

Neslihan Duzkale¹, Hikmet Taner Teker²

¹Department of Medical Genetic, Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Ankara, Turcja

²Department of Molecular Biology, Middle East Technical University, Ankara, Turcja

Charakterystyka genetyczna, kliniczna i patologiczna chorych na obustronnego raka piersi w Turcji

The study of genetic and clinicopathological characterisation of Turkish bilateral breast cancer patients

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Duzkale N, Teker HT. The study of genetic and clinicopathological characterisation of Turkish bilateral breast cancer patients. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2020.0026.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Neslihan Duzkale, MD
 T.C. Ankara Diskapi Yildirim Beyazit
 Training and Research Hospital
 Omer Halisdemir Avenue 06110 Altindag/
 Ankara, Turkey
 Tel.: +90 505 7754500
 Faks: +90 5962308
 e-mail: neslihanduzkale@gmail.com

STRESZCZENIE

Wstęp. Obustronny rak piersi rzadko występuje w populacji ogólnej, jednak zapadalność na ten typ nowotworu istotnie się zwiększa u nosicieli mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2*. Rozwój nowotworu zależy nie tylko od podatności genetycznej, ale także od innych czynników ryzyka, takich jak wiek kobiety, wiek, w którym po raz pierwszy rozpoznano raka piersi, styl życia oraz warunki środowiskowe. Celem badania było określenie nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1/2* u chorych na obustronnego raka piersi oraz czynników ryzyka związanych z rozwojem nowotworu w drugiej piersi.

Materiał i metody. Analizą objęto 31 kobiet z Turcji, u których w latach 2016–2018 rozpoznano synchronicznego (SBBC) i metachronicznego (MBBC) obustronnego raka piersi. Przy użyciu techniki sekwencjonowania nowej generacji (NGS) analizowano geny *BRCA1* i *BRCA2*, a następnie określano związek zaburzeń genetycznych z cechami klinicznymi i patologicznymi.

Wyniki. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami MBBC i SBBC pod względem charakterystyki klinicznej i patologicznej nowotworu. Wiek, w którym po raz pierwszy rozpoznano raka piersi, był niższy w grupie MBBC. Wykazano też statystycznie istotną zależność pomiędzy występowaniem chorób przewlekłych a MBBC ($\chi^2 = 11,519$; $p = 0,001$). W przedstawionym badaniu tylko u 3 chorych wykazano obecność wariantów mutacji związanych z nowotworem, przy czym dwa z tych wariantów opisano po raz pierwszy.

Wnioski. Ryzyko obustronnego raka piersi u nosicieli mutacji w genach *BRCA1/2* zwiększa się w przypadku pierwszego rozpoznania nowotworu w młodym wieku oraz obciążonego wywiadu rodzinnego w kierunku chorób nowotworowych. Wykazano zależność pomiędzy występowaniem MBBC i chorób przewlekłych, a wyjaśnienie tego związku wymaga przeprowadzenia badań na szerszą skalę.

Słowa kluczowe: *BRCA*, obustronny rak piersi metachroniczny, obustronny rak piersi synchroniczny, choroba przewlekła

ABSTRACT

Introduction. Although bilateral breast cancers are a rare condition in the general population, the incidence has increased significantly in *BRCA1* and *BRCA2* gene carrier breast cancer patients. Besides the genetic susceptibility, many risk factors such as age, first breast cancer diagnosis age, lifestyle, and environmental factors may be effective in the development of this type of cancer. This study aimed to determine *BRCA1/2* gene carriage in patients with bilateral breast cancer and to find out the risk factors that may lead to contralateral cancer formation.

Material and methods. From 2016 to 2018, in Turkey, we grouped 31 women diagnosed with bilateral breast cancer synchronously and metachronously. Analysis of *BRCA1* and *BRCA2* genes of these women evaluated for clinical and pathological tumour characteristics was performed using the NGS technique.

Results. No significant difference was found between the metachronous (MBBC) and synchronous (SBBC) groups in terms of clinical and pathological tumour characteristics. MBBC patients' age at first diagnosis of breast cancer

was lower than SBBC. Also, there was a statistically significant relationship between chronic diseases and MBBC cancers ($c2 = 11.519$; $p = 0.001$). In our study, disease-related variants were found only in three patients, and two of these variants were identified the first time in the literature.

Conclusion. The risk of bilateral breast cancer of BRCA1/2 carriers increases when the first breast cancer is diagnosed at a young age and there is a significant family history of cancer. MBBC is associated with chronic diseases, and large-scale research will contribute to clarifying this relationship.

Key words: BRCA, bilateral breast cancer, metachronous, synchronous, chronic disease

Tłumaczenie: dr n. med. Dariusz Stencel

Copyright © 2021 Via Medica
ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7: 7-15

Wstęp

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem i jedną z głównych przyczyn zgonów z przyczyn nowotworowych u kobiet na całym świecie [1]. Rak piersi występuje najczęściej jednostronnie, choć u około 2–11% chorych rozwinę się w obu piersiach, a drugą najczęstszą lokalizacją raka piersi jest przeciwległa pierś [2]. Uważa się, że rozwój technik diagnostycznych, badań przesiewowych i metod leczenia chorób nowotworowych oraz wydłużenie przeżycia chorych skutkują częstszym występowaniem obustronnego raka piersi. Mutacje genetyczne, wczesne wykrycie raka piersi oraz ekspozycja na napromienianie w trakcie wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego przyczyniają się do rozwoju różnych typów histologicznych inwazyjnego lub przedinwazyjnego (*in situ*) zrazikowego raka piersi, ale także zwiększają ryzyko występowania obustronnego raka piersi (BBC, *bilateral breast cancer*) [3, 4]. Skumulowane ryzyko rozwoju BBC wynosi 3,4% w ciągu 10 lat u chorych z jednostronnym rakiem piersi, jednak u kobiet z mutacjami w genie *BRCA* zwiększa się ono do 13–40% [5, 6]. W zależności od czasu, jaki upływa pomiędzy wykryciem nowotworu w obu piersiach, obustronnego raka piersi dzieli się na typ synchroniczny (SBBC, *synchronous BBC*) i meta(syn)chroniczny (MBBC, *meta[syn]chronous BBCC*) [7–10]. Dotychczas opublikowano niewiele badań analizujących cechy kliniczne i patologiczne u chorych w obu grupach. Celem przedstawionego badania była charakterystyka demograficzna, kliniczna i patologiczna chorych na MBBC i SBBC z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2*.

