Współczesna Onkologia (2003) vol. 7; 10 (742–753)

Cel: Analiza przebiegu klinicznego raka piersi w grupie 46 chorych, u których wykryto mutację w genie BRCA1 w porównaniu z dwiema grupami chorych (BRCA1- i GK).

Materiał i metoda: Analizowane grupy chorych leczono w Centrum Onkologii w Gliwicach w latach 1972–2002. Oceniano przeżycia wolne od wznowy miejscowej, przerzutów odległych, przeżycia wolne od ujawnienia się drugiego nowotworu, nawrotu nowotworu i przeżycia całkowite (odpowiednio: RFS, MFS, SCFS, DFS, OS).

Wyniki: 10-letnie RFS było znamiennie wyższe w grupie BRCA1+ w porównaniu z grupą BRCA1- i GK i wynosiło odpowiednio: 95 proc. vs 71 proc. i 50 proc. 10-letnie MFS było znamiennie wyższe w grupie BRCA1+ i BRCA1- w porównaniu z GK i wynosiło odpowiednio: 82 proc. i 67 proc. vs 49 proc. W grupie BRCA1+ i BRCA1- stwierdzono odpowiednio 46 proc. i 50 proc. drugich raków piersi w porównaniu z 6 proc. w GK. Raka jajnika rozpoznano u 10 chorych (22 proc.) w grupie BRCA1+, u 1 chorej (2 proc.) w grupie BRCA1- i u żadnej chorej w GK. 10-letnie OS było znamiennie wyższe w grupach BRCA1+ i BRCA1- w porównaniu z grupą kontrolną i wynosiło odpowiednio: 78,5 proc. i 80 proc. vs 32 proc. Różnica w 10-letnim OS pomiędzy grupą BRCA1+ i BRCA1- była nieznamienna.

Wnioski: Pomimo relatywnie niskiego odsetka przerzutów odległych i wznów miejscowych raka piersi w grupie z mutacją w genie BRCA1, nie odnotowano znamiennych różnic w przeżyciach całkowitych pomiędzy grupą BRCA1+ i BRCA1-. W grupie BRCA1+ najczęstszą przyczyną niepowodzeń leczenia był metachroniczny rak jajnika. Precyzyjną ocenę prognostycznego znaczenia mutacji w genie BRCA u chorych na raka piersi utrudnia selekcja chorych kierowanych do badań genetycznych.

Słowa kluczowe: mutacja w genie BRCA1, rak piersi, znaczenie rokownicze, znaczenie predykcyjne.

Kliniczny przebieg raka piersi u nosicielek germinalnych mutacji w genie BRCA1

Clinical course of breast cancer in carriers of BRCA1 germline mutations

Katarzyna Behrendt[1], Rafał Suwiński[2], Ewa Grzybowska[3], Helena Zientek[3], Jadwiga Rogozińska-Szczepka[4], Beata Utracka-Hutka[5], Elżbieta Nowicka[1], Dariusz Lange[6]

Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach: [1]II Klinika Radioterapii, [2]Zakład Radioterapii, [3]Zakład Biologii Nowotworów, [4]I Klinika Radioterapii, [5]Klinika Chemioterapii, [6]Zakład Patologii Nowotworów

WSTĘP

Postęp w badaniach genetycznych, jaki dokonał się na przestrzeni ostatnich kilku lat, pozwala na coraz szersze ich wprowadzanie do codziennej praktyki klinicznej. Coraz więcej jest doniesień, że nowotwory genetycznie uwarunkowane różnią się od nowotworów sporadycznych, m.in. przebiegiem klinicznym i odpowiedzią na zastosowane leczenie.

Przedmiotem szczególnego zainteresowania klinicystów i biologów stały się zidentyfikowane w 1990 i 1994 r. geny BRCA1 i BRCA2. Germinalne mutacje tych genów związane są z zespołem dziedzicznym sutek-jajnik (ang. HBOC), który stanowi ok. 5–10 proc. ogółu zachorowań na ten typ nowotworu. W grupach chorych na raka piersi z mutacją w genie BRCA1 dokonywano prób oceny histologicznych i klinicznych czynników prognostycznych dla przeżyć całkowitych i ryzyka nawrotu choroby [1–16]. Wyniki tych badań wskazują na występowanie u chorych na dziedzicznego raka piersi (DRP) szeregu czynników uznanych za niekorzystne rokowniczo. U chorych z mutacją w genie BRCA1 rak piersi rozwija się najczęściej w młodym wieku, a guz nowotworowy cechuje zwykle wysoki stopień złośliwości histologicznej według klasyfikacji Blooma-Richardsona [1, 3, 4, 7–9, 11–13, 16–18]. Indeks mitotyczny komórek nowotworowych guza jest wysoki [1], często też brak jest receptorów estrogenowych i progesteronowych, lub stwierdza się ich niską ekspresję [3, 4, 7–10, 12, 16, 19]. W komórkach raka piersi, który powstał u nosicieli mutacji w genie BRCA1 badania cytofluorometryczne wskazują na uderzająco wysoki odsetek guzów aneuploidalnych, cechę powszechnie uznawaną za niekorzystną prognostycznie [19].

Konsekwencją występowania szeregu negatywnych czynników prognostycznych u chorych, nosicieli zmutowanego genu BRCA1 powinien być niekorzystny przebieg kliniczny choroby (krótki czas przeżycia, wysokie ryzyko przerzutów). Jednakże wnioski płynące z publikowanych prac, w których oceniano prognostyczne znaczenie mutacji w genie BRCA1 są niejednoznaczne. W niektórych z tych prac odsetki przeżyć wolnych od nawrotu choroby lub całkowitych są wyższe [1, 2] lub równe [10, 13–16] w porównaniu z grupą BRCA1-, w innych natomiast niższe [3, 8, 9, 12].

Purpose: To compare clinical prognosis of breast cancer in three different groups of patients: 46 BRCA1 mutation carriers (BRCA1+), 46 BRCA1 mutation non-carriers (BRCA1-), and 48 patients, who never had genetic counselling (CG).

Material and methods: Patients were treated for breast cancer in the Center of Oncology in Gliwice between 1972 and 2002. Local recurrence rate (RFS), metastases free survival (MFS), incidence of second cancer, disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) were analysed using Cox model. Results: The actuarial 10-year RFS was 95% in BRCA1+ group and was significantly higher than in BRCA1- and CG groups (71% and 50%, respectively). The corresponding 10-year metastases-free survival in BRCA1+, BRCA1- and CG groups was 82%, 67% and 49% respectively. A remarkably high incidence of second breast cancer in BRCA1+ and BRCA1- groups (46% and 50%) compared to 2% in the control group can be attributed to counseling criteria. 10 patients from BRCA1+ group developed ovarian cancer compared to only 1 in BRCA1- group and 0 in CG group. The actuarial 10-year overall survival was significantly higher in BRCA1+ and BRCA1- groups (78.5% and 80%, respectively) as compared to the control group (32%).

Conclusions: The overall survival of BRCA1 mutation carriers did not differ significantly from non-carriers due to frequent occurrence of hereditary ovarian cancers that eventually remained loco-regionally uncontrolled. Patients with sporadic breast cancer presented in the most advanced stages, and carried the most unfavorable prognosis. This shows that the counseling itself may carry the bias of artificially increasing survival times by excluding patients with the most advanced disease at the diagnosis.

Key words: mutated BRCA1 gene, breast cancer, prognostic factors, predictive factors.

Prace te są obecnie przedmiotem krytycznej dyskusji. W aktualnej pracy dokonano analizy przebiegu klinicznego nowotworu w grupie chorych, u których wykryto mutację w genie BRCA1 w porównaniu z grupą, u której mutacji nie stwierdzono i grupą kontrolną, u której nie wykonywano badań genetycznych.

MATERIAŁ I METODA

Przedmiotem analizy są 3 grupy chorych leczonych w Instytucie Onkologii w Gliwicach w latach 1972–2002.

