

Maksymilian Kruczała¹, Marek Jasiówka², Elżbieta Marczyk³, Paweł Blecharz²

¹Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

²Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

³Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Nowotwory metachroniczne u chorych na raka piersi ze zdiagnozowaną mutacją w genie *BRCA1*

Metachronic cancers in women with breast cancer and detected *BRCA1* gene mutation

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kruczała M, Jasiówka M, Marczyk E, Blecharz P. Metachronic cancers in women with breast cancer and detected *BRCA1* gene mutation. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 264–267. DOI: 10.5603/OCP.2017.0039

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Maksymilian Kruczała
 Klinika Nowotworów Układowych
 i Uogólnionych, Centrum Onkologii
 — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
 Oddział w Krakowie
 e-mail: m_kruczala@onet.pl

STRESZCZENIE

Wstęp. Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet, zarówno w Polsce, jak i na świecie. W Polsce mutacja w genie *BRCA1* odpowiada za około 6% raków piersi zdiagnozowanych przed 50. rokiem życia. Raki piersi zależnie od mutacji *BRCA1* występują wcześniej i często są obustronne. W niniejszej pracy oceniono częstość występowania nowotworów metachronicznych w populacji 42 chorych z rozpoznaniem raka piersi i stwierdzoną mutacją w genie *BRCA1*.

Materiał i metody. W pracy przeanalizowano historie chorób 196 pacjentek konsultowanych w Poradni Genetycznej Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddziału w Krakowie w latach 2005–2016 ze stwierdzoną mutacją w genie *BRCA1*. Do dalszej analizy pod kątem występowania nowotworów metachronicznych wybrano historie chorób 42 kolejnych pacjentek, u których doszło do zachorowania na raka piersi.

Wyniki. W trakcie obserwacji (mediana 10 lat) stwierdzono 21 (50%) nowotworów metachronicznych w stosunku do raka piersi. Najczęstszym był rak drugiej piersi, który stwierdzono w 16 (38%) przypadkach. Dodatkowo w 2 przypadkach wystąpił obustronny synchroniczny rak piersi, a u 3 kolejnych chorych to rak piersi był nowotworem metachronicznym w stosunku do wcześniej występujących innych nowotworów.

Wnioski. W świetle uzyskanych wyników, w środowisku medycznym należy rozważyć zwiększenie świadomości skali problemu nowotworów metachronicznych u chorych ze stwierdzoną mutacją *BRCA1*, zintensyfikowanie nadzoru nad nosicielkami mutacji *BRCA1* po przebytym leczeniu raka piersi pod kątem wystąpienia kolejnego nowotworu, oraz proponowanie każdej nosicielce mutacji *BRCA1* leczonej w przeszłości z powodu raka piersi wykonania profilaktycznej mastektomii oraz obustronnej adnektomii.

Słowa kluczowe: rak piersi, mutacja *BRCA1*, nowotwory metachroniczne

ABSTRACT

Introduction. Breast cancer is the most common malignancy in women, both worldwide and in Poland. Mutation in the *BRCA1* gene is responsible for approximately 6% of all breast cancers in Poland diagnosed in patients under the age of 50 years. *BRCA1*-dependent cancers occur early and are frequently bilateral. The purpose of this thesis was to evaluate the frequency of metachronic cancers in a population of 42 patients with breast cancer with detected *BRCA1* gene mutation.

Materials and methods. We analysed the health records of 196 patients with confirmed mutation in the *BRCA1* gene, consulted between years 2005 and 2016 in the Genetics Outpatients Unit of the Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre and Institute of Oncology, Division in Cracow. Medical histories of 42 consecutive patients with breast cancer were selected for further analysis for metachronic cancers.

Results. During the observation period (median 10 years) 21 (50%) neoplasms metachronic to primary breast cancer were diagnosed. The most common was breast cancer of the contralateral breast, detected in 16 (38%)

cases. Additionally, two synchronic breast cancers occurred, and in three other cases breast cancer was diagnosed as a metachronic neoplastic disease.

Conclusions. Taking into consideration the results of our study, we should improve awareness, in the medical community, of the scale of the problem of metachronic cancers in patients with diagnosed *BRCA1* mutation. We should also consider intensifying the surveillance of female carriers of the *BRCA1* gene mutation, who were treated for breast cancer in order to detect secondary neoplasms. Another important issue is to offer to each woman being a carrier of a *BRCA1* gene mutation and previously treated for breast cancer a prophylactic mastectomy and a bilateral adnexectomy.