Materiał i metody

Do przedstawionego badania włączono 31 chorych z rozpoznaniem obustronnego raka piersi, które w okresie od czerwca 2016 do stycznia 2018 roku skierowano w celu konsultacji i badań genetycznych do Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital. U wszystkich uczestniczących w badaniu chorych przeprowadzono standardowe badania genetyczne w kierunku mutacji w genach *BRCA1/2*, zgodnie z wytycznymi *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* [11]. Na podstawie wywiadu, dokumentacji medycznej i elektronicznej bazy danych szpitala

u wszystkich chorych w trakcie porady genetycznej zbierano informacje dotyczące charakterystyki demograficznej, dotychczasowego stanu zdrowia, wywiadu rodzinnego, wieku, w którym po raz pierwszy i drugi rozpoznano raka piersi, zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji TNM (*tumor–node–metastasis*), wyników badań ekspresji receptora estrogenowego (ER), receptora progesteronowego (PR) i receptora C-erbB-2 (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*) oraz innych cech guza. Na podstawie czasu pomiędzy rozpoznaniem pierwszego ogniska nowotworu i ogniska w przeciwległej piersi (odpowiednio: ≤ 12 i > 12 miesięcy) chore podzielono na grupy z SBBC i MBBC [12]. Wszystkim chorym udzielono szczegółowej informacji na temat badania i uzyskano od nich pisemną zgodę na udział. Badanie opisowe serii przypadków zaakceptowała niezależna Komisja Bioetyczna przy Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital (nr dokumentu 2020-02/536).

Materiał genetyczny uzyskany z próbek krwi chorych poddawano badaniu metodą sekwencjonowania nowej generacji (NGS, *next generation sequencing*) w celu wykrycia wariantów mutacji zarodkowych w genach *BRCA1* i *BRCA2*. Wykorzystano zestaw komercyjny OncoPrint™ BRCA Research Assay, a badanie przeprowadzono na platformie Ion S5™ System (Ion Torrent™). Analizę objęto wszystkie regiony eksoniczne oraz fragment obejmujący do 20 par zasad na granicy pomiędzy eksonem a intronem. Uzyskaną sekwencję porównano z ludzkim genomem hg19, a do analizy bioinformatycznej wykorzystano oprogramowanie Ion Reporter Software Version 5.4 (Thermo Fisher Scientific). Analizę *in silico* w kierunku wariantów genów przeprowadzono przy użyciu SIFT, PolyPhen2, DANN, PROVEAN, GERP, MPC, Mutation Assessor, Fathmm i Mutation Taster. Zmiany genomowe klasyfikowano zgodnie z kryteriami *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)* [13].

Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SPSS (IBM SPSS Statistics 24). Do porównania wartości pomiarów dwóch niezależnych zmiennych zastosowano test t-Studenta dla niezależnych próbek (wartość tabeli t) i test U Manna–Whitneya (wartość tabeli Z). W analizie zależności pomiędzy dwiema zmiennymi jakościowymi zastosowano „tabele krzyżowe χ^2 ”. Wartość p mniejszą lub równą 0,05 uznawano za statystycznie istotną.

Tabela 1. Analiza wieku chorych w grupach z SBBC i MBBC

Zmienna	Rak synchroniczny (n = 14)		Rak metachroniczny (n = 17)		Analiza statystyczna*
		Mediana [min–maks.]		Mediana [min–maks.]	Prawdopo- dobieństwo
Wiek (lata)	52,93 ± 8,75	54,5 [39,0–67,0]	54,29 ± 8,91	53,0 [42,0–73,0]	t = -0,428 p = 0,672
Wiek, w którym rozpoznano pierwsze ognisko raka piersi (lata)	48,43 ± 8,83	49,5 [36,0–66,0]	40,88 ± 9,47	40,0 [19,0–61,0]	t = 2,276 p = 0,030
Wiek, w którym rozpoznano raka piersi w drugiej piersi (lata)	48,64 ± 8,78	49,5 [36,0–66,0]	51,94 ± 8,61	49,0 [40,0–67,0]	t = -1,053 p = 0,301

*Do porównania wartości pomiaru dwóch niezależnych zmiennych w zakresie danych o rozkładzie normalnym zastosowano test t-Studenta dla niezależnych próbek (wartość tabeli T)

Wyniki

Spośród 31 chorych poddanych leczeniu i obserwacji z powodu obustronnego raka piersi w okresie od stycznia 2016 do grudnia 2017 roku u 14 (45,16%) rozpoznano SBBC, u 17 (54,84%) rozpoznano MBBC i u wszystkich chorych wykonano analizy genów *BRCA1/2*. Mediana wieku wszystkich chorych wynosiła 53 lata (zakres 39–73 lata), chorych z SBBC — 49,5 roku (zakres 36–66 lat), a chorych z MBBC — 40 lat (zakres 19–61 lat). Odnotowano statystycznie istotną różnicę między grupami w zakresie wieku, w którym rozpoznano raka piersi (t = 2,276; p = 0,030). Czas pomiędzy rozpoznaniem pierwszego ogniska nowotworu i ogniska metachronicznego był statystycznie istotnie krótszy niż u chorych z rakiem synchronicznym (tab. 1).

