

Otrzymano: 2004.08.10

Zaakceptowano: 2004.12.10

Mammographic and sonomammographic patterns of breast cancer in women belonging to a genetically confirmed risk group with a detected BRCA1 gene mutation

Obrazy mammograficzne i sonomammograficzne raka sutka u pacjentek obciążonych genetycznie, w tym z wykrytą mutacją BRCA1.

Barbara Górecka-Szydł¹, Jan Lubiński², Grażyna Wilk¹, Przemysław Dul¹, Aleksander Falkowski¹, Tomasz Huzarski², Aleksandra Tołoczko-Grabarek²

¹ Katedra i Zakład Radiologii Ogólnej i Stomatologicznej, Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin, Polska

² Centrum Nowotworów Dziedzicznych, Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin, Polska

Adres autora: Katedra i Zakład Radiologii Ogólnej i Stomatologicznej, I. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin, e-mail: dzradiol@sci.pam.szczecin.pl

Summary

Background:

Carriers of the BRCA1 mutation have 50-80% increased risk of breast cancer. Therefore it is necessary to perform screening examinations regularly, more frequently than in the normal population. We suggest beginning mammography at 35 years of age, which significantly increases the chance of early detection of the cancer.

Material/Methods:

A total of 293 women aged 20-60 years were analyzed. All the women were examined at the Hereditary Cancer Center. Mammography and sonomammography were performed on all patients. Mammograms of women who had undergone mastectomy were evaluated retrospectively.

Results:

Benign-like changes, such as dense cysts or fibroadenomas, in the carrier group of the BRCA1 gene mutation were found in 40.5% of the women. Dynamic growth of the tumor was symptomatic. In the remaining group of women, morphology of the detected cancers revealed large, staging-dependent variability.

Conclusion:

On the basis of these findings we can conclude that cancer in women with the BRCA1 gene mutation can have a benign-like morphology, but with rapid tumor growth. Therefore all suspicious or atypical changes should be verified histopathologically.

Key words:

mutation BRCA1 • breast cancer • diagnostic methods

PDF file:

http://www.polradiol.com/pub/pjr/vol_70/nr_1/6245.pdf

Wstęp

Rak piersi pozostaje ciągle najczęściej występującym nowotworem u kobiet, zarówno w Polsce jak i innych krajach wysoko rozwiniętych. Pomimo prowadzonych badań przesiewowych zajmuje w naszym kraju czołowe miejsce pod

względem przyczyn umieralności. Mutacje genetyczne, w tym BRCA1, w sposób istotny zwiększają ryzyko zachorowania, które u nosicieli tej mutacji wynosi do 90% podczas całego życia. W grupie ryzyka wiek zachorowania często jest znacznie niższy niż w pozostałej populacji kobiet, istnieje większe ryzyko pojawienia się drugiego

ogniska pierwotnego lub raka obustronnego. Obraz wczesnych postaci raka często przypomina zmiany łagodne, a dynamika wzrostu jest znacznie przyspieszona. Dlatego pacjentki ze stwierdzoną mutacją wymagają częstszych badań mammograficznych i/lub sonomammograficznych, przeprowadzanych zwykle, co pół roku.

Cel pracy

Celem pracy było ustalenie charakterystycznego obrazu mamograficznego i/lub sonomammograficznego raka sutka u kobiet w grupie ryzyka oraz ocena dynamiki wzrostu zmian ogniskowych.

Materiał i metoda

Analizowana grupa obejmuje 293 pacjentki po operacji raka piersi w wieku 20–60 lat. U wszystkich stwierdzono mutację BRCA1. 247 kobiet trafiło do Poradni Genetycznej PAM po operacji. W tych przypadkach przeprowadziliśmy analizę obrazów mammograficznych i/lub sonomammograficznych na podstawie dostarczonej dokumentacji sprzed zabiegu. Dysponowaliśmy zdjęciami mammograficznymi oraz, w niektórych przypadkach, opisami badań sonomammograficznych, często z dołączonymi zdjęciami. Pacjentki dostarczyły również pełną dokumentację historii choroby – karty informacyjne, wyniki przeprowadzonych badań cytologicznych, histo-patologicznych oraz informacje o zastosowanym leczeniu.

Pozostałe chore (46 kobiet) były kierowane do naszego zakładu w ramach okresowych badań kontrolnych i tu rozpoznawano zmianę ogniskową w piersi.

