

Καρκινώματα μαστού βασικού τύπου

Θεοχάρη Ε., Νακοπούλου Λ.

Basal like breast carcinomas

Theohari E., Nakopoulou L.

First Department of Pathology, University Medical School of Athens

Recent advance in molecular medicine and genetics has led to a new classification of breast cancer, the most frequent malignancy of women. This taxonomy is based on gene expression patterns and there are 5 subtypes: luminal type A, luminal type B, normal breast-like, HER2 and basal-like breast carcinomas. Basal-like breast carcinomas comprise a new molecular subtype characterized by the expression of proteins that are characteristic of the basal/myoepithelial breast cells. Their main feature is the lack of hormonal receptors (ER, PR) and HER2 expression, the so-called “triple negative” phenotype, in association with the expression of high molecular weight cytokeratins (such as CK5/6, CK14 and CK17) and EGFR. However, it should be noted, that basal like carcinomas have usually, but not always, “triple-negative” phenotype. From the above, it is obvious that no generally accepted determination exists so far for basal like carcinomas, and they are characterized as such from the study of many markers. Even if they belong to the class of sporadic carcinomas, they share common features with hereditary cancer related to BRCA1 mutations. Although no somatic mutations have been found in the basal like carcinomas, it seems that some epigenetic changes (e.g. promoter methylation of BRCA1) induce the aberrant function of the BRCA1 regulated-pathway, giving rise to carcinomas with a basal phenotype. The predominant hypothetical model of their origin is that of stem cells. According to this theory, the accumulation of mutations interrupts their further differentiation in an early stage, during of which basal/myoepithelial cells have been produced, giving rise to basal-like carcinomas. All 5 molecular subtypes of breast carcinoma have been related to different prognosis. The immunophenotypic characteristics of breast carcinomas with a basal phenotype are associated with aggressive biological behavior and, indeed, it has been shown that these tumors are of poor prognosis characterized by poor patients’ overall survival. For this reason, further inspection is needed so that efficient treatment approaches will be discovered in the future.

Key words: cancer, breast, basal-like

Η πρόοδος που έχει συντελεστεί στη μοριακή ιατρική και τη γενετική έχει οδηγήσει σε μια νέα κατηγοριοποίηση του καρκίνου του μαστού, της συχνότερης κακοήθειας που απαντά στις γυναίκες. Η ταξινόμηση αυτή βασίζεται σε πρότυπα γονιδιακής έκφρασης και διακρίνονται 5 υπότυποι: τα καρκινώματα μαστού αυλικού τύπου Α, αυλικού τύπου Β, τύπου φυσιολογικού μαστού, HER2 και βασικού τύπου. Τα καρκινώματα μαστού βασικού τύπου αποτελούν ένα μοριακό υπότυπο καρκινωμάτων που χαρακτηρίζονται από την έκφραση πρωτεϊνών, χαρακτηριστικών των βασικών/μυοεπιθηλιακών κυττάρων του μαστού. Το κύριο γνώρισμά τους είναι η απουσία έκφρασης των ορμονικών υποδοχέων (ER, PR) και του υποδοχέα HER-2, ο λεγόμενος «τριπλά αρνητικός» φαινότυπος, σε συνδυασμό με την έκφραση των κυτοκερατινών υψηλού μοριακού βάρους (όπως οι CK5/6, CK14 και CK17) και του EGFR. Ωστόσο, πρέπει να γίνει σαφές, ότι τα βασικού τύπου καρκινώματα έχουν συνήθως, και όχι πάντα, «τριπλά αρνητικό» φαινότυπο. Από τα παραπάνω προκύπτει, πως δεν υπάρχει ακόμη καθολικά αποδεκτός ορισμός για τα βασικού τύπου καρκινώματα και ο χαρακτηρισμός τους ως τέτοια προκύπτει από τη μελέτη ενός συνδυασμού δεικτών. Αν και ανήκουν στην κατηγορία των σποραδικών καρκινωμάτων, εντούτοις μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά με τον κληρονομικό καρκίνο, που σχετίζεται με μεταλλάξεις του γονιδίου BRCA1. Παρόλο που δεν έχουν βρεθεί σωματικές μεταλλάξεις του BRCA1 στα καρκινώματα βασικού τύπου, φαίνεται πως κάποιες επιγενετικές αλλαγές (π.χ. μεθυλίωση του υποκινητή του γονιδίου BRCA1) επάγουν την παρεκκλίνουσα, από τη φυσιολογική, λειτουργία του μονοπατιού που ρυθμίζεται από το BRCA1, δίνοντας γένεση σε καρκινώματα με βασικό φαινότυπο. Το επικρατέστερο υποθετικό μοντέλο για την προέλευσή τους είναι εκείνο των αρχέγονων κυττάρων (stem cells). Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, η συσσώρευση μεταλλαγών στα αρχέγονα κύτταρα προκαλεί διακοπή της περαιτέρω διαφοροποίησής τους σε ένα πρώιμο στάδιο κατά το οποίο έχουν παραχθεί βασικά/μυοεπιθηλιακά κύτταρα, δίνοντας ακολούθως γένεση σε καρκινώματα βασικού τύπου. Και οι 5 μοριακοί υπότυποι των καρκινωμάτων μαστού έχουν συσχετισθεί με διαφορετική πρόγνωση. Τα ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά των καρκινωμάτων μαστού με βασικό φαινότυπο σχετίζονται με επιθετική βιολογική συμπεριφορά και πράγματι έχει δείχθει πως αυτοί οι όγκοι έχουν φτωχή πρόγνωση, χαρακτηριζόμενη από μικρή ολική επιβίωση των ασθενών. Για το λόγο αυτό χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση ώστε, στο μέλλον, να βρεθούν αποτελεσματικοί τρόποι αντιμετώπισης αυτού του καρκινικού τύπου.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος, μαστός, βασικός τύπος