Key words: breast cancer, *BRCA1* mutation, metachronic cancers

Wstęp

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet, odpowiadając za blisko 1,7 miliona zachorowań i ponad 0,5 miliona zgonów rocznie w skali całego świata [1]. Również w Polsce rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet — rocznie stwierdza się ponad 16 tysięcy nowych zachorowań i ponad 5 tysięcy zgonów [2]. Szacuje się, że w latach 2010–2025 tendencja wzrostowa zachorowalności na raka piersi we wszystkich grupach wiekowych zostanie utrzymana [3]. Leczenie ma charakter wielodyscyplinarny i zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Specjalistów Raka Piersi (EUSOMA, *European Society of Breast Cancer Specialists*) powinno się odbywać w wyspecjalizowanych jednostkach onkologicznych (tzw. *Breast units*) zajmujących się wyłącznie rozpoznaniem i leczeniem tej jednostki chorobowej [4]. Znanymi czynnikami zwiększającymi ryzyko zachorowania są: starszy wiek, występowanie raka piersi w rodzinie, mutacje w genach *BRCA1* i *2*, niektóre łagodne procesy rozrostowe w piersi, ekspozycja na promieniowanie jonizujące, wcześniejsze zachorowanie na raka piersi, późny wiek urodzenia pierwszego dziecka, pierwsza miesiączka we wczesnym, a menopauza w późnym wieku, wieloletnia hormonalna terapia zastępcza, otyłość u kobiet po menopauzie [5]. *BRCA1* jest rozległym genem kodującym białko składające się z 1836 aminokwasów. Spektrum możliwych mutacji jest bardzo duże, jednakże gen ten rzadko podlega mutacjom *de novo*, co najprawdopodobniej odpowiada za tak zwany „efekt założyciela” [6]. Najczęstszymi mutacjami występującymi w Polsce są 5382insC, C61G i 4153delA [7–9], co znacząco ułatwia diagnostykę genetyczną chorych na raka piersi oraz osób z nimi spokrewnionych. Rzeczywista częstość występowania mutacji genu *BRCA1* w polskiej populacji jest trudna do stwierdzenia, dotyczy około 6% pacjentek chorych na raka piersi zdiagnozowanych przed 50. rokiem życia [10]. Raki piersi zależne od mutacji *BRCA1* występują wcześniej (42–45 lat) i w 18–32% występują obustronnie [10–13]. W przypadku wystąpienia mutacji *BRCA1* ryzyko rozwoju raka piersi wynosi 50–80%, a raka jajnika około 40% [14, 15] w zależności od rodzaju mutacji [15–17].

Celem niniejszej pracy była ocena częstości występowania raków metachronicznych w populacji pacjen-

tek chorych na raka piersi ze zdiagnozowaną mutacją w genie *BRCA1*.

Materiał i metody

W celu identyfikacji chorych na raka piersi ze stwierdzoną mutacją *BRCA1* przeanalizowano historie chorób 196 pacjentek konsultowanych w Poradni Genetycznej Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddziału w Krakowie w latach 2005–2016 ze stwierdzoną mutacją w genie *BRCA1*. Do dalszej analizy wybrano historie chorób 42 kolejnych pacjentek, u których doszło do zachorowania na raka piersi. U wszystkich chorych mutację w genie *BRCA1* stwierdzono po rozpoznaniu raka piersi, potwierdzono z dwóch niezależnych próbek krwi, a obecność mutacji została odnotowana przez lekarza prowadzącego odpowiednim wpisem w indywidualnej dokumentacji medycznej każdej z pacjentek. Dokumentację medyczną opisaną grupy analizowano pod kątem wystąpienia nowotworów metachronicznych, rozumianych jako występujące w okresie powyżej 6 miesięcy od rozpoznania pierwszego raka piersi [18]. Dodatkowo zebrano dane na temat występowania nowotworów synchronicznych oraz innych nowotworów złośliwych stwierdzonych jeszcze przed rozpoznaniem raka piersi.