U pacjentek obciążonych rodzinnym występowaniem raka sutka i/lub jajka badania sonomammograficzne wykonujemy co pół roku. Od 35 roku życia (w wybranych przypadkach wcześniej) rozpoczynamy diagnostykę mammograficzną, przeprowadzając regularne kontrole co roku.

Badania mammograficzne wykonujemy standardowo – zdjęcia każdej piersi w dwóch projekcjach – kranio-kaudalnej i skośnej przyśrodkowo-bocznej. W wybranych przypadkach projekcje podstawowe uzupełniamy zdjęciami dodatkowymi – np. celowanym z powiększeniem. Badania sonomammograficzne wykonujemy głowicą liniową o częstotliwości 10 MHz. W przypadku wykrycia zmiany ogniskowej weryfikujemy jej unaczynienie w badaniu dopplerowskim kodowanym kolorem i wykonujemy biopsję aspiracyjną cienkoigłową pod kontrolą USG; w razie potrzeby badanie histopatologiczne po biopsji chirurgicznej.

Wyniki badań

Spśród 37 wykrytych (w naszym zakładzie) ultrasonograficznie raków sutka 22 charakteryzowały się nierównym zarysem i niejednorodną echogenicznością, co wymagało podjęcia decyzji o natychmiastowej biopsji cienkoigłowej i ewentualnie weryfikacji histopatologicznej (w 100% roz-

Table 1. Mammograms of breast cancer in patients with the BRCA1 mutation.

Tabela 1. Obrazy mammograficzne raka sutka u pacjentek z mutacją BRCA1.

obraz mmg	wiek pacjentek			razem
	20–40	41–50	51–60	
zagęszczenie spikularne z mikrozwapnieniami	2	4	3	9
nietypowe zagęszczenie utkania o zatartym zarysie	8	17	12	37
mammografia bez widocznych zmian ogniskowych	7	2	0	9
guzek spikularny	6	13	9	28
gładkościenny guzek śr. do 1 cm z mikrozwapnieniami	2	4	3	9
duży okrągły guz dobrze odgraniczony	34	77	53	164
duży guz o nierównym zarysie	6	13	9	28
ogółem				284

Table 2. Sonomammograms of breast cancer in patients with the BRCA1 mutation.

Tabela 2. Obrazy sonomammograficzne raka sutka u pacjentek z mutacją BRCA1.

obraz smmg	wiek pacjentek			razem
	20–40	41–50	51–60	
torbiel o gęstej treści	5	1	0	6
łita zmiana łagodna	6	2	1	9
lity guz o nierównym zarysie	7	7	8	22
ogółem				37

Table 3. Diameter of the cancer in the second breast in a patients after mastectomy and with the BRCA1 gene mutation.
Tabela 3. Wielkość ogniska raka w drugim sutku u pacjentek po mastektomii z wykrytą mutacją BRCA1.

średnica guza w drugim sutku	czas od operacji w miesiącach			razem
	0-12	13-24	25-36	
0,5-1cm	4	2	2	8
1-2cm	4	4	2	10
2-3cm	2	6	2	10
powyżej 3 cm	0	4	0	4
	ogółem			32

strzygające było badanie cytologiczne). W pozostałych 15 przypadkach obraz ultrasonograficzny zmiany wykazywał wszelkie cechy zmiany łagodnej, jednakże z uwagi na wysokie ryzyko wystąpienia raka sutka u pacjentek zdecydowano o dalszej ich weryfikacji (w 8 przypadkach wystarczyła weryfikacja cytologiczna, w 7 rozstrzygnięto badanie histopatologiczne po biopsji chirurgicznej).

Obrazy mammograficzne oceniano w 284 przypadkach. W 9 spośród nich nie stwierdzono żadnych, uchwytanych radiologicznie, zmian ogniskowych. Należy zaznaczyć, iż były to tzw. „gęste sutki” o budowie bogatogruzołowej, w 7 przypadkach u pacjentek młodych – poniżej 40 roku życia. O rozpoznaniu zmiany ogniskowej zdecydowało, wykonane w uzupełnieniu, badanie sonomammograficzne. Obraz ultrasonograficzny wykazywał cechy łagodne, rozstrzygnął wynik badania cytologicznego. W 192 przypadkach na mammografach uwidocznił się duży, silnie wysycyny guz, przy czym w 164 był on gładki, równy, dobrze odgraniczony. U 9 pacjentek rak sutka uwidocznił się na zdjęciach mammograficznych w postaci drobnego, gładkościenne go guzka z pojedynczymi mikrozwapnieniami, u 5 na granicy widzialności. W 28 przypadkach stwierdziliśmy typowy guzek spikularny, a w pozostałych 46 zagęszczenia o charakterze nietypowym lub spikularnym.

