

Geneticky podmíněný karcinom prsu

Martina Zimovjanová

Onkologická klinika VFN a 1. LF UK Praha

Vrozená genetická predispozice je příčinou vzniku nádorového onemocnění u 5–10 % patientek s karcinomem prsu. Molekulárně-genetické testování hlavních predispozičních genů je u žen s karcinomem prsu a vaječníků, které splňují indikační kritéria, součástí klinické praxe. Terapie hereditární formy onemocnění se v současnosti neliší od léčby sporadického karcinomu prsu. Prognóza patientek s karcinomem prsu s mutací v BRCA1, BRCA2 genech se může odlišovat od prognózy patientek se sporadickým karcinomem s ohledem na možnosti systémové terapie a zvýšené riziko vzniku dalšího onkologického onemocnění. Obsahem článku je shrnutí současných znalostí o funkcích BRCA1 a BRCA2 i dalších predispozičních genů; srovnání klinicko-patologických charakteristik hereditárního karcinomu s BRCA mutací a tzv. „BRCAness“ sporadické formy karcinomu prsu a vyhodnocení rozdílné efektivity onkologické terapie u této specifické podskupiny nemocných.

Klíčová slova: BRCA1, BRCA2, triple negativní karcinom prsu, chemoterapie, PARP inhibitory.

Hereditary breast cancer

Hereditary predisposition causes neoplastic disease in 5–10% of patients with breast cancer. Molecular- genetic testing of high- penetrant genes is standard of clinical care about patients with breast and ovarian cancer, who meet the criteria for testing. Therapy of hereditary mutation associated breast cancer is not different from sporadic breast cancer therapy nowadays. Prognosis of patients with BRCA1, BRCA2 mutation associated breast cancer may be different from sporadic breast cancer patients due to the existing systemic treatment options and higher risk of other malignant disease. The aim of this article is to review the current knowledge of BRCA1 and BRCA2 functions and other predisposition genes, comparison of hereditary BRCA mutation associated breast cancer with „BRCAness“ sporadic breast cancer, and distinct effectiveness of oncological treatment in this specific subgroup of breast cancer patients.

Key words: BRCA1, BRCA2, triple negative breast cancer, chemotherapy, PARP inhibitors.

Onkologie 2013; 7(5): 225–227

Úvod

Genetická příčina onemocnění se vyskytuje u cca 5–10% patientek s karcinomem prsu. Převažuje syndrom hereditárního karcinomu prsu a vaječníků (HBOC), způsobený mutacemi v genech BRCA1 a BRCA2. Patientky s karcinomem prsu, který vznikl na podkladě dědičné predispozice, reprezentují specifickou skupinu nemocných, u nichž je nádorové onemocnění diagnostikováno v mladším věku, jejich riziko vzniku dalšího karcinomu prsu, vaječníků i jiných nádorů je v průběhu života významně zvýšeno. Termínem „BRCAness“ označujeme ty nádory, které vznikají u žen bez hereditární predispozice (nemají prokázánu zárodečnou BRCA1, BRCA2 mutaci), ale jsou charakterizovány dysfunkcí DNA reparačního systému a svými klinicko-patologickými charakteristikami připomínají nádory s BRCA mutacemi. Dysfunkce BRCA1 genu ve sporadických nádorech nemusí být způsobena genetickou mutací, ale např. metylací BRCA1 promoteru, nízkou mRNA BRCA1 expresí či aberací BRCA1 vazebného proteinu. Negativní hormonální receptory, vysoký grading, výskyt onemocnění v mladším věku nalézáme např. u sporadické formy karcinomu prsu s alterací funkce genu TP53 nebo s jeho hypermetylací. Předpokládá se tedy, že genetické a epigenetické změny, způsobující ztrátu schopnosti opravy

poškozené DNA, mohou vést ke zvýšení rizika vzniku širšího spektra nádorů prsu a vaječníků.

