

¹Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр²ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», Львів³Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького⁴Львівське обласне патологоанатомічне бюро

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ПЛАТИНИ ПРИ «ТРИЧІ НЕГАТИВНОМУ» РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ З МУТАЦІЄЮ ГЕНА BRCA 1 (випадок з практики)



Я.В. Шпарик¹, Н.І. Кіцера²,
О.О. Олексяк¹, Н.А. Володько³,
О.А. Петрончак⁴

Адреса:
Кіцера Наталія Іванівна
79008, Львів, вул. Лисенка, 31-А
ДУ «Інститут спадкової патології
НАМН України»
E-mail: nkitsera@gmail.com



Ключові слова: рак грудної залози, родовід, ген BRCA1, препарати платини, лікування.

В останні кілька років стало відомо, що приблизно 5–10% раку грудної залози зумовлено мутацією генів *BRCA1/2*. Більшість цих спадкових патологій належать до базального типу і є «тричі негативними» за рецепторним статусом. Описано випадок метахронного раку яєчника та раку грудної залози у пацієнтки Б. Зважаючи на «тричі негативний» статус пухлини, виражений генетичний компонент (діагностовано в випадків злоякісних пухлин по материнській лінії), а також дані молекулярно-генетичного аналізу (виявлено мутацію 185 delAG в гені *BRCA1*), рекомендовано провести неоад'ювантну терапію на основі препаратів платини. Пацієнта отримала 5 циклів паліативної хіміотерапії карбоплатином (останній 13.02.2012 р.). За даними комп'ютерної томографії, після 3-го циклу хіміотерапії встановлено часткову регресію хвороби. На даний час (жовтень 2012 р.) пацієнта перебуває під спостереженням онкологів.

ВСТУП

Рак грудної залози є гетерогенним захворюванням як за клінічним перебігом та прогнозом, так і за чутливістю до різних типів медикаментозного лікування. Дослідження останніх років дали клініцистам нові критерії для визначення підходів до ефективної терапії [4]. Зокрема, це стосується поділу раку грудної залози на 4 основні типи за даними імуногістохімічного та молекулярно-генетичного аналізів (таблиця). На основі цього поділу приймають рішення щодо оптимальних методів медикаментозної терапії.

Так, при люмінальному типі А основним методом лікування є гормонотерапія, яка при люмінальному типі В доповнюється анти-HER2neu засобами (зокрема, трастузумабом). При типі HER2neu+ застосовують анти-HER2neu засоби і цитостатичну терапію (найчастіше на основі антрациклінів).

Значно менше відомо про ефективні методи медикаментозного лікування

базального типу раку грудної залози. Незважаючи на відносну його рідкість (до 15%), він упродовж останніх років перебуває в центрі уваги досліджень клініцистів. Виявлено численні клінічні відмінності базального типу від інших типів раку грудної залози. Зокрема, відзначають такі клінічні ознаки базального типу [2, 8, 11]:

- ризик підвищений при молодшому віці перших пологів і більшій кількості вагітностей, тобто, фактори ризику протилежні гормонозалежним типам (люмінальному А і В);
- частіше хворіють молоді жінки;
- висока частота низькодиференційованих пухлин (G3/G4), а також стромальної перитуморальної лімфоцитарної інфільтрації;
- первинні хворі мають пухлини більших розмірів;
- частота регіонарного метастазування є вищою навіть при невеликих розмірах пухлини;

Таблиця. Основні типи раку грудної залози за даними імуногістохімічного та молекулярно-генетичного аналізів

Молекулярно-генетичний тип	Імуногістохімічні характеристики	Частота	Загальний прогноз
Люмінальний тип А (Luminal-like A)	ER+ і/або PgR+, HER2neu-	60–65%	Сприятливий
Люмінальний тип В (Luminal-like B)	ER+ і/або PgR+, HER2 neu+	7–10%	Відносно сприятливий
Тип HER2 (HER2-like)	ER-, PgR-, HER2neu+	20–25%	Несприятливий
Базальний тип (Basal-like)	ER-, PgR-, HER2neu-, CK5/6+ і/або HER1+	15%	Ускрайненесприятливий