Charakterystykę demograficzną oraz główne cechy guza nowotworowego przedstawiono w tabeli 2. Do grupy palących włączono chore, które paliły co najmniej 10 papierosów dziennie przez 10 lat lub dłużej. Choroby przewlekłe zdefiniowano jako zaburzenia wymagające okresowej kontroli i leczenia wspomagającego [nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, wole, rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF, *familial Mediterranean fever*), astma itp.]. Do grupy chorych z dodatnim wywiadem w kierunku przebytych operacji włączono chore po usunięciu wyrostka robaczkowego, pęcherzyka żółciowego i guzków krwawniczych oraz po innych zabiegach. Wywiad dotyczący chorób nowotworowych u krewnych uwzględniał wszystkie nowotwory narządowe, takie jak rak piersi, jajnika, jelita grubego i nowotwory ośrodkowego układu nerwowego. Chore z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku raka piersi i jajnika stanowiły oddzielną grupę. Badania w kierunku obecności przetrzutów wykonywano u wszystkich chorych po pierwszym rozpoznaniu raka piersi oraz po roku obserwacji. Wartości wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) [kg/m²] w zakresie 25,0–29,9 uznawano za nadwagę, 30 i więcej — za otyłość, a w przedziale 18,5–24,9 — za

zakres prawidłowy. Rozpoznanie pierwszego ogniska raka ustalano najczęściej z powodu wyczuwalnego guza w piersi, natomiast drugie ognisko wykrywano najczęściej w czasie rutynowych badań kontrolnych. Najczęstszym typem histologicznym obustronnego raka piersi był inwazyjny rak przewodowy, a wielkość guza wynosiła zwykle ≤ 2 cm.

W przypadku analizy genów *BRCA1* i *BRCA2* numery ewidencyjne określano odpowiednio jako NM_007294.3 (*BRCA1*) i NM_000059.3 (*BRCA2*). Zmiany genomowe w genach *BRCA1* i *BRCA2* wykryto tylko u 9 (29%) spośród 31 chorych (tab. 3). Siedem z tych zmian dotyczyło genu *BRCA2* (77,8%), a dwie znaleziono w genie *BRCA1* (22,2%); wykazywały one cechy heterozygotyczne. Spośród zmian genomowych dwie określono jako rakotwórcze, jedną — jako prawdopodobnie rakotwórczą, a pozostałe siedem — jako warianty o niepewnym znaczeniu (VUS, *variants of uncertain significance*).

Wykryto dwa warianty, których dotychczas nie opisano w piśmiennictwie, a które nie zostały przez autorów sklasyfikowane jako patogenne. Były to warianty NM_007294.3(*BRCA1*):c.2131_2132delAA (p.Lys711Valfs*6) u chorej P28 i NM_000059.3(*BRCA2*):c.1773_1776delTTAT (p.Ile591Metfs*22) u chorej P13 w regionach eksonicznych genów. Warianty te prowadziły do utraty funkcji genu na drodze mechanizmu mutacji zmiany ramki odczytu. Na podstawie różnych analiz predykcyjnych *in silico* potwierdzono, że warianty te uszkadzają gen lub produkt genu. Łącznie 22 warianty mutacji genu *BRCA2* u chorej P14 [NM_000059.3(*BRCA2*):c.8954-5a>G] w regionie intronicznym opisano wcześniej jako zgłoszone jako prawdopodobne patogenne [14, 15]. Chore P13 i P14 zaklasyfikowano do grupy MBBC, a chorą P28 — do grupy SBBC. U tych trzech chorych pierwsze rozpoznanie raka piersi ustalono po ukończeniu 40 lat, a pierwsze ognisko wykryto w prawej piersi. U wielu krewnych tych chorych rozpoznano choroby nowotworowe. Chore zgłaszały się do lekarza z powodu wyczuwalnego