U wszystkich pacjentek wykonano radykalną mastektomię, w części przypadków uzupełnioną chemio i/lub radioterapią. W okresie do 36 miesięcy u 32 chorych stwierdzono, na kontrolnych mammogramach, obecność raka w drugiej piersi. W 14 przypadkach przyrost masy guza był bardzo szybki (tabela 3); w 10 osiągnął w ciągu jednego roku średnicę 2-3 cm, u 4 chorych przekroczył średnicę 3 cm.

Dyskusja

Analiza zebranego materiału wskazuje na kilka charakterystycznych cech raka piersi u pacjentek z wykrytą mutacją BRCA1. Nasze spostrzeżenia pokrywają się z większością wniosków z dostępnego obecnie piśmiennictwa. Zwraca uwagę wyższy odsetek, w analizowanym materiale ok. 26%, zachorowalności w młodym wieku do 40 r.ż. Nakłada to konieczność rozpoczęcia diagnostyki mammograficznej wcześniej niż w pozostałej populacji kobiet – ok. 30-35 r.ż. Podobne zalecenia proponują Julian-Reynier i współ. [1] oraz Gui i współ. [2]. Z uwagi na występującą bardzo często u tych kobiet bogatogruzołową strukturę piersi [3] konieczna jest dodatkowa ocena ultrasonograficzna. W przedstawionym materiale 40,5 % wykrytych sono-

mammograficznie zmian manifestowało cechy łagodne, o wyglądzie włókniakogruzołaków lub torbieli o gęstej treści. Podobne spostrzeżenie wysuwa Kuhl i współ. [4], którzy dodatkowo zalecają weryfikację MR jako znacząco skuteczniejszą w wykrywalności raka. Podobnie Tilanus-Linthorst i współ. [3] uważają, iż przy wysokim ryzyku zachorowania, wykrywalność raków może zostać znacznie przyspieszona dzięki MR, w którym manifestują się zmiany ukryte mammograficznie i w badaniu fizykalnym. Jednakże koszt takiej profilaktyki jest bardzo znaczący, a przy stosunkowo ograniczonej dostępności badań w naszym regionie, nadal zdajemy się głównie na ocenę mammograficzną i/lub sonomammograficzną. W związku z tym, w każdym przypadku nowo stwierdzonej zmiany ogniskowej w piersi, nawet o makroskopowych cechach łagodnych, wykonujemy biopsję aspiracyjną cienkoigłową, a w razie niejasności diagnostycznej dalszą weryfikację histopatologiczną. U kobiet z grupy wysokiego ryzyka preferujemy otwartą biopsję chirurgiczną a nie mamotomiczną.

Charakterystyczną cechą raka sutka u pacjentek z mutacją jest również obserwowany często bardzo szybki wzrost guza. Stąd konieczność regularnych badań klinicznych i ultrasonograficznych co pół roku oraz mammograficznych co rok. Podobne stanowisko prezentują Gui i współ. [2], Dershaw [5] oraz Lancaster i współ. [6].

Pacjentki z wykrytą mutacją BRCA1 mają również znacznie zwiększone ryzyko wystąpienia raka wielogniskowego (w naszym materiale 5 przypadków) lub ognisk w obu piersiach, a chore po mastektomii wystąpienia nowego ogniska w drugim sutku. Według Schraga i współ. [7] ryzyko zależne od penetracji genu wynosi 24-65%, w ocenianym przez nas materiale 11% przypadków. Stąd wielu autorów, poza regularnymi badaniami kontrolnymi, rozważa profilaktyczne stosowanie chemoprewencji lub profilaktyczną mastektomię [1,6,7,8,9].

W ostatnim czasie niektórzy autorzy zwracają uwagę na możliwość nadmiernej wrażliwości na promieniowanie X u kobiet z mutacją BRCA1/2, a w związku z tym ewentualną szkodliwość wykonywania częstych kontrolnych badań mammograficznych [6,10]. Są to jednak doniesienia wstępne, w fazie badań i obserwacji. W naszej, ponad dziesięcioletniej pracy z pacjentkami z grupy wysokiego ryzyka, nie zauważyliśmy przypadków potwierdzających te sugestie. Jednakże w dalszej praktyce rozpoczniemy bardziej wnikliwą analizę, która być może pozwoli rozstrzygnąć tę kwestię.