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του μαστού είναι μια ετερογενής νόσος, περιλαμβάνοντας έναν αριθμό διαφορετικών βιολογικών οντοτήτων που σχετίζονται με συγκεκριμένα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά και κλινική συμπεριφορά^{1,2}. Για πολλές δεκαετίες, τα διηθητικά καρκινώματα του μαστού ταξινομούσαν με βάση τον ιστολογικό τύπο, τον ιστολογικό βαθμό κακοήθειας και την έκφραση ορμονικών υποδοχέων^{1,2}. Η μεγάλη πρόοδος, που έχει

συντελεστεί τα τελευταία χρόνια στο πεδίο της γενετικής και μοριακής ιατρικής, έχει επιτρέψει τη γονιδιακή μελέτη του καρκίνου του μαστού και έχει προσφέρει στοιχεία για έναν εναλλακτικό τρόπο ταξινόμησης της νόσου, σε βιολογικά και κλινικά ευδιάκριτες ομάδες, με βάση πρότυπα γονιδιακής έκφρασης. Έτσι, διακρίνονται πέντε κύριοι μοριακοί υπότυποι: τα καρκινώματα μαστού αυλικού τύπου Α, αυλικού τύπου Β, τύπου φυσιολογικού μαστού, HER2 και βασικού τύπου³.

Αυτοί οι υπότυποι αντικατοπτρίζουν, ου-

σιαστικά, τα πρότυπα γονιδιακής έκφρασης των δυο κύριων κυτταρικών τύπων, που απαντώνται στον ώριμο φυσιολογικό μαστό: των αυλικών επιθηλιακών κυττάρων, που σχηματίζουν μια μονή κυτταρική στιβάδα μέσα στον αυλό των πόρων ή των λοβίων και των βασικά εντοπισμένων μυοεπιθηλιακών κυττάρων, που βρίσκονται σε άμεση επαφή με τη βασική μεμβράνη και σχηματίζουν μια δεύτερη κυτταρική στιβάδα, η οποία περιβάλλει τα αυλικά κύτταρα⁴.

