

Obustronny rak piersi – dwa pierwotne raki czy jeden rak pierwotny i jego przerzut

Janusz Piekarski

Rozpoznanie raka piersi u kobiety, u której rozpoznano raka drugiej piersi, stwarza problem diagnostyczny: czy jest to nowy pierwotny nowotwór złośliwy czy też jest to przerzut raka rozwijającego się jednostronnie? Na pierwotny charakter obu raków wskazuje: (1) różny typ histologiczny raków obu piersi, (2) występowanie w nich komponenty in situ. Jednakże, coraz częściej uważa się, że w przypadkach, w których typ histologiczny raków obu piersi jest taki sam, składowa in situ nie występuje, oba raki można uznać za pierwotne, jeżeli przerzutów do węzłów chłonnych nie ma lub nie są liczne, oraz gdy nie występują przerzuty odległe ani przerzuty satelitarne.

Dotychczasowe badania molekularne potwierdziły wartość kryteriów klinicznych. Jak dotąd w żadnym opublikowanym przypadku, badania molekularne nie podważyły wyników kwalifikacji klinicznej. Przeprowadzone badania genetyczne pozwoliły wykazać, że olbrzymia większość, jeżeli nie wszystkie obustronne raki piersi, również te rozpoznane na podstawie rozszerzonych kryteriów klinicznych, są rakami niezależnymi klonalnie.

Bilateral breast cancer – two primary cancers or one primary cancer and its metastasis

The diagnosis of a malignant tumor in the breast of a patient who had already been diagnosed with cancer of the contralateral breast raises a fundamental question: is the diagnosed lesion a new primary cancer, or is it a metastatic tumor? Second primary cancer is diagnosed if the second tumour differs histologically from the first or if it contains the in situ component. If these criteria are not met, the second tumor can be considered a new primary provided there is no evidence of local, regional or distant metastases from the cancer of the ipsilateral breast. However, in many centers, bilateral breast cancer is diagnosed also in cases with limited nodal involvement. Molecular studies have confirmed the value of the clinical criteria outlined above. So far, contradictory result of molecular analysis and clinical diagnosis of bilateral breast cancer have not been published. Genetic studies have revealed that a vast majority, if not all, clinically diagnosed bilateral breast cancers (using also extended clinical criteria) represent clonally independent primaries.

Słowa kluczowe: obustronny rak piersi, rozpoznanie, biologia molekularna

Key words: bilateral breast cancer, diagnosis, molecular biology

Wprowadzenie

Rozpoznanie raka piersi u kobiety, u której rozpoznano jednocześnie lub w przeszłości raka drugiej piersi, stwarza podstawowy problem diagnostyczny: czy drugi rak jest nowym pierwotnym nowotworem złośliwym, czy też jest przerzutem raka rozwijającego się jednostronnie? Odpowiedź ma znaczenie decydujące przy wyborze leczenia. Przerzut do drugiej piersi uznawany jest za przerzut odległy, a choroba ma wówczas charakter uogólniony. U takiej chorej można rozważyć usunięcie chirurgiczne przerzutu, ale podstawowe znaczenie ma leczenie systemowe. Jeżeli rak drugiej piersi ma charakter drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego, traktuje się go jako drugą chorobę

nowotworową o zaawansowaniu miejscowym lub miejscowo-regionalnym. Leczenie drugiego raka jest typowe dla pierwotnego raka piersi i zależy od jego stopnia zaawansowania. Rozróżnienie, czy rak drugiej piersi ma charakter pierwotny czy przerzutowy, ma również podstawowe znaczenie rokownicze. Pierwotny rak drugiej piersi nie zmienia rokowania, gdy zostaje rozpoznany jako rak metachroniczny lub w pewnym stopniu je pogarsza, gdy zostaje rozpoznany jako rak synchroniczny. Natomiast, gdy rak drugiej piersi ma charakter przerzutowy, rokowanie jest bardzo złe [1].

Kryteria kliniczne

W praktyce klinicznej, podstawowe znaczenie diagnostyczne, służące do stwierdzenia, czy mamy do czynienia z przerzutem do drugiej piersi, czy z drugim pierwotnym