Wnioski

1. rak piersi u pacjentek z wykrytą mutacją BRCA1 często występuje w młodym wieku (przed 40 r.ż.)
2. wzrost guza najczęściej jest bardzo szybki
3. występuje zwiększone ryzyko wystąpienia raka w drugiej piersi lub raka wielogniskowego
4. w obrazie mammograficznym i/lub sonomammograficznym rak sutka we wczesnym stadium często ma cechy zmiany łagodnej – torbieli o gęstej treści lub włóknio-gruczolaka
5. zmiany ogniskowe pojawiające się u tych pacjentek w kontrolnych badaniach lub niejednoznaczne diagnostycznie muszą być weryfikowane histopatologicznie po biopsji chirurgicznej.

6. Zmiany ogniskowe wymagające weryfikacji histopatologicznej u pacjentek obciążonych rodzinnym występowaniem raka, bez wykrytej mutacji BRCA1, mogą podlegać biopsji mammotomicznej.

W związku z tym proponowany przez nas algorytm postępowania profilaktycznego obejmuje:

1. samokontrolę wykonywaną przez pacjentkę co miesiąc począwszy od 20 roku życia
2. palpacyjne badanie przez lekarza co 6 miesięcy począwszy od 20 roku życia
3. badania mammograficzne wykonywane co 12 miesięcy począwszy od 30–35 roku życia
4. badania sonomammograficzne wykonywane co 12 miesięcy począwszy od 20 roku życia (po rozpoczęciu diagnostyki mammograficznej wykonywane po 6 miesiącach od mammografii).

Ilustracje

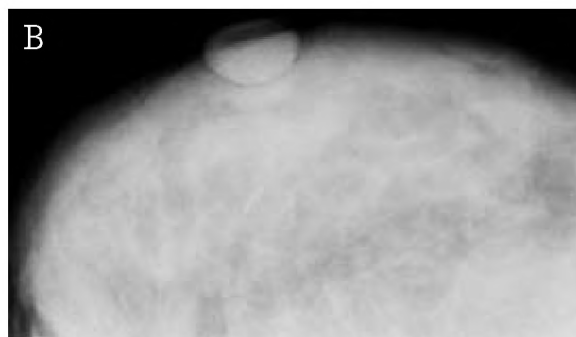
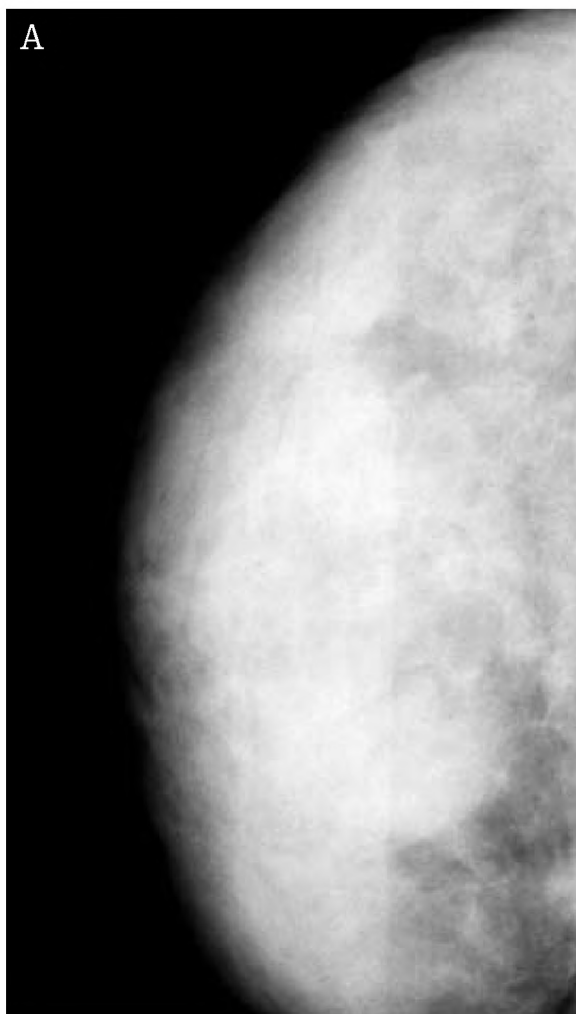


Figure 1 a, b. Patient D. B., aged 32. Mammogram of the right breast: hyperglandular pattern.