Οι όγκοι αυλικού τύπου είναι θετικοί για τον οιστρογονικό υποδοχέα (ER) και εκφράζουν γονίδια που κωδικοποιούν για πρωτεΐνες χαρακτηριστικές των αυλικών επιθηλιακών κυττάρων, όπως ο προγεστερονικός υποδοχέας (PR) και η πρωτεΐνη Bcl-2, καθώς και οι αυλικές κυτοκερατίνες (CK) 8 και 18, σε υψηλά ή κυμαινόμενα επίπεδα (όγκοι αυλικού τύπου Α ή Β, αντίστοιχα). Οι όγκοι τύπου φυσιολογικού μαστού εκφράζουν μη-επιθηλιακά γονίδια και είναι κυρίως αρνητικοί για τον ER. Τα HER2 θετικά καρκινώματα εκφράζουν υψηλά επίπεδα γονιδίων, που εδράζονται στη χρωμοσωμική θέση 17q21 (όπου εδράζεται και το γονίδιο που κωδικοποιεί για τον υποδοχέα HER2) και είναι επίσης αρνητικά για τον ER. Οι όγκοι βασικού τύπου, τέλος, είναι αρνητικοί για τους υποδοχείς ER, PR και HER2 και εκφράζουν γονίδια, που είναι χαρακτηριστικά των βασικών επιθηλιακών κυττάρων και των μυοεπιθηλιακών κυττάρων του φυσιολογικού μαστού, όπως είναι οι βασικές κυτοκερατίνες CK5/6, CK14 και CK17⁵. Τα χαρακτηριστικά του τελευταίου υποτύπου των καρκινωμάτων μαστού περιγράφονται αναλυτικά παρακάτω.

2. ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΝ ΜΑΣΤΟΥ ΒΑΣΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ

Είναι πλέον γενικά αποδεκτό, πως τα καρκινώματα βασικού τύπου χαρακτηρίζονται από μεγάλο μέγεθος όγκου, υψηλό ιστολογικό βαθμό κακοηθείας, υψηλούς δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού (όπως είναι το Ki67) και στην πλειοψηφία τους είναι διηθητικά πορογενή καρκινώματα⁶⁻⁸. Ένα άλλο κοινό γνώρισμα αυτού του τύπου όγκων είναι οι μεγάλες κεντρικές ακυτταρικές ζώνες, που αποτελούνται από κολλαγόνο, υαλίνη και νεκρω-

τικό/ισχαιμικό ιστό⁹. Παρατηρούνται επίσης απωθητικού ή μερικώς απωθητικού τύπου όρια, με λεμφοκυτταρικές φλεγμονώδεις διηθήσεις, περιφερικά, ενώ οι όγκοι αυτοί μπορεί να έχουν συγκυτιακό πρότυπο ανάπτυξης⁶. Μπορεί, τέλος, να περιέχουν περιοχές με ατρακτοειδή κύτταρα και πλακώδη μετάπλαση¹⁰.

Αξιοσημείωτο είναι, πως αρκετά από τα χαρακτηριστικά, που προαναφέρθηκαν, εμφανίζονται στα μεταπλαστικά (ατρακτοειδή κύτταρα, πλακώδης μετάπλαση) ή στα μυελοειδή (απωθητικού τύπου όρια) καρκινώματα μαστού^{11,12}, που είναι σχετικά σπάνια. Έτσι, προτάθηκε αρχικά, πως αυτοί οι καρκινικοί τύποι μπορεί να εντάσσονται στο φάσμα των καρκινωμάτων βασικού τύπου. Πράγματι, πρόσφατες μελέτες έδειξαν πως η μεγάλη πλειοψηφία των μυελοειδών καρκινωμάτων¹³ καθώς και των μεταπλαστικών καρκινωμάτων¹¹ έχουν ανοσοφαινότυπο βασικού τύπου.