- Chore kierowane do badań genetycznych z uwagi na określone cechy rodowodowo-kliniczne, u których wykryto mutację w genie BRCA1 (BRCA1+).
- Chore z historią rodzinną, kierowane do badań genetycznych, u których nie stwierdzono mutacji w genie BRCA1 (BRCA1-).
- Chore nie kierowane do badań genetycznych, dobrane losowo z grupy 8525 chorych (GK).

Metoda – testy genetyczne

Chore kwalifikowane były do testów genetycznych na podstawie następujących kryteriów rodowodowo-klinicznych:

- co najmniej 2 przypadki zachorowania na raka piersi lub raka jajnika w rodzinie, niezależnie od wieku zachorowania,
- rozpoznanie w rodzinie raka piersi lub raka jajnika przed 35. rokiem życia,
- rozpoznanie obustronnego raka piersi, bądź raka jajnika i raka piersi, niezależnie od wywiadu rodzinnego.

Badania genetyczne wykonywano w Pracowni Genetyki Nowotworów Instytutu Onkologii w Gliwicach. Pobierano 10 ml krwi. Izolowano DNA z leukocytów zgodnie z metodyką opisaną wcześniej przez Grzybowską i wsp. [20, 21]. Mutacje germinalne w genie BRCA1 wykrywano metodą bezpośredniego automatycznego sekwencjonowania, a po uzyskaniu tą metodą spektrum mutacji występujących w polskiej populacji, pacjentkom zgłaszającym się do Poradni Genetycznej wykonywano oznaczenie 4 mutacji (5382insC, 185delAD, 300T/G, 4153delA) w genie BRCA1 metodą ASA-PCR i RFLP-PCR. W przypadku stwierdzenia mutacji w genie, badanie powtarzano.

Charakterystyka kliniczna badanych grup

Charakterystykę kliniczną badanych grup przedstawiono w tab. 1. Grupy są podobne liczebnie, tj. 46, 46, i 48 chorych, odpowiednio dla BRCA1+, BRCA1- i grupy kontrolnej.

1. Wiek

Mediana wieku rozpoznania raka piersi w grupie BRCA1+ wyniosła 42 lata. Była ona niższa o odpowiednio 5 lat i 11 lat w porównaniu do grup BRCA1- i kontrolnej ($p<0,01$).

Chore młode, w przedziale wiekowym do 35. roku życia włącznie, były najliczniej reprezentowane w grupie nosicielek zmutowanego genu: 17 proc. *vs* 6,5 proc. w grupie BRCA1- i 2 proc. w GK.

2. Stopień zaawansowania klinicznego

W grupach chorych kierowanych do badań genetycznych dominował niski stopień zaawansowania klinicznego choroby. W grupie BRCA1+ i BRCA1- guzy do 5 cm (T1, T2) stanowiły odpowiednio 83 proc. i 80 proc. w porównaniu do 51 proc. w grupie kontrolnej. Wysokie zaawansowanie miejscowe choroby w chwili rozpoznania (T4) stwierdzono tylko u 2 proc. i 9 proc. chorych w grupach BRCA1+ i BRCA1- i aż u 32 proc. chorych z grupy kontrolnej.

Mediana objętości guza piersi była identyczna w dwóch pierwszych grupach, a w grupie kontrolnej niemal czterokrotnie wyższa (4,2 cm^3 *vs* 14 cm^3).

Charakterystyka patomorfologiczna badanych grup

1. Stopień złośliwości histologicznej i podtyp histologiczny

Ocena stopnia złośliwości histologicznej wg klasyfikacji Blooma-Richardsona wykazała częstsze występowanie guzów o wyższym stopniu złośliwości w grupie chorych na dziedzicznie uwarunkowanego raka piersi (tab. 2.). Różnica między grupą chorych obarczonych zmutowaną formą genu BRCA1 a grupą BRCA1- jest znamienna statystycznie (p=0,04). Stosunkowo wysoki odsetek przypadków, w których brak jego oceny (37 proc.), wiąże się ze stosowaniem neoadjuwantowej chemioterapii, po której ocena tego parametru jest niemiarodajna.

We wszystkich trzech grupach przeważał inwazyjny rak przewodowy. Zwraca uwagę stosunkowo wysoki odsetek raka rdzeniastego w grupie BRCA1+ (10 proc.).

2. Ocena histopatologiczna węzłów chłonnych pachy

Zwraca uwagę ponaddwukrotnie wyższa częstość zajęcia regionalnych węzłów chłonnych w ocenie patologicznej preparatu pooperacyjnego w grupie BRCA1- (46 proc.) i GK (48 proc.) niż w grupie badanej (19 proc.). Różnica między grupą BRCA1+ i grupami BRCA1-i GK jest znamienna statystycznie (p<0,005).

3. Stopień ekspresji receptorów hormonalnych

W grupie BRCA1+ reakcja dla receptorów estrogenowych w 70 proc. przypadków była ujemna, tj. ok. 2-krotnie częściej niż w grupie BRCA1- i GK (odpowiednio: 43 proc. i 33 proc.). W grupie BRCA1+ ujemną reakcję dla receptora progesteronowego wykazano w 86 proc. przypadków.

4. Ocena nadekspresji HER2

Ocena nadekspresji HER 2 wykonywana była sporadycznie: u 5 chorych w grupie BRCA1+, gdzie w 2 przypadkach reakcja była ujemna, a w 3 określona jako „++". Eks-

Tab. 1. Charakterystyka materiału klinicznego
Table 1. Characteristics of clinical material

Cecha kliniczna*	BRCA+	BRCA-	Grupa kontrolna
	N=46 chorych	N=46 chorych	N=48 chorych
Wiek – mediana (lata)	42	47	53
Wiek – zakres (lata)	22–63	23–76	35–67
Stopień zaawansowania klinicznego T			
T1	28 proc.	34 proc.	19 proc.
T2	55 proc.	46 proc.	32 proc.
T3	14 proc.	11 proc.	17 proc.
T4	3 proc.	9 proc.	32 proc.
Stopień zaawansowania klinicznego N			
N0	70 proc.	69 proc.	42,5 proc.
N1	22 proc.	17 proc.	32 proc.
N2	8 proc.	14 proc.	25,5 proc.
Objętość guza – mediana	4,2 cm^3	4,2 cm^3	14 cm^3
Objętość guza – zakres	0,4–178,4 cm^3	0,5–366,1 cm^3	0,2–624,0 cm^3
Częstość występowania drugiego raka piersi	46 proc.	50 proc.	6 proc.
Czas do ujawnienia się drugiego nowotworu piersi (mediana – lata)	4,5	4,9	3,6
Częstość występowania raka jajnika	22 proc.	2 proc.	0 proc.
Czas do ujawnienia się raka jajnika (mediana – lata)	10	–	–

**dotyczy pierwszego rozpoznania raka piersi*

Tab. 2. Charakterystyka patomorfologiczna materiału
Table 2. Characteristics of pathologic material

Cecha patomorfologiczna	BRCA+	BRCA-	Grupa kontrolna
Stopień złośliwości histologicznej			
Bloom 1	2 proc.	11 proc.	4 proc.
Bloom 2	30,5 proc.	35 proc.	40 proc.
Bloom 3	30,5 proc.	17 proc.	19 proc.
Nie oznaczony	37 proc.	37 proc.	37 proc.
Podtyp histologiczny			
przewodowy	69 proc.	65,5 proc.	80 proc.
zrazikowy	7 proc.	16 proc.	8 proc.
rdzeniasty	10 proc.	0 proc.	8 proc.
mieszany	7 proc.	12,5 proc.	4 proc.
inny	0 proc.	9 proc.	0 proc.
Ocena histopatologiczna węzłów chłonnych pachy			
N–	81 proc.	54 proc.	52 proc.
N+	19 proc.	46 proc.	48 proc.
1–3	33 proc.	56 proc.	55 proc.
4–7	33 proc.	33 proc.	25 proc.
>7	33 proc.	11 proc.	20 proc.
Status receptorowy			
Er (+)	30 proc.	57 proc.	67 proc.
Er (–)	70 proc.	43 proc.	33 proc.
Pr (+)	14 proc.	77 proc.	62,5 proc.
Pr (–)	86 proc.	23 proc.	37,5 proc.