rakiem drugiej piersi, mają klasyczne kryteria kliniczne i patologiczne, zaproponowane przez Robbinsa i Berga w 1964 roku [2], Haagensena w 1971 roku [3] i Chaudary'ego w 1984 roku [4]. Rozpatrywane łącznie stanowią bardzo użyteczne narzędzie kliniczne. Kryteria rozpoznawcze są następujące: (1) Rak drugiej piersi jest rakiem pierwotnym, jeżeli jego typ histologiczny jest różny od typu histologicznego pierwszego raka. (2) Rak drugiej piersi jest rakiem pierwotnym, gdy rakowi naciekającemu towarzyszy komponent raka nienaciekającego (*in situ*). (3) Rak drugiej piersi jest rakiem pierwotnym, gdy jego stopień zróżnicowania histologicznego jest znacznie wyższy niż pierwszego raka. (4) Przerzuty raka piersi mają zazwyczaj charakter mnogi. Drugie raki pierwotne występują często pojedynczo. (5) Przerzutowi lub przerzutom do drugiej piersi towarzyszą zazwyczaj inne przerzuty odległe. Przerzuty odległe zazwyczaj nie występują, gdy drugi rozpoznany rak ma charakter pierwotny. (6) Typową lokalizacją przerzutów jest tłuszcz otaczający tkankę gruczołową, podczas gdy raki pierwotne typowo umiejscawiają się w tkance gruczołowej. (7) Raki pierwotne charakteryzuje wzrost naciekający; przerzuty natomiast, rosnąc, rozpychają otaczające tkanki. (8) W związku z typową drogą rozprzestrzeniania się przerzutów z jednej piersi do drugiej przez linię pośrodkową, można oczekiwać, że przerzuty do drugiej piersi będą przede wszystkim umiejscowione w jej kwadrantach przyśrodkowych. (9) Jeżeli powyższe kryteria nie są spełnione, drugi rak może zostać uznany za nowotwór pierwotny, jeżeli nie występują przerzuty miejscowe (satelitarne), nie występują przerzuty do węzłów chłonnych ani przerzuty odległe raka rozwijającego się jednostronnie.

Niektóre z wymienionych kryteriów mogą zostać zastosowane tylko do raków rozpoznanych dwuczасowo. Poza tym, coraz częściej zwraca się uwagę, że kryteria te są zbyt rygorystyczne, a ich przestrzeganie może spowodować, że część chorych na obustronnego pierwotnego raka piersi zostanie uznana za chore w stadium uogólnienia choroby nowotworowej. W związku z tym, w niektórych klinikach uważa się, że w przypadkach, w których typ histologiczny jest taki sam, przerzuty do węzłów chłonnych nie są liczne, oraz gdy nie występują przerzuty odległe ani przerzuty satelitarne, oba raki można uznać za pierwotne [5].

Dodatkowych wskazówek dostarczają również badania obrazowe. Obraz przerzutu w badaniu mammograficznym zazwyczaj różni się od obrazu nowotworu pierwotnego [6]. Ponadto, charakter wzrostu naciekającego pierwotnego raka piersi powoduje, że guz pierwotny jest zazwyczaj nieostro odgraniczony od otaczających tkanek. Przerzuty, z kolei, mają zazwyczaj wyraźny brzeg. Różnice te powodują, że o charakterze guza można uzyskać wstępny pogląd już na podstawie badania klinicznego [1].

Retrospektywnie, potwierdzeniem pierwotnego charakteru raków obu piersi (jednoczasowych i dwuczасowych) jest względnie długi czas przeżycia chorych na obustronnego raka piersi. Dla odmiany, przeżycia chorych w stadium uogólnienia choroby (w jakim znajdują się chore z przerzutem (odległym) jednostronnego raka piersi

do drugiej piersi) są krótkie, nawet pomimo zastosowania agresywnego leczenia miejscowego [6].

Przedstawiony zestaw kryteriów kliniczno-patologicznych można podzielić na kryteria pewne i kryteria mające charakter pomocniczy. Kryteria „pewne” opierają się na badaniu histopatologicznym obu raków. Według definicji przedstawionej przez EORTC w 2004 roku, rak drugiej piersi uznaje się na pewno za drugi nowotwór pierwotny, gdy stwierdza się składową *in situ* lub gdy różni się on typem histologicznym od pierwszego raka [7]. Jednakże, konieczne jest zwrócenie uwagi na obserwacje, opublikowane ostatnio m.in. przez Lee i wsp. [8], Barsky i wsp. [9] oraz Kordka [10], wskazujące na występowanie w przerzutach raka piersi struktur do złudzenia przypominających raka *in situ*. W badaniach przedstawionych przez Barsky i wsp. [9] odsetek przerzutów raka piersi, w których stwierdzono występowanie struktur przypominających raka *in situ*, wyniósł 21%. Kordek [10] stwierdził, że odsetek takich przypadków jest o wiele niższy – nie przekracza 1%. Występowanie takich *in situ* – podobnych struktur w przerzutach raka piersi oznacza, że przy rutynowej ocenie histopatologicznej preparatów, te struktury mogą być przyczyną pomyłek diagnostycznych. Postawienie właściwego rozpoznania, może być ułatwione poprzez wykonanie badań immunohistochemicznych na obecność komórek mioepithelialnych [10], ale metod tych nie stosuje się jednakże rutynowo w diagnostyce każdego przypadku raka piersi. U chorych na obustronnego raka piersi występowanie struktur inwazyjnego „*pseudo-in situ*” raka może spowodować, że przerzut do drugiej piersi zostanie uznany za drugiego raka pierwotnego. Podsumowując, jedynym pewnym kryterium rozpoznania raka drugiej piersi jako drugiego raka pierwotnego, jest stwierdzenie, że typ histologiczny tego raka jest inny niż typ histologiczny raka piersi przeciwległej. Wszystkie pozostałe wymienione kryteria to kryteria pomocnicze. Pozwalają one na określenie charakteru drugiego raka z dużym prawdopodobieństwem, ale nie z pewnością. Im więcej kryteriów pomocniczych wskazujących na charakter pierwotny drugiego raka, tym większe prawdopodobieństwo, że jest nim w rzeczywistości.

