

Karcinomy prsu u nosiček mutací BRCA 1/2

Pavel Fabian, Rudolf Nenutil

Oddělení onkologické patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

SOUHRN

Mezi karcinomy prsu, vznikajícími na podkladě vrozené dispozice, zaujímají přední místo nádory iniciované mutací genů BRCA1 a BRCA2. Tento hereditární nádorový syndrom s relativně vysokou penetrací v nižším věku zahrnující i vysokou pravděpodobnost výskytu ovariálního karcinomu a dalších malignit, je závažným medicínským problémem a postižené rodiny je nutno aktivně vyhledávat. Fenotyp karcinomů s mutací BRCA1 je oproti spontánním tumorům relativně odlišný, i když nespecifický (vysoké zastoupení triple negativních, hojně karcinomy s medulárními rysy), a může navést k podezření na mutaci v zárodečné linii. Fenotyp nádorů s BRCA2 mutací se blíží obvyklému populačnímu rozložení. Z nenádorových změn je u nosiček BRCA1/2 mutace významně vyšší výskyt lymfocytární lobulitidy, není však specifický.

Klíčová slova: karcinom prsu – BRCA1 – BRCA2 – morfologie – fenotyp

Breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers

SUMMARY

Inherited mutations in BRCA1 and BRCA2 genes represent the most important cause of hereditary breast cancer. This highly penetrating familial cancer syndrome, including also the onset of ovarian cancer and other malignancies at relatively low age, represents a substantial medical problem. The affected families should be managed actively. When compared to spontaneous tumors, the breast carcinomas in BRCA1 mutation carriers exhibit a relatively different, despite non-specific, phenotype (often triple negative, medullary features) arousing suspicion of hereditary background. In the contrary, the distribution of phenotypes of breast carcinomas in BRCA2 carriers is similar to distribution in the non-affected population. The lymphocytic lobulitis is observed significantly more often in non-cancerous breast tissue of BRCA1/2 mutation carriers, but again, this feature is not specific.

Keywords: breast cancer – BRCA1 – BRCA2 – morphology – phenotype

Cesk Patol 2016; 52(4): 206–209

5 – 7 % karcinomů prsu vzniká na podkladě zděděné dispozice (1-7), která je nejčastěji způsobena mutací v genech Breast cancer 1 (BRCA1) nebo Breast cancer 2 (BRCA2) (2,8). Tyto geny kódují proteiny (Breast cancer type 1/2 susceptibility proteins), jež jsou exprimovány ve všech lidských buňkách - ve zvýšené míře na rozhraní G1/S fáze buněčného cyklu – a významně se podílejí na udržení integrity genetické informace, zejména na procesu tzv. homologní rekombinace DNA. Patogenní mutace v těchto genech přináší postižené osobě extrémní zvýšení rizika onemocnění karcinomem prsu nebo vaječnicků a vyšší riziko výskytu dalších malignit (9). Dědičnost BRCA1/2 mutací je autozomálně dominantní. Odhady frekvence výskytu mutací genů BRCA1 a BRCA2 se pohybují mezi 1/150 až 1/800 (10). V některých etnických skupinách je jejich prevalence mnohem vyšší, například u aškenázských Židů až 1/50 (11). Jde o mutace s vysokou penetrací (12). Obecně jsou uváděna celoživotní rizika onemocnění nádorem prsu do 75 let pro oba geny 85 %, rizika druhostranného karcinomu prsu 40 – 60 %. Kumulativní rizika pro nádory vaječnicků jsou u nosiček BRCA1 mutace 39 – 65 %, u nosiček BRCA2 mutace 11 – 37 % (12-16). V postižených rodinách se vyskytují zhoubné nádory těchto dvou orgánů s vysokou četností, pravidelně v nízkém věku (do 40 let) a časté jsou rovněž nádorové duplicity / multiplicity. Zajímavé je, že ne vždy se musí přítomnost mutace v rodině manifestovat jako heredi-

tární nádorový syndrom - u žen s jednostranným nádorem prsu diagnostikovaným do 40 let, ovšem bez rodinné anamnézy nádorů prsů či vaječnicků, byla dědičná forma mutace v genu BRCA1 nebo BRCA2 zjištěna u 11 % testovaných žen (17). BRCA1/2 hereditární nádorový syndrom je pro svou relativní častost závažným medicínským problémem a je mu věnována značná pozornost napříč mnoha lékařskými obory. Nosičkám i nosičům patogenních mutací BRCA1/2 je nabízena intenzivní preventivní péče včetně profylaktického odstranění nejrizikovějších orgánů (bilaterální mastektomie a adnexektomie). Aktivní vyhledávání nosičů BRCA1/2 mutací je v současné době ošetřeno součinností gynekologů, onkologů, mammologů a klinických genetiků a je zakotveno v národních doporučeních (18). Karcinomy prsu vznikající u osob s BRCA1/2 mutacemi mají některé typické - byť nespecifické - morfologické a imunofenotypické charakteristiky, které mohou vést k podezření na hereditární nádorový syndrom a k doporučení genetického poradenství, a proto je vhodné se s nimi blíže seznámit. Mezi nádory, vznikajícími v terénu BRCA1 zárodečné mutace a nádory u nosiček BRCA2 mutací, jsou přitom podstatné rozdíly.

KARCINOMY SDRUŽENÉ S BRCA1 MUTACÍ: MORFOLOGIE A IMUNOFENOTYP

Nádory vznikající u nosiček mutace v BRCA1 genu jsou nejčastěji (až 80 % případů) klasifikovány jako duktální - či dle aktuální WHO klasifikace (19) „No Special Type“ karcinomy. Druhým nejčastějším (až 10 – 19 % případů) morfologickým typem u těchto nemocných jsou karcinomy medulární (20,21). Ve většině prací jsou v této kategorii zavazaty i atypické medulární karcinomy, neboť velmi striktní morfologická kritéria „čistého“ medulárního karcinomu jsou obtížně interpretovatelná a reproducibilní

✉ Adresa pro korespondenci:

MUDr. Pavel Fabian, Ph.D.

Oddělení onkologické patologie, Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7, 656 53, Brno

tel.: 543 133 400

e-mail: fabian@mou.cz