Tab. 3. Metody terapeutyczne stosowane w poszczególnych grupach
Table 3. Treatment characteristics in analysed groups

	BRCA+	BRCA-	Grupa kontrolna
Leczenie chirurgiczne	100 proc.	96 proc.	83 proc.
amputacja sposobem Patey'a	69,5 proc.	82 proc.	77,5 proc.
zabieg oszczędzający narząd – BCT	19,5 proc.	11 proc.	5 proc.
amputacja sp. Halstedta	11 proc.	7 proc.	15 proc.
paliatywna amputacja	0 proc.	0 proc.	2,5 proc.
Chemioterapia	59 proc.	65 proc.	69 proc.
CMF	66 proc.	77 proc.	61 proc.
w oparciu o antracykliny	30 proc.	10 proc.	24 proc.
wg Ansfielda	0 proc.	0 proc.	6 proc.
inne	4 proc.	13 proc.	9 proc.
Radioterapia	22 proc.	28 proc.	42 proc.
Hormonoterapia	15 proc.	28 proc.	52 proc.
antyestrogeny	72 proc.	85 proc.	83 proc.
kastracja farmakologiczna	14 proc.	15 proc.	4 proc.
kastracja radiologiczna lub chirurgiczna	14 proc.	0 proc.	4 proc.
inhibitory aromatazy	0 proc.	0 proc.	4 proc.

Tab. 4. Charakterystyka kliniczno-patologiczna drugiego raka w grupach BRCA1+i BRCA1-
Table 4. Clinico-pathological characteristics of second cancer in groups BRCA1+ and BRCA1-

Cecha kliniczna	BRCA+	BRCA-
	N=21 chorych	N=22 chorych
Wiek – mediana (lata)	47	56
Wiek – zakres (lata)	33–74	33–76
Stopień zaawansowania klinicznego T		
T1	32 proc.	40 proc.
T2	63 proc.	45 proc.
T3	5 proc.	5 proc.
T4	0 proc.	10 proc.
Stopień zaawansowania klinicznego N		
N0	74 proc.	95 proc.
N1	26 proc.	5 proc.
N2	0 proc.	0 proc.
Stopień złośliwości histologicznej		
Bloom 1	19 proc.	31 proc.
Bloom 2	25 proc.	31 proc.
Bloom 3	56 proc.	38 proc.
Ocena histopatologiczna węzłów chłonnych pachy		
N–	70 proc.	41 proc.
N+	30 proc.	59 proc.
Status receptorowy		
Er pozytywne	10 proc.	36 proc.
Er negatywne	90 proc.	64 proc.
Pr pozytywne	22 proc.	22 proc.
Pr negatywne	78 proc.	78 proc.

presję HER2 oznaczono też u jednej chorej w grupie BRCA1- i u dwóch w GK – we wszystkich tych trzech badaniach nie wykryto nadekspresji białka.

Metody terapeutyczne

Badane grupy nie różniły się znacząco pod względem stosowanego leczenia (tab. 3.). Niższy odsetek zabiegów operacyjnych w grupie kontrolnej wynika z wyższego stopnia zaawansowania klinicznego w chwili rozpoznania choroby. Podobnie, wyższy odsetek chorych leczonych promieniami w tej grupie wiązać należy z wyższym zaawansowaniem miejscowym i wiążącymi się z tym wskazaniami do radioterapii samodzielnej lub uzupełniającej.

Radioterapia u wszystkich napromienianych chorych była frakcjonowana konwencjonalnie, z użyciem techniki pól tangencjalnych i pól węzłowych (w przypadkach N+). W przypadku radioterapii pooperacyjnej podawano najczęściej 50 Gy w 25 frakcjach, natomiast w przypadku samodzielnej radioterapii dawka podana na guz wynosiła 60–66 Gy.

Dominującym sposobem leczenia operacyjnego we wszystkich trzech grupach było radykalne zmodyfikowane odjęcie piersi wraz z usunięciem pachowych węzłów chłonnych sposobem Pateya.

Przewagę zabiegów oszczędzających pierś w grupie chorych na DRP tłumaczyć można młodszym wiekiem chorych w grupie BRCA1+ i wczesnym zaawansowaniem klinicznym w tej grupie.

Najczęściej stosowanym we wszystkich grupach schematem chemioterapii był CMF, średnio podawano 6 cykli (zakres 2–21).

Uzupełniającą hormonoterapię stosowano u ponad połowy chorych grupy kontrolnej, u niemal 30 proc. grupy BRCA1- i tylko 15 proc. grupy z potwierdzoną mutacją w genie BRCA1. Rzadsze stosowanie hormonoterapii w leczeniu uzupełniającym u kobiet nosicielek mutacji w genie BRCA1, wynika z braku ekspresji receptorów Er i Pr u przeważającej części tych chorych. Najczęściej stosowaną formą hormonoterapii uzupełniającej było leczenie oparte na antyestrogenach: tamoxifen w dawce 20 mg/d przez 5 lat.

Wystąpienie drugiego nowotworu

Rak piersi rozwijał się po przeciwległej stronie średnio 5, 9 i 2 lata od pierwotnego rozpoznania, odpowiednio w grupach BRCA1+, BRCA1- i kontrolnej.

Podobnie jak dla pierwszego rozpoznania, drugi rak piersi rozpoznawany był w grupie chorych BRCA1+ i BRCA1- we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego T1 i T2, odpowiednio 95 proc. i 85 proc. W ocenie klinicznej węzły chłonne zajęte były u 5 proc. grupy BRCA1- i 26 proc. grupy BRCA1+ (tab. 4.).

Rak jajnika rozwinął się u 10 chorych z grupy BRCA1+, jednej z grupy BRCA1- i u żadnej chorej w grupie kontrolnej. Wszystkie chore na raka jajnika były operowane, u 4 chorych grupy BRCA1+ zabieg miał charakter radykalny lub subtotalny, a u 6 chorych możliwa była cytoredukcja. Chore były leczone chemicznie, podawano od 4 do 9 cykli chemioterapii wg różnych schematów. U 6 chorych leczenie zakończyło się niepowodzeniem w wyniku lokoregionalnej progresji choroby.

Chora na raka jajnika z grupy BRCA1- była operowana, wykonano zabieg cytoredukcji i podano 6 cykli wg schematu PC, uzyskując całkowitą kliniczną regresję choroby.

Analiza statystyczna przyczyn niepowodzeń leczenia

W ocenie długości przeżyć wykorzystano metodę Kaplana-Meiera. W ocenie wpływu mutacji w genie BRCA1 i innych czynników prognostycznych na przeżycia stosowano metodę regresji Coxa. Korzystano z programu komputerowego Statistica for Windows.

Oceniano następujące parametry:

- przeżycia wolne od wznowy miejscowej w przebiegu pierwszego rozpoznanego raka piersi (RFS – *recurrence free survival*),
- przeżycia wolne od przerzutów odległych. Za rozsiew choroby przyjmowano wystąpienie ognisk przerzutowych pochodzących z pierwszego lub drugiego raka piersi, lub też raka jajnika (MFS – *metastasis free survival*),
- przeżycia wolne od ujawnienia się drugiego nowotworu (SCFS – *second cancer free survival*),
- przeżycia wolne od nawrotu choroby nowotworowej, definiowanego jako wystąpienie nawrotu lokalnego, rozsiewu choroby lub rozpoznania drugiego nowotworu (DFS – *disease free survival*),
- całkowite przeżycia (OS – *overall survival*).

Tab. 5. Nawrót choroby nowotworowej lub rozwój drugiego raka w trzech badanych grupach chorych
Table 5. Pattern of failure in analysed groups

	BRCA1+	BRCA1-	Grupa kontrolna
Wznowa miejscowa	7 proc.	20 proc.	21 proc.
Rozsiew	20 proc.	33 proc.	37,5 proc.
Zgon	24 proc.	17 proc.	44 proc.
Drugi nowotwór	54 proc.	52 proc.	10 proc.
Drugi rak piersi	46 proc.	50 proc.	6 proc.
Rak jajnika	22 proc.	2 proc.	0 proc.

