

Profil genowy w rodzinnym raku piersi bez mutacji *BRCA* – opis przypadku

Gene profile in BRCA-negative breast cancer with the family history: a case report

Agnieszka Kołacińska¹, Renata Kusińska², Maja Wasylecka-Morawiec³, Zbigniew Morawiec¹

¹Oddział Chirurgii Onkologicznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Mikołaja Kopernika w Łodzi; ordynator Oddziału: dr hab. n. med. Zbigniew Morawiec

²Zakład Patomorfologii Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Radziszaw Kordek

³Oddział Chorób Rozrostowych Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Mikołaja Kopernika w Łodzi; ordynator Oddziału: dr n. med. Maria Błasińska-Morawiec

Przeгляд Menopauzalny 2012; 1: 14–18

Streszczenie

Dziedziczne raki piersi stanowią 4–10% wszystkich nowotworów. Za większość z nich odpowiadają mutacje genów *BRCA1* lub *BRCA2*. Przedstawiono opis przypadku 29-letniej chorej na raka piersi, z rodzinnym występowaniem raka piersi i jajnika w 40. r.ż. u jej matki i siostry, bez mutacji genu *BRCA*. Z próbki guza chorej oznaczono podpis genetyczny raka – 70-genowy profil MammaPrint, który wykazał duże, 29-procentowe ryzyko nawrotu choroby w ciągu 10 lat [95-procentowy przedział ufności (*95 percent confidence interval* – 95% CI) 22–35] bez uzupełniającego leczenia systemowego u pacjentki bez przerzutów do węzłów chłonnych pachowych.

Słowa kluczowe: rak piersi, *BRCA*, mutacje.

Summary

Hereditary breast cancer accounts for 4-10% of all cases; the majority of them are caused by *BRCA1* and *BRCA2* mutations. We report a case of a 29-year-old breast cancer patient, *BRCA*-negative, with the following family history: her mother was diagnosed with breast cancer at the age of 40 and her sister – with ovarian cancer at the age of 40. Her breast cancer tissue sample submitted was analyzed by MammaPrint, a 70-gene profile of breast cancer for the metastatic risk. The gene profile result showed high risk, which means that a lymph node-negative breast cancer patient has a 29% chance (95% CI 22-35) that her cancer will recur within 10 years without any adjuvant treatment.

Key words: breast cancer, *BRCA*, mutations.

Wstęp

W świetle badań epidemiologicznych i genetycznych dziedziczne raki piersi stanowią 4–10% wszystkich nowotworów, pozostała część (90–96%) to wynik sporadycznych mutacji w komórkach somatycznych [1]. Za większość rodzinnych raków piersi odpowiadają mutacje genów *BRCA1* lub *BRCA2*, zwiększające prawdopodobieństwo wystąpienia raka piersi o 40–80% i raka jajnika o 40–50%, na skutek zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) [2, 3]. Bardzo rzadko obserwuje się mutacje w genach *TP53*

(zespół Li-Fraumeni) lub *PTEN* (zespół Cowdena) związanych z rodzinnym występowaniem nowotworów, takich jak: raki piersi, narządu rodowego, tarczycy, z towarzyszącymi *hamartomata*, *tricholemmomata* skóry, *papillomatosis* skóry i błon śluzowych, rogowaceniem akralnym i makrocefalią (zespół Cowdena), lub zwiększoną podatnością na nowotwory przed 45. r.ż., takimi jak: rak piersi, mięsaki tkanek miękkich i kości, białaczki, guzy mózgu, raki kory nadnerczy (zespół Li-Fraumeni) [4, 5]. Mutacje o niskiej penetracji 1100delC w genie *CHEK2* odnajdywane są w rodzinnych rakach piersi [6].

Adres do korespondencji:

Agnieszka Kołacińska, Oddział Chirurgii Onkologicznej, ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź, tel. +48 42 689 54 61, e-mail: info@drkolacinska.pl