Tożsamość genetyczna raków

Ze względu na fakt, iż u części chorych nie można jednoznacznie na podstawie kryteriów klinicznych oszacować, czy drugi rak jest przerzutem, czy drugim nowotworem pierwotnym, zdecydowano się poszukać odpowiedzi, stosując metody immunocytochemiczne i molekularne. Punktem wyjścia do badań była obowiązująca wspólnie teoria, że nowotwór złośliwy rozwija się z jednej, uszkodzonej genetycznie komórki macierzystej [11]. Wraz z progresją nowotworu, do zmian genetycznych, występujących w komórce macierzystej, dołączają się kolejne dodatkowe zaburzenia genetyczne. W każdym nowotworze występuje zestaw swoistych zmian genetycznych. Jeżeli doszło do powstania przerzutów nowotworu, powinny one cechować się takim samym zestawem zmian genetycznych, jak guz pierwotny. A zatem, jeżeli raki rozwija-

jące się w obu piersiach są zgodne klonalnie, można uznać, że rozwinęły się z tej samej komórki macierzystej, czyli że jeden guz jest przerzutem drugiego. Jeżeli drugi rak nie wykazuje takich zmian genetycznych jak pierwszy, można go uznać za drugiego raka pierwotnego, a u chorej rozpoznać obustronny raka piersi [12-14]. Niestety rozumowanie takie jest dużym uproszczeniem. Jak już wspomniano, wraz z progresją nowotworu, do już istniejących, dołączają się nowe zmiany genetyczne. W związku z tym, przerzut nowotworu, oprócz zmian identycznych jak w guzie pierwotnym może posiadać zestaw nowych mutacji genetycznych. A zatem, tylko część profilu genetycznego raka pierwotnego i jego przerzutu będzie identyczna [15]. Jednocześnie, jeżeli u tej samej kobiety, w narządzie parzystym, dochodzi do rozwoju dwóch niezależnych nowotworów, to rozwijają się one w podobnych warunkach. Nowotwory te dzielą podobne tło genetyczne gospodarza, oraz wpływają na nie podobne czynniki środowiskowe i metaboliczne, szczególnie, gdy nowotwory te rozwijają się jednocześnie. W związku z tym, w niezależnie rozwijających się rakach pierwotnych obu piersi, wiele zmian genetycznych może być takich samych [12,16,17]. Postawienie jednoznacznego rozpoznania co do charakteru drugiego raka piersi, czy jest on przerzutem czy drugim rakiem pierwotnym, opiera się zatem często na kryteriach ilościowych, a nie jakościowych [18].

Badania immunocytochemiczne

Pierwszą próbę oceny klonalności obustronnego raka piersi przeprowadzono z zastosowaniem immunocytochemii. Próbę tę podjęli Dawson i wsp. [19], w 1991 roku, badając profil sześciu antygenów (72,3; DF3; c-erbB-2; SP-1; H59; CEA) w obustronnym raku piersi. Badaniem objęto 51 par raków piersi, uznanych na podstawie kryteriów klinicznych za pierwotne obustronne raki piersi. Stwierdzono, że tylko w jednym przypadku profil ekspresji antygenów był taki sam w obu rakach. W pozostałych 50 przypadkach stwierdzono znaczne rozbieżności profilu antygenów nowotworowych, co według autorów stanowiło potwierdzenie pierwotnego charakteru raków obu piersi. Autorzy stwierdzili, że różnice profilu białek raków obu piersi praktycznie wykluczały możliwość, by rak drugiej piersi był przerzutem. Postawienie tak jednoznacznego wniosku ułatwiło ukazanie się rok wcześniej wyników pracy Esteban i wsp. [20], w której wykazano, że profil immunologiczny przerzutów ściśle odpowiada profilowi immunologicznemu nowotworu pierwotnego.