Wyniki

W przeanalizowanej grupie pacjentek mediana wieku w momencie rozpoznania raka piersi wynosiła 45 lat (26–79 lat). Pierwsze objawy choroby nowotworowej stwierdzono w samobadaniu piersi u 22, badaniu fizykalnym przeprowadzonym przez lekarza u 12, a kontrolnych badaniach obrazowych (USG piersi lub mammografia) u 8 chorych. Stan sprawności w chwili rozpoznania u wszystkich pacjentek określono jako bardzo dobry lub dobry [wg skali Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) PS 0 u 37, PS 1 u 5]. W każdym przypadku przeprowadzono leczenie o założeniu radykalnym. Mediana czasu obserwacji wyniosła 10 lat (1–32 lat). Do rozwoju nowotworu metachronicznego doszło u 21 (50%) pacjentek, w tym:

Tabela 1. Niezależne nowotwory złośliwe u chorych na raka piersi z mutacją *BRCA1*

Liczba pacjentek (n)	42
Mediana czasu obserwacji (lata)	10 (1–32)
Nowotwory metachroniczne (n/%)	21/50%
Mediana czasu do rozpoznania nowotworu metachronicznego (lata)	5,5 (1–17)
Typ metachronicznego nowotworu (n):	
— rak drugiej piersi	16
— rak jajnika	2
— mięsak trzonu macicy	1
— mięsak Kaposiego	1
— rak nerki	1
Synchroniczne, obustronne raki piersi (n)	2
Nowotwory złośliwe zdiagnozowane przed rozpoznaniem raka piersi, typ nowotworu (n):	
— rak jajnika	2
— rak szyjki macicy	1
Niezależne nowotwory złośliwe łącznie (n/%)	26/62%

16 zachorowań na raka drugiej piersi, 2 przypadki raka jajnika, 1 mięsak trzonu macicy, 1 mięsak Kaposiego, 1 rak jasnokomórkowy nerki. Dodatkowo u 2 pacjentek wystąpił obustronny synchroniczny rak piersi, u 2 chorych to rak piersi był nowotworem metachronicznym (w obydwu przypadkach przed rozpoznaniem raka piersi zdiagnozowano raka jajnika — odpowiednio 2 i 3 lata wcześniej). W jednym przypadku przed zachorowaniem na raka piersi zdiagnozowano raka szyjki macicy (17 lat wcześniej). Łącznie u 26 chorych (62%) na raka piersi ze zdiagnozowaną mutacją w genie *BRCA1* wystąpił drugi, niezależny nowotwór złośliwy [mediana czasu obserwacji 10 lat (1–32 lat)]; nowotwory metachroniczne, synchroniczne, odnotowane w historii choroby jako występujące przed rozpoznaniem raka piersi]. W podgrupie 21 pacjentek, u których wystąpił nowotwór metachroniczny w stosunku do raka piersi, mediana czasu do zdiagnozowania drugiego nowotworu wyniosła 5,5 roku (1–17 lat) od rozpoczęcia leczenia pierwszego raka piersi. W trakcie trwania obserwacji u 17 pacjentek wykonano profilaktyczne usunięcie narządu rodowego (histerektomia z obustronną adnektomią). U żadnej chorej nie wykonano profilaktycznej mastektomii. Wyniki podsumowano w tabeli 1.

Dyskusja

W populacji ogólnej ryzyko rozwoju raka piersi jest znacząco wyższe u kobiet, które w przeszłości chorowały na ten nowotwór. Wynosi ono 10–15% dla 55-letniej kobiety z przebyłym rakiem piersi, w porównaniu z oko-

ło 2,5-procentowym ryzykiem dla zdrowej 55-letniej kobiety w trakcie 15 lat obserwacji [19]. Szacuje się, że metachroniczny rak piersi może rozwinąć się u 1% ogólnej populacji pacjentek leczonych w przeszłości z powodu tego nowotworu, ryzyko rośnie wraz z czasem od pierwszej diagnozy [20, 21]. Ryzyko rozwoju obustronnego raka piersi u nosicielek mutacji w genie *BRCA1* jest znacząco wyższe niż w populacji ogólnej. W badanej grupie do rozwoju metachronicznego nowotworu złośliwego doszło u 50% pacjentek, w tym aż u 38% był to rak drugiej piersi. Zwraca uwagę fakt stosunkowo niewielkiej częstości występowania raka jajnika w badanej populacji — 2 przypadki raka metachronicznego, 2 przypadki raka jajnika zdiagnozowanego przed rozpoznaniem raka piersi (łącznie 9,5%), w porównaniu z około 40-procentowym ryzykiem zachorowania na raka jajnika u chorych z mutacją *BRCA1* według danych z piśmiennictwa [14, 15]. Częściowym wytłumaczeniem może być fakt, że u 17 (40%) pacjentek wykonano zabieg profilaktycznej histerektomii z obustronną adnektomią oraz ograniczony czas obserwacji.