WYNIKI

W grupie chorych BRCA1+ rozkład wykrytych mutacji przedstawiał się następująco: 5382insC (70 proc.), 185delAG (17 proc.), 300T/G (9 proc.), 4153delA (4 proc.).

Porównanie przebiegu klinicznego choroby w grupach BRCA1+ i BRCA1- i grupie kontrolnej

1. Przeżycia wolne od wznowy miejscowej (RFS)

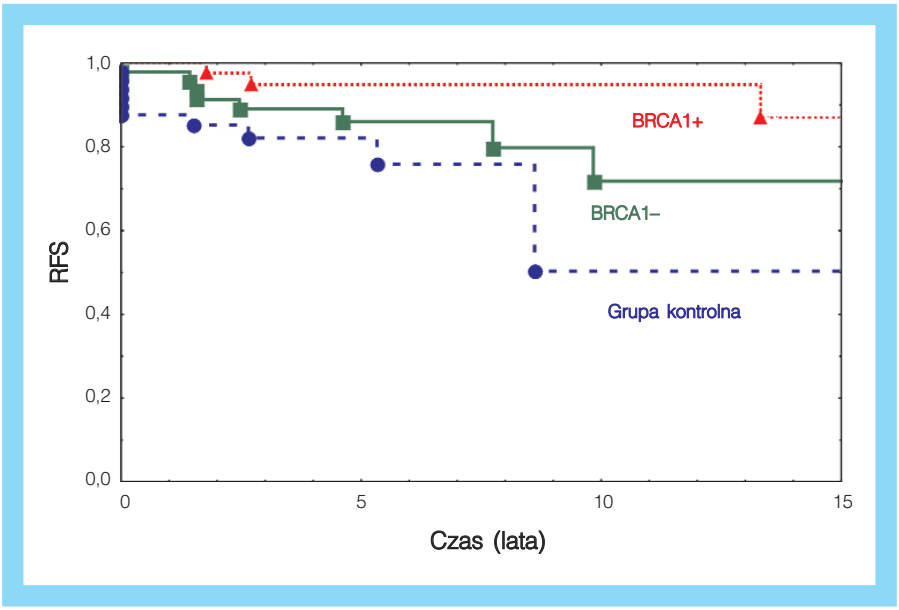
W grupie kontrolnej odnotowano najniższe odsetki przeżyć wolnych od miejscowego nawrotu choroby (ryc. 1.). Spowodowane to było zapewne przewagą miejscowo zaawansowanych guzów w chwili rozpoznania choroby w tej grupie.

10-letnie RFS w grupie kontrolnej wyniosło 50 proc. wobec 71 proc. w grupie BRCA1- i 95 proc. w grupie BRCA1+. Różnice znamienne statystycznie w teście *log-rank* wykazało porównanie grupy BRCA1+ i BRCA1- (p=0,047) oraz grupy BRCA1+ i kontrolnej (p=0,0084).

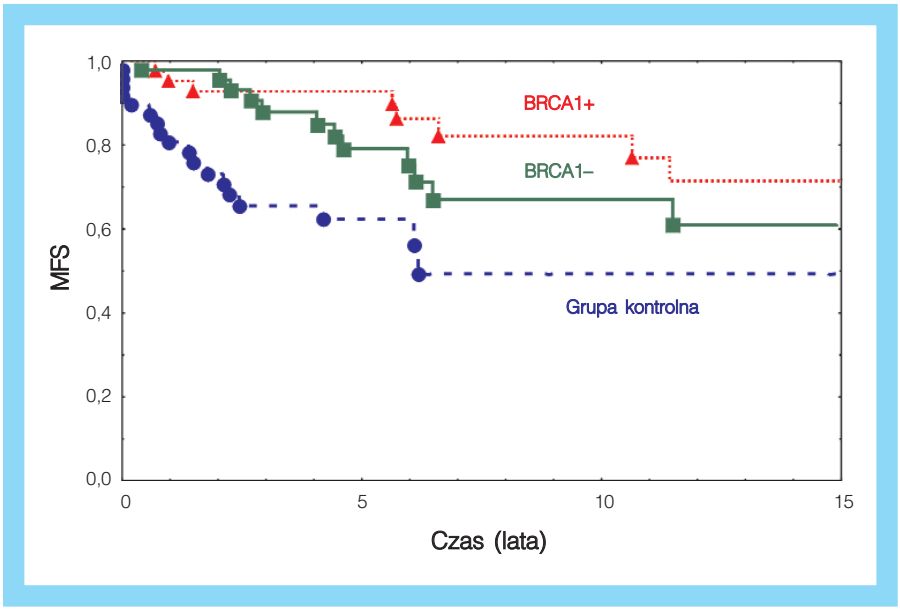
Nie odnotowano wznowy miejscowej ani drugiego ogniska pierwotnego w piersi leczonej chirurgicznie z zachowaniem narządu i napromienianej.

2. Przeżycia wolne od przerzutów odległych (MFS)

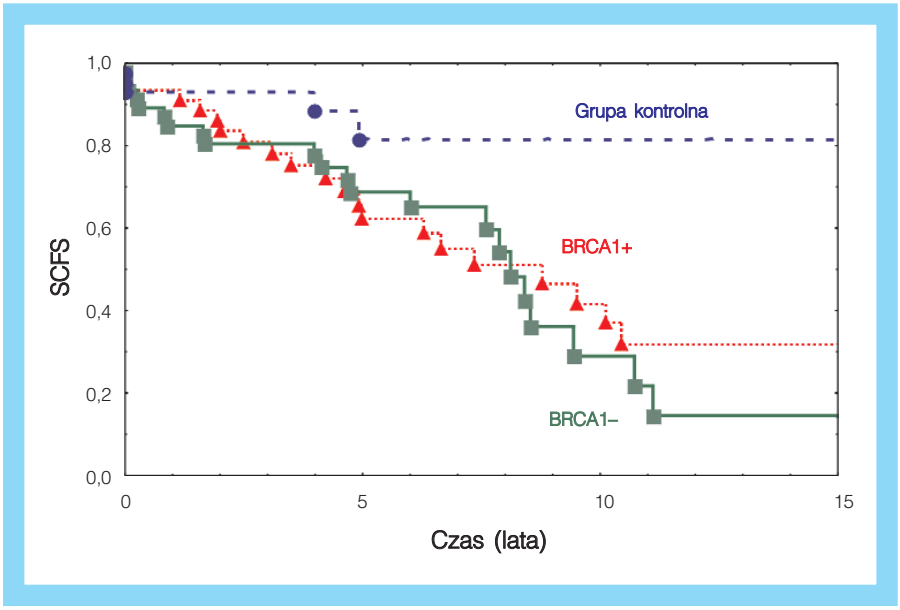
10-letnie przeżycia wolne od rozsiewu choroby dla grup BRCA1+, BRCA1- i grupy kontrolnej wyniosły odpowiednio: 77 proc., 65 proc.



Ryc. 1. Przeżycia wolne od wznowy miejscowej w badanych grupach (RFS)
Fig. 1. Recidiva free survival in analysed groups (RFS)



Ryc. 2. Przeżycia wolne od rozsiewu odległego w badanych grupach (MFS)
Fig. 2. Metastases free survival in analysed groups (MFS)



Ryc. 3. Przeżycia wolne od ujawnienia się drugiego nowotworu w badanych grupach (SCFS)
Fig. 3. Second cancer free survival in analysed groups (SCFS)

i 51 proc. (ryc. 2.). Różnice znamienne statystycznie odnotowano pomiędzy grupami BRCA1+ i kontrolną (p=0,0033) oraz BRCA1- i kontrolną (p=0,04).