Hlavní predispoziční geny

Geny BRCA1 a BRCA2 patří mezi tumor supresorové geny a pomocí homologní rekombinace zajišťují opravu dvojitych zlomů DNA. Produkty těchto genů jsou jaderné proteiny, které jsou maximálně exprimovány v G2 a S fázi. Funkce obou proteinů je zprostředkována vazbou s dalšími bílkoviny buněčného jádra. Proteiny BRCA1 a BRCA2 se účastní řady pochodů při udržení genomové integrity, regulace transkripce a regulací buněčného cyklu (1). Mutace v genech BRCA1 a BRCA2 tyto funkce poškozují.

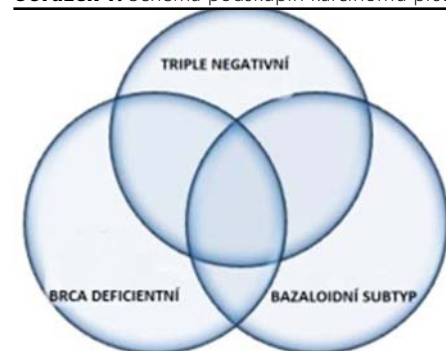
Ačkoli většina hereditárních nádorů prsu souvisí s mutací v BRCA genech (> 80%), negativní výsledek testování nevylučuje jinou dědičnou příčinu onemocnění. U mladých patientek, které byly v minulosti negativně testovány na populárně specifické BRCA mutace a mají nadále vysokou suspekci na hereditární příčinu onemocnění, se doporučuje doplnit testování na velké genomové přestavby v BRCA genech a mutace v jiných genech vysokého rizika (TP53, PTEN, STK11, CDH1) (2). Li-Fraumeni syndrom, charakterizovaný zárodečnou mutací v TP53 genu, způsobuje vznik 1 % nádorů prsu u mladých žen (3). Zárodečné mutace genu TP53 zvyšují též riziko vzniku sarkomů

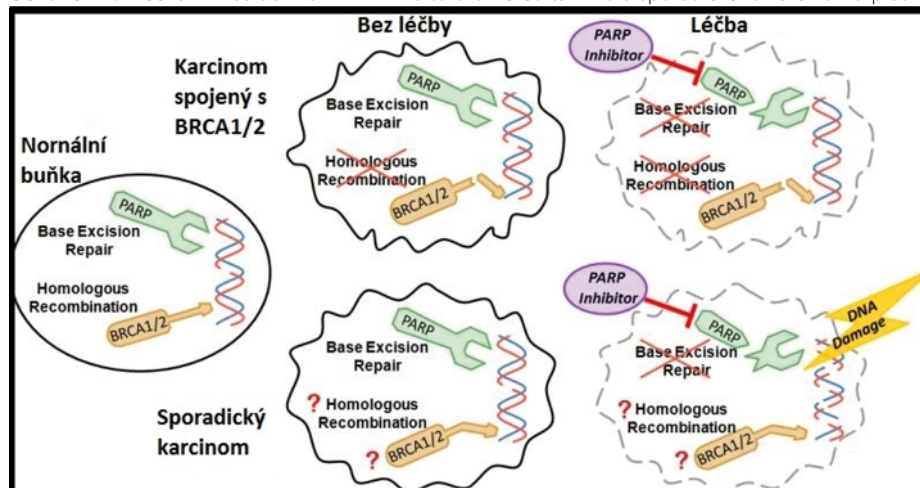
kostí a měkkých tkání, nádorů mozku, leukemií a nádorů kůry nadledvin. Celoživotní riziko vzniku nádorového onemocnění je až 85 %. Familiární karcinom prsu může být způsoben mutacemi v genech středního rizika (ATM, CHEK2, PALB2, BRIP1, RAD50) (4). Pravděpodobnost vzniku onemocnění karcinomem prsu u zdravých nosiček mutací v těchto predispozičních genech kolísá, jejich klinický význam není zatím jednoznačně stanoven.

