

Karolina Hofman-Pyka¹, Andrzej Witkoś¹, Teresa Lisik¹, Ewa Nowakowska-Zajdel^{1, 2}¹Oddział Onkologii Klinicznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 4 w Bytomiu²Zakład Profilaktyki Chorób Żywnościowo-zależnych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Późny nawrót raka piersi u pacjentki z mutacją w genie *BRCA1*, leczonej również radykalnie z powodu raka jelita grubego i trzonu macicy — przypadek kliniczny

Late recurrence of breast cancer in a patient with *BRCA1* mutation and subsequent radical treatment for colorectal and endometrial cancer — a case report

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:Hofman-Pyka K, Witkoś A, Lisik T, Nowakowska-Zajdel E. Late recurrence of breast cancer in a patient with *BRCA1* mutation and subsequent radical treatment for colorectal and endometrial cancer — a case report. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 29–32.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:Lek. Karolina Hofman-Pyka
Oddział Onkologii Klinicznej
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 4
w Bytomiu
e-mail: hofman.pyka@gmail.com**STRESZCZENIE**

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem występującym u kobiet. Dziedziczna predyspozycja do zachorowania na raka piersi dotyczy około 5–10% przypadków i najczęściej jest wywołana mutacjami w genach *BRCA1* i *BRCA2*. U nosicieli mutacji genu *BRCA1* ryzyko rozwoju raka piersi i jajnika obserwuje się — odpowiednio — u około 56–84% i 36–62% kobiet, natomiast w przypadku mutacji genu *BRCA2* ryzyko wynosi — odpowiednio — 45–85% i 10–27%. Równocześnie w obu grupach wzrasta 2–3-krotnie ryzyko zachorowania na inne nowotwory. Poniżej przedstawiono przypadek pacjentki obciążonej mutacją genu *BRCA1*, u której doszło do późnego nawrotu raka piersi, po zakończeniu radykalnego leczenia z powodu dwóch innych nowotworów (rak jelita grubego i trzonu macicy).

Słowa kluczowe: rak piersi, mutacja *BRCA1/2*, późny nawrót, rak jelita grubego, rak trzonu macicy**ABSTRACT**

Breast cancer is the most common malignancy in women. Hereditary predisposition is found in 5–10% women with breast cancer and most frequently depends on *BRCA1* and *BRCA2* mutations. In *BRCA1* mutation carriers there is a 56–84% risk of breast cancer and a 36–63% risk of ovarian cancer, while in *BRCA2* it is 45–85% and 10–27%, respectively. In both groups there is a 2–3-fold risk of other malignancies. We present a case of a *BRCA1* mutation carrier with late relapse of breast cancer after radical treatment for two other malignancies (colorectal and endometrial cancer).

Key words: breast cancer, *BRCA1/2* gene mutations, late relapse, colorectal cancer, endometrial cancer

Copyright © 2016 Via Medica

ISSN 2450-1646

Wstęp

Rak piersi należy do najczęstszych nowotworów na świecie (25% wszystkich nowotworów u kobiet). W 2012 roku zanotowano 1,7 mln nowych zachorowań i około 0,5 mln zgonów [1]. W tym samym roku w Polsce zanotowano 16 850 przypadków raka piersi u kobiet (23% ogółu zachorowań, standaryzowany współczynnik zachorowalności ok. 52/100 tys.) oraz

około 100 nowych zachorowań u mężczyzn. Wśród czynników ryzyka znaczenie mają: wczesny wiek pokwitania i późna menopauza, późna pierwsza donoszona ciąża, nierództwo, styl życia (czynniki dietetyczne, używki, brak aktywności fizycznej) oraz uwarunkowania genetyczne [2, 3]. Dziedziczna predyspozycja do zachorowania na raka piersi dotyczy około 5–10% przypadków i najczęściej jest wywołana mutacjami w genach *BRCA1* i *BRCA2* (rzadziej *TP53*, *PTEN*, *STK11*,

CHEK2, ATM, RAD51C, RAD50, PALB2, MRE11A, ATM, NBS1, CDH1 i BARD) [2, 4].