3. Przeżycia wolne od ujawnienia się drugiego nowotworu (SCFS)

Obustronnego raka piersi odnotowano odpowiednio u 46, 50 proc. chorych w grupach BRCA1+ i BRCA1- i tylko u 6 proc. chorych w grupie kontrolnej. Rozwinął się on synchronicznie u 5 chorych z grupy BRCA1+. W pozostałych przypadkach drugi rak piersi rozwijał się metachronicznie. Na przebieg krzywych przeżycia wolnego od drugiego nowotworu wpłynęła też częstość występowania raka jajnika: odpowiednio: 22 proc., 2 proc. i 0 proc. w grupach BRCA1+, BRCA1- i grupie kontrolnej. Przyczyną niepowodzenia leczenia u 1 chorej grupy BRCA1+ był rozwój raka okrężnicy, w przebiegu którego doszło do rozsiewu i w konsekwencji – zgonu chorej.

Jedna chora z grupy BRCA1- 22 lata po rozpoznaniu pierwszego raka piersi i 4 lata po rozpoznaniu drugiego raka piersi zachorowała na mięsaka macicy.

Przeżycia wolne od drugiego nowotworu przedstawia ryc. 3.

4. Przeżycia bezobjawowe (DFS)

10-letnie przeżycie bezobjawowe nie różniły się znamiennie we wszystkich trzech grupach i wyniosło odpowiednio: 38 proc., 13,4 proc. i 40 proc. dla grup BRCA1+, BRCA1- i GK (p>0,05) – ryc. 4. Bliska znamienności statystycznej była różnica między grupą BRCA1+ i GK (p=0,053).

Stosunkowo niskie odsetki DFS w grupie BRCA1+ i BRCA1- wynikają z zastosowanej w aktualnej pracy definicji tego parametru, która obejmowała rozwój drugiego nowotworu. Spowodowało to, że różnice między grupami, u których przeprowadzono testy genetyczne w stosunku do GK nie są znamienne w odniesieniu do DFS, pomimo różnic dotyczących RFS i MFS.

5. Przeżycia całkowite (OS)

Grupy chorych z mutacją w genie BRCA1 i bez mutacji nie różniły się istotnie w zakresie 10-letnich przeżyć całkowitych, które wynosiły 78 proc. dla grupy BRCA1+ i 80 proc. dla grupy BRCA1-. Znamiennie niższe (p=0,00002) natomiast były 10-letnie przeżycia całkowite chorych z grupy kontrolnej i wynosiły 33 proc. (ryc. 5.).

Niższy odsetek 10-letnich przeżyć całkowitych w grupie BRCA1+ w porównaniu do grupy BRCA-, pomimo niskiego ryzyka wznowy miejscowej i rozsiewu u chorych obarczonych zmutowaną formą genu BRCA1, tłumaczy wysoka częstość wystąpienia raka jajnika. U 6 na 10 chorych leczenie z powodu raka jajnika kończyło się niepowodzeniem, co prowadziło do zgonu chorej.

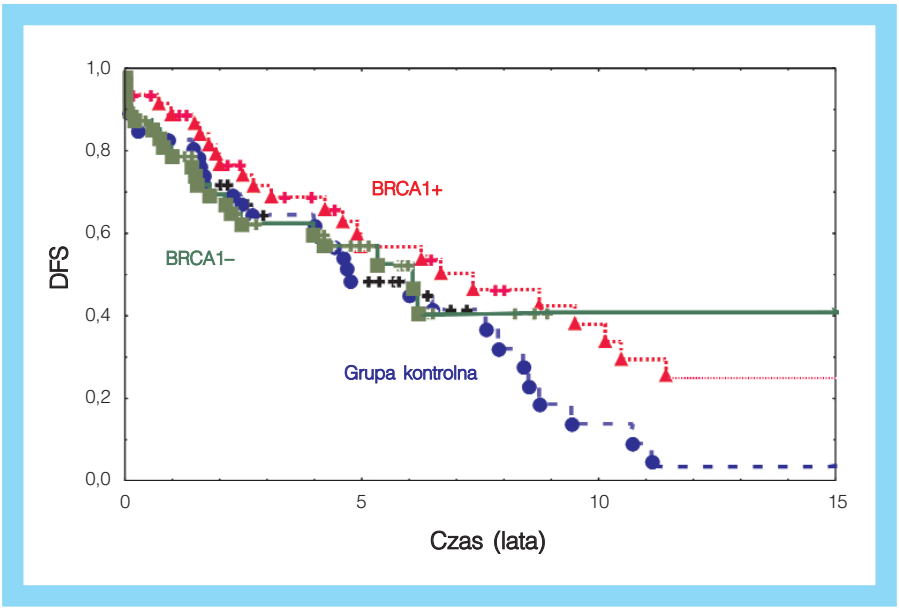
Należy natomiast zauważyć, że wystąpienie drugiego raka piersi tylko sporadycznie było przyczyną niepowodzenia leczenia i zgonu chorej.

Częstość wystąpienia i rodzaje niepowodzenia leczenia w analizowanych grupach chorych podsumowuje tab. 5.

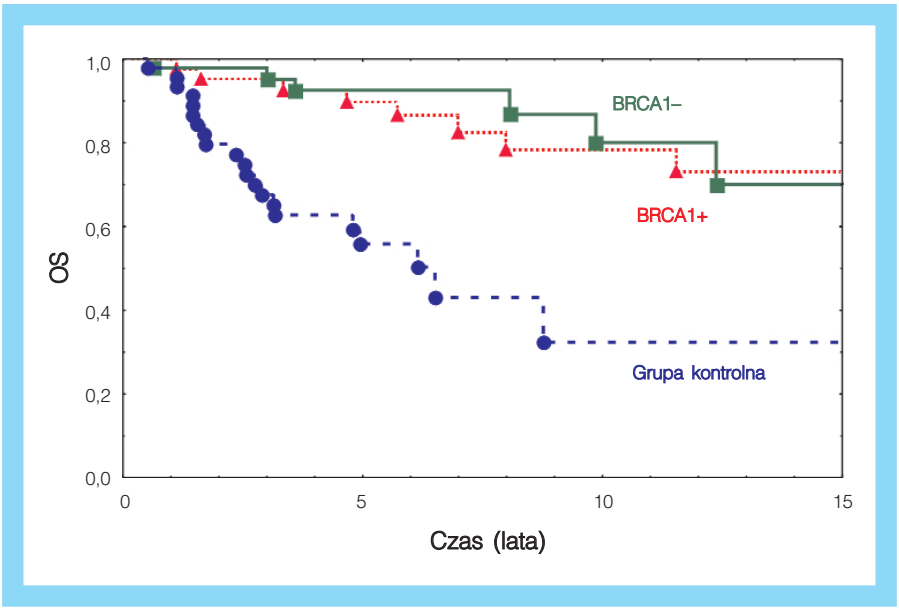
DYSKUSJA

Częstość i typy mutacji w genie BRCA1 w populacji polskiej

Większość publikowanych w polskim piśmiennictwie prac dotyczących mutacji genów predysponujących do zachorowania na raka piersi poświęcona była ocenie typu i częstości występowania mutacji w genie BRCA1 [20–24], bądź przybliżała metodykę wykonywania testów genetycznych, rodzinnego i dziedzicznego raka piersi i miała charakter przeglądowy [25–29]. Poznanie i opisanie patologicznych i klinicznych cech dziedzicznego raka piersi w polskiej populacji ma nie tylko cel poznawczy, ale również praktyczny. Poznanie cech klinicznych typowych dla tej grupy chorych umożliwiłoby bowiem wyodrębnienie populacji, u której celowe jest wykonywanie testów genetycznych. Lubiński i wsp. zaproponowali kryteria rodowodowo-kliniczne, których zastosowanie pozwala wykryć mutacje u 30 proc. osób poddanych analizom genu BRCA1 [25]. Kryteria te mogą mieć ogromne znaczenie dla działań profilaktyczno-leczniczych, poszerzenia bądź zweryfikowania istniejących zaleceń dla kobiet z rodzin obarczonych mutacją w genie BRCA1 [26, 29].