Klinicko-patologické a molekulární charakteristiky hereditárního karcinomu prsu

Pro hereditární nádorové onemocnění prsu je charakteristický nízký věk pacientky v době stanovení diagnózy (obvykle o 10–15 let dříve

Obrázek 1. Schéma podskupin karcinomu prsu



Obrázek 2. Mechanismus účinku PARP inhibitorů u hereditárního a sporadického karcinomu prsu

ve srovnání se sporadickým karcinomem), bilaterální nález karcinomu prsu a nádorová duplicita karcinomu prsu a vaječníků. Výskyt zárodečných mutací v genech BRCA1, BRCA2 v naší populaci je odhadován na 1: 500–800. Celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu je v ženské populaci odhadováno na 8–10 %, zatímco u nosiček mutace v BRCA1 a BRCA2 genu dosahuje až 80 %. Je zvýšeno riziko vzniku karcinomu vaječníků u nosiček BRCA1 až na 50 %, u nosiček BRCA2 na 20 %; častější jsou i další nádorová onemocnění: karcinomy tlustého střeva, karcinomy pankreatu a žlučových cest, nádory dělohy a maligní melanom.

Pomocí microarray analýzy DNA byly na základě molekulárně biologického expresního profilu definovány tyto podskupiny karcinomu prsu: luminální subtyp A, B, bazaloidní subtyp, subtyp HER2 pozitivní a normal-like subtyp (5). Imunohistochemicky nalézáme u 80 % karcinomů s BRCA1 mutací negativní estrogenové a progesteronové receptory a negativní expresi HER-2 – triple negativní karcinom prsu (TNBC). Oproti tomu pouze 10 % triple negativních nádorů má prokázanou BRCA1 mutaci. Ačkoli většina TNBC (80 %) vykazuje basal-like fenotyp, 18–40 % tzv. bazaloidních nádorů nejsou zcela triple negativní (6). Schematický diagram znázorňuje překrývání triple negativního karcinomu prsu, basal-like molekulárního subtypu a karcinomu s mutací v BRCA genech (obrázek 1).

Bazal-like subtyp je charakterizován expresí bazálních cytokeratinů (CK 5/6, 14 a 17), expresí receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR1) a c-kit (7). Častější jsou také somatické mutace genu TP53 (až 80 %) a až třikrát vyšší hladina vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) v nádorové tkáni ve srovnání s luminálním subtypem (8). Histomorfologicky se jedná o invazivní duktální karcinomy s nízkým stupněm diferenciací, častější jsou nádory medulární (9). Nádory s BRCA1 mutací jsou typické vysokou

mitotickou aktivitou, aneuploidii a vysokým procentem buněk v S-fázi. Vzhledem k vysoké proliferativní aktivitě a rychlému růstu tvoří poměrně velkou část intervalových karcinomů (10). Rychlý nárůst velikosti ložiska a výskyt v mladém věku ženy zhoršují možnosti standardní mamografické diagnostiky. Velmi závažná je diagnóza karcinomu prsu v souvislosti s těhotenstvím a kojením (pregnancy associated breast cancer- PABC). Hereditární příčina onemocnění je prokázána až u 25–40 % pacientek s karcinomem prsu do 35 let (11). Pro triple negativní karcinomy prsu je charakteristické agresivní biologické chování, vysoký výskyt lokálních recidiv, vznik časných relapsů a preferenčně vznik viscerálních metastáz (12). Křivky přežití nemocných s TNBC se od křivek u ostatních typů nádorů odlišují ostrým propadem v prvních 3–5 letech od stanovení diagnózy. Návrat choroby po deseti a více letech je pravděpodobnější u nemocných s ER+ nádorem než u triple negativního onemocnění. Metaanalýza 20 retrospektivních klinických studií u pacientek s karcinomem prsu vzniklým na podkladě mutace v BRCA1, BRCA2 genu prokázala zvýšené riziko vzniku druhostranného karcinomu prsu ve 14 ze 16 studií, zvýšené riziko recidivy nádoru ve stejnostranném prsu v 5 ze 17 studií a zkrácené přežití ve 4 ze 14 studií (13). Nádory prsu vzniklé na podkladě zárodečné mutace v BRCA2 genu se fenotypicky neliší od sporadických forem onemocnění (14), mají nejčastěji luminální fenotyp, pozitivní hormonální receptory (HR+), negativní expresi HER. Častější je však vznik druhostranného nádoru prsu a nižší věk v době diagnózy onemocnění než u sporadické formy.