Opis przypadku

Dwudziestodwujęciolatnia chora zgłosiła się do Poradni Chorób Piersi Regionalnego Ośrodka Onkologicznego w Łodzi z powodu guza lewej piersi. Podczas badania podmiotowego podała, że w rodzinie wystąpił rak piersi u matki (rozpoznany w wieku 40 lat, zgon w wieku 41 lat) oraz rak jajnika u siostry (rozpoznany w wieku 40 lat, zgon w wieku 44 lat) – żadna z kobiet nie była poddana badaniom genetycznym. Chora rodziła dwukrotnie (w wieku 26 i 28 lat), karmiła piersią, stosowała przez ostatnie 9 miesięcy doustne leki antykoncepcyjne. U chorej w badaniu przedmiotowym stwierdzono w lewej piersi wysoko na granicy kwadrantów górnych twarde, przesuwalny guz o średnicy ok. 35 mm, o zatartej granicy, węzły chłonne pachowe i nadobojczykowe niepowiększone, prawa pierś bez patologii, w badaniach obrazowych – mammografii i ultrasonografii (USG). Średnicę zmiany w lewej piersi opisano jako 36 mm, innych patologii nie znaleziono. W biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej guza opisano komórki raka (*cellulae carcinomatosae*). W wykonanym badaniu rentgenowskim (RTG) klatki piersiowej i USG jamy brzusznej i miednicy cech nowotworu nie znaleziono. Chorą konsultowano ponadto w Międzynarodowym Centrum Nowotworów Dziedzicznych Pomorskiej Akademii Medycznej. Mutacji *BRCA1* i *BRCA2* nie stwierdzono. Chorą poddano mastektomii lewostronnej z biopsją węzła wartowniczego. Mimo braku przerzutów w badaniu śródoperacyjnym węzła wartowniczego wykonano pełną limfadenektomię pachową na pisemną prośbę chorej. Również na pisemną prośbę chorej odłożono zabieg rekonstrukcji piersi za pomocą ekspanderoprotezy do drugiego etapu, po zapoznaniu się z ostatecznym wynikiem histopatologicznym i planowanymi opcjami onkologicznego leczenia pooperacyjnego. Śródoperacyjnie, po otrzymaniu świadomej pisemnej zgody chorej, pobrano 4-milimetrową próbkę raka, którą w specjalistycznym roztworze chroniącym kwas rybonukleinowy (RNA) w temperaturze pokojowej, przesłano drogą lotniczą do referencyjnego laboratorium Agendia w Amsterdamie w celu wykonania 70-genowego profilu MammaPrint.

Wynik badania histopatologicznego przeprowadzonego w Zakładzie Patomorfologii Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi: w opisie makroskopowym w usuniętej piersi lewej, na granicy kwadrantów górnych guz o wymiarach 2,6 × 2,2 × 1,8 cm, w badaniu mikroskopowym guza – *carcinoma ductale G3 invasivum mammae*, mięsz piersi poza guzem oraz brodawka bez zmian histoonkologicznych. Stężenie receptorów: ER – 0 (negatywny), PR – 70% (pozytywny), HER2 – negatywny. Usunięty węzeł wartowniczy pachowy lewy w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym i ostatecznym bez cech przerzutów, ponadto w 9 usuniętych węzłach chłonnych pachowych I–III pięter – bez cech rozrostu nowotworowego pT2N0.

Wynik 70-genowego profilu raka piersi MammaPrint (tzw. podpisu genetycznego raka) wskazywał na duże, 29-procentowe ryzyko nawrotu choroby w ciągu 10 lat [95-procentowy przedział ufności (*95 percent confidence interval* – 95% CI) 22–35] bez uzupełniającego leczenia systemowego u pacjentki bez przerzutów do węzłów chłonnych pachowych (ryc. 1.).

Dyskusja

Test MammaPrint to profil ekspresji genów sprawdzający krytyczne genomowe szlaki związane z prawdopodobieństwem nawrotu raka piersi. Bada on następujące funkcje molekularne:

- metabolizm (m.in. transferazę glutationową, dehydrogenazę aldehydową, syntetazę guaninową);
- cykl komórki i replikację DNA (m.in. cyklinę E2, białko A centromerów, regulatory cytokinezy);
- adhezję zewnątrzkomórkowej macierzy (m.in. kolagen typu IV $\alpha 2$, receptor białka G, metalopeptydazy macierzy 9, czynnik podobny do receptora retikulonu 4);
- wzrost, proliferację, transformację i śmierć komórki (m.in. komponent 3 wiążący BCL2, kinazy serynowe, treoninowe, rodzina domeny związanej z Ras, eksostozy, metadheryny);
- sygnały transdukcji i transportu wewnątrzkomórkowego;
- czynniki wzrostu (m.in. molekula 1, specyficzna dla komórek nabłonkowych, białka wiążące insulinopodobne czynniki wzrostu, czynniki wzrostu fibroblastów);
- ruchliwość i organizację aktywną (m.in. paralemmina 2);
- wewnątrzkomórkowe hydrolazy (m.in. hydrolaza ubikwityny);
- neuropeptydy (m.in. neuromedyna U);
- białka przezbłonowe o nieznannej funkcji (m.in. ramka czytająca 46 chromosomu 20);
- czynniki kontroli transkrypcji lub białka wiążące DNA (m.in. ramki czytające: 61 chromosomu 16 i 30 chromosomu 9).