Tabela 2. Początkowa charakterystyka demograficzna i kliniczna chorych

Cecha	n (%)	Cecha	n (%)	Cecha	n (%)	
Poziom wykształcenia		Wiek w czasie pierwszego porodu (lata)		Wielkość guza (lewa pierś)		
— podstawowe	9 (29,0)	— nie rodziła	1 (3,2)	— ≤ 2 cm	9 (49,9)	
— średnie	15 (48,4)	— < 20	3 (9,7)	— 2–4 cm	6 (33,4)	
— wyższe	7 (22,6)	— 20–30	23 (74,2)	— wielogniskowy	3 (16,7)	
		— > 30	4 (12,9)			
Praca zawodowa		Lokalizacja pierwszego ogniska raka piersi		Wielkość guza (prawa pierś)		
— tak	7 (22,6)	— lewa pierś	11 (35,6)	— ≤ 2 cm	9 (45,0)	
— nie	24 (77,4)	— prawa pierś	10 (32,2)	— od 2 do ≤ 4 cm	7 (35,0)	
		— obustronna	10 (32,2)	— > 4 cm	2 (10,0)	
				— wielogniskowy	2 (10,0)	
Obszar zamieszkania		Czas pomiędzy rozpoznaniem obu ognisk nowotworu		Przerzuty (w czasie pierwszego rozpoznania)		
— wiejski	7 (22,6)	— jednocześnie	10 (32,2)	— nie stwierdzono	22 (71,0)	
— miejski	24 (77,4)	— ≤ 1 rok	4 (13,0)	— węzły pachowe	7 (22,6)	
Palenie tytoniu		— od 1 roku do ≤ 5 lat	3 (9,6)	— kości	1 (3,2)	
— tak	7 (22,6)	— od 5 lat do ≤ 10 lat	3 (9,6)	— płuco	1 (3,2)	
— nie	24 (77,4)	— ponad 10 lat	11 (35,6)			
Wskaźnik masy ciała		Rozpoznanie pierwszego ogniska raka piersi		Przerzuty (w czasie rozpoznania raka w drugiej piersi)		
— prawidłowy	9 (29,0)	— wyczuwalny guz	14 (41,1)	— nie stwierdzono	28 (90,4)	
— nadwaga	13 (42,0)	— obrzęk i zniekształcenie	7 (20,6)	— płuco	2 (6,5)	
— otyłość	9 (29,0)	— wyciek z brodawki	2 (5,9)	— płuco i kości	1 (3,1)	
Wiek pierwszej miesiączki (lata)		— rutynowe badania kontrolne	11 (32,4)			
— < 12	3 (9,7)					
— 12–14	26 (83,8)					
— > 14	2 (6,5)					
Miesiączki		Rozpoznanie raka w drugiej piersi		Typ histologiczny (lewa pierś)		
— regularne	28 (90,3)	— wyczuwalny guz	5 (15,6)	— rak przewodowy in situ	2 (7,1)	
— nieregularne	3 (9,7)	— obrzęk i zniekształcenie	2 (6,2)	— inwazyjny rak przewodowy	18 (64,3)	
Związek rozpoznania i menopauzy		— rutynowe badania kontrolne	25 (78,2)	— inwazyjny rak zrazikowy	5 (17,8)	
— przed menopauzą	16 (51,6)			— mieszany rak inwazyjny	1 (3,6)	
— po menopauzie	15 (48,4)			— rak śluzowy	1 (3,6)	
				— rak metaplastyczny	1 (3,6)	
Czas trwania karmienia piersią		Liczba krewnych z rozpoznaniem choroby nowotworowej		Typ histologiczny (prawa pierś)		
— niekarmiące	2 (6,5)	— 1	8 (44,4)	— rak przewodowy in situ	1 (3,4)	
— ≤ 1 rok	20 (64,5)	— 2	5 (27,8)	— rak zrazikowy in situ	1 (3,4)	
— 1–2 lata	7 (22,5)	— 3	3 (16,7)	— inwazyjny rak przewodowy	20 (69,0)	
— > 2 lata	2 (6,5)	— 4 i więcej	2 (11,1)	— inwazyjny rak zrazikowy	— inwazyjny rak apokrynowy	6 (20,8)
Choroba przewlekła/operacja chirurgiczna w wywiadzie		Krewne z rakiem piersi i jajnika				
— tak	19 (61,3)/ /17 (54,8)	— rak piersi	17 (85)		1 (3,4)	
— nie	12 (38,7)/ /14 (45,2)	— rak jajnika	3 (15)			

guza w prawej piersi. Na podstawie przeprowadzonych analiz u wszystkich trzech chorych rozpoznano zespół dziedzicznego raka piersi i jajnika (HBOC, *hereditary breast and ovarian cancer syndrome*), związany z mutacjami w genach *BRCA1* i *BRCA2*, i wszystkie chore skierowano

na konsultację genetyczną. Mała liczebność grupy chorych, u których wykryto warianty mutacji *BRCA* związane z chorobą nowotworową, uniemożliwia przeprowadzenie porównania statystycznego z innymi chorymi włączonymi do opisywanego badania.

Tabela 3. Szczegółowe wyniki analizy genów BRCA1 i BRCA2

Nr identyfikacyjny chorej	Gen	Zmiana nukleotydu/ /zmiana AA	Ekson/ /intron	Funkcja	Ocena wg kryteriów ACMG	Wiek w którym rozpoznano pierwsze ognisko raka/raka w drugiej piersi (lata)	Lokalizacja pierwszego ogniska raka piersi	SBBC/ /MBBC	Choroby współistniejące	Wywiad rodzinny w kierunku chorób nowotworowych	Piśmiennictwo
P13	BRCA2	c.1773_1776delTTAT (p.Ile591Metfs*22)	Ekson 10	Zmiana bramki odczytu	PAT	57	Prawa piers	MBBC	Zakrzepica, stłuszczenie wątroby	1° 2 — płuco, 1 — żołądek, 1 — krtań 2° 2 — płuco, 1 — piers 3° 2 — płuco, 1 — piers, 1 — endometrium, 1 — mózg	Nowa zmiana
P14	BRCA2	c.8954-5A>G (p.?)	Intron 22	Przyłączenie oligonukleotydów antysensownych w miejscach składowania eksonów (splice acceptor)	L.PAT	61	Prawa piers	MBBC	Torbiel jajnika, cukrzyca	1° 1 — piers 2° 2 — piers 3° 1 — endometrium,	De Garibay i wsp. (2014), Santos i wsp. (2014)
P28	BRCA1	c.2131_2132delAA (p.Lys711Valfs*6)	Ekson 10	Zmiana bramki odczytu	PAT	43	Prawa piers	SBBC	-	1° 1 — jajnik 2° - 3° 2 — piers, 1 — jajnik, 1 — białaczka	Nowa zmiana
P2	BRCA1	c.694G>T (p.Asp232Tyr)	Ekson 10	Zmiana sensu (missense)	VUS	43	Lewa piers	MBBC	Guzki krwawnicze, nadciśnienie tętnicze	1° 1 — piers 2° 1 — żołądek 3° 1 — płuco, 1 — piers, 1 — żołądek	Nowa zmiana
P7	BRCA2	c.9364G>A (p.Ala3122Thr)	Ekson 25	Zmiana sensu	VUS	61	Lewa piers	MBBC	Stan po tonsillektomii, stłuszczenie wątroby	1° - 2° - 3° -	Tavtigian i wsp. (2008), Tazate i wsp. (2012)