Jednakże, późniejsze badania mutacji genów i oceny ekspresji ich produktów białkowych metodami immunocytochemicznymi i immunohistochemicznymi wykazały, że choć obecność produktów białkowych wykrywanych w komórkach tymi metodami pozostaje w związku z występowaniem mutacji odpowiedniego genu, to nie są to zjawiska ściśle ze sobą powiązane. Na przykład u chorych, u których wykrywa się metodami immunohistochemicznymi białko p53, prawdopodobieństwo wykrycia mutacji genu *p53* wynosi od 39% do 79% [21, 22]. Uważa się, że na obecność białka p53 mogą mieć wpływ również inne czyn-

niki, na przykład czynniki stabilizujące białko p53. W związku z tym stwierdzenie metodami immunohistochemicznymi zgodności profilu białek w rakach obu piersi nie musi wskazywać na obecność takich samych mutacji. Zwłaszcza, że oszacowano, iż w genie *p53* może rozwinąć się 2160 różnych mutacji punktowych [23].

Ocena profilu receptorów

Badając raki pierwotne piersi i ich przerzuty do węzłów chłonnych pachowych Agthoven i wsp. [24] stwierdzili, że profil receptorów: estrogenowego, progesteronowego i receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR – *epidermal growth factor receptor*) w guzie pierwotnym rzadko ulega zmianie w ich przerzutach. Takie obserwacje spowodowały, że nawet w pracach opublikowanych w 2003 roku w prestiżowych czasopismach patologicznych niektórzy autorzy traktują zgodność profilu receptorów (estrogenowego, progesteronowego, HER-2/neu) za niezbędny warunek uznania guza w drugiej piersi za przerzut [18].

Wydaje się jednak, że włączenie analizy profilu receptorów do oceny tożsamości drugiego raka jest błędem, gdyż stabilność stanu receptorów w czasie progresji choroby jest co najmniej dyskusyjna. Badania przeprowadzone w 2002 roku przez Branković-Magić i wsp. [25] wykazały, że u chorych z zaawansowanym rakiem piersi zmiany stanu receptorów sterydowych w stosunku do guza pierwotnego są bardzo duże. W omawianym badaniu oceniano odsetek przypadków, w których stan receptorów guza pierwotnego różnił się od stanu receptorów w przerzucie, to znaczy, gdy ich ekspresja miała miejsce w guzie pierwotnym, a nie występowała w przerzucie, lub gdy nie występowała w guzie pierwotnym, a występowała w przerzucie. Wyniki badania były następujące: zmiana stanu receptora estrogenowego nastąpiła w 48% ocenianych przypadków, a zmiana stanu receptora progesteronowego nastąpiła aż w 61% przypadków. Gdy stan obu receptorów rozpatrywano łącznie, okazało się, że tylko w 26% przypadków profil receptorów był taki sam w przerzucie jak w guzie pierwotnym. Wyjaśnieniem pozornie sprzecznych obserwacji, poczynionych przez van Agthoven'a i wsp. [24], i Branković-Magić i wsp. [25], mogą być wyniki badania, w którym oceniano profil receptorów w guzie pierwotnym, przerzutach do węzłów chłonnych, a następnie w przerzutach odległych u tych samych chorych. Okazało się, że profil receptorów w przerzutach do węzłów chłonnych był względnie stabilny, ulegał natomiast znacznym zmianom (głównie utracie ekspresji) w przerzutach odległych [26].

Uważa się, że za zmiany profilu receptorów mogą odpowiadać dwa mechanizmy. Po pierwsze, zmiana proporcji populacji klonów wykazujących ekspresję receptora w stosunku do klonów niewykazujących ekspresji, w związku z progresją choroby [27]. Po drugie, zmiany fenotypu w obrębie pojedynczych komórek [28]. Do takiej zmiany fenotypu może dochodzić pod wpływem zastosowanego leczenia przeciwnowotworowego, a szczególnie leczenia hormonalnego. Sugeruje się, że wpływ na zmianę

fenotypu ma umiejscowienie przerzutów oraz czas, jaki upłynął pomiędzy określeniem profilu receptorów w guzie pierwotnym, a określeniem profilu w guzie przerzutowym [26, 29, 30]. Przerzuty w węzłach chłonnych są usuwane zazwyczaj jednocześnie z guzem pierwotnym, najczęściej przed zastosowaniem leczenia przeciwnowotworowego (chemioterapii, hormonoterapii, radioterapii). Przerzuty odległe rozpoznawane są natomiast po upływie pewnego czasu i zazwyczaj po przebyciu takiego leczenia. Można tym uzasadnić względną stabilność profilu receptorów w przerzutach do węzłów chłonnych i jego zmianę w przerzutach odległych.