Rycina 1 a, b. Pacjentka D.B. lat 32. Mammografia sutka prawego. Budowa bogatogruczolowa.

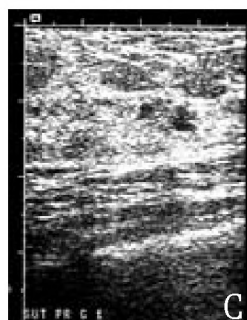


Figure 1 c. Sonomammogram of the same breast: focal change with echogenicity of the dense cyst. Histopatology: cancer

Rycina 1 c. Obraz sonomammograficzny tego sutka. Zmiana ogniskowa o echogeniczności torbieli o gęstej treści. Histopatologicznie – rak.

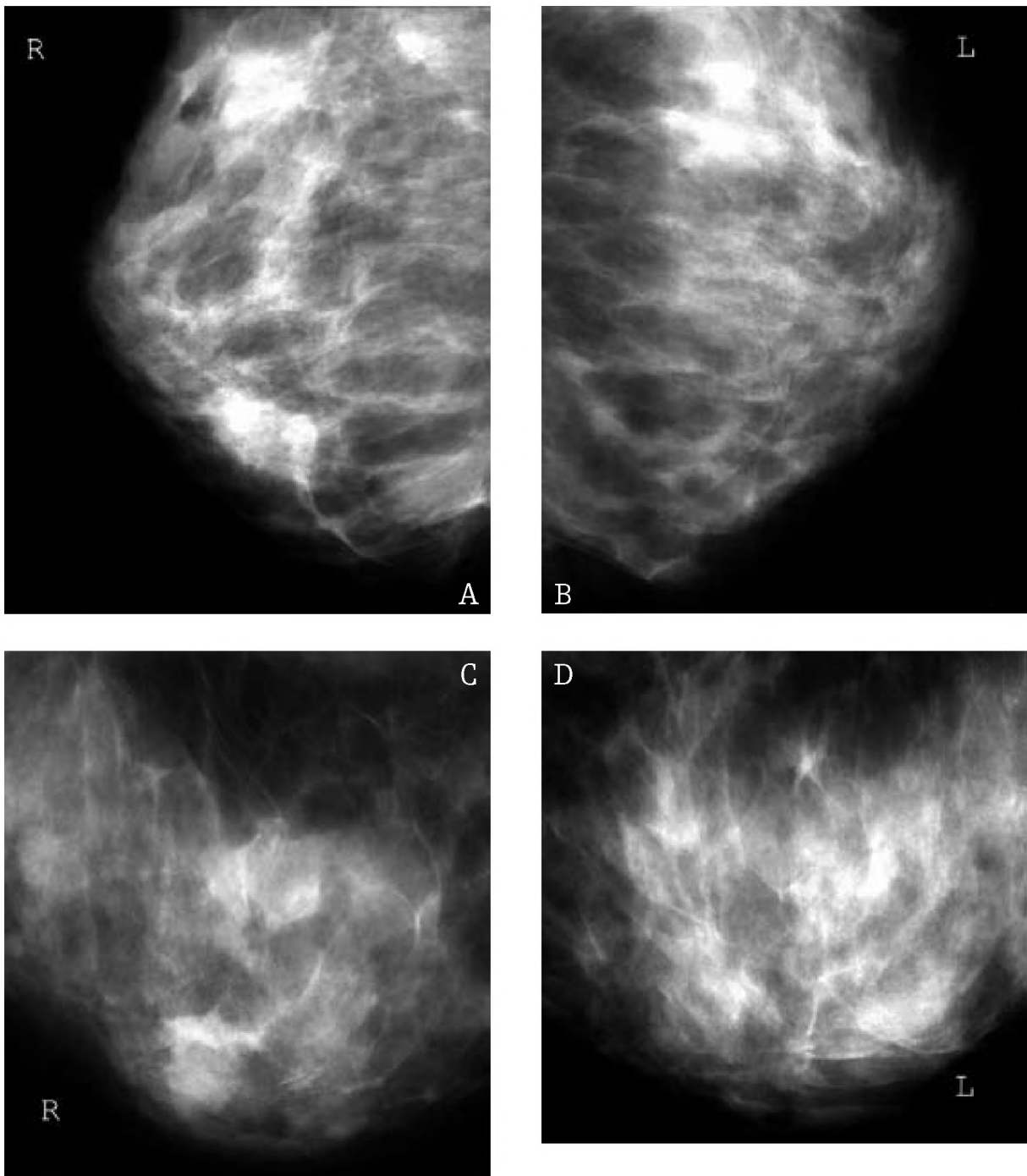


Figure 2 a, b, c, d. Patient W. B., aged 38. Mammogram: irregular consolidations in both breasts.
Rycina 2 a, b, c, d. Pacjentka W.B. lat 38. Mammografia. Nieregularne zagęszczenia w obu sutkach.