→

Tabela 3 cd. Szczegółowe wyniki analizy genów BRCA1 i BRCA2

Nr identyfikacyjny chorej	Gen	Zmiana nukleotydu/ zmiana AA	Ekson/ intron	Funkcja	Ocena wg kryteriów ACMG	Wiek w którym rozpoznano pierwsze ognisko raka/raka w drugiej piersi (lata)	Lokalizacja pierwszego ogniska raka piersi	SBBC /MBBC	Choroby współistniejące	Wywiad rodzinny w kierunku chorób nowotworowych	Piśmiennictwo
P9	BRCA2	c.3310A>C (p.Thr1104Pro) /c.3503T>A (p.Met1168Lys)	Ekson 11	Zmiana sensu	VUS	65	Lewa piersć	MBBC	Choroba Hodgkina (rozpoznanie w wieku 32 lat), nadciśnienie tętnicze	1° 1 — mózg 2° — 3° —	De Silva i wsp. (2011), Karbassi i wsp. (2016)
P23	BRCA2	c.1160T>C (p.Val387Ala)	Ekson 10	Zmiana sensu	VUS	42	Lewa piersć	MBBC	Guzki krwawnicze, wole	1° 1 — czerniak 2° 1 — jelito grube 3° —	Nowa zmiana
P24	BRCA2	c.8474C>T (p.Ala2825Val)	Ekson 19	Zmiana sensu	VUS	61	Ta sama piersć	SBBC	Stan po cholecystektomii, appendektomii, FME, jaskra	1° — 2° 3 — piersć 3° 1 — piersć	Nowa zmiana
P26	BRCA2	c.670G>A (p.Asp224Asn)	Ekson 8	Zmiana sensu	VUS	49	Lewa piersć	MBBC	Nadciśnienie tętnicze, wole, stan po usunięciu mięśniaków macicy	1° — 2° 1 — prostata 3° 1 — endometrium, 1 — piersć, 1 — jelito grube	Nowa zmiana

Tabela 4. Statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami chorych z SBBC i MBBC

Zmienna	SBBC (n = 14)		MBBC (n = 17)		Analiza statystyczna* Prawdopodobieństwo
	n	%	n	%	
Lokalizacja pierwszego ogniska raka					
— prawa pierś	3	21,4	7	41,2	$\chi^2 = 18,850$ $p = 0,000$
— lewa pierś	1	7,2	10	58,8	
— zmiany jednoczesne	10	71,4			
Występowanie chorób przewlekłych					
— nie	10	71,4	2	11,8	$\chi^2 = 11,519$ $p = 0,001$
— tak	4	28,6	15	88,2	

*Do oceny zależności pomiędzy dwiema zmiennymi jakościowymi zastosowano „tabele krzyżowe χ^2 ”

U pozostałych sześciu chorych wykryto warianty VUS w genach *BRCA1/2*, z których dwa przedstawiono we wcześniejszych publikacjach [16–19]. Wariantów wykrytych u chorych P2, P23, P24 i P26 nie opisano wcześniej w piśmiennictwie. Szczególną uwagę wśród chorych z wariantem VUS zwraca chora P9, ponieważ w wieku 32 lat rozpoznano u niej chorobę Hodgkina. U chorej tej wykryto dwa oddzielne VUS: NM_000059.3(*BRCA2*): c.3310A>C (p.Thr1104Pro) i NM_000059.3(*BRCA2*): c.3503T>A (p.Met1168Lys). U chorej w wieku 54 lat rozpoznano pierwsze ognisko MBBC w lewej piersi, a wywiad rodzinny nie dawał podstaw do rozpoznania HBOC. U chorych z innymi VUS raka piersi stwierdzano prawie wyłącznie w lewej piersi (z wyjątkiem chorej P24), a wszystkie chore zakwalifikowano do grupy MBBC. Poza udzieleniem porady genetycznej u wszystkich chorych z tej grupy zaplanowano regularną ocenę co 6 miesięcy wszystkich VUS rozpoznanych zgodnie z kryteriami ACMG. U dziesięciu (58,8%) chorych z MBBC pierwsze ognisko nowotworowe wykryto w lewej piersi. Chore zgłaszały się do lekarza zwykle z powodu wyczuwalnego guza w piersi.

Porównanie danych demograficznych pomiędzy chorymi z rozpoznaniem SBBC i MBBC wykazało statystycznie istotny związek z piersią, w której wykryto pierwsze ognisko nowotworu ($\chi^2 = 18,850$; $p = 0,000$). Wykazano też statystycznie istotny związek między czasem pomiędzy rozpoznaniem pierwszego i drugiego ogniska nowotworu a występowaniem chorób przewlekłych ($\chi^2 = 11,519$; $p = 0,001$) (tab. 4). Nie odnotowano innych statystycznie istotnych zależności pomiędzy dwiema grupami w zakresie pozostałych danych demograficznych. Porównano również cechy histologiczne zmian nowotworowych w obu piersiach, ale nie wykazano statystycznie istotnych różnic. Przeprowadzono analizę liczby dzieci oraz liczby krewnych z rozpoznaniem choroby nowotworowej w zależności od wieku chorych, w którym po raz pierwszy rozpoznano raka piersi (≤ 40 lat vs. > 40 lat), nie wykazując statystycznie istotnych zależności ($p > 0,05$).