Τα καρκινώματα μαστού βασικού τύπου ονομάστηκαν έτσι, επειδή τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν γονίδια που κωδικοποιούν για πρωτεΐνες, οι οποίες απαντώνται κυρίως στα βασικά/μυοεπιθηλιακά κύτταρα του φυσιολογικού μαστού. Αντιπροσωπευτικά παραδείγματα αυτών των πρωτεϊνικών μορίων αποτελούν οι κυτοκερατίνες υψηλού μοριακού βάρους, όπως οι CK5/6, CK14 και CK17, η P-καδερίνη, η βιμεντίνη και η α-ακτίνη των λείων μυϊκών ινών^{14,15}. Ένα βασικό χαρακτηριστικό αυτού του τύπου όγκων είναι ο λεγόμενος τριπλά αρνητικός φαινότυπος. Συγκεκριμένα, τα περισσότερα καρκινώματα μαστού βασικού τύπου στερούνται έκφρασης των ορμονικών υποδοχέων ER και PR καθώς και του υποδοχέα 2 του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2). Έχει επίσης βρεθεί, πως αυτοί οι όγκοι υπερεκφράζουν τον υποδοχέα 1 του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER1/EGFR) σε ποσοστό γύρω στο 70% και παρουσιάζουν γονιδιακή επαύξηση του EGFR σε ποσοστά που κυμαίνονται από 15 έως 35%¹⁶. Μοριακές γενετικές μελέτες έχουν δείξει, τέλος, πως οι όγκοι με «βασικό» φαινότυπο εκδηλώνουν συχνά ανωμαλίες του X χρωμοσώματος¹⁷ καθώς και υψηλό ρυθμό απώλειας ετεροζυγωτίας (LOH)¹⁸.

Με βάση τα ανωτέρω ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά, φαίνεται σχετικά εύκολη η ταυτοποίηση των καρκινωμάτων μαστού βασικού τύπου. Συγκεκριμένα, η απουσία έκφρασης των ορμονικών υποδοχέων και του

HER2 καθώς και η ανοσοθετικότητα των κυτοκερατινών CK5/6 και CK14, όπως επίσης και του EGFR, θα μπορούσαν να αποτελέσουν αξιόπιστους δείκτες καθορισμού τέτοιων όγκων. Αυτή η προσέγγιση, ωστόσο, ενέχει κάποιους κινδύνους. Οι κυτοκερατίνες 5/6 και 14, για παράδειγμα, εκφράζονται σε μικρό ποσοστό και στην εσωτερική στιβάδα των αυλικών επιθηλιακών κυττάρων¹⁹. Συνεπώς, η ανοσοεντόπισή τους σε κάποια καρκινώματα δε σημαίνει απαραίτητα ότι αυτά είναι μυοεπιθηλιακής προέλευσης. Αντίστροφα, η απουσία έκφρασης της κυτοκερατίνης 5/6 σε κάποια καρκινώματα, δεν σημαίνει κατ' ανάγκη, πως αυτά δεν εντάσσονται στην κατηγορία βασικού τύπου, καθώς έχει βρεθεί πως ένα ποσοστό 38-39% περίπου καρκινωμάτων μαστού βασικού τύπου δεν εκφράζουν τις CK5/6^{6,20}. Εκτός, όμως, από την κερατίνη 5/6 και άλλες κερατίνες υψηλού μοριακού βάρους (CK17, CK14) μπορεί να είναι θετικές και καθοριστικές της διάγνωσης ενός βασικού τύπου καρκινώματος²¹.

Από τα παραπάνω γίνεται σαφές πως, μέχρι στιγμής τουλάχιστον, δεν υπάρχουν ανοσοϊστοχημικοί δείκτες, οι οποίοι μπορούν να ανιχνεύσουν και να ταυτοποιήσουν τους όγκους μαστού βασικού τύπου με ακρίβεια. Ο συνδυασμός, όμως, της ανοσοϊστοχημείας και της μοριακής γενετικής, με την εύρεση του προτύπου γονιδιακής έκφρασης των διαφόρων τύπων καρκινωμάτων μαστού, θα μπορούσε να αποτελέσει μια αξιόπιστη και αποτελεσματική προσέγγιση προς αυτή την κατεύθυνση.

3. ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ ΜΑΣΤΟΥ ΒΑΣΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΚΑΙ *BRCA1*

Είναι πλέον αποδεκτό, πως οι οικογενείς καρκίνοι του μαστού που αναπτύσσονται σε φορείς μεταλλαγμένου *BRCA1* μοιάζουν μορφολογικά και ανοσοφαινοτυπικά με τους σποραδικούς καρκίνους βασικού τύπου. Για την ακρίβεια, τα καρκινώματα που σχετίζονται με μεταλλαγμένο *BRCA1* είναι αρνητικά για τους ορμονικούς υποδοχείς και τον HER2 και εκφράζουν τις κυτοκερατίνες CK5/6 καθώς και τον EGFR²². Αυτοί οι όγκοι χαρακτηρίζονται, επίσης, από υψηλούς ρυθμούς πολλαπλασιασμού, υψηλό ιστολογικό βαθμό κακοηθείας και παρουσιάζουν γνωρίσματα των μυελοειδών καρκινωμάτων, όπως απωθητικού τύπου όρια και λεμφοκυτταρικές διηθήσεις²³⁻²⁵. Τέλος, αντίστοιχα με τους βασικού τύπου όγκους,

στους σχετιζόμενους με μεταλλαγμένο *BRCA1* όγκους μαστού παρατηρείται συχνά απώλεια ετεροζυγωτίας¹⁸ καθώς και ανωμαλίες του X χρωμοσώματος¹⁷.

Δεδομένων του ρόλου του *BRCA1* στην επιδιόρθωση βλαβών του DNA, στην απενεργοποίηση του X χρωμοσώματος, στη μεταγραφική ρύθμιση και στη σηματοδότηση του ER²⁶⁻²⁹, καθώς και των ομοιοτήτων, που παρατηρούνται μεταξύ των *BRCA1*-σχετιζόμενων και των βασικού τύπου καρκινωμάτων μαστού, φαίνεται πως η παρεκκλίνουσα, από τη φυσιολογική, λειτουργία του *BRCA1* ενέχεται στην ανάπτυξη των σποραδικών όγκων με «βασικό» φαινότυπο, παρόλο που στους τελευταίους δεν έχουν παρατηρηθεί σωματικές μεταλλαγές του γονιδίου *BRCA1*¹⁷.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει, πως η έκφραση εξωγενούς *BRCA1* αναστέλλει τη σηματοδότηση του ER³⁰ και πως η απενεργοποίηση του *BRCA1* επάγει τη μεταγραφή που μεσολαβείται από τον ER³¹. Απουσία ενεργού *BRCA1*, τα κύτταρα που εκφράζουν ER θα μπορούσαν να εισέλθουν σε μια διαδικασία ανεξέλεγκτου πολλαπλασιασμού ευνοώντας την αριθμητική αύξηση γενετικών αλλαγών, που δεν έχουν επιδιορθωθεί. Γονιδιακή αστάθεια μπορεί επίσης να προκληθεί από κάποια μεταβολικά προϊόντα των οιστρογόνων, τα οποία επάγουν μεταλλαγές καθώς και βλάβες του DNA από ελεύθερες ρίζες^{32,33}. Συνεπώς, η απενεργοποίηση του *BRCA1* θα μπορούσε να οδηγήσει σε θάνατο τα κύτταρα που εκφράζουν ER, λόγω συσσώρευσης βλαβών του DNA και ανεπαρκούς επιδιόρθωσής τους. Αυτό μπορεί να αποτελεί μια πιθανή εξήγηση του γιατί οι όγκοι που σχετίζονται με μεταλλαγμένο *BRCA1* είναι κυρίως αρνητικοί για τον ER και εμφανίζουν «βασικό» φαινότυπο.

Ελάττωση ή απουσία έκφρασης του *BRCA1* έχει παρατηρηθεί στο 11-30% των σποραδικών καρκινωμάτων μαστού, λόγω μεθυσίας του υποκινητή του *BRCA1* και συνεπακόλουθης απώλειας της ετεροζυγωτίας. Αυτά τα καρκινώματα παρουσιάζουν φαινότυπο βασικού τύπου (απώλεια έκφρασης των ορμονικών υποδοχέων και του HER2)^{34,35}. Έχει επίσης βρεθεί πως οι όγκοι με «βασικό» φαινότυπο εκφράζουν συχνά την πρωτεΐνη ID4, που αποτελεί αρνητικό ρυθμιστή του *BRCA1*³⁶ και ευθύνεται επομένως για τα χαμηλά επίπεδα έκφρασης *BRCA1*, που παρατηρούνται στα διηθητικά πορογενή καρκινώματα μαστού βασικού τύπου.