Leczenie raka piersi jest coraz to skuteczniejsze. Wskaźnik 5-letnich przeżyć w Polsce dla chorych zdiagnozowanych w latach 1995–1999 wynosi 73,8% [22], w Europie 79% (wahając się od 69% w Czechach do 86% w Szwecji) [23]. Rokowanie w przypadku obustronnego raka piersi zmienia się wraz z czasem od rozpoznania pierwszego nowotworu z dłuższym czasem przeżycia całkowitego wraz z upływem czasu [24]. W pracy Góźdz i wsp. odnotowano szansę 5-letniego przeżycia na poziomie 60,1% dla chorych z metachronicznym i 54% z synchronicznym obustronnym rakiem piersi [25].

Biorąc pod uwagę częstość raka piersi oraz dużą liczbę pacjentek po przebyłym leczeniu radykalnym i stosunkowo łatwą diagnostykę pod kątem obecności mutacji w genie *BRCA1*, wydaje się, że liczba pacjentek ze stwierdzoną mutacją po przebyłym leczeniu onkologicznym w codziennej praktyce klinicznej będzie rosła. Według autorów pracy, w świetle uzyskanych wyników, należy rozważyć:

- zwiększenie świadomości skali problemu nowotworów metachronicznych u chorych ze stwierdzoną mutacją *BRCA1* w środowisku medycznym;
- zintensyfikowanie nadzoru nad nosicielkami mutacji *BRCA1* po przebyłym leczeniu raka piersi pod kątem wystąpienia kolejnego nowotworu;
- proponowanie każdej nosicielce mutacji *BRCA1* leczonej w przeszłości z powodu raka piersi wykonania profilaktycznej mastektomii oraz obustronnej adnektomii.

Piśmiennictwo

1. <http://gco.iarc.fr/today/>.
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku. Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa 2013: 12.
3. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 r.