Gen *BRCA1* jest zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 17 (17q21), a *BRCA2* na długim ramieniu chromosomu 13 (13q12–13). Mutacje wymienionych genów prowadzą do powstania skróconego produktu białkowego i utraty jego funkcji, a w konsekwencji upośledzenia naprawy DNA (zwłaszcza pęknięć obu nici DNA), osłabienia kontroli cyklu komórkowego w fazie G2/M oraz zaburzeń podziałów komórek i apoptozy. Duże rozmiary tych genów oraz heterogenność alleli stanowią wyzwanie diagnostyczne dla współczesnej genetyki i onkologii. Molekularne badania przesiewowe polegają na wykrywaniu najczęstszych i powtarzalnych mutacji w danej populacji, tzw. mutacji założycielskich [3, 4]. Populacja polska charakteryzuje się dużą homogenicznością nosicielstwa mutacji genów *BRCA*. Około 90% wykrywanych nieprawidłowości w genach *BRCA1* i *BRCA2* stanowią trzy mutacje (5382insC, C61G oraz 4153delA). Mutacje te są dziedziczone w sposób autosomalny dominujący i charakteryzują się wysoką penetracją (10–30-krotnie większe ryzyko zachorowania niż w populacji ogólnej) [4, 5].

U nosicieli mutacji genu *BRCA1* obserwuje się około 56–84-procentowe ryzyko rozwoju raka piersi oraz 36–62-procentowe ryzyko rozwoju raka jajnika. Badania dotyczące genu *BRCA2* wskazują na wzrost ryzyka raka piersi sięgający 45–85%, a raka jajnika — 10–27%. Równocześnie w obu grupach wzrasta 2–3-krotnie ryzyko zachorowania na inne nowotwory (raki jelita grubego, trzonu i szyjki macicy, otrzewnej, trzustki, żołądka, gruczołu krokowego oraz białaczki i chłoniaki) [6–8].

Opis przypadku

W 1996 roku u 39-letniej chorej wykryto dwuogniskowego raka piersi lewej. Przeprowadzono leczenie operacyjne — amputację sposobem Pateya, a na podstawie patomorfologicznego badania pooperacyjnego rozpoznano raka inwazyjnego (*carcinoma infiltrans partim necroticans*), Bloom II, w stopniu zaawansowania pT1N0M0. Chorą zakwalifikowano do uzupełniającej chemioterapii według schematu CMF (cyklofosamid, metotreksat, fluorouracyl). Ze względu na obciążający wywiad rodzinny oraz młody wiek zachorowania zlecono testy genetyczne w kierunku zespołu dziedzicznej predyspozycji do raka piersi i jajnika, które potwierdziły mutację w genie *BRCA1*. Chora była aktywnie obserwowana w poradni onkologicznej. W 2003 roku stwierdzono obecność guza piersi prawej o średnicy 5 mm. Chorą zakwalifikowano do leczenia operacyjnego — przeprowadzono amputację sposobem Pateya. W badaniu patomorfologicznym stwierdzono raka wewnątrzprzewodowego (*carcinoma intraductale, partim typus comedus*

invasivum) G2, bez ekspresji receptorów estrogenowego [ER(-)] i progesteronowego [PR(-)] oraz ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 [HER2(-)], wysoką aktywność proliferacyjną (Ki-67 45%). Ze względu na niski stopień zaawansowania (pT1aN0M0) u chorej bez ekspresji receptorów hormonalnych i HER2 nie wdrożono leczenia uzupełniającego i zalecono dalszą obserwację ambulatoryjną.

Od 2006 roku w kontrolnych badaniach komputerowej tomografii (KT) klatki piersiowej obserwowano guzkowe zagęszczenia w obrębie płuc, maks. do 6 mm, przy czym nie stwierdzono dynamiki wzrostu. Oznaczenia markera Ca125 mieściły się w normie. Z uwagi na 2-krotne podejrzenie wznowy miejscowej w obrębie blizny pooperacyjnej piersi prawej w roku 2005 i 2006 wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową (BAC) zmian, wykluczając ich nowotworowe utkanie. Chora zgłaszała występowanie bólu stawów i zmian skórno-śluzówkowych oraz stanów podgorączkowych. Po pogłębieniu diagnostyki reumatologicznej rozpoznano zespół Sjogrena z komponentą zapalenia wielostawowego i podejrzenie tocznia układowego. Wdrożono leczenie immunosupresyjne (glikokortykosteroidy, sulfasalazyna) do ustąpienia dolegliwości.