Strategie léčby hereditárního karcinomu prsu

V klinické péči o nemocné s hereditární formou karcinomu prsu využíváme všech modalit onkologické terapie. Při volbě léčebného

postupu u pacientky s hereditárním karcinomem prsu je nutno posuzovat tyto faktory: vyšší riziko vzniku druhostranného nádoru prsu, riziko lokální recidivy a zvýšené riziko vzniku karcinomu vaječníků a dalších malignit. V rámci primární chirurgické léčby zvažujeme možnost radikálnějšího výkonu na postiženém prsu (mastektomie) a možnost profylaktického výkonu na druhostranném prsu. Při zvýšeném riziku vzniku karcinomu vaječníků u premenopauzálních pacientek s hormonálně pozitivním hereditárním karcinomem prsu preferujeme provedení chirurgické kastrace před farmakologickou bloádou (15).

U pacientek s triple negativním karcinomem prsu s prokázanou BRCA1 mutací jsou léčebné možnosti v systémové terapii poměrně omezené, neboť nelze využít hormonální ani anti-HER terapii. Hlavní léčebnou modalitou je tedy chemoterapie, jejíž přínos je větší než u nemocných s hormonálně pozitivním onemocněním. Rozdíly v léčebné odpovědi na chemoterapii mezi hereditární a sporadickou formou onemocnění byly popsány v několika preklinických studiích, stejně jako v klinických analýzách (16–19). Odlišná odpověď na cytostatika s různým mechanismem účinku vyplývá z molekulárních vlastností nádorů s BRCA1 a BRCA2 mutacemi. Ačkoli více než patnáct let výzkumu funkce BRCA1, BRCA2 genů přineslo řadu důležitých poznatků, zatím tyto informace nevedly ke stanovení specifického léčebného režimu pro pacientky s hereditární formou onemocnění.

Konvenční chemoterapie

Preklinické studie na buněčných liniích karcinomu prsu s prokázanou BRCA1, BRCA2 mutací prokazují zvýšenou citlivost na cytostatika způsobující dvojité zlomy DNA, jako jsou platinové deriváty a antracykliny (16). Předpokládá se, že poškození DNA platinovým derivátem vyžaduje opravu DNA. U hereditárních forem nádorů je narušena reparace poškozené DNA, a to ve svých důsledcích vede k zástavě replikace a posléze k buněčné smrti. Naopak, citlivost na cytostatika poškozující mikrotubulární proteiny (paklitaxel a docetaxel) může být u BRCA1 pozitivních nádorů snížena (13). Předpokládá se, že funkční BRCA1 protein je nezbytný v průběhu apoptózy, která nastupuje při poškození dělicího vřeténka taxany.

Deriváty platiny

Citlivost na cytostatika poškozující DNA byla prokázána ve studiích s neoadjuvantním podáváním platinových derivátů u pacientek

s BRCA1 mutací (17). V této práci po 4 cyklech chemoterapie s cisplatinou dosáhlo 12 pacientek (83%) kompletní patologické odpovědi (pCR). V rameni s antracyklinem + taxanem byla pCR vyhodnocena pouze u 17 % nosiček BRCA1 mutace a procento léčebných odpovědí bylo nižší ve srovnání s léčbou sporadického onemocnění. Data o účinnosti cisplatin v monoterapii jsou limitována nízkým počtem léčených nosiček BRCA1, BRCA2 mutace a je tedy nezbytné vyhodnotit efektivitu této terapie v dalších studiích. V současnosti probíhají 2 prospektivní studie fáze II a III u pacientek s metastazujícím karcinomem prsu s BRCA mutací, které porovnávají platinový derivát s docetaxelem.

Antracykliny, taxany a alkylační látky

Data o efektivitě antracyklinů v léčbě hereditárního karcinomu prsu jsou kontroverzní. Neoadjuvantní studie z MD Anderson prokázala efektivitu antracyklinového + taxanového režimu u BRCA1 nosiček s karcinomem prsu (18). Kompletní patologická odpověď byla dosažena u 46 % pacientek s BRCA1 mutací, u 13 % pacientek s BRCA2 mutací a u 22 % pacientek se sporadickou formou onemocnění. Naproti tomu Byrski v neoadjuvantní studii u pacientek s BRCA mutacemi, které byly léčeny kombinací doxorubicin + docetaxel, pozoroval nižší počet léčebných odpovědí ve srovnání s pacientkami se sporadickou formou onemocnění (17). Kriege ve studii s taxanovým režimem u pacientek s hereditárním karcinomem prsu našel vyšší procento léčebných odpovědí v podskupině nemocných s BRCA1 mutací a pozitivními hormonálními receptory (BRCA1/HR+) i ve skupině pacientek s BRCA2 mutací ve srovnání s podskupinou nemocných s BRCA1 mutací a negativními hormonálními receptory (BRCA1/HR-) (19).