Από την άλλη μεριά, έχει βρεθεί πως ένα σημαντικό ποσοστό όγκων βασικού τύπου δεν παρουσιάζουν μεθυσίωση του υποκινητή του γονιδίου *BRCA1* και εκφράζουν υψηλά επίπεδα της πρωτεΐνης *BRCA1*³⁷, υποδηλώνοντας, πως η ύπαρξη επιγενετικών τροποποιήσεων του γονιδίου *BRCA1* (μεθυσίωση υποκινητή) δεν συσχετίζεται απαραίτητα με την ανάπτυξη καρκινωμάτων βασικού τύπου. Χρειάζεται, συνεπώς, περαιτέρω διερεύνηση για την πιθανή ύπαρξη απενεργοποίησης ή παρεκκλίνουσας, από τη φυσιολογική, λειτουργίας και άλλων γονιδίων, εκτός του *BRCA1*, για την ανάπτυξη καρκινωμάτων μαστού με «βασικό» φαινότυπο.

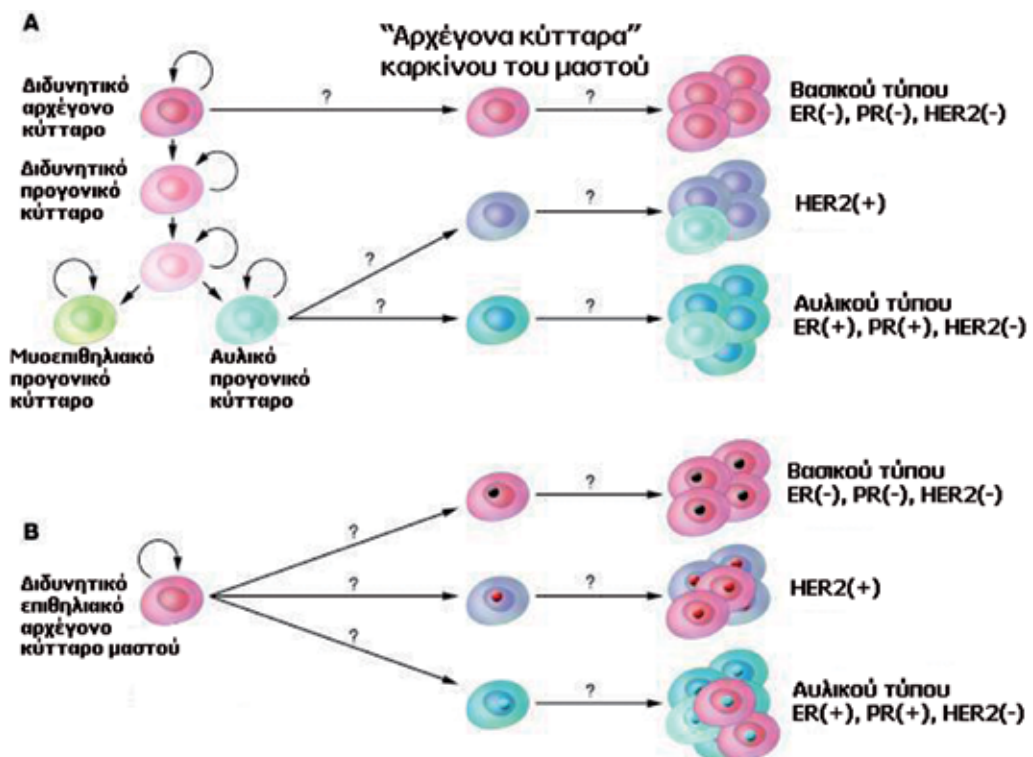
4. ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΝ ΜΑΣΤΟΥ ΒΑΣΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ

Στο μαζικό αδένω περιλαμβάνεται μια ομάδα αρχέγονων κυττάρων με ικανότητα αυτοανα-

νέωσης, τα οποία δίνουν γένεση και στους δύο κύριους τύπους κυττάρων, που απαντώνται στο φυσιολογικό μαστό (αυλικά, μυοεπιθηλιακά) και εκφράζουν πρωτεΐνες βασικού τύπου, όπως οι κυτοκερατίνες *CK5* και *CK14*.