Ryc. 4. Przeżycia bezobjawowe w badanych grupach (DFS)
Fig. 4. Disease free survival in analysed groups (DFS)



Ryc. 5. Całkowite przeżycia w badanych grupach (OS)
Fig. 5. Overall survival in analysed groups (OS)

Prace Grzybowskiej i wsp. [20, 21], Górskiego i wsp. [22] oraz Krzyżosiaka i wsp. [23], opierające się na pełnej analizie regionów kodujących poprzez bezpośrednie sekwencjonowanie genów predyspozycji do zachorowania na raka piersi, czy zespołu *rak piersi – rak jajnika*, pozwoliły rozpoznać mutacje występujące najczęściej w populacji polskiej. Prace te stanowią podstawę do opracowania stosunkowo tanich i czułych technik badań genetycznych. Okazało się bowiem, że aż 94 proc. wykrytych mutacji w genie BRCA1 stanowiły tylko 3 typy (5382insC, C61G, 4153delA), co pozwala zaliczyć Polskę do grup etnicznych o wysokiej częstości powtarzalnych mutacji, obok populacji Żydów pochodzących z krajów Europy wschodniej (Żydzi Aszkenazyjscy), populacji islandzkiej czy holenderskiej [22]. W aktualnej pracy dominującym typem mutacji była 5382insC (70 proc.), natomiast mutacje 185delAG, 300T/G, 4153delA, stanowiły odpowiednio: 17 proc., 9 proc. i 4 proc. Dwa najczęściej stwierdzane w badanej populacji typy mutacji są rozpoznawane również wśród nosicielek mutacji pochodzenia aszkenazyjskiego [9, 12, 15, 16].

Problem selekcji chorych w badaniach genetycznych

Badaniom genetycznym poddawane są zwykle chore żyjące, w dobrym stanie ogólnym, bez cech rozsiewu nowotworu. Natomiast chore, u których nowotwór wykryty jest w wysokim stopniu zaawansowania klinicznego nie są poddawane badaniom genetycznym, gdyż nie pozwala na to ich zły stan ogólny lub dolegliwości związane z chorobą.

Również długi okres między rozpoznaniem i leczeniem raka a poradą genetyczną sztucznie podwyższa przeżycia w grupie chorych kierowanych do poradni genetycznej. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby nowotworowej spada bowiem wraz z upływem czasu od rozpoznania i leczenia i część chorych, zwykle o niekorzystnych czynnikach rokowniczych, umiera przed poradą genetyczną.

Szereg prac wskazuje, że problem selekcji chorych w badaniach genetycznych może być przyczyną fałszywej oceny prognostycznego znaczenia mutacji w genie BRCA1. Dla przykładu, w badaniu Marcusa [1] odnotowano znacząco mniej nawrotów choroby mimo występowania szeregu niekorzystnych prognostycznie patologicznych czynników, takich jak wysoki odsetek guzów aneuploidalnych, wyższe wskaźniki proliferacji komórek nowotworowych. Jednak interpretację wyników tego badania utrudnia fakt, że grupę badaną stanowiły chore kwalifikowane do badań na przestrzeni 25 lat, podczas gdy grupa kontrolna pochodziła z instytucjonalnego rejestru chorych na raka piersi, otwartego 6 lat przed rozpoczęciem badania.

Aby zmniejszyć wpływ selekcji na wyniki leczenia, próbuje się analizę ograniczyć do przypadków, w których okres między datą rozpoznania a kwalifikacją do badania genetycznego jest ograniczony do kilku lat. Robson i wsp. [16] analizowali podgrupę chorych, nosicielek mutacji w genie BRCA1, u których między rozpoznaniem choroby a przeprowadzeniem testów genetycznych upłynęły 2 lata, nie wykazując wpływu mutacji genu na pogorszenie rokowania. Przeciwne wnioski wysunęli jednak autorzy francuscy [8], którzy spośród 183 chorych wyodrębnili grupę 110 chorych, u których różnica między rozpoznaniem a wykryciem mutacji wyniosła co najwyżej 36 mies., odnotowując wysoce znamienną różnicę w 5-letnich całkowitych przeżyciach między grupą BRCA1+ (19 chorych) a BRCA1- (91 chorych), odpowiednio 49 proc. i 85 proc., p=0,0001. Ilustruje to, że problem wpływu selekcji chorych na ocenę prognostycznego znaczenia mutacji w genie BRCA1 jest przedmiotem wielu kontrowersji. W aktualnej pracy oznaczenia mutacji w genie BRCA1 wykonywano w Centrum Onkologii w Gliwicach od 1999 r., natomiast chore poddane tym badaniom, leczone były począwszy od roku 1972. A zatem wiele chorych od czasu rozpoznania i leczenia do wykrycia zmutowanej formy genu BRCA1 dzieliło kilka bądź kilkanaście lat. Gdyby w analizie własnej zastosować ograniczenia podobne jak w badaniu francuskim [8], 5-letnie przeżycia chorych wynosiłyby odpowiednio 76 i 86 proc. dla grup BRCA1+ i BRCA1- (różnica nieznamienna statystycznie p=0,3)

W analizowanym materiale 10-letnie przeżycia całkowite w grupie chorych ze stwierdzoną mutacją BRCA1 i u których mutacji nie wykryto były relatywnie wysokie (78,5 proc. *vs* 80 proc.) i wysoce statystycznie znamiennie odbiegały od grupy kontrolnej (32 proc.). Wysoką różnicę w 10-letnich przeżyciach całkowitych pomiędzy grupami BRCA1+ i BRCA1- a grupą kontrolną, tłumaczyć można przede wszystkim selekcją chorych kierowanych do badań genetycznych. Ilustrują to dane w tab. 1., z których wynika, że grupy te różniły się znamiennie pod względem stopnia zaawansowania klinicznego choroby w chwili rozpoznania.

Znaczenie prognostyczne mutacji w genie BRCA1+ w materiale własnym i w piśmiennictwie

W materiale własnym chore grup BRCA1+ i BRCA1- nie różniły się istotnie pod względem rozkładu klinicznych i patologicznych czynników prognostycznych. Odnotowano natomiast różnicę średniej wieku rozpoznania choroby (tab. 1.). 10-letnie przeżycia całkowite obu grup są podobne (ryc. 5.), różnica w przeżyciach całkowitych pomiędzy tymi dwiema grupami, oceniana w teście *log-rank* jest nieznamienna statystycznie (p=0,8353). Wyniki analizy własnej są więc zgodne z wieloma spośród publikowanych prac, oceniających przebieg kliniczny choroby u kobiet, u których w badaniach genetycznych wykryto mutację w genie BRCA1 [10, 13–16]. Mimo przewagi szeregu niekorzystnych klinicznych i patologicznych cech guzów grupy nosicielek mutacji, badania te wykazały porównywalne przeżycia całkowite i bezobjawowe w grupach chorych BRCA1+ i BRCA1- [10, 13, 15, 16], bądź też jedynie trend w kierunku gorszych 5-letnich przeżyć całkowitych w grupie obarczonej mutacją [12, 14].

W analizowanym materiale regionalne węzły chłonne zajęte były (w ocenie klinicznej) w podobnym odsetku chorych grup BRCA1+ i BRCA1-, natomiast weryfikacja histopatologiczna zaawansowania węzłowego wykazywała obecność komórek raka w 19 proc. materiału pooperacyjnego grupy BRCA1+ i aż 46 proc. grupy BRCA1-. W analizie ograniczonej do przypadków pN0, 5-letnie całkowite przeżycie w grupach BRCA1+ i BRCA1- wyniosło odpowiednio 90 proc. i 95 proc. (różnica nieznamienna statystycznie). Tym samym, wyniki naszych badań nie potwierdziły opisywanego przez Foulkesa [9] negatywnego znaczenia prognostycznego mutacji w genie BRCA1 u chorych wolnych od przerzutów raka do regionalnego układu chłonnego.

