji zapalnej i duży odsetek elementów mezenchymalnych [7]. Rokowanie w raku płaskonabłonkowym jest gorsze, jeżeli w obrazie histologicznym występują cechy akantolizy, martwicy bądź obecność komórek wrzecionowatych [11]. Uogólniając można stwierdzić, że w rakach metaplastycznych rokowanie pogarsza dominacja elementów mięsakowych nad nabłonkowymi [2].

Rokowanie w raku przewodowym naciekającym z metaplazją płaskonabłonkową jest porównywalne z rakiem bez metaplazji o tym samym stopniu zaawansowania pod warunkiem, że komórki płaskonabłonkowe stanowią jedyny element metaplastyczny [7].

W raku wrzecionowatokomórkowym rokowanie jest zbliżone do raka bez metaplazji. Niektórzy uważają, że jest ono bardziej pomyslnie z uwagi na fakt, że nowotwór rośnie w obrębie odgraniczonej przestrzeni i rzadziej daje przerzuty do węzłów chłonnych [14].

W przypadku raka płaskonabłonkowego opinie są niejednoznaczne lub wręcz sprzeczne. Niektórzy uważają, że przebieg kliniczny jest zbliżony do raka przewodowego naciekającego [12], inni uważają, że rokowanie jest lepsze [4], a jeszcze inni wskazują, że rak płaskonabłonkowy cechuje się bardzo agresywnym przebiegiem, zbliżonym do przebiegu nisko zróżnicowanego

raka gruczołowego [11]. Niektórzy obserwują powolny przebieg kliniczny, ale ze skłonnością do nawrotów miejscowych [10]. Zdecydowanie najgorszym rokowaniem charakteryzują się raki z metaplazją mięsakową, których przebieg jest charakterystyczny dla składowej mięsakowej [7].

Przykładowe odsetki przeżyć 5-letnich chorych, cytowane w literaturze wynoszą: w grupie mieszanej raków metaplastycznych – 47 proc., wśród raków z metaplazją mezenchymalną – 44 proc. [4], w raku produkującym macierz – 68 proc. [4], w rakach z metaplazją chrząstkopodobną i kostną – 28–68 proc. [8], w mięsakoraku – 43–49 proc. [4,7], w raku wrzecionowatokomórkowym – 64 proc. [4], w raku płaskonabłonkowym – 50–63 proc. [10, 15].

#### PIŚMIENNICTWO

- Brenner RJ, Turner RR, Schiller V, et al. *Metaplastic carcinoma of the breast. Report of three cases.* Cancer 1998; 82: 1082-7.
- Park JM, Han B-K, Moon WK, et al. *Metaplastic carcinoma of the breast: mammographic and sonographic findings.* J Clin Ultrasound 2000; 28: 179-86.
- Nogueira M, André S, Mendonça E. *Metaplastic carcinomas of the breast – fine needle aspiration (FNA) cytology findings.* Cytopathol 1998; 9: 291-300.
- Pitts WC, Rojas VA, Gaffey MJ, et al. *Carcinomas with metaplasia and sarcomas of the breast.* Am J Clin Pathol 1991; 95: 623-32.
- Oberman HA. *Metaplastic carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 29 patients.* Am J Surg Pathol 1987; 11: 918-29.
- Chao T-C, Wang C-S, Chen S-C, Chen M-F. *Metaplastic carcinomas of the breast.* J Surg Oncol 1999; 71: 220-5.
- Gutman H, Pollock RE, Janjan NA, Johnston DA. *Biologic distinctions and therapeutic implications of sarcomatoid metaplasia of epithelial carcinoma of the breast.* J Am Coll Surg 1995; 180: 193-9.
- Tavassoli FA, Devilee P. *Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs.* Lyon: IARC Press 2003; 37-41.
- Van Goethem M, Schelfout K, Jacobs W, et al. *MR mammography of a primary squamous cell carcinoma of the breast: a case report.* The Breast 2003; 12: 212-14.
- Cardoso F, Leal C, Meira A, et al. *Squamous cell carcinoma of the breast.* The Breast 2000; 9: 315-19.
- Behranwala KA, Nasiri N, Abdullah N, et al. *Squamous cell carcinoma of the breast: clinico-pathologic implications and outcome.* Eur J Surg Oncol 2003; 29: 386-9.
- Rokutanda N, Iino Y, Yokoe T, et al. *Primary squamous cell carcinoma of the breast during lactation: a case report.* Jpn J Clin Oncol 2000; 30: 279-82.
- Dejager D, Redlich PN, Dayer AM, et al. *Primary squamous cell carcinoma of the breast: sensitivity to cisplatinum-based chemotherapy.* J Surg Oncol 1995; 59: 199-203.
- Maemura M, Iino Y, Oyama T, et al. *Spindle cell carcinoma of the breast.* Jpn J Clin Oncol 1997; 27: 46-50.
- Wargotz ES, Norris HJ. *Metaplastic carcinomas of the breast. IV. Squamous cell carcinoma of ductal origin.* Cancer 1990; 65: 272-6.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI

dr hab. med. **Arkadiusz Jeziorski**  
Klinika Chirurgii Onkologicznej  
Uniwersytet Medyczny  
ul. Paderewskiego 4  
93-509 Łódź  
tel. +48 42 689 54 41  
faks +48 42 689 54 22