Pełna charakterystyka 70 genów dostępna jest w broszurze MammaPrintu [7].

W opisywanym przypadku wynik dużego ryzyka nawrotu w podpisie genetycznym MammaPrint korelował z dużym ryzykiem kliniczno-patologicznym [bardzo młody wiek chorej, zła prognoza raka piersi w rodzinie – choć bez mutacji *BRCA* u pacjentki, stopień złośliwości histologicznej G3, brak ekspresji receptorów estrogenowych (ER – 0), średnica guza powyżej 2 cm]. Do cech kliniczno-patologicznych małego ryzyka nawrotu należała cecha N0 – brak przerzutów w węzłach chłonnych pachowych.

Wieloośrodkowe, prospektywne badanie z randomizacją MINDACT (*Microarray in Node negative Disease may Avoid ChemoTherapy*) obecnie porównuje 70-genowy podpis ze standardowymi kliniczno-patologicznymi kryteriami w doborze pacjentek do pooperacyjnej

Edited by Foxit PDF Editor
 Copyright (c) by Foxit Software Company, 2003 - 2009
 For Evaluation Only.

mammaprint®
 decoding breast cancer.

Page 1 of 2

CUSTOMER

Doctor: Agnieszka Kolacinska
 Account: Copernicus Memorial Hospital - Cancer Center
 Address: Paderewskiego 4
 Dept of Surgical Oncology
 City: Lodz 93-509
 Country: Poland

SPECIMEN

Requisition #: 00016439
 Collection Date: 28-Jul-2010
 Test Request Date: 28-Jul-2010
 Date Received: 29-Jul-2010
 Report Date: 06-Aug-2010
 Specimen Type: Surgical Specimen
 Customer Ref.:

PATIENT

Patient:
 DOB:
 Patient #: 329871
 Gender: Female

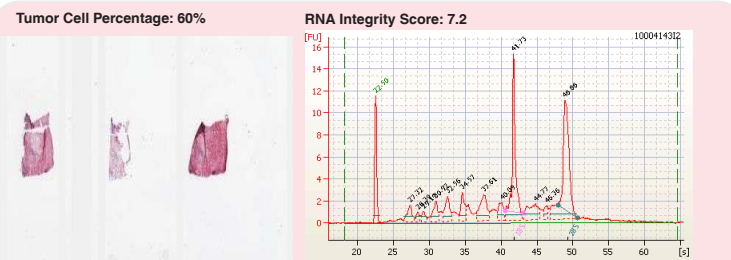
Gene Profile Result

HIGH RISK

The breast cancer tissue sample submitted was analyzed by MammaPrint, an FDA Cleared IVDMIA 70 - Gene Profile of Breast Cancer for Metastatic Risk that has been validated to correlate with high or low outcome risk for distant metastases in women with invasive breast cancer.¹ In the reference group as published, "High Risk" means that a lymph node negative breast cancer patient has a 29% chance (95% CI 22-35) that her cancer will recur within 10 years without any additional adjuvant treatment, either hormonal therapy or chemotherapy.²

Clinicopathologic Findings

Tumor Cell Percentage: 60% **RNA Integrity Score: 7.2**



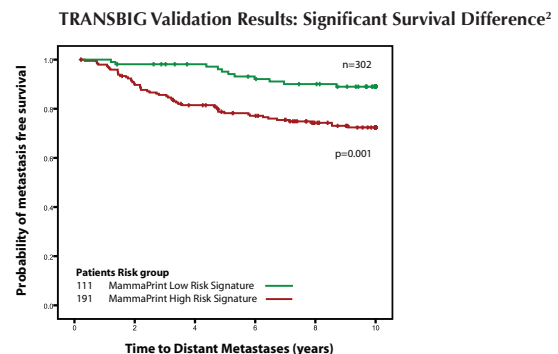
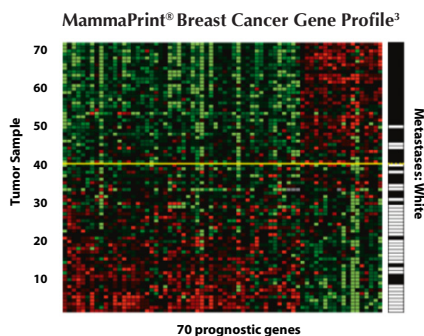
The reported tumor cell percentage and pathology comments serve as a quality control for Agendia's genomic assays and should not be viewed as a diagnosis of the presence or absence of malignancy