Figure 3 a, b. The same patient. Sonomammogram: fibrocystic dysplasia
Rycina 3 a, b. Ta sama pacjentka. Badanie sonomammograficzne. Zmiany o typie dysplazji włóknisto-torbielowatej.

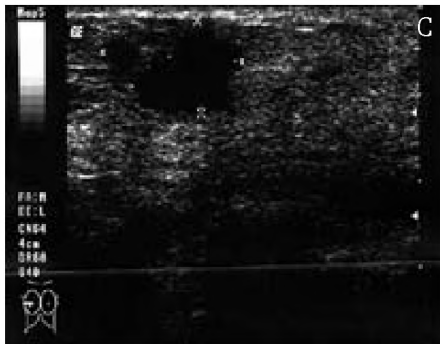


Figure 3 c. Image of irregular cyst with heterogeneous content. Hystopatology: cancer
Rycina 3 c. Zmiana o wyglądzie nieregularnej torbieli, o niejednorodnej treści. Histopatologicznie – rak.

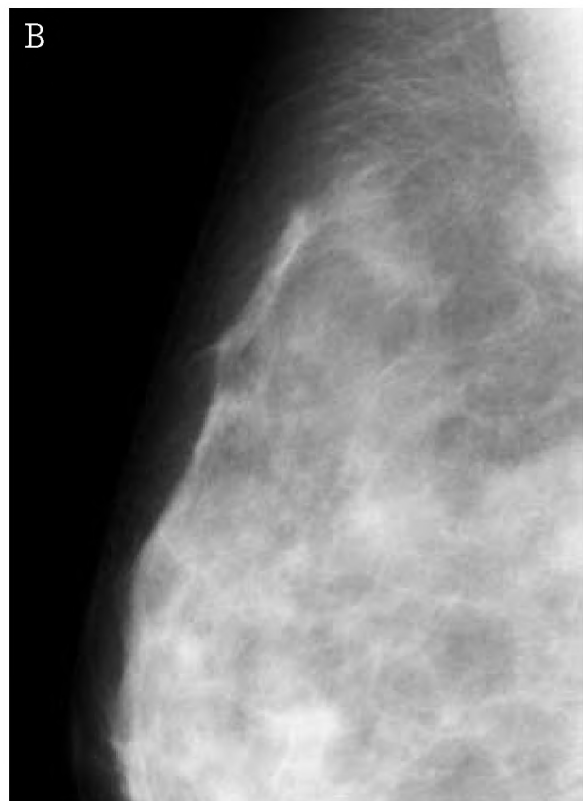
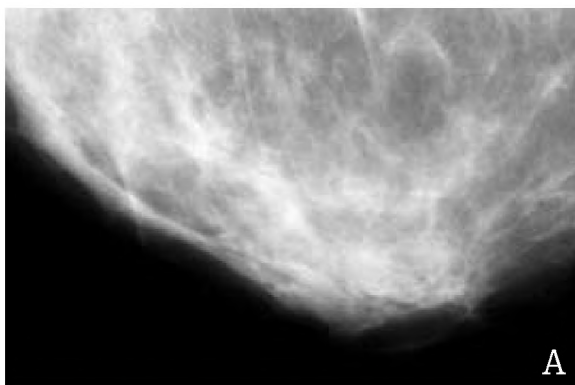


Figure 4 a, b. Patient H. G., aged 46, after left-side mastectomy.
 Mammogram of the right breast without any focal changes.
Rycina 4 a, b. Pacjentka H.G. lat 46 po usunięciu sutka lewego.
 Mammografia sutka prawego bez zmian ogniskowych.