Alkylační cytostatika v režimu CMF dosahovaly nižšího procenta léčebných odpovědí ve srovnání s antracyklinovým režimem u nosiček mutace v BRCA1, BRCA2 genech (18).

Cílená léčba

Kromě standardního podávání systémové chemoterapie jsou studovány možnosti cílené biologické léčby hereditárního karcinomu prsu. Výzkum se u této podskupiny nádorů prsu v posledních letech především zaměřil na ovlivnění opravných systémů poškozené DNA a na angiogenezi.

PARP inhibitory

Zpočátku povzbudivé výsledky byly dosaženy u pacientek s mutací v BRCA1 nebo BRCA2 genu

při podání inhibitorů poly (ADP)-ribosa polymerázy 1 (PARP 1), které způsobují tzv. syntetickou letalitu. PARP inhibitory se účastní oprav jednoduchých zlomů DNA a zablokování jejich funkce pak vede k poškození DNA a vzniku jejich dvojitych zlomů. Tento stav je pro buňku letální, pokud nemá funkční reparační BRCA1, 2 protein (obrázek 2). PARP-1 inhibitory byly podávány ve studiích fáze II-olaparib v monoterapii u pacientek s chemorezistentním hereditárním karcinomem prsu s BRCA1 mutací (20) a iniparib v kombinované léčbě s chemoterapií karboplatina + gemcitabin, která prokázala významnou léčebnou odpověď v nádoru (48 % vs. 16 %, $p = 0,002$), prodloužení doby do progresu (9,2 vs. 5,7 měsíce, $p < 0,001$) a prodloužené přežití (12,2 vs. 7,2 měsíce, $p = 0,005$) (21). Podávání PARP inhibitorů bylo provázeno minimálními projevy toxicity (únava, nevolnost). Velké naděje vkládané do této léčby však nepotvrdila studie fáze III s iniparibem v kombinaci s gemcitabinem a karboplatinou v 1. linii léčby metastatického BRCA pozitivního karcinomu prsu (22). Teoretické předpoklady k použití PARP inhibitorů v léčbě BRCA deficientních karcinomů známe, otázka jejich klinického významu zůstává zatím nezodpovězena. PARP inhibitory nejsou v současnosti podávány mimo prospektivní klinické studie.

Antiangiogenní léčba

Léčebné ovlivnění angiogeneze u pacientek s karcinomem prsu vychází z konceptu jejího podílu na vzniku a progresi nádorového procesu. Lze působit na úrovni ligandu, receptoru nebo kinázových systémů a signálních cest. Nejdéle používanou a z hlediska studií a klinické praxe prozkoumanou léčbou je působení na hlavní dráhu angiogeneze, na cestu VEGF, pomocí blokády jejího receptoru. Prvotní příznivé výsledky pilotních klinických studií ve smyslu prodloužení doby bez progresu vystřídalo zklamání, protože se nepřenese do prodloužení celkového přežití. V Milesově metaanalýze studií s bevacizumabem v první linii chemoterapie metastazujícího karcinomu prsu (E2100, RIBBON-1, AVADO) bylo však v rameni s taxany v podskupině pacientek s triple negativním nádorem dosaženo prodloužení celkového přežití o více než 10 měsíců (25,6 vs. 15 měsíců, $p = 0,024$) (23). Právě pacientky s triple negativním karcinomem prsu s mutací v BRCA1 genu jsou tou podskupinou nemocných, které by mohly mít z antiangiogenní léčby prospěch, očekávají se další výsledky klinických studií.

Další práce studují efektivitu inhibitorů PI3K/AKT signální dráhy v kombinaci s PARP inhibitory a látky ze skupiny inhibitorů histondeacetylázy (HDAC).