W czerwcu 2013 roku w kontrolnej kolonoskopii uwidoczono w odbytnicy płaski polip średnicy 10 mm, pobrano wycinki i w badaniu histopatologicznym rozpoznano ogniska raka gruczołowego (*foci adenocarcinomatosis*). W badaniach laboratoryjnych stwierdzono prawidłowe wartości antygenu rakowo- płodowego (CEA, *carcino-embryonic antigen*) — 3,09 ng/ml, a w badaniu KT jamy brzusznej i miednicy powiększoną i niejednorodną macicę; poza tym obraz był prawidłowy, bez cech rozsiewu nowotworowego. Chorą zakwalifikowano do częściowej resekcji odbytnicy. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym stwierdzono całkowite wycięcie zmiany nowotworowej (pT1a), bez jednoznacznego potwierdzenia utkania gruczołowego. Dodatkowe badania immunohistochemiczne wykazały ekspresję CDX2 i CK7 przy braku reakcji z mamoglobuliną i PAX 8, co wskazywało na pochodzenie raka z przewodu pokarmowego.

Po zakończeniu leczenia chirurgicznego chorą skierowano do dalszej diagnostyki ginekologicznej z podejrzeniem nowotworu macicy. We wrześniu 2013 roku wykonano usunięcie macicy z przydatkami. W badaniu histopatologicznym stwierdzono raka endometrialnego (*adenocarcinoma endometrioides partim papillare*) G2. Ustalono zaawansowanie pT1a i nie zakwalifikowano chorej do leczenia uzupełniającego (brak wskazań).

W listopadzie 2013 roku w kontrolnych badaniach obrazowych stwierdzono podejrzenie wznowy miejscowej w obrębie miednicy małej. W badaniu pozytonowej emisyjnej tomografii (PET) potwierdzono aktywne metabolicznie ognisko w szczycie pochwy (SUV, *standa-*

ized uptake value — 5,06), w przestrzeni mezorektalnej (SUV 2,06) oraz w III segmencie płuca prawego (SUV 0,91). Stężenie CEA wynosiło 3,3 ug/l. Wykonano biopsję aspiracyjną gruboigłową (BAG) węzła chłonnego okołodbytniczego. W badaniu patomorfologicznym potwierdzono ogniska rozsiewu nowotworowego (*foci carcinomatosi disseminati*). Chorą zakwalifikowano do przedniej resekcji odbytnicy. W pooperacyjnym badaniu patomorfologicznym stwierdzono ognisko nacieku nowotworowego tkanki tłuszczowej o średnicy 2 cm. Zlecono weryfikację immunohistochemiczną, która wykazała przerzut gruczolakoraka (najprawdopodobniej trzonu macicy). Chora otrzymała radioterapię na obszar łoża pooperacyjnej do dawki 59,4 Gy/guz i obszar węzłów chłonnych miednicy małej do dawki całkowitej 45 Gy/guz.

W maju 2015 roku zaobserwowano gwałtowny wzrost stężenia CEA (372 ng/ml). Chora nie zgłaszała dolegliwości, była w stanie ogólnym bardzo dobrym (WHO 0) i bez odchyień w badaniu fizykalnym. W wykonanym badaniu PET stwierdzono przerzuty w płucach, śródpiersiu oraz kościach. Na podstawie biopsji węzłów chłonnych śródpiersia wykonanej podczas bronchofiberoskopii z ultrasonografią wewnątrzoskrzelową (EBUS, *endo-bronchial ultrasonography*) rozpoznano raka niedrobnokomórkowego (*carcinoma non-microcellulare*) z podejrzeniem najprawdopodobniej rozsiewu raka piersi. W celu weryfikacji rozpoznania wykonano prawostronną torakotomię z resekcją zmian przerzutowych płata górnego oraz węzłów wnęki. Badania immunohistochemiczne potwierdziły przerzuty raka przewodowego gruczołu piersiowego z częściowym różnicowaniem śluzowym [fenotyp komórek: CK7(+), CK20(+), E-kadheryna(+), ER(-), Pr(+), CEA(+), CDX2(+), mammoglobina(-), TTF1(-), WT1(-), p16+/-]. Pacjentka została zakwalifikowana do pierwszej linii chemioterapii w rozsiewie raka piersi opierającej się na liposomalnej doksorubicynie i cyklofosfamidzie. Leczenie jest kontynuowane.