Rak w drugiej piersi, jeżeli jest przerzutem, jest przerzutem odległym. Można się spodziewać, że jego profil receptorów może nie być taki sam jak, profil receptorów guza pierwotnego. A zatem kryterium zgodności profilu receptorów hormonów sterydowych nie nadaje się do oceny tożsamości raków obu piersi. Obserwacje te potwierdzono w badaniach genetycznych [31].

Badania molekularne

Pierwszą próbę zastosowania metod genetycznych u chorej na obustronnego raka piersi przeprowadził Noguchi i wsp. [32] Badaniu poddali 54-letnią kobietę, która przeżyła amputację piersi z powodu raka. Po pięciu latach od amputacji u chorej jednocześnie pojawił się guz w bliźnie oraz guz w drugiej piersi. Stosując analizę genu fosfoglicero-kinazy, położonego na chromosomie X, wykazali, że guz w bliźnie jest wznową raka piersi usuniętego przed pięciu laty, a rak w drugiej piersi jest drugim niezależnym nowotworem. Noguchi zasugerował, że analiza klonów jest użyteczną metodą, pozwalającą na odróżnienie nowotworów pierwotnych od przerzutowych.

Badania nad klonalnością obustronnych raków piersi, z wykorzystaniem testu inaktywacji chromosomu X, podjęli Shibata i wsp. [21]. Badaniami objęli 49 chorych, ale analiza chromosomu X była możliwa tylko u 12 z nich, gdyż tylko w tylu przypadkach wykryto analizowane zmiany genetyczne. Tylko u 3 chorych analiza przyniosła jednoznaczną odpowiedź, że drugi rak jest drugim nowotworem pierwotnym. U tych chorych wykazano, że metylacji uległy różne allele chromosomu X. Chociaż metylacja różnych alleli chromosomu X w badanych parach raków została uznana za pewny dowód niezależnego rozwoju obu raków, to metylacja tych samych alleli nie przynosi wiążących informacji. Dlatego też u pozostałych 9 chorych uzyskane wyniki nie pozwoliły na wyciągnięcie wniosków co do charakteru drugiego guza. Autorzy stwierdzili jednak, iż przeprowadzona analiza metylacji w chromosomie X wykazała, że przynajmniej część obustronnych raków piersi rozwija się niezależnie.

W związku z małą skutecznością zastosowanej metody, oraz ze względu na dowody, iż niestabilność metylacyjna jest w ludzkim genomie zjawiskiem częstym [33], co może utrudniać interpretację otrzymanych wyników, metodę tę zarzucono.

W ramach tego samego badania Shibata i wsp. [21] przeprowadzili analizę mutacji genu *p53*. Wśród 49 anali-

zowanych przypadków, mutację genu *p53* stwierdzono w 11 przypadkach. U dwóch chorych stwierdzono różne mutacje w obu rakach, a u pozostałych 9 stwierdzono mutację tylko w jednym raku. W tych 11 przypadkach uznano, że analiza mutacji genu *p53* pozwoliła na określenie charakteru drugiego raka jako raka pierwotnego. U jednej chorej stwierdzono obecność mutacji konstytutywnej (*germ-line mutation*) w kodonie 248, odpowiadającej za występowanie zespołu Li-Fraumeni.

Analizę mutacji genu *p53* u chorych na obustronnego raka piersi przeprowadzili ostatnio Janschek i wsp. [31]. Wybór *p53* jako przedmiotu analizy opierał się na obserwacjach, że jego mutacje są częste – występują u chorych na raka piersi w 13-32% przypadków [34], pojawiają się gdy dochodzi do naciekania raka [35], utrzymują się w czasie progresji choroby [36, 37] a ich liczba w czasie progresji choroby nie zwiększa się istotnie [38, 39]. Autorzy przeprowadzili badania 33 przypadków obustronnego raka piersi. W 13 przypadkach uzyskane wyniki pozwoliły na określenie charakteru drugiego raka. W 11 przypadkach były to raki pierwotne, a w 2 były to przerzuty. A zatem metoda analizy mutacji genów pozwoliła na uzyskanie jednoznacznych odpowiedzi co do charakteru drugiego guza tylko u 1/3 chorych. Z kolei prawdopodobieństwo popełnienia błędu w tych przypadkach było bardzo niewielkie (około $p=0,0001$). W dwóch przypadkach, z prawdopodobieństwem popełnienia błędu wynoszącym $p=0,0000281$, wykazano, że rak drugiej piersi jest przerzutem. Były to przypadki, w których guz pierwotny sklasyfikowano nawet jako pT4 i występowały liczne przerzuty do węzłów chłonnych pachowych, a zatem według kryteriów klinicznych przypadki te były sklasyfikowane jako wątpliwe lub podejrzewano charakter przerzutowy drugiego raka. Autorzy podsumowali, że uzyskane wyniki wskazują, że obustronne raki piersi najczęściej stanowią dwa niezależne raki, choć zdarzają się przypadki, iż rak drugiej piersi jest przerzutem [31]. Bardzo podobne wyniki analizy mutacji genu *p53* u chorych na obustronnego raka piersi przedstawili Stenmark-Askmal i wsp. [40].