Опухолі грудної залози

- відсутня кореляція між розмірами пухлини й ураженням регіонарних лімфатичних вузлів;
- частіше трапляються віддалені метастази у вісцеральні органи (зокрема, легені) і мозок, але рідше — в кістки і м'які тканини;
- висока чутливість до хіміотерапії (ХТ), але й висока частота рецидивів;
- коротша тривалість виживаності після появи ознак прогресування.

Ці особливості зумовлюють несприятливий прогноз базального типу раку грудної залози. З'ясовано, наприклад, що медіана часу від виявлення рецидиву до смерті становить 9 місяців проти 22 місяців при інших типах [6].

Важливим з клінічної точки зору є те, що більшість випадків базального типу являють собою, за результатами імунохітохімічного аналізу, так званий «тричі негативний» рак грудної залози (коли відсутні ER, PgR та HER2neu). Лише 10–30% «тричі негативних» раків грудної залози не належать до базального типу, та тільки 15–40% базальних раків не є «тричі негативними» (а мають експресію рецепторів ER/PR і/або HER2neu).

У багатьох клінічних дослідженнях доведено, що чутливість «тричі негативного» раку грудної залози до ХТ суттєво вища, ніж інших (особливо гормоночутливих) типів.

За даними R. Rouzier та співавторів [12], неоад'юванта ХТ дає можливість досягнути повної морфологічної регресії у 45% хворих на «тричі негативний» рак грудної залози і лише у 7% — при люмінальному типі А. З іншого боку, аналіз великого обсягу матеріалів провідного онкологічного закладу світу M.D. Anderson Cancer Center підтверджив клінічний парадокс «тричі негативного» раку грудної залози — при дуже високій чутливості до ХТ прогноз є несприятливим. Аналіз результатів неоад'ювантої ХТ у понад 1100 хворих показав, що частота повних морфологічних регресій пухлини при вказаному типі прийамні удвічі вища, ніж при інших типах.

Віддалені результати у хворих з повною регресією пухлини суттєво кращі, ніж у групі пацієнтів з резидуальними пухлинами (рис. 1). Це стосувалося всіх типів раку грудної залози. З іншого боку, у хворих з резидуальною пухлиною безрецидивна та загальна виживаність суттєво гірша саме у пацієнтів з «тричі негативним» раком грудної залози — 63% проти 76% та 74% проти 89% [10].

В останні кілька років з'ясовано, що приблизно 5–10% випадків раку грудної залози зумовлено мутацією генів *BRCA1/2* [1, 9, 13]. Більшість цих спадкоємників

ми польських онкологів, неоад'юванта ХТ цисплатином у монорежимі при *BRCA1*-залежному раку грудної залози є дуже ефективною — повну морфологічну регресію пухлини відзначали в 10 з 12 хворих [3].

Останнім часом важливим завданням є пригнічення спеціальними засобами не лише *BRCA*, але й PARP-відновлення ДНК PARP-інгібіторами, наприклад олапарібом. При цьому нормальні клітини, які беруть участь в *BRCA*-залежній механізмі репарації, можуть відновлюватися й виживати в період PARP-інгібування. За останні роки отримано обнаділиві результати щодо застосування олапарібу при «тричі негативному» раку грудної залози. Ці препарати, зокрема, сенсибілізують пухлинні клітини до похідних платини, які за механізмом дії є PARP-інгібіторами [5].

ОПИС ВИПАДКУ

Пацієнція Б.Б. 1941 р.н. (педагог за фахом) у віці 54 років (1995 р.) проведено радикальне оперативне втручання, а також післяоперативну ХТ (стандартний режим: цисплатин + циклофосфамід) з приводу раку яєчника III стадії. У віці 59 років (2000 р.) виявлено доброкачисну пухлину щитоподібної залози.