Dyskusja

Wytyczne NCCN zalecają analizę genów *BRCA1* i *BRCA2* u chorych z obustronnym rakiem piersi [20]. U wielu chorych pierwotne nowotwory piersi rozpoznawano na podstawie kryteriów diagnostycznych, które po raz pierwszy opisali Warren i Gatese w 1932 roku. Zgodnie z tymi kryteriami każdy nowotwór jest złośliwy, wykazuje unikalne cechy patologiczne i szlak powstawania przerzutów, można wykluczyć rozpoznanie nowotworów przerzutowych lub nawracających, ponadto guzy występują w różnych regionach lub narządach i nie są ze sobą powiązane [21].

W przedstawionym badaniu analizowano wyniki badań genów *BRCA1/2* i cechy demograficzne wszystkich 31 chorych z obustronnym rakiem piersi; u trzech chorych wykryto rakotwórcze warianty genów. Pozwoliło to na określenie etiologii choroby nowotworowej u tych chorych. Spośród różnych wariantów genów u badanych chorych po raz pierwszy przedstawiono w piśmiennictwie zmianę ramki odczytu. U chorych tych rozpoznano HBOC i skierowano je na konsultację genetyczną. Porady genetycznej udzielono też sześciu chorym, u których wykryto warianty VUS. Zakwalifikowanie wariantu mutacji jako VUS oznacza, że nie ma wystarczających dowodów wskazujących na rolę zmiany molekularnej w rozwoju nowotworu lub istnieją sprzeczne dane, dlatego w tych przypadkach zaplanowano okresową ponowną ocenę genetyczną wariantów VUS wykrytych u tych chorych.

Opublikowano wiele badań wskazujących na zwiększenie ryzyka raka piersi u nosicielek mutacji genów *BRCA1/2*, jednak w niewielu określono ryzyko wystąpienia raka w drugiej piersi. Ryzyko zachorowania na raka piersi u nosicielek mutacji *BRCA* do 70. roku życia wynosi około 50–87%. Z kolei ryzyko rozwoju raka w drugiej piersi u nosicielek mutacji wynosi 32–64%. Część autorów uważa, że ogólne ryzyko wystąpienia MBBC wynosi około 0,5%, może jednak dojść do 3% u nosicielek mutacji w genach *BRCA1/2*, a w okresie

10 lat może wynieść nawet 13–40% [22, 23]. W innym badaniu stwierdzono, że ryzyko rozwoju raka w drugiej piersi w okresie 10 lat wynosi 24% u nosicielek mutacji w genie *BRCA1* i 19% u nosicielek mutacji w genie *BRCA2* [6]. Opublikowane dane jednoznacznie wskazują na zwiększenie ryzyka BBC u nosicielek patogennych wariantów mutacji w genach *BRCA1/2*. Weitzel i wsp. analizowali wiek, w którym po raz pierwszy rozpoznano raka piersi, i wykazali, że u nosicielek mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* wynosił on średnio odpowiednio 38,6 i 43,6 roku. Dodatkowo autorzy ci analizowali czas pomiędzy rozpoznaniem pierwszego i drugiego ogniska nowotworu i określili, że wynosił on średnio 5,1 roku u nosicielek mutacji w genie *BRCA1* i 5,2 roku u nosicielek mutacji w genie *BRCA2* [24]. W innym badaniu stwierdzono, że ryzyko rozwoju raka w drugiej piersi jest 1,6-krotnie większe u chorych z mutacją w genie *BRCA1* w porównaniu z chorymi z mutacjami w genie *BRCA2* [23]. Rogozińska-Szczepka i wsp. analizowali wiek chorych, w którym po raz pierwszy rozpoznano obustronnego raka piersi, i wykazali, że u nosicielek mutacji w genach *BRCA* i u chorych bez mutacji wynosił on odpowiednio 42 i 49 lat [25].

Na znaczenie wieku, w którym po raz pierwszy rozpoznano raka piersi, zwracali uwagę Metcalfe i wsp., którzy wykazali, że „ryzyko wystąpienia raka drugiej piersi u kobiet, u których rozpoznano ustalono w wieku poniżej 40 lat, wynosi 42% w ciągu 15 lat, a roczne ryzyko wynosi 2,8%. Ryzyko to zmniejszyło się do 19% u chorych, u których pierwsze rozpoznano ustalono po ukończeniu 50 lat, a roczne ryzyko w tej grupie wynosiło 1,3%” [6]. Graeser i wsp. przeprowadzili podobne badanie u krewnych nosicielek mutacji w genie *BRCA1* i wykazali, że „ryzyko rozwoju raka w drugiej piersi w ciągu 25 lat u chorych, u których pierwsze rozpoznano ustalono przed ukończeniem 40 lat, jest większe niż u chorych, u których raka piersi po raz pierwszy zdiagnozowano po ukończeniu 50 lat (odpowiednio 63% i 20%). Roczne wskaźniki ryzyka wynosiły 2,5% i 0,8%, odpowiednio w grupie młodszych i starszych chorych” [23].

Pierwsza analiza w przedstawionym badaniu obejmowała dane demograficzne 31 chorych. Następnie chore zakwalifikowano do grupy z rozpoznaniem SBBC (n = 14; 45,16%) i MBBC (n = 17; 54,84%) i porównano między nimi cechy nowotworu. Mediana wieku wynosiła 53 lata w całej grupie chorych, 49,5 roku u chorych z SBBC i 40 lat u chorych z MBBC, a wszystkie te wartości były zbliżone do wcześniej opublikowanych [26]. U 32,4% i 78,2% chorych, odpowiednio z pierwszym i drugim rozpoznaniem raka piersi, zmiany wykryto w trakcie rutynowych badań kontrolnych. Z tego względu objęcie rutynową kontrolą zarówno zdrowych kobiet, jak i chorych na raka piersi odgrywa istotną rolę we wczesnym rozpoznawaniu oraz określaniu możliwości terapeutycznych. Opublikowane wcześniej dane wskazują, że młode kobiety są szczególnie podatne na MBCC [7].