W świetle przedstawionych na początku tej części artykułu informacji, wydaje się, że im większą liczbę genów obejmie się analizą, tym bardziej jednoznaczne wyniki będzie można uzyskać. W związku z tym, Tse i wsp. [18] podejmując badania klonalności u 13 chorych na obustronnego raka piersi, podjęli badania 47 markerów na 7 ramionach chromosomów. Badania przeprowadzili metodą oceny utraty heterozygotyczności. Badania miały również na celu sprawdzenie, czy wyniki klasyfikacji klinicznej pokrywają się z wynikami rozległych badań genetycznych. W oparciu o ścisłe kryteria kliniczne w 8 z 13 analizowanych przypadków stwierdzono, że raki obu piersi to raki pierwotne. W jednym przypadku stwierdzono, że drugi rak jest prawdopodobnie przerzutem. Cztery pozostałe przypadki określono jako wątpliwe. Badania utraty heterozygotyczności pozwoliły na rozpoznanie dwóch niezależnych raków w 10 przypadkach na 13 analizowanych (wyniki badania genetycznego obu raków zgodne w mniej niż 50%), i rozpoznanie raka i jego przerzutu w 1 przypadku (wyniki zgodne w ponad 50%). W 2 przy-

padkach wyniki badań genetycznych nie pozwoliły na jednoznaczne określenie charakteru nowotworów (wyniki porównania zmian genetycznych w obu rakach zgodnie w 50%). Porównanie uzyskanych wyników wykazało, że wszystkie przypadki uznane za wątpliwe w oparciu o kryteria kliniczne, uznano za nowotwory niezależne genetycznie. Niejednoznaczne wyniki badań genetycznych w 2 przypadkach odnosiły się do osób sklasyfikowanych jako pewne w oparciu o kryteria kliniczne (obecność komponenty raka *in situ*). Charakter przerzutowy raka w jednym przypadku, stwierdzony w oparciu o kryteria kliniczne, potwierdzono genetycznie.

Autorzy podsumowali, że z ich badania płyną dwa ważne wnioski. Po pierwsze, kryteria kliniczne w pełni pozwalają na określenie charakteru guza drugiej piersi. Po drugie, większość raków obustronnych to dwa niezależne raki [18].

Na zakończenie konieczne jest przedstawienie dwóch badań, których wyniki opublikowano w 2002 i 2003 roku. Imanitov i wsp. [41], badając profil nierównowagi alleli u 28 chorych na obustronny raka piersi, wykazali, że w 23 przypadkach z pewnością oba raki są pierwotne. W 4 przypadkach wyniki badania profilu nierównowagi alleli nie pozwoliły na udzielenie jednoznacznej odpowiedzi, ale te chore z kolei spełniały ścisłe kryteria kliniczne obustronnego raka piersi. W jednym przypadku na podstawie badania genetycznego nie można było wykluczyć obecności przerzutu.

Agelopoulos i wsp. [42] przeanalizowali 16 przypadków obustronnego raka piersi, wykorzystując porównawczą hybrydyzację genomową i złożoną analizę mikrosatelitów. W 15 przypadkach potwierdzono niezależny charakter obu raków. W jednym przypadku autorzy nie mogli wykluczyć przerzutowego pochodzenia drugiego raka.

Autorzy obu badań podsumowali, że większość, jeżeli nie wszystkie, raki uznane klinicznie za raki obustronne to raki pierwotne [41, 42].

Perspektywy

Metodą, którą prawdopodobnie będzie można zastosować do badań nad tożsamością obustronnych raków piersi jest metoda badania „odcisku palca” DNA raka piersi. Metodę tę zastosowali niedawno z powodzeniem Toth-Fejel i wsp. [43] do określenia charakteru guza mózgu u chorej leczonej wcześniej z powodu raka piersi. Badanie „odcisku palca” DNA pozwoliło na potwierdzenie podejrzenia klinicznego, że guz był przerzutem raka piersi. Okazało się, że „odcisk palca” DNA przerzutu do mózgu był identyczny jak „odcisk palca” DNA guza pierwotnego. W tym samym badaniu, autorzy wykazali w grupie 33 chorych na raka piersi, że we wszystkich przypadkach, w których występowały przerzuty do węzłów chłonnych, „odcisk palca” DNA guza pierwotnego i przerzutów był identyczny. Wydaje się, że metodę będzie można wykorzystać klinicznie u chorych z mnogimi zmianami nowotworowymi do określenia, czy jest to guz pierwotny i przerzuty, czy też są to niezależne nowotwory pierwotne.