На початку 2010 р. 69-річна пацієнта виявила пухлину у правій грудній залозі. Пройшла обстеження у кількох приватних спеціалізованих онкологічних клініках. При огляді встановлено діагноз — рак правої грудної залози IIIА стадії, cT3cN1M0. Ознак прогресування раку яєчника не виявлено (III клінічна група). Проведено біопсію пухлини. Гистологічний висновок № 253–255 від 24.03.2010 р.: карцинома грудної залози з інфільтруючим ростом, ступінь диференціації — G2.

За результатами імунохітохімічного дослідження від 30.03.2010 р.: ER — помірно позитивна реакція (+), PR — негативна реакція (-), c-erbB2 — різко позитивна реакція (3+). Таким чином, констатовано люмінальний тип В і призначено в передопераційний період гормонотерапію інгібіторами ароматази (летrozол), які є оптимальними при такому типі раку грудної залози.

Однак, за словами хворої, упродовж короткого часу прийому препарату пухлина різко збільшилася. Через те гормонотерапію припинено. Під час консультуму вирішено провести передопераційне лікування цитостатиками (капецитабін) в комбінації з анти-HER2neu таргетною терапією (трастузумаб).

Хвора продовжила обстеження у Львівському державному онкологічному регіональному лікувально-діагностичному центрі. Після аналізу особливостей анамнезу (перенесений 15 років перед тим рак яєчника III С стадії з високою ефективністю медикаментозної терапії на основі препаратів платини, спадковий анамнез, неефективність

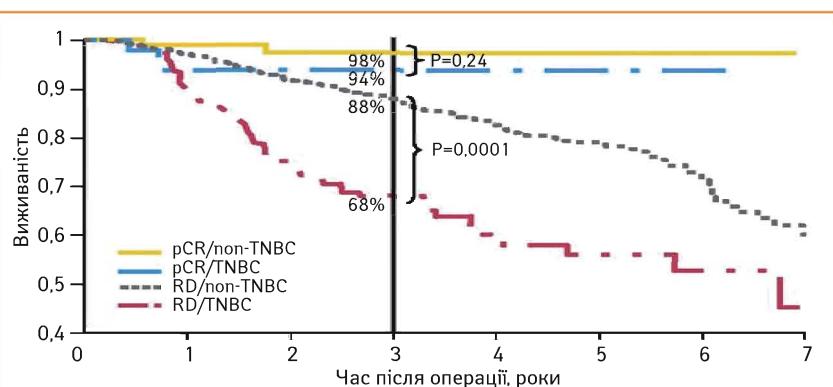


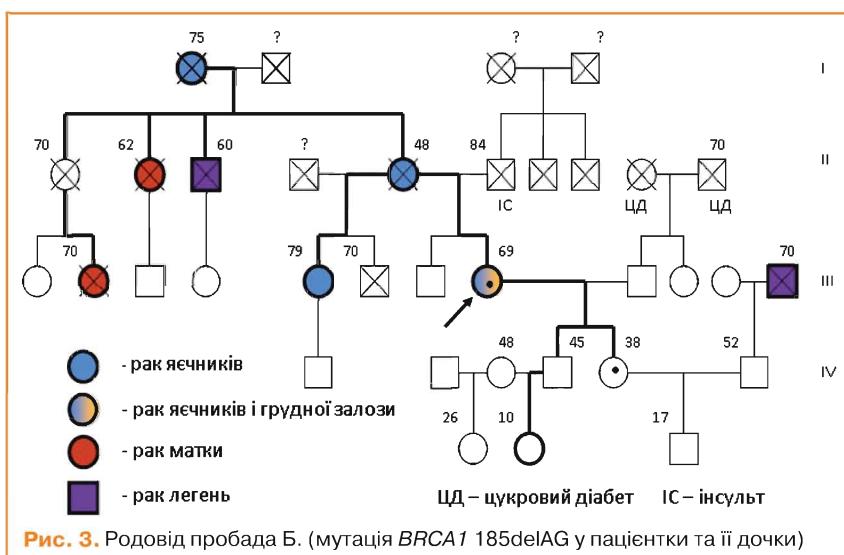
Рис. 1. Загальна виживаність залежно від ефекту ХТ (повна морфологічна регресія (pCR) проти резидуального процесу (RD)) при «тричі негативному» типі (TNBC) проти інших типів (non-TNBC) [10]