W badanej grupie chorych wykazano statystycznie istotną zależność pomiędzy występowaniem chorób przewlekłych a MBBC (p = 0,001). Średni wiek rozpoznania pierwszego i drugiego ogniska nowotworowego u chorych z MBCC wynosił odpowiednio 40 i 49 lat. Czas pomiędzy rozpoznaniem nowotworu w obu piersiach wynosił 11 lat (35,6) i więcej. U 10 (71,4%) chorych z SBBC nie stwierdzono choroby przewlekłej, a 15 (88,2%) chorych z MBBC cierpiało na chorobę przewlekłą (wole, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, migrena oraz choroby zapalne, takie jak choroba Behçeta czy rodzinna gorączka śródziemnomorska). Wszystkie te choroby wymagają okresowych kontroli, postępowania wspomagającego i/lub leczenia farmakologicznego. W celu dokładniejszej analizy wskazanej zależności istotne znaczenie mają podzielenie chorych z poszczególnymi chorobami przewlekłymi na większe podgrupy oraz ocena zależności pomiędzy czasem rozpoznania tych chorób a czasem pomiędzy rozpoznaniem pierwszego i drugiego ogniska raka piersi. W rzeczywistości choroby przewlekłe rozpoznane po leczeniu nowotworu, który również jest chorobą przewlekłą, mogą być wywołane przez długotrwałe działania niepożądane tego leczenia. Możliwe też, że sama choroba przewlekła i/lub jej leczenie mogą ułatwiać rozwój nowotworu w przeciwległej piersi. Nie znaleziono wcześniejszych publikacji wskazujących na większą zależność pomiędzy MBCC a występowaniem chorób przewlekłych w porównaniu z SBBC. Wyniki przedstawionego, pierwszego tego rodzaju badania, przeprowadzonego w niewielkiej grupie chorych w Turcji wymagają potwierdzenia w dużej grupie chorych oraz określenia przyczyn BBC.

Podobnie jak we wcześniejszych publikacjach, w analizowanej grupie chorych nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w odniesieniu do wieku, w którym po raz pierwszy rozpoznano raka piersi (p = 0,030). Wiek, w którym po raz pierwszy rozpoznano raka piersi, był niższy w grupie MBBC niż u chorych z SBBC. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami MBBC i SBBC pod względem charakterystyki klinicznej i patologicznej nowotworu [12].

Wnioski

U chorych na obustronnego raka piersi, będących nosicielkami mutacji w genach *BRCA*, pierwsze rozpoznanie nowotworu ustala się w młodym wieku, a wywiad rodzinny w kierunku chorób nowotworowych jest istotnie obciążony. Wiek, w którym po raz pierwszy rozpoznaje się raka piersi, jest niższy u chorych z MBBC niż u chorych z SBBC. Po raz pierwszy wykazano statystycznie istotną zależność pomiędzy rozpoznaniem MBBC a występowaniem chorób przewlekłych w porównaniu z chorymi z SBCC. Przeprowadzenie badań na większą skalę, obejmujących większą liczbę chorych, może pomóc w wyjaśnieniu istotnych kwestii dotyczących

zależności pomiędzy występowaniem chorób przewlekłych a rozwojem MBBC.

Finansowanie

Autorzy badania nie otrzymali funduszy na jego przeprowadzenie w postaci grantu finansowego od instytucji finansujących działających w sektorze publicznym, komercyjnym lub *non-profit*.

Zgodność z zasadami etyki

Badanie zaakceptowała niezależna Komisja Bioetyczna.