Η εύρεση κυττάρων με φαινότυπο *CD44*⁺/*CD24*^{-low} και ικανότητα αυτοανανέωσης σε καρκινώματα μαστού³⁸, έχει οδηγήσει στην υπόθεση, πως αυτά τα καρκινώματα προέρχονται από αρχέγονα κύτταρα (stem cells), στα οποία έχουν συσσωρευτεί γενετικές αλλαγές.

Το εύρημα πως οι όγκοι μαστού με «βασικό» φαινότυπο εκφράζουν κυτοκερατίνες, που απαντώνται και στον αυλό (όπως οι *CK8/18*) και στο μυοεπιθήλιο (*CK5/6* και *CK14*), οδήγησε τους επιστήμονες στην εικασία, πως αυτός ο καρκινικός τύπος προέρχεται μάλλον από προγονικά κύτταρα, που έχουν την ικανότητα να διαφοροποιούνται και προς αυλικά και προς βασικά/μυοεπιθηλιακά κύτταρα³⁹, σε ένα πολύ πρώιμο στάδιο διαφοροποίησης (Εικόνα 1). Με



Εικόνα 1. Υποθετικά μοντέλα των υποτύπων του καρκίνου του μαστού. Μοντέλο κυτταρικής προέλευσης (A) και μοντέλο συμβάντος μετασχηματισμού ειδικού για τον καρκινικό υπότυπο (B). Σύμφωνα με την υπόθεση της κυτταρικής προέλευσης, κάθε καρκινικός υπότυπος άρχεται από ένα διαφορετικό κυτταρικό τύπο (μάλλον αρχέγονο ή προγονικό κύτταρο), ενώ σύμφωνα με το μοντέλο που φαίνεται στο B, το κύτταρο προέλευσης μπορεί να είναι το ίδιο για τους διαφορετικούς καρκινικούς υπότυπους και ο καρκινικός φαινότυπος καθορίζεται πρωταρχικά από επίκτητα γενετικά και επιγενετικά συμβάντα.

δεδομένο το ρόλο του *BRCA1* στη φυσιολογική ανάπτυξη του μαστού⁴⁰, πιθανώς το *BRCA1* να αποτελεί και ρυθμιστή της διαφοροποίησης των αρχέγονων κυττάρων του μαστού. Η συσσώρευση μεταλλαγών του *BRCA1* στα προγονικά κύτταρα του μαστού οδηγεί πιθανά σε γονιδιακή αστάθεια λόγω ανεπαρκούς επιδιόρθωσης βλαβών του DNA. Επίσης, η απενεργοποίηση του *BRCA1* θα μπορούσε να σταματήσει την περαιτέρω διαφοροποίηση των αρχέγονων κυττάρων του μαστού στο στάδιο όπου αυτά έχουν δώσει γένεση στα κύτταρα βασικού/μυοεπιθηλιακού τύπου⁵. Εφόσον αυτή η αλληλουχία γεγονότων έχει θεωρητικές μόνο επιστημονικές βάσεις, είναι προφανές ότι απαιτούνται εντατικές μελέτες, προκειμένου να γίνει αποδεκτή ως ένα πιθανό μονοπάτι πρόλευσης, ανάπτυξης και εξέλιξης των καρκινωμάτων μαστού βασικού τύπου.

5. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ – ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Τα χαρακτηριστικά των καρκινωμάτων μαστού βασικού τύπου (αρνητικότητα για τους ER, PR και HER2, υψηλός ιστολογικός βαθμός