Рис. 2. Відношення базального «тричі негативного» та *BRCA1*-залежного раку грудної залози [7]

вих раків належать до базального типу [7] і є «тричі негативними» за рецепторним статусом (рис. 2). Відомо, що продукти немутованого гена *BRCA* відновлюють двонитчасті розриви ДНК. При мутаціях гена *BRCA* його продукти не беруть участі у відновленні ДНК, що функціює на себе PARP (полі-ADP-рибозаполімераза), яка відповідає за відновлення однонитчастих розривів.

Ці теоретичні дані є підставою для пошуку нових підходів у лікуванні *BRCA1*-залежного раку грудної залози базального типу. Зокрема, припускають, що оптимальними в таких випадках є цитостатики, що порушують синтез ДНК шляхом утворення міжнитчастих швів, а саме похідні платини. За новими даними



ХТ карбоплатином. Після 3-го циклу на комп'ютерній томограмі виявлено часткову регресію. Усього отримала 5 циклів (останній — 13.02.2012 р.), і через погану переносимість лікування припинено з констатуванням вираженої часткової регресії пухлинних утворень. На цей час (жовтень 2012 р.) пацієнта перебуває під спостереженням онкологів.

Таким чином, описаний випадок ілюструє кілька важливих клінічних особливостей «тричі негативного» BRCA1-залежного раку грудної залози:

У хворих на рак грудної залози при вираженому сімейному онкологічному анамнезі (зокрема, накопиченні випадків раку грудної залози і яєчника) є висока ймовірність того, що морфологічно він буде так званого базального («тричі негативного») типу.

Наявність «тричі негативного» рецепторного статусу в комбінації з сімейним анамнезом є показанням до проведення молекулярно-генетичного аналізу на виявлення мутації гена BRCA1.

У хворих на «тричі негативний» BRCA1-залежний рак грудної залози препаратами вибору для ХТ є похідні платини (цисплатин або карбоплатин).

Неважаючи на високу безпосередню ефективність ХТ, «тричі негативний» тип відрізняється несприятливим прогнозом (зокрема, швидким виникненням рецидивів із агресивним перебігом).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Кіцера Н.І., Шпарик Я.В., Білинський Б.Т. та ін. (2012) Аналіз мутацій у генах BRCA1/2 у хворих на сімейний рак грудної залози, які проживають у Львівській області (Україна). Онкологія, 14(151): 44–49.
- Amos K.D., Adamo B., Anders C.K. (2012) Triple-negative breast cancer: an update on neoadjuvant clinical trials. Int. J. Breast Cancer. 385978.
- Byrski T., Gronwald J., Huzarski T. et al (2010) Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. J. Clin. Oncol., 28: 375–379.
- Cardoso F., Harbeck N., Fallowfield L. et al (2012) Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol., 23 (suppl 7): vii11-vii19.
- Curiglio G., Goldhirsch A. (2011) The triple-negative subtype: new ideas for the poorest prognosis breast cancer. J. Natl. Cancer Inst. Monogr., 43: 108–10.
- Dent R., Trudeau M., Pritchard K. et al. (2007) Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. Clinical Cancer Res., 13(15 Pt 1): 4429–34.
- Diaz L.K., Cryns V.L., Symmans W.F., Sniege N. (2007) Triple negative breast carcinoma and the basal phenotype: from expression profiling to clinical practice. Adv. Anat. Pathol., 14(6): 419–430.
- Isakoff S.J. (2010) Triple-negative breast cancer: role of specific chemotherapy agents. Cancer J., 16(1): 53–61.
- Kumar B.V., Lakhota S., Ankathil R. et al. (2002) Germline BRCA1 mutation analysis in Indian breast/ovarian cancer families. Cancer Biol. Ther., 1(1): 18–21.
- Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R. et al. (2008) Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J. Clin. Oncol., 26(8): 1275–81.
- Millikan R.C., Newman B., Tse C.K. et al. (2008) Epidemiology of basal-like breast cancer. Breast Cancer Res. Treat., 109(1): 123–39.
- Rouzier R., Perou C.M., Symmans W.F. et al. (2005) Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. Clin. Cancer Res., 11(16): 5678–85.
- Shiri-Sverdlov R., Gershoni-Baruch R., Ichekzel-Hirsch G. et al. (2001) The Tyr978X BRCA1 Mutation in Non-Ashkenazi Jews: Occurrence in High-Risk Families, General Population and Unselected Ovarian Cancer Patients. Community Genetic, 4(1): 50–55.