Dyskusja

Raki piersi u chorych z mutacją w genie *BRCA1* mają najczęściej charakter nowotworu „potrójnie ujemnego” (57%), czyli nie wykazują ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych oraz amplifikacji genu *HER2*. Rokowanie u tych chorych jest zazwyczaj gorsze niż w przypadkach hormonozależnego raka piersi, częściej obserwuje się przerzuty w narządach mięsnych i ośrodkowym układzie nerwowym [9, 10]. Ryzyko nawrotu choroby jest największe w okresie 1–3 lat po leczeniu operacyjnym [9]. Dodatkowo obciążenie mutacją w genach *BRCA1/2* jest związane z większym ryzykiem wystąpienia innych nowotworów. Najczęściej rozwija się rak drugiej piersi. Metcalfe i wsp. [11]

w analizie 491 chorych obciążonych rodzinnie mutacją w genach *BRCA* wykazali, że ryzyko rozwoju raka drugiej piersi w 10-letniej obserwacji od postawienia pierwszej diagnozy dotyczy chorych z mutacją w genach *BRCA1* (32%) i *BRCA2* (24,5%). Wzrost ryzyka wiązał się — na podstawie wspomnianej analizy — z wiekiem chorych w momencie pierwszego rozpoznania raka piersi (31% i 23,5% dla rozpoznań przed i po 50. rż.). Zależność wspomnianą dla chorych z mutacją *BRCA1* oraz występującą w odniesieniu do wieku chorych potwierdzili także Menes i wsp. [12]. W grupie chorych z mutacją w genie *BRCA1* w przebiegu raka piersi — rozpoznanego przed 40. rokiem życia — ryzyko rozwoju nowotworu drugiej piersi w 10-letniej obserwacji wynosiło 21% (11% dla rozpoznań powyżej 40. rż.). Autorzy nie potwierdzili jednak tej zależności dla genu *BRCA2*. Metaanaliza Mollin-Montes i wsp. [13] wykazała w 5-letniej obserwacji wzrost ryzyka o 15% i 9% — odpowiednio dla kobiet z mutacjami w genach *BRCA1* i *BRCA2* oraz dalszy jego wzrost wraz z upływem czasu od momentu pierwszej diagnozy (10-letnie ryzyko — 27% i 19%). U chorych bez wykrytej mutacji ryzyko 5- i 10-letnie było znacznie niższe (3% i 5%).

Związek pomiędzy nosicielstwem mutacji w genach *BRCA1/2* i wzrostem ryzyka raka jelita grubego nie jest jednoznaczny. Zależności tej nie wykazały analizy Kirchoffa i wsp. [14] na podstawie badania 586 chorych oraz Niell i wsp. [15] u 1422 chorych. W innym doniesieniu Phelan i wsp. [16] w prospektywnej analizie 715 pacjentek stwierdzili zwiększone ryzyko zachorowania na raka jelita grubego u kobiet poniżej 50. roku życia obciążonych mutacją genu *BRCA1*. Zależności tej nie wykazano u kobiet starszych oraz z mutacją genu *BRCA2*.

Podwyższone ryzyko rozwoju raka endometrium u chorych obciążonych mutacjami w genach *BRCA* wykazali Beiner i wsp. [17] oraz Segev i wsp. [18]. Zależność ta była szczególnie zaznaczona u chorych, które stosowały tamoksyfen w leczeniu uzupełniającym. Bruchim i wsp. [19] wykazali większą częstość występowania mutacji w genach *BRCA1/2* u kobiet z surowiczym podtypem raka endometrium.

W Polsce kobiety z potwierdzoną mutacją w genach *BRCA1/2* są objęte programem opieki, którego celem jest zmniejszenie liczby zgonów z powodu raka piersi i jajnika. U kobiet w wieku 25–60 lat zaleca się wykonywanie badań obrazowych piersi co 6 miesięcy — na zmianę mammografię (MMG) i badanie rezonansu magnetycznego (MR), a od 30.–35. roku życia coroczne badanie ginekologiczne z oceną na podstawie ultrasonografii (USG) transwaginalnej, oznaczenie Ca125 w surowicy oraz cytologiczne badanie rozmazów szyjki macicy w odstępach 3-letnich [2, 4]. Ze względu na wzrost ryzyka wystąpienia innych nowotworów warto rozważyć wykonywanie kolonoskopii, szczególnie u kobiet młodszych, z potwierdzoną mutacją w genie *BRCA1*.