Podsumowując: publikacje o charakterze przeglądowym, podobnie jak dane własne, wskazują na brak jednoznacznego prognostycznego znaczenia zmutowanego genu BRCA1 [5, 6, 11].

Problem drugiego nowotworu u chorych z mutacją w genie BRCA1

Obustronny rak piersi rozwija się w bardzo wysokim odsetku chorych na DRP. Robson i wsp. odnotowali go u 40 proc., tj. 12 spośród 30 chorych, nosicielek mutacji w genie

BRCA1 pochodzenia aszkenazyjskiego w porównaniu do 8,2 proc. chorych bez mutacji [16]. W aktualnym badaniu odsetek ujawnienia się drugiego raka piersi był podobny w grupach BRCA1+ i BRCA1- (tab. 5.). Wysoką częstość bilateralnego raka piersi w obu analizowanych grupach chorych tłumaczą kryteria własne doboru chorych do badań genetycznych. Ponieważ wystąpienie obustronnego raka piersi stanowi jedno z kryteriów przeprowadzenia badań, chore takie były nadreprezentowane pośród badanej populacji. W obu grupach dominowały raki metachroniczne: u wszystkich chorych z mutacją i u 18 spośród 23 w grupie bez mutacji, pojawiły się ponad 6 mies. od pierwszego rozpoznania. Podobną częstość raka metachronicznego obserwowali Verhoog i wsp. [10].

W nielicznych tylko pracach dotyczących klinicznego przebiegu raka piersi u chorych, nosicielek mutacji w genie BRCA1 analizowano częstość wystąpienia raków jajnika. Robson i wsp. odnotowali raka jajnika u jednej chorej z grupy BRCA1+ (3,3 proc.) [27]. W analizowanym materiale rozwinął się on aż u 10 chorych grupy BRCA1+. Jego rozpoznanie powodowało dramatyczne pogorszenie rokowania. Odbiło się to na wynikach całkowitego przeżycia – niższego w grupie BRCA1+ przy niewielkiej liczbie wznów miejscowych w przebiegu raka piersi i niskim ryzyku rozsiewu odległego w tej grupie w porównaniu z grupą BRCA1- (ryc. 1., 2. i 5.). Odnotowana przez nas różnica w częstości zachorowań na raka jajnika w grupie chorych BRCA1+ (22 proc.) i BRCA1- (2 proc.), potwierdza opinię Lubińskiego o zasadności wykonywania testów genetycznych u każdej chorej na raka jajnika w Polsce [25].

Znaczenie predykcyjne mutacji w genie BRCA1

Wyniki aktualnej pracy i innych publikowanych badań sugerują, że wykrycie mutacji w genie BRCA1 u chorej na raka piersi może mieć wpływ na decyzje terapeutyczne. Odnosi się to w szczególności do następujących elementów leczenia skojarzonego:

- zakres leczenia operacyjnego,
- systemowe leczenie uzupełniające,
- leczenie promieniami,
- obserwacja chorych, działanie prewencyjne.

Zakres leczenia operacyjnego. U żadnej spośród nosicielek mutacji w genie BRCA1, leczonych chirurgicznie z zaoszczędzeniem piersi, nie odnotowano wznowy miejscowej. Brak nawrotu miejscowego może wiązać się ze skutecznością uzupełniającej radioterapii. Tak więc wyniki aktualnego badania nie potwierdziły opinii niektórych autorów [28], że u chorych ze stwierdzoną mutacją w genie BRCA1 nie powinno się stosować leczenia oszczędzającego. Z uwagi jednak na małą liczebnie grupę chorych poddanych BCT (tab. 3.) wyniki te należy interpretować z dużą ostrożnością.

Systemowe leczenie uzupełniające. W analizowanym materiale uzupełniająca hormonoterapia stosowana była jedynie u 15 proc. chorych, nosicielek zmutowanej formy genu BRCA1 w porównaniu z 52 proc. chorych z grupy kontrolnej. Było to spowodowane przewagą guzów wykazujących niską ekspresję receptorów hormonalnych u chorych na DRP. Tak więc leczenie hormonalne odgrywa w grupie chorych z mutacją BRCA1 mniejszą rolę, niż wśród ogółu chorych na raka piersi.

W piśmiennictwie pojawiają się doniesienia o większej wrażliwości dziedzicznych raków piersi na chemioterapię opartą na doxorubicynie i cisplatynie, a mniejszej wrażliwości na paclitaxel [12]. Wyniki aktualnej pracy nie upoważniają jednak do oceny skuteczności chemioterapii, zwłaszcza że stosowano ją głównie w leczeniu uzupełniającym.

Ocenę nadekspresji antygenu HER2 wykonano u 5 chorych w grupie BRCA1+, gdzie w 2 przypadkach reakcja była ujemna, w 3 określona jako „++". Większość publikacji odnotowuje brak nadekspresji HER2 u chorych z BRCA1+, mimo przewagi guzów o wysokim stopniu złośliwości histologicznej [4, 11, 19, 30].

Leczenie promieniami. Badania laboratoryjne sugerują nadwrażliwość na promieniowanie jonizujące komórek ze zmutowanym genem BRCA1 lub BRCA2 [31]. Leong i wsp. [32] wykonał badania genetyczne wśród 22 chorych, u których rozwinęła się nasilona ostra lub późna reakcja popromienna, nie wykazując jednak mutacji w genie BRCA1 lub BRCA2 u żadnej chorej. W innych publikowanych badaniach nie obserwowano też nasilonego odczynu popromiennego u nosicielek zmutowanego genu BRCA1 lub BRCA2 po radioterapii w porównaniu do grupy kontrolnej [13, 17].

Również w aktualnym badaniu nie obserwowano nasilonych ostrych reakcji popromiennych w trakcie radioterapii u chorych obarczonych zmutowaną formą genu BRCA1. Precyzyjna ocena odczynów popromiennych jest jednak trudna w odniesieniu do danych retrospektywnych. Tak więc obserwacje te należy traktować z ostrożnością.

Obserwacja chorych działanie prewencyjne. Wysoki odsetek ujawnienia się drugiego raka piersi i raka jajnika w analizowanych grupach chorych (tab. 5.) sugeruje konieczność szczególnie wnikliwej kontroli po leczeniu chorych na DRP. Postępowanie profilaktyczne w tej grupie chorych może obejmować profilaktyczną mastektomię, owariektomię lub chemoprewencję [18, 27, 29]. W badaniu Naroda i wsp. [33] ryzyko rozwoju drugiego raka piersi było zredukowane o 75 proc. w wyniku stosowania tamoxifenu przez 2–4 lata [33]. Prospektywne badanie grupy NSAB-P w podgrupie zdrowych nosicielek mutacji w genie BRCA1, nie potwierdziło jednak tej obserwacji [34]. W innym wieloośrodkowym badaniu [35], dowiedziono też zwiększonego ryzyka rozwoju DRP u zdrowych nosicielek zmutowanego genu

BRCA1, które stosowały hormonalną antykoncepcję dłuższej niż przez 5 lat. Wnioski płynące z tych badań pozwoliły na sformułowanie zaleceń, obejmujących zakres i częstotliwość badań profilaktycznych w kierunku wykrycia raka piersi i jajnika [18, 25, 27]. Zalecenia te omawiane były w polskim piśmiennictwie [25, 27].

WNIOSKI

- Pomimo relatywnie niskiego odsetka przerzutów odległych i wznów miejscowych w grupie z mutacją w genie BRCA1, nie odnotowano znamiennych różnic w przeżyciach całkowitych pomiędzy grupą BRCA1+ i BRCA1-. Spowodowane to było wysoką częstością występowania raka jajnika w grupie BRCA1+ i związanym z tym wysokim odsetkiem niepowodzeń lokoregionalnych w obrębie jamy brzusznej i miednicy.
- Wczesne zaawansowanie choroby w chwili rozpoznania i wysokie odsetki 10-letnich przeżyć całkowitych chorych, u których wykonywano badania genetyczne (grupy BRCA1+ i BRCA1-), w porównaniu do grupy kontrolnej, są dowodem selekcji chorych konsultowanych w poradni genetyki. Krótkie przeżycia całkowite u znacznego odsetka chorych z wysokim zaawansowaniem miejscowym choroby przyczyniały się bowiem do ich wykluczenia z oznaczeń mutacji w genie BRCA1.