гормонотерапії) вирішено повторно провести імуностохімічне дослідження.

Гістологічний висновок від 13.04.2010 р.: інфільтруюча часточкова карцинома. Рецепторний статус від 16.04.2010 р.: ER — негативна реакція, PR — негативна реакція, c-erbB2 — негативна реакція.

При комп'ютерній томографії органів грудної клітки від 17.03.2010 р.: в легенях залишкові явища перенесенного туберкульозу; у правій грудній залозі у верхньому квадранті утворення 45×31×24 мм щільно прилягає до передньої грудної стінки; у правій аксилярній ділянці лімфатичні вузли 15×7 i 10×7 мм. Виявлено явища остеопорозу і остеохондрозу. У проекції правої надніиркової залози утворення 7 мм, подібне до адено-ми. Інші методи обстеження (ультразвукове дослідження черевної порожнини, серця, магнітно-резонансна томографія органів малого таза та остеосцинтографія) не виявили ознак дисемінації.

Детально проаналізовано генетичний анамнез. На рис. 3 подано родовід пробанди Б. Б. зі злоякісними пухлинами в родині. Рак яєчників діагностовано, окрім пробанди, у матері (у 48 років) та бабусі (у 75 років). Від раку матки померли тітка у віці 62 років та двоюрідна сестра пробанди по лінії матері у 70 років. Рак яєчника діагностовано у напівсібса жіночої статі по лінії матері у 79 років. Від раку легені помер дядько у віці 60 років. У пробанди є 2 здорових дітей (донька віком 38 та син 45 років). З'ясувалося, що доньці, яка проживає за кордоном, за направленням сімейного лікаря та гінеколога, зважаючи на генетичний анамнез, проводили молекулярно-генетичне дослідження. Вона знала про те, що є носієм мутації гена BRCA1, але не пригадувала, якого саме типу.

Враховуючи обтяженність анамнезу родоводу пробанди щодо злоякісних пухлин, запропоновано провести молекулярно-генетичне дослідження з метою виявлення мутацій в генах BRCA1/2. Ана-

лізуючи виділену ДНК, виявили мутацію 185 delAG (c.68_69 delAG) в гені BRCA1. Через деякий час донька хворої надала результат свого молекулярно-генетичного аналізу — мутації збіглися.

Зважаючи на «тричі негативний» статус пухлини, виражений генетичний компонент, а також дані молекулярно-генетичного аналізу (виявлення мутації BRCA1), рекомендовано провести неoad'ювантну терапію на основі препаратів платини.

Проведено 2 цикли (23.04.2010 р. і 20.05.2010 р.) неoad'ювантної ХТ: перший — цисплатином у дозі 75 мг/м², другий — карбоплатином у дозі AUC=6 (заміні проведено через дуже погану переносимість цисплатину). Досить часто часткової регресії і рекомендовано оперативне втручання. Мастектомію за Малденом з аксилярною дисекцією виконано 14.06.2010 р. Розміри пухлини, які зафіксував патоморфолог, — 1,5×2 см (таким чином, площа пухлини внаслідок ХТ зменшилася на 79%).