- Krajowy Rejestr Nowotworów. Centrum Onkologii Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie: 45–51.
4. Blamey RW, Cataliotti L. EUSOMA accreditation of breast units. *Eur J Cancer*. 2006; 42(10): 1331–1337, doi: [10.1016/j.ejca.2006.04.003](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.04.003), indexed in Pubmed: [16766180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16766180/).
 5. Jassem J. Rak piersi. In: Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, Wysocki P (ed). *Onkologia kliniczna*. Via Medica, Gdańsk 2015: 644.
 6. Górski B, Lubiński J. Test BRCA 1. *Postępy Nauk Medycznych*. 2008(7): 441–442.
 7. Górski B, Byrski T, Huzarski T, et al. Founder mutations in the BRCA1 gene in Polish families with breast-ovarian cancer. *Am J Hum Genet*. 2000; 66(6): 1963–1968, doi: [10.1086/302922](https://doi.org/10.1086/302922), indexed in Pubmed: [10788334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10788334/).
 8. Grzybowska E, Zientek H, Jasinska A, et al. High frequency of recurrent mutations in BRCA1 and BRCA2 genes in Polish families with breast and ovarian cancer. *Hum Mutat*. 2000; 16(6): 482–490, doi: [10.1002/1098-1004\(200012\)16:6<482::AID-HUMU5>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1098-1004(200012)16:6<482::AID-HUMU5>3.0.CO;2-O), indexed in Pubmed: [11102977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11102977/).
 9. Górski B, Jakubowska A, Huzarski T, et al. A high proportion of founder BRCA1 mutations in Polish breast cancer families. *Int J Cancer*. 2004; 110(5): 683–686, doi: [10.1002/ijc.20162](https://doi.org/10.1002/ijc.20162), indexed in Pubmed: [15146557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15146557/).
 10. Lubiński J, Górski B, Huzarski T, et al. BRCA1-positive breast cancers in young women from Poland. *Breast Cancer Res Treat*. 2006; 99(1): 71–76, doi: [10.1007/s10549-006-9182-3](https://doi.org/10.1007/s10549-006-9182-3), indexed in Pubmed: [16541315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16541315/).
 11. Marcus JN, Watson P, Page DL, et al. Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer*. 1996; 77(4): 697–709, doi: [10.1002/\(sici\)1097-0142\(19960215\)77:4<697::aid-cnrc16>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19960215)77:4<697::aid-cnrc16>3.0.co;2-w), indexed in Pubmed: [8616762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8616762/).
 12. Martin AM, Blackwood MA, Antin-Ozerkis D, et al. Germline mutations in BRCA1 and BRCA2 in breast-ovarian families from a breast cancer risk evaluation clinic. *J Clin Oncol*. 2001; 19(8): 2247–2253, doi: [10.1200/JCO.2001.19.8.2247](https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.8.2247), indexed in Pubmed: [11304778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11304778/).
 13. Loman N, Johannsson O, Bendahl P, et al. Prognosis and clinical presentation of BRCA2-associated breast cancer. *Eur J Cancer*. 2000; 36(11): 1365–1373, doi: [10.1016/s0959-8049\(00\)00098-8](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(00)00098-8), indexed in Pubmed: [10899649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10899649/).
 14. Antoniou AC, Pharoah PDP, Narod S, et al. Breast and ovarian cancer risks to carriers of the BRCA1 5382insC and 185delAG and BRCA2 6174delT mutations: a combined analysis of 22 population based studies. *J Med Genet*. 2005; 42(7): 602–603, doi: [10.1136/jmg.2004.024133](https://doi.org/10.1136/jmg.2004.024133), indexed in Pubmed: [15994883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15994883/).
 15. Gronwald J, Huzarski T, Byrski B, et al. Cancer risks in first degree relatives of BRCA1 mutation carriers: effects of mutation and proband disease status. *J Med Genet*. 2006; 43(5): 424–428, doi: [10.1136/jmg.2005.036921](https://doi.org/10.1136/jmg.2005.036921), indexed in Pubmed: [16227521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16227521/).
 16. Risinger JI, Berchuck A, Kohler MF, et al. Mutations of the E-cadherin gene in human gynecologic cancers. *Nat Genet*. 1994; 7(1): 98–102, doi: [10.1038/ng0594-98](https://doi.org/10.1038/ng0594-98), indexed in Pubmed: [8075649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8075649/).
 17. Thorlacius S, Struwing JP, Hartge P, et al. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. *Lancet*. 1998; 352(9137): 1337–1339, doi: [10.1016/s0140-6736\(98\)03300-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)03300-5), indexed in Pubmed: [9802270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9802270/).
 18. Krzemieniecki K, Jassem J, Krzakowski M. Szczególne sytuacje kliniczne. In: *Rak piersi*. Via Medica, Gdańsk 2014: 238.
 19. Brenner DJ. Contralateral second breast cancers: prediction and prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102(7): 444–445, doi: [10.1093/jnci/djq058](https://doi.org/10.1093/jnci/djq058), indexed in Pubmed: [20305130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20305130/).
 20. Filippakis GM, Georgiadou D, Pararas N, et al. Synchronous bilateral breast cancer with different biological profile and estrogen-progesterone receptor status. *Breast J*. 2008; 14(2): 209–210, doi: [10.1111/j.1524-4741.2007.00561.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4741.2007.00561.x), indexed in Pubmed: [18298610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18298610/).
 21. Jeziorski A, Piekarski J. Bilateral breast cancer-current state knowledge. *Onkol Pol*. 1998; 1(3-4): 143–147.
 22. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, et al. EUROCORE-4 Working Group. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EUROCORE-4 data. *Lancet Oncol*. 2007; 8(9): 784–796, doi: [10.1016/S1470-2045\(07\)70246-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70246-2), indexed in Pubmed: [17714993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17714993/).
 23. Berrino F, Angelis RDe, Sant M, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995–99: results of the EUROCORE-4 study. *Lancet Oncol*. 2007; 8(9): 773–783, doi: [10.1016/s1470-2045\(07\)70245-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(07)70245-0).
 24. Brenner H, Engelsmann B, Stegmaier C, et al. Clinical epidemiology of bilateral breast cancer. *Cancer*. 1993; 72(12): 3629–3635, doi: [10.1002/1097-0142\(19931215\)72:12<3629::aid-cnrc2820721213>3.0.co;2-t](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19931215)72:12<3629::aid-cnrc2820721213>3.0.co;2-t), indexed in Pubmed: [8252478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8252478/).
 25. Gózdź S, Smok-Kalwat J, et al. Przeżycia pacjentek z dwustronnym rakiem sutka. *Nowotwory*. 2002; 53: 6.