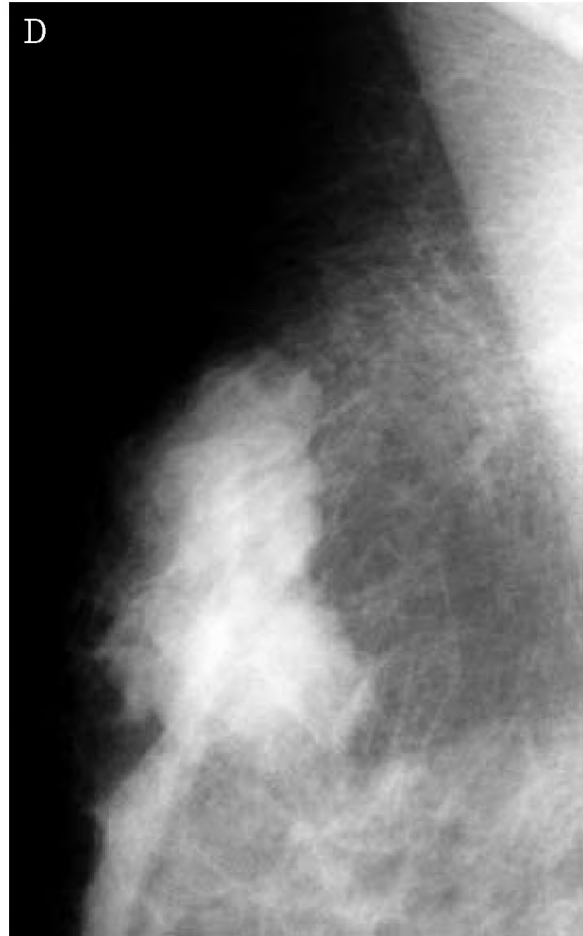
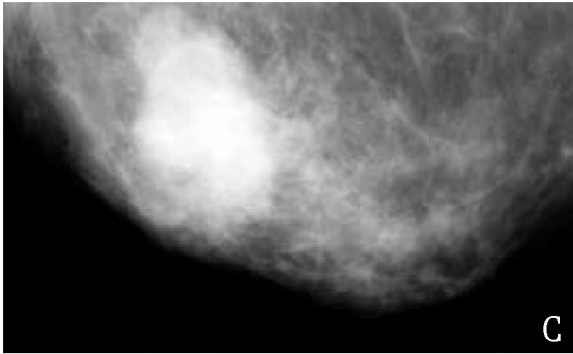


Figure 4 c, d. Control mammogram of the same patient after 13 months: large tumor in the upper-external quadrant about 4 cm in diameter. Hystopatology: cancer.

Rycina 4 c, d. Badanie kontrolne u tej samej chorej po 13 miesiącach. Duży guz w kwadrancie górno-zewnętrznym średnicy około 4 cm. Histopatologicznie – rak.

Piśmiennictwo

1. Julian-Reynier C, Eisinger F, Moatti JP et al: Physicians' attitudes towards mammography and prophylactic surgery for hereditary. *Eur J Hum Genet*, 2000 Mar; 8(3): 204–208.
2. Gui GP, Hogben RK, Walsh G et al: The incidence of breast cancer from screening women according to predicted family history risk: Does annual clinical examination add to mammography? *Eur J Cancer*, 2001 Sep; 37(13): 1668–1673.
3. Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Bartels KC et al: First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast Cancer Res Treat*, 2000 Sep; 63(1): 53–60.
4. Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC et al: Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene : preliminary results. *Radiology*, 2000 Apr; 215(1): 267–279.
5. Dershaw DD: Mammographic screening of the high-risk women. *Am J Surg*, 2000 Oct; 180(4): 288–289.
6. Lancaster JM, Carney ME, Futreal PA: BRCA1 nad 2 – A genetic link to familial breast and ovarian cancer. *Medscape Womens Health*, 1997 Feb; 2(2): 7.
7. Schrag D, Kuntz KM, Garber JE et al: Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *JAMA*, 2000 Feb; 283(5): 617–624.
8. Newman LA, Kuerer HM, Hung KK et al: Prophylactic mastectomy. *J Am Coll Surg*, 2000 Sep; 191(3): 322–330.
9. Elwood JM: Public health aspects of breast cancer gene testing in Canada. Part 1 : risks and interventions. *Chronic Dis Can*, 1999; 20(1): 3–13.
10. Friedenson B : Is mammography indicated for women with defective BRCA genes? Implications of recent scientific advances for the diagnosis, treatment and prevention of hereditary breast cancer. *Med Gen Med*, 2000 Mar 9; : E9.