Ponadto, mając na uwadze wyższe ryzyko współistnienia kilku niezależnych nowotworów u chorych obciążonych dziedziczną predyspozycją do raka piersi i jajnika, powinno się dążyć do weryfikacji immunohistochemicznej rozpoznania patomorfologicznego każdego wykrytego ogniska nowotworowego, co pozwoli podjąć właściwe decyzje terapeutyczne. Nawrót choroby po kilkunastu latach od pierwotnego rozpoznania raka piersi, niezależnie od obecności mutacji w genach *BRCA1/2*, uzasadnia konieczność stałego monitorowania chorych w ramach poradni onkologicznej. Opisany przypadek chorej wskazuje, że zachowanie czujności onkologicznej daje szansę wczesnego wykrycia nawrotu choroby oraz kolejnych nowotworów z szansą leczenia radykalnego i wydłużenia czasu całkowitego przeżycia.

Piśmiennictwo

1. Stewart B.W., Wild C. World Cancer Report 2014. IARC Nonserial Publication 2014; 363–374.
2. Gronwald J., Byrski T., Huzarski T. i wsp. Genetyka kliniczna raka piersi i jajnika. W: Lubiński J. (red.). Genetyka kliniczna nowotworów 2012. Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin 2012; 69–92.
3. Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. i wsp. Rak piersi. W: Krzakowski M., Warzocha K. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Via Medica, Gdańsk 2013; 211–264.
4. Jassem J. Rak piersi. W: Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P. (red.). Onkologia Kliniczna. Via Medica, Gdańsk 2015; 643–645.
5. Górski B., Cybulski C., Huzarski T. i wsp. Breast cancer predisposing alleles in Poland. *Breast Cancer Res. Treat.* 2005; 92: 19–24.
6. Gronwald J., Huzarski T., Byrski B. i wsp. Cancer risks in first degree relatives of BRCA1 mutation carriers: effects of mutation and proband disease status. *J. Med. Genet.* 2006; 43: 424–428.
7. Brożek I., Limon J. Poradnictwo genetyczne w dziedzicznym raku piersi. W: Jassem J., Krzakowski M. (red.). Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy, wydanie II Via Medica, Gdańsk 2014; 21–23.
8. Cavanagh H., Rogers K.M. The role of BRCA1 and BRCA2 mutations in prostate, pancreatic and stomach cancers. *Hered Cancer Clin. Pract.* 2015; 13: 16.
9. Dawood S., Broglio K., Esteva F.J. i wsp. Survival among women triple receptor-negative breast cancer and brain metastases. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 621–627.
10. Dent R., Trudeau M., Pritchard K. i wsp. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 4429–4434.
11. Metcalfe K., Lynch H.T., Ghadirian P. i wsp. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2328–2335.
12. Menes T.S., Terry M.B., Goldgar D. i wsp. Second primary breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: 10-year cumulative incidence in the Breast Cancer Family Registry. *Breast Cancer Res. Treat.* 2015; 151: 653–660.
13. Molina-Montes E., Pérez-Nevot B., Pollán M. i wsp. Cumulative risk of second primary contralateral breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers with a first breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast* 2014; 23: 721–742.
14. Kirchoff T., Satagopan J.M., Kauff N.D. i wsp. Frequency of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected Ashkenazi Jewish patients with colorectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004; 96: 68–70.
15. Niell B.L., Rennert G., Bonner J.D. i wsp. BRCA1 and BRCA2 founder mutations and the risk of colorectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004; 96: 15–21.
16. Phelan C.M., Iqbal J., Lynch H.T. i wsp. Incidence of colorectal cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from a follow-up study. *Br. J. Cancer* 2014; 110: 530–534.
17. Beiner M.E., Finch A., Rosen B. i wsp. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecol. Oncol.* 2007; 104: 7–10.
18. Segev Y., Iqbal J., Lubinski J. i wsp. The incidence of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations: an international prospective cohort study. *Gynecol. Oncol.* 2013; 130: 127–131.
19. Bruchim I., Amichay K., Kidron D. i wsp. BRCA1/2 germline mutations in Jewish patients with uterine serous carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2010; 20: 1148–1153.