PIŚMIENNICTWO

1. Marcus JN, Watson P, Page DL, et al. *Hereditary breast cancer. Pathology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage.* Cancer 1996; 77 (4): 697-709.
2. Porter DE, Wallace MR, Smyth E, Chetty U, Dixon JM, Steel CM, Carter DC. *Breast cancer incidence, penetrance and survival in probable carriers of BRCA1 gene mutation in families linked to BRCA1 on chromosome 17q12-21.* Br J Surg 1994; 10: 1512-5.
3. Ansquer Y, Gautier C, Fourquet A, Aselain B, Stoppa-Lyonnet D. *Survival in early-onset BRCA1 breast-cancer patients.* Lancet 1998; 352: 541 (letter).
4. Chappuis PO, Nethercot V, Foulkes WD. *Clinico-pathological characteristics of BRCA1- and BRCA2-related breast cancer.* Sem Surg Oncol 2000; 18: 287-95.
5. Chappuis PO, Rosenblatt J, Foulkes WD. *The influence of familial and hereditary factors on the prognosis of breast cancer.* Ann Oncol 1999; 10: 1163-70.
6. Robson M, Gilewski T, Haas B, et al. *BRCA-associated breast cancer in young women.* J Clin Oncol 1998; 16 (5): 1642-9.
7. TurchettiD, Cortesi L, Federico M, Bertoni C, Mangone L, Ferrari Se, Silingardi V. *BRCA1 mutations and clinicopathological features in a sample of Italian women with early-onset breast cancer.* Eur J Cancer 2000; 36: 2083-9.
8. Stoppa-Lyonnet D, Ansquer Y, Dreyfus H, et al. *Familial Invasiwve breast cancer: worse outcome related to BRCA1 mutations.* J Clin Oncol 2000; 18 (24): 4053-9.
9. Foulkes WD, Chappuis PO, Wong N, et al. *Primary node negative cancer in BRCA1 mutations carriers has a poor outcome.* Ann Oncol 2000; 11 (3): 307-13.
10. Verhoog LC, BrekelmansCTM, Seynaeve C, et al. *Survival and tumor characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1.* Lancet 1998; 351: 316-21.
11. Phillips KA, Andrulis IL, Goodwin PJ. *Breast carcinomas arising in carries of mutations in BRCA1 or BRCA2: are they prognostically different*? J Clin Oncol 1999; 17 (11): 3653-63.
12. Goffin JR, Chappuis PO, Begin LR, Wong N, Brunet JS, Hamel N, Paradis AJ, Boyd J, Foulkes WD. *Impact of germline BRCA1 mutations and overexpression of p53 on prognosis and response to treatment following breast carcinoma.* Cancer 2002; 97 (3): 527-36.
13. Gaffney DK, Brohet RM, Lewis CM, et al. *Responce to radiation therapy and prognosis in breast cancer patients with BRCA1 and BRCA2 mutations.* Radiother Oncol 1998; 47 (2): 129-36.
14. Johannsson O, Ranstam J, Borg A, Olsson H. *Survival of BRCA1 breast and ovarian cancer patients: a population--based study from southern Sweden.* J Clin Oncol 1998; 16: 397-404.
15. Lee JS, Wacholder S, Struewing JP, et al. *Survival after breast cancer in Ashkenazi Jewish BRCA1 and BRCA2 mutations carriers.* J Natl C Inst 1999; 91 (3): 259-63.
16. Robson M, Gilewski T, Haas B, et al. *BRCA-associated breast cancer in young women.* J Clin Oncol 1998; 16 (5): 1642-9.
17. Pierce LJ, Strawderman M, Narod SA, Oliviotto I, et al. *Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations.* J Clin Oncol 2000; 18: 3360-9.
18. Robson ME. *Clinical considerations in the management of individuals at risk for hereditary brest and ovarian cancer.* Cancer Control 2002; 9 (6): 457-65.
19. Lakhani SR, van de Vijver MJ, Jacquemier J, Anderson TJ, Osin PP, McGuffog L, Easton DF. *The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2 and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2.* J Clin Oncol 2002; 20 (9): 2310-18.
20. Grzybowska E, Zientek H, Jasińska A, et al. *High frequency of recurrent mutations in BRCA1 and BRCA2 genes in Polish families with breast and ovarian cancer.* Hum Mutat 2000; 16: 482-90.
21. Grzybowska E, Siemińska M, Zientek H, et al. *Germline mutations in the BRCA1 gene predisposing to breast and ovarian cancers in Upper Silesia population.* Acta Bioch Pol 2002; 49 (2): 351-6.
22. Górski B, Byrski T, Huzarski T, et al. *Founder mutations in the BRCA1 gene in Polish families with breast-ovarian cancer.* Am J Hum Genet 2000; 66: 1963-8.
23. Krzyżosiak J, Kozłowski P, Jasińska A, et al. *Role of BRCA1 gene in hereditary and sporadic breast cancer. Endocrine disrupters and carcinogenic risk assessment* L. Chyczewski et al. (Eds.) IOS Press, 2002; 127-135.
24. Paszko Z, Skasko E, Wiśniewska A, et al. *Changes in BRCA1 gene in patients with familial breast cancer in the Warsaw region of Poland.* Nowotwory 2002; 52 (2): 97-103.
25. Lubiński J, Górski B, Kurzawski G i wsp. *Genetyka we wczesnej diagnostyce nowotworów.* Współczesna Onkologia 2000; 4: 186-9.
26. Kozak A, Pawlak WZ, Ząbkowska K, Pronobis J, Sielużycka J, Górnasiowa M. *Testy genetyczne w ocenie ryzyka zachorowania na dziedzicznego raka piersi i jajnika.* Wsp Onkol 2002; 4: 201-4.
27. Niwińska A. *Kliniczne aspekty genetycznego uwarunkowania raka piersi – podstawowe wiadomości dla onkologa praktyka.* Nowotwory 2002; 52 (4): 317-23.
28. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, et al. *Outcome of conservatively managed*

early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. Lancet 2002; 359: 1471-77.
29. Górski B, Jakubowska A, Huzarski T i wsp. *Postępy w profilaktyce, diagnostyce i leczeniu nowotworów u nosicielek mutacji BRCA1*. Nowotwory 2002; 52 (Suppl 3): 123-7.
30. Quenneville LA, Phillips KA, Ozcelik H, Parkes RK, Knight JA, Goodwin PJ, Andrulis IL, O'Malley FP. *HER-2/neu status and tumor morphology of invasive breast carcinomas in Ashkenazi women with known BRCA1 mutation status in the Ontario Familial Breast Cancer Registry*. Cancer 2002; 95: 2068-75.
31. Jasińska A, Krzyżosiak WJ. *Funkcja genów BRCA1 i BRCA2 związanych z dziedziczną predyspozycją do raka piersi*. Postępy biochemii 2001; 47 (2): 146-59.
32. Leong T, Whitty J, Keiler M, et al. *Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 cancer predisposition genes in radiation hypersensitive cancer patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48 (4): 959-65.
33. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, et al. *Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study*. Lancet 2000; 356: 1876-81.
34. King MC, Wieand S, Hale K, et al. *Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial*. JAMA 2001; 286 (18): 2251-6.
35. Narod SA, Dube MP, Klijn J, et al. *Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*. J Natl Cancer Inst 2002; 94 (23): 1773-9.

ADRES DO KORESPONDENCJI
lek. med. Katarzyna Behrendt
II Klinika Radioterapii
Centrum Onkologii – Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 16
44-105 Gliwice
e-mail: kbehrendt@io.gliwice.pl
tel. 0 (prefiks) 32 278 88 18
faks 0 (prefiks) 32 231 35 12