Podsumowanie

Dotychczasowe badania molekularne pozwoliły na potwierdzenie wartości kryteriów klinicznych. Jak dotąd w żadnym opublikowanym przypadku badania molekularne nie podważyły wyników kwalifikacji klinicznej. Przeprowadzone badania genetyczne pozwoliły wykazać, że olbrzymia większość, jeżeli nie wszystkie obustronne raki piersi, również te rozpoznane na podstawie rozszerzonych kryteriów klinicznych, są rakami niezależnymi klonalnie. Wydaje się zatem, że przy stosowaniu rozszerzonych kryteriów klinicznych obustronnego raka piersi ryzyko błędnej klasyfikacji chorej jest małe. W związku z tym stosowanie badań genetycznych w każdym przypadku obustronnego raka piersi nie jest konieczne. Zwłaszcza, że stosowane współcześnie metody badań molekularnych nie pozwalają w sposób pewny potwierdzić charakteru każdego obustronnego raka piersi. Wydaje się, że dopiero bardzo rozległe badania molekularne pozwolą na uzyskanie jednoznacznych odpowiedzi w każdym przypadku.

Dr n. med. Janusz Piekarski

Klinika Chirurgii Onkologicznej UM w Łodzi
ul. Paderewskiego 4
93-509 Łódź
e-mail: januszpiekar@poczta.onet.pl

Piśmiennictwo

1. Jeziorski A, Piekarski J. Przerzuty do piersi – problemy diagnostyczne i terapeutyczne. *Nowotwory* 1999; 49: 445-7.
2. Robbins GF, Berg JW. Bilateral primary breast cancers. *Cancer* 1964; 17: 1501-27.
3. Haagensen CD. *Diseases of the breast*. Philadelphia: WB Sanders Co; 1971, 450.
4. Chaudary MA, Millis RR, Hoskins EO i wsp. Bilateral primary breast cancer: a prospective study of disease incidence. *Br J Surg* 1984; 71: 711-4.
5. Imanitov EN, Hanson KP. Molecular pathogenesis of bilateral breast cancer. *Cancer Lett* 2003; 191: 1-7.
6. McCrea ES, Johnston C, Haney PJ. Metastases to the breast. *Am J Radiol* 1983; 141: 685-90.
7. EORTC Breast Cancer Group. Manual for Clinical Research in Breast Cancer. 5th edition. EORTC. Glasgow 2004: 92.
8. Lee AH, Telfer TP, Millis RR. Metastatic breast carcinoma with appearance resembling micropapillary ductal carcinoma in situ. *J Clin Pathol* 1995; 48: 380-2.
9. Barsky SH, Doberneck SA, Sternlicht MD i wsp. Revertant DCIS in human axillary breast carcinoma metastases. *J Pathol* 1997; 183: 188-94.
10. Kordek R. Ductal carcinoma in situ-like structures in metastatic breast carcinoma. *Pathol Res Pract* 2005; 200: 831-4.
11. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 1976; 194: 23-8.
12. Fujii H, Marsh C, Carins P i wsp. Genetic divergence in the clonal evolution of breast cancer. *Cancer Res* 1996; 56: 1493-7.
13. Scholes AG, Woolgar JA, Boyle MA i wsp. Synchronous oral carcinomas: independent or common clonal origin? *Cancer Res* 1998; 58: 2003-6.
14. Takahashi T, Habuchi T, Kakehi Y. i wsp. Clonal and chronological genetic analysis of multifocal cancers of the bladder and upper urinary tract. *Cancer Res* 1998; 58: 5835-41.
15. Hampl M, Hampl JA, Reiss G i wsp. Loss of heterozygosity accumulation in primary breast carcinoma and additionally in corresponding distant metastases is associated with poor outcome. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1417-25.
16. Bongsing BA, Devilee P, Cleton-Jansen AM i wsp. Evidence for limited molecular genetic heterogeneity as defined by allelotyping and clonal