Świadoma zgoda na udział w badaniu

Metody obejmują wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6): 394–424, doi: [10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492), indexed in Pubmed: [30207593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207593/).
- Soerjomataram I, Louwman WJ, de Vries E, et al. Primary malignancy after primary female breast cancer in the South of the Netherlands, 1972–2001. *Breast Cancer Res Treat*. 2005; 93(1): 91–95, doi: [10.1007/s10549-005-4016-2](https://doi.org/10.1007/s10549-005-4016-2), indexed in Pubmed: [16184464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16184464/).
- Intra M, Rotmensz N, Viale G, et al. Clinicopathologic characteristics of 143 patients with synchronous bilateral invasive breast carcinomas treated in a single institution. *Cancer*. 2004; 101(5): 905–912, doi: [10.1002/cncr.20452](https://doi.org/10.1002/cncr.20452), indexed in Pubmed: [15329896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15329896/).
- Cook LS, White E, Schwartz SM, et al. A population-based study of contralateral breast cancer following a first primary breast cancer (Washington, United States). *Cancer Causes Control*. 1996; 7(3): 382–390, doi: [10.1007/BF00052945](https://doi.org/10.1007/BF00052945), indexed in Pubmed: [8734833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8734833/).
- Lu W, Schaapveld M, Jansen L, et al. The value of surveillance mammography of the contralateral breast in patients with a history of breast cancer. *Eur J Cancer*. 2009; 45(17): 3000–3007, doi: [10.1016/j.ejca.2009.08.007](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.08.007), indexed in Pubmed: [19744851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19744851/).
- Metcalfe K, Gershman S, Lynch HT, et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*. 2011; 104(9): 1384–1392, doi: [10.1038/bjc.2011.120](https://doi.org/10.1038/bjc.2011.120), indexed in Pubmed: [21487411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21487411/).
- Hartman M, Czene K, Reilly M, et al. Incidence and prognosis of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25(27): 4210–4216, doi: [10.1200/JCO.2006.10.5056](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.5056), indexed in Pubmed: [17878475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17878475/).
- Hartman M, Czene K, Reilly M, et al. Genetic implications of bilateral breast cancer: a population based cohort study. *Lancet Oncol*. 2005; 6(6): 377–382, doi: [10.1016/S1470-2045\(05\)70174-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70174-1), indexed in Pubmed: [15925815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15925815/).
- Kuo WH, Yen AMF, Lee PH, et al. Incidence and risk factors associated with bilateral breast cancer in area with early age diagnosis but low incidence of primary breast cancer: analysis of 10-year longitudinal cohort in Taiwan. *Breast Cancer Res Treat*. 2006; 99(2): 221–228, doi: [10.1007/s10549-006-9194-z](https://doi.org/10.1007/s10549-006-9194-z), indexed in Pubmed: [16544057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16544057/).
- Jobsen JJ, van der Palen J, Ong F, et al. Bilateral breast cancer, synchronous and metachronous; differences and outcome. *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 153(2): 277–283, doi: [10.1007/s10549-015-3538-5](https://doi.org/10.1007/s10549-015-3538-5), indexed in Pubmed: [26268697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26268697/).
- Beck AC, Yuan H, Liao J, et al. Rate of BRCA mutation in patients tested under NCCN genetic testing criteria. *Am J Surg*. 2020; 219(1): 145–149, doi: [10.1016/j.amjsurg.2019.06.012](https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.06.012), indexed in Pubmed: [31255259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31255259/).
- Ozturk A, Alco G, Sarsenov D, et al. Synchronous and metachronous bilateral breast cancer: A long-term experience. *J BUON*. 2018; 23(6): 1591–1600, indexed in Pubmed: [30610782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30610782/).
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17(5): 405–424, doi: [10.1038/gim.2015.30](https://doi.org/10.1038/gim.2015.30), indexed in Pubmed: [25741868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25741868/).
- de Garibay GR, Acedo A, Garcia-Casado Z, et al. Capillary electrophoresis analysis of conventional splicing assays: IARC analytical and clinical classification of 31 BRCA2 genetic variants. *Hum Mutat*. 2014; 35(1): 53–57, doi: [10.1002/humu.22456](https://doi.org/10.1002/humu.22456), indexed in Pubmed: [24123850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24123850/).
- Santos C, Peixoto A, Rocha P, et al. Pathogenicity evaluation of BRCA1 and BRCA2 unclassified variants identified in Portuguese breast/ovarian cancer families. *J Mol Diagn*. 2014; 16(3): 324–334, doi: [10.1016/j.jmoldx.2014.01.005](https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2014.01.005), indexed in Pubmed: [24607278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24607278/).
- Tazzite A, Jouhadi H, Nadifi S, et al. BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Moroccan breast/ovarian cancer families: novel mutations and unclassified variants. *Gynecol Oncol*. 2012; 125(3): 687–692, doi: [10.1016/j.ygyno.2012.03.007](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.03.007), indexed in Pubmed: [22425665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22425665/).
- Tavtigian SV, Byrnes GB, Goldgar DE, et al. Classification of rare missense substitutions, using risk surfaces, with genetic- and molecular-epidemiology applications. *Hum Mutat*. 2008; 29(11): 1342–1354, doi: [10.1002/humu.20896](https://doi.org/10.1002/humu.20896), indexed in Pubmed: [18951461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18951461/).
- De Silva S, Tennakoon KH, Karunanayake EH, et al. Novel sequence variants and common recurrent polymorphisms of BRCA2 in Sri Lankan breast cancer patients and a family with BRCA1 mutations. *Exp Ther Med*. 2011; 2(6): 1163–1170, doi: [10.3892/etm.2011.337](https://doi.org/10.3892/etm.2011.337), indexed in Pubmed: [22977638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22977638/).
- Karbassi I, Maston GA, Love A, et al. A standardized DNA variant scoring system for pathogenicity assessments in mendelian disorders. *Hum Mutat*. 2016; 37(1): 127–134, doi: [10.1002/humu.22918](https://doi.org/10.1002/humu.22918), indexed in Pubmed: [26467025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26467025/).
- Goetz MP, Gradishar WJ, Anderson BO, et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019; 17(2): 118–126, doi: [10.6004/jnccn.2019.0009](https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0009), indexed in Pubmed: [30787125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30787125/).
- Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors. *Am J Cancer*. 1932; 16: 1358.
- Narod SA. Bilateral breast cancers. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014; 11(3): 157–166, doi: [10.1038/nrclinonc.2014.3](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.3), indexed in Pubmed: [24492834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24492834/).
- Graeser MK, Engel C, Rhiem K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2009; 27(35): 5887–5892, doi: [10.1200/JCO.2008.19.9430](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.9430), indexed in Pubmed: [19858402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19858402/).
- Weitzel JN, Robson M, Pasini B, et al. A comparison of bilateral breast cancers in BRCA carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14(6): 1534–1538, doi: [10.1158/1055-9965.EPI-05-0070](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0070), indexed in Pubmed: [15941968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15941968/).
- Rogozińska-Szczepka J, Ultracka-Hutka B, Grzybowska E, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations as prognostic factors in bilateral breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2004; 15(9): 1373–1376, doi: [10.1093/annonc/mdh352](https://doi.org/10.1093/annonc/mdh352).
- Sim Y, Tan VKM, Sidek NAB, et al. Bilateral breast cancers in an Asian population, and a comparison between synchronous and metachronous tumours. *ANZ J Surg*. 2018; 88(10): 982–987, doi: [10.1111/ans.14773](https://doi.org/10.1111/ans.14773), indexed in Pubmed: [30141242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30141242/).