Závěr

Léčba hereditárního karcinomu prsu se v současnosti neliší od léčby sporadického onemocnění; při volbě terapie posuzujeme klasické prognostické a prediktivní faktory. Dosud nejsou jednoznačná data, která by v adjuvantní léčbě upřednostňovala podávání platinových derivátů či cílené léčby před standardními režimy antracykliny + taxany. Jako perspektivní v léčbě metastazujícího onemocnění se jeví terapie s platinovými deriváty a kombinace s bevacizumabem. Význam stanovení BRCA1/2 mutačního stavu jako prediktivního markeru cílené onkologické léčby u pacientek s karcinomem prsu je třeba ověřit v prospektivních klinických studiích.

Literatura

1. Venkitesan AR. Functions of BRCA1 and BRCA2 in the biological response to DNA damage. *Journal of Cell Science* 2001; 114: 3591–3598.
2. Allain DC. Genetic counseling and testing for common hereditary breast cancer syndromes a Paper from the 2007 William Beaumont hospital symposium on molecular pathology" *Journal of Molecular Diagnostics*, 2008; 34: 1007–1011.
3. Weitzel JM, Gonzalez KD, Noltner KA, et al. Beyond Li Fraumeni syndrome: " Clinical characteristics of families with p53 germline mutations". *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(3): 1250–1256.
4. Turnbull C, Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present and future. *Ann Rev Genomics Hum Genetics* 2008; 9: 321–345.
5. Sotiriou C, Puatzi L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 790–800.
6. Bertucci F, Finetti P, Birnbaum D. Basal breast cancer: a complex and deadly molecular subtype. *Curr Mol Med* 2012; 12: 96–110.
7. Breton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol* 2005; 23: 7350–7360.
8. Linderholm BK, Hellborg H, Johansson U, et al. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast cancer. *Annals of Oncol* 2009; 20: 1639–1646.
9. Shousha S. Medullary carcinoma of the breast and BRCA1 mutation. *Histopathology*, 2000; 37: 182–185.
10. Kaas R, Muller SH, Hart AA and Rutgerst J. Stage of breast cancer found during the surveillance of women with a familial or hereditary risk. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 501–507.
11. Lux MP, Fasching PA, Beckmann MW. Hereditary breast and ovarian cancer: review and future perspectives. *J Mol Med* 2006; 84: 16–28.
12. Fulford LG, Reis-Filho JS, Ryder K, et al. Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival. *Breast Cancer Res* 2007; 9: R4.
13. Liebens FP, Carly B, Pastijn A and Rozenberg S. Management of BRCA1/2 associated breast cancer: A systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006; 2007; 43: 238–257.
14. Osin PP, et al. Lakhani SR. The pathology of familial breast cancer: immunohistochemistry and molecular analysis. *Breast Cancer Res*. 1999; 1: 36–40.
15. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *Jama*. 2010; 304: 967–975.

16. Foulkes WD: BRCA1 and BRCA2: Chemosensitivity, treatment outcomes and prognosis. *Fam Cancer* 2006; 5: 135–142.
17. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 375–379.
18. Arun B, Bayraktar S, Liu DD, et al. Response to neoadjuvant systemic therapy for breast cancer in BRCA mutation carriers and noncarriers: a single –institution experience. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3739–3746.
19. Kriege M, Jager A, Hoening MJ, et al. The efficacy of taxane chemotherapy for metastatic breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer* 2012; 118: 899–907.
20. Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or

BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010; 376: 235–244.

21. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *New Engl J Med* 2011; 364: 205–214.

22. O'Shaughnessy J, Schwartzberg LS, Danso MA. A randomised phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 2011; 29(Suppl): Abstract 1007.

23. Miles DW, Romieu G, Dieras V, et al. Meta-analysis of patients (PTS) previously treated with taxanes from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for metastatic breast cancer (MBC). *Ann Oncol* 2010; 26(Suppl2): 15s–15s.

Článek přijat redakcí: 22. 8. 2013

Článek přijat k publikaci: 4. 10. 2013

MUDr. Martina Zimovjanová, Ph.D.
Onkologická klinika VFN a 1. LF UK Praha,
U Nemocnice 2, Praha 2
martina.zimovjanova@vfn.cz