- analysis in nine metastatic breast carcinomas. *Cancer Res* 1993; 53: 3804-11.
17. Lichy JH, Dalbøge F, Zavar M i wsp. Genetic heterogeneity in ductal carcinoma of the breast. *Lab Invest* 2000; 80: 291-301.
 18. Tse G, Kung F, Chan A i wsp. Clonal analysis of bilateral mammary carcinomas by clinical evaluation and partial allelotyping. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 168-74.
 19. Dawson PJ, Maloney T, Gimotty P i wsp. Bilateral breast cancer: one disease of two? *Breast Cancer Res Treat* 1991; 19: 233-44.
 20. Esteban JM, Battifora H. Tumor immunophenotype: comparison between primary neoplasm and its metastases. *Mod Pathol* 1990; 3: 192-97.
 21. Shibata A, Tsai YC, Press MF i wsp. Clonal analysis of bilateral breast cancer. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 743-48.
 22. Faille A, De Cremoux P, Extra JM i wsp. p53 mutations and overexpression in locally advanced breast cancers. *Br J Cancer* 1994; 69: 1145-50.
 23. Taylor JA, Watson MA, Derveux TR i wsp. p53 mutation hotspot in radon-associated lung cancer. *Lancet* 1994; 343 (8889): 86-7.
 24. van Agthoven T, Timmermans M, Dorssers L i wsp. Expression of estrogen, progesterone and epidermal growth factor receptors in primary and metastatic breast cancer. *Int J Cancer* 1995; 63: 790-93.
 25. Branković-Magić MV, Janković R, Nešković-Konstantinović ZB i wsp. Progesterone receptor status of breast cancer metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128: 55-60.
 26. Branković-Magić M, Nikolić-Vukosavljević DB, Nešković-Konstantinović ZB i wsp. Variations in the content of steroid receptors in breast cancer. Comparison between primary tumors and metastatic lesions. *Acta Oncol* 1992; 31: 629-33.
 27. Davis BW, Zava DT, Locher GW i wsp. Receptor heterogeneity of human breast cancer as measured by multiple intratumoral assays of estrogen and progesterone receptor. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20: 375-85.
 28. Clarke R, Dickson RB, Brunner N. The process of malignant progression in human breast cancer. *Ann Oncol* 1990; 1: 401-7.
 29. Coradini D, Oriana S, Ditto A i wsp. Receptor status variation in primary breast cancer and subsequent accessible relapse. *Int J Oncol* 1996; 8: 997-1002.
 30. Holdaway MI. Does receptor status in breast cancer vary with time, site and treatment? *Endocr Relat Cancer* 1984; 19: 17-21.
 31. Janschek E, Kandioler-Eckersberger D, Ludwig C. i wsp. Contralateral breast cancer: molecular differentiation between metastasis and second primary cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 67: 1-8.
 32. Noguchi S, Motomura K, Inaji H i wsp. Differentiation of primary and secondary breast cancer with clonal analysis. *Surgery* 1994; 115: 458-62.
 33. Baylin SB, Herman JG, Graff JR i wsp. Alteration in DNA methylation: a fundamental aspect of neoplasia. *Adv Cancer Res* 1998; 72: 141-96.
 34. Kovach J, Hartmann A, Blaszyk H i wsp. Mutation detection by highly sensitive methods indicates that the p53 mutations in breast cancer can have important prognostic value. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 1093-6.
 35. Davidoff A, Kerns B, Inglehart J i wsp. Maintenance of p53 alterations throughout breast cancer progression. *Cancer Res* 1991; 51: 2605-10.
 36. Schlegel U, Rosenfeld M, Volkenandt M i wsp. P53 gene mutations in primary lung tumors are conserved in brain metastases. *J Neurol-Oncol* 1992; 14: 93-100.
 37. Reichel M, Ohgaki H, Peterson I i wsp. P53 mutations in primary lung tumors and their metastases. *Mol Carcinog* 1994; 9: 105-9.
 38. Kandioler D, Foedinger M, Mueller M i wsp. Carcinogen-specific mutations in the p53 tumor suppressor gene in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1095-8.
 39. Sibbering M, O'Rourke S, Stanley J i wsp. DNA fingerprinting of benign and malignant breast lesions. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 274-7.
 40. Stenmark-Askmalm M, Gentile M, Wingren S i wsp. Protein accumulation and gene mutation of p53 in bilateral breast cancer. *Acta Oncol* 2001; 40: 56-62.
 41. Imyanitov EN, Suspitsin EN, Grigoriev MYu i wsp. Concordance of allelic imbalance profiles in synchronous and metachronous bilateral breast cancer. *Int J Cancer* 2002; 100: 557-64.
 42. Agelopoulos K, Tidow N, Korsching E i wsp. Molecular cytogenetic investigations of synchronous bilateral breast cancer. *J Clin Pathol* 2003; 56: 660-5.
 43. Toth-Fejel S, Muller P, Ham B i wsp. DNA fingerprints provide a patient-specific breast cancer marker. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 560-7.

Otrzymano: 13 kwietnia 2005 r.

Przyjęto do druku: 8 czerwca 2005 r.