Гістологічний висновок № 25604 від 17.06.2010 р. — інфільтративна протокова карцинома з ділянками інфільтративної часточкової карциноми *in situ* з вогнищами склерозу та дистрофічного поліморфізму пухлинних клітин (ознаки лікувального патоморфозу). З 13 досліджених лімфовузлів у 2 знайдено метастази, причому в одному з них — мікromетастаз у вигляді поодиноких пухлинних клітин у краївому синусі.

Після операції пацієнта отримала 2 цикли ад'ювантної ХТ на основі карбоплатину (останній — 21.08.2010 р.). Через рік констатовано прогресування хвороби — збільшення контрапатеральних лімфатичних вузлів. За допомогою позитронно-емісійної томографії (проведено 15.09.2011 р. в Ізраїлі) виявлено групу метастатично уражених контрапатеральних аксилярних лімфатичних вузлів (максимальний розмір — 1,8×2,4 см). Починаючи з 05.10.2011 р. отримувала паліативну

Эффективность производных платины при «трижды негативном» раке грудной железы с мутацией гена *BRCA 1* (случай из практики)

Я.В. Шпарик¹, Н.И. Кисера², О.А. Олексяк¹, Н.А. Володько³, О.А. Петрончак⁴

¹Львовский государственный онкологический региональный лечебно-диагностический центр

²ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», Львов

³Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

⁴Львовское областное патологоанатомическое бюро

Резюме. В течение последних нескольких лет выяснилось, что примерно 5–10% рака грудной железы обусловлены мутацией генов *BRCA1/2*. Большинство этих наследственных раков относится к базальному типу и являются «трижды негативными» по рецепторному статусу. Описан случай метахронного рака яичника и рака грудной железы у пациентки Б. Учитывая «трижды негативный» статус опухоли, выраженный генетический компонент (диагностировано 6 случаев злокачественных опухолей по материнской линии), а также данные молекулярно-генетического анализа (выявлена мутация 185 delAG в гене *BRCA1*), рекомендовано провести неоадъювантную терапию на основе препаратов платины. Пациентка получила 5 циклов паллиативной химиотерапии карбоплатином (последний — 13.02.2012 г.). По данным компьютерной томографии, после 3-го цикла химиотерапии установлено частичную регрессию болезни. В настоящее время (октябрь 2012 г.) пациентка находится под наблюдением онкологов.

Ключевые слова: рак грудной железы, родословная, ген *BRCA1*, препараты платины, лечение.

The effectiveness of platinum drugs in a «triple negative» breast cancer gene mutation in *BRCA 1* (case of practice)

Y.V. Shparyk¹, N.I. Kitsera², O.A. Oleksyak¹, N.A. Volodko³, O.A. Petronchak⁴

¹Lviv Regional Cancer Treatment and Diagnostic Center

²Institute of Hereditary Pathology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Lviv

³Lviv National Medical University

⁴Lviv Regional Office of Pataloanatomic

Summury. Over the last few years found that approximately 5–10% of breast cancer due to mutations in the genes *BRCA1/2*. Most of these hereditary cancers belong to the basal type is «triple negative» for receptor status. We describe a case ovarian cancer and breast cancer in patient B. Given the «triple negative» status tumors expressed genetic component (diagnosed 6 cases of malignant tumors of the maternal line), and molecular genetic data analysis (identified mutation in the gene 185 delAG *BRCA1*), it was recommended to neoadjuvant therapy based on platinum drugs. She received 5 cycles of palliative chemotherapy carboplatin (last 13.02.2012.) According to the CT scan after 3 cycles of chemotherapy found a partial regression of disease. At this time (October, 2012) the patient is under the supervision of oncologists.

Key words: breast cancer, family tree, gene *BRCA1*, platinum drugs, cancer treatment.