Assay Description

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has provided IVDMIA clearance of MammaPrint for Stage I and II, lymph node negative, invasive breast cancer, for women of all ages who have a tumor of 5 cm or less, independent of estrogen receptor status (ER+/-), based upon the development and validation of the assay as reported in Nature, New England Journal of Medicine, Journal of the National Cancer Institute and BMC Genomics.¹⁻⁵

The test is performed using a microarray-based gene expression profile that was independently validated on 10 year outcome data on an untreated patient cohort. An unbiased, supervised analysis of the entire human genome, ~25,000 genes, followed by a leave-one-out cross-validation procedure, revealed the 70 critical genes that distinguish patients at high risk vs. low risk of metastasis.³ Based on the analytical performance of MammaPrint, the accuracy of classifying a sample as High Risk or Low Risk is 98.9% with reproducibility of the measurement being 98.5%.⁵

MammaPrint has been validated in over 2,375 breast cancer patients and shown to provide information independent of clinicopathological risk assessment.²⁻¹⁶



Science Park 406 | 1098 XH Amsterdam | The Netherlands
 phone: +31 (0)20 462 1510 | fax: +31 (0)20 462 1515 | customerservice@agendia.com | www.agendia.com

9111208 / 10004143

AG2010V028ROW

Ryc. 1.

Edited by Foxit PDF Editor
Copyright (c) by Foxit Software Company, 2003 - 2009
For Evaluation Only.

mammaPrint®
decoding breast cancer.

Page 2 of 2

CUSTOMER

Doctor: Agnieszka Kolacinska
Account: Copernicus Memorial Hospital -
Cancer Center
Address: Paderewskiego 4
Dept of Surgical Oncology
City: Lodz 93-509
Country: Poland

SPECIMEN

Requisition #: 00016439
Collection Date: 28-Jul-2010
Test Request Date: 28-Jul-2010
Date Received: 29-Jul-2010
Report Date: 06-Aug-2010
Specimen Type: Surgical Specimen
Customer Ref.:

PATIENT

Patient:
DOB:
Patient #: 329871
Gender: Female

Pathology/Additional Comments:

None

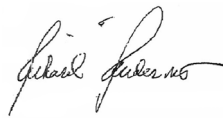
References

- 1) FDA Label - USFDA Clearance; <http://www.accessdata.fda.gov> website.
- 2) Buyse M, Loi S, Van't Veer L, et al., J Natl Cancer Inst 2006; 98(17):1183-1192
- 3) van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al., Nature 2002; 415(31): 530-536
- 4) van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al., New Engl J Med 2002; 347(25): 1999-2009
- 5) Glas AM, Floore A, Delahaye LJ, et al., BMC Genomics 2006; 7: 278
- 6) Bueno-de-Mesquita J, van Harten WH, Petel VP, et al., Lancet Oncology 2007; 8(12): 1079-1087
- 7) Wittner BS, Sgroi DC, Ryan PD, et al., Clinical Cancer Res 2008; 14(10): 2988-2993
- 8) Mook S, Schmidt MK, Viale G, et al., Breast Cancer Res Treat, 2009; 116(2): 295-302
- 9) Bueno-de-Mesquita JM, Linn SC, Keijzer R, et al., Breast Cancer Res 2009; 117(3): 483-495
- 10) Mook S, Schmidt MS, Weigelt B, et al., Ann Oncol 2009 Oct 13
- 11) Straver ME, Glas AM, Hannemann J, et al., Breast Cancer Res Treat 1010;119(3):551-558
- 12) Kunz G, Dimpfl T, Jakisch C, et al., The Breast 2009, 18: Suppl 1, S34
- 13) Mayordomo J, Modollet A, Rolfo C, et al., Ann of Oncology 2008, 19: Suppl 8, viii82
- 14) Ishitobi M, Goranova TE, Komoike Y, et al., Jpn JCO 2010 Jan 27
- 15) Kok M, Koomstra R, Mook S, et al., Submitted
- 16) Saghashchian M, Mook S, Pruneri G, et al., The Breast 2009, 18, Suppl 1, S36

Sign Off



F. de Snoo, M.D., Ph.D.
Director Medical Affairs



Richard A. Bender, MD, FACP
Laboratory Director

For In Vitro Diagnostic Use

Caution: Federal law restricts this device to sale by or on the order of a physician.

Agendia BV (99D1030869) is certified under the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA) as qualified to perform high-complexity clinical testing. MammaPrint® is an aid in estimating the prognosis of patients diagnosed with breast cancer. Decisions regarding care and treatment should not be based on a single test such as this test. Rather, decisions on care and treatment should be based on the independent medical judgment of the treating physician taking into consideration all available information concerning the patient's condition, including other pathological tests, in accordance with the standard of care in a given community. MammaPrint® was developed using adjvantly untreated lymph node negative, mainly European, patients to capture the biology of the primary tumor in a gene expression profile. Its performance characteristics and clinical utility in the United States population have not been established. The metastasis free survival data is from an independent external patient group in Europe.

General information about MammaPrint® can be found at www.agendia.com. Detailed information regarding methodology has been published previously.^{1,8,9} If you have any questions regarding this report, please contact Agendia Customer Service at +31 20 462 1510 or at customerservice@agendia.com.

Science Park 406 | 1098 XH Amsterdam | The Netherlands
phone: +31 (0)20 462 1510 | fax: +31 (0)20 462 1515 | customerservice@agendia.com | www.agendia.com

9111208 / 10004143

AG2010V028ROW

chemioterapii. Szczególna uwaga naukowców koncentruje się na grupie chorych na raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu w podpisie molekularnym i małym ryzykiem kliniczno-patologicznym oraz chorych z małym ryzykiem nawrotu w podpisie molekularnym i dużym ryzykiem kliniczno-patologicznym. Celem projektu jest zbadanie, czy pacjentki z molekularną prognozą małego ryzyka i kliniczną prognozą dużego ryzyka nawrotu mogą bezpiecznie uniknąć chemioterapii, bez wpływu na przeżycia wolne od przerzutów odległych [8]. W omawianym przypadku zarówno analiza kliniczno-patologiczna, jak i profilu molekularnego MammaPrint wykazały cechy dużego ryzyka nawrotu: wiek poniżej 30 lat, cecha G3, brak ekspresji ER, średnica guza > 2 cm oraz tzw. zły podpis genetyczny. Jednakże do korzystnych czynników prognostyczno-predykcyjnych raka u opisywanej chorej należał: brak przerzutów w pachowych węzłach chłonnych, brak zatorów z komórek raka w naczyniach guza, brak nadekspresji lub amplifikacji HER2, obecność ekspresji receptora progesteronowego PR – 70%.

Po analizie wyżej przedstawionych danych chora została zakwalifikowana do chemioterapii wg schematu AC (doksorubicyna, cyklofosfamid). Podpis molekularny wspólny z uznanymi czynnikami kliniczno-patologicznymi pozwala na precyzyjniejszy wybór terapii skrojonej na miarę, celowanej genetycznie, indywidualnie dopasowywanej do każdej chorej, choć wymaga to dalszych badań w dużych grupach pacjentek [9–12].

Nie zgłoszono konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J. Epidemiologia, czynniki ryzyka i profilaktyka. W: Jassem J, Krzakowski M (red.). Rak piersi. Via Medica, Gdańsk 2009; 7-8.
2. Antoniou AC, Hardy R, Walker L, et al. Predicting the likelihood of carrying a BRCA1 or BRCA2 mutation: validation of BOADICEA, BRCAPRO, IBIS, Myriad and the Manchester scoring system using data from UK genetics clinics. *J Med Genet* 2008; 45: 425-31.
3. Brożek I, Limon J. Poradnictwo genetyczne w dziedzicznym raku piersi. W: Jassem J, Krzakowski M (red.). Rak piersi. Via Medica, Gdańsk 2009; 21-9.
4. Sardinoux M, Raingeard I, Bessis D, et al. [Cowden syndrome, or multiple hamartomatous tumor syndrome, in clinical endocrinology]. *Ann Endocrinol (Paris)* 2010; 71: 264-73.
5. Allain DC. Genetic counseling and testing for common hereditary breast cancer syndromes: a paper from the 2007 William Beaumont hospital symposium on molecular pathology. *J Mol Diagn* 2008; 10: 383-95.
6. Janik-Papis K, Błasiak J. Molekularne wyznaczniki raka piersi. Inicjacja i promocja – część I. *Nowotwory* 2010; 3: 236-47.
7. www.agendia.com.
8. www.mindact.org.
9. Knauer M, Mook S, Rutgers EJ, et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120: 655-61.
10. Straver ME, Glas AM, Hannemann J, et al. The 70-gene signature as a response predictor for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119: 551-8.
11. Mook S, Knauer M, Bueno-de-Mesquita JM, et al. Metastatic potential of T1 breast cancer can be predicted by the 70-gene MammaPrint signature. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1406-13.
12. Mook S, Schmidt MK, Viale G, et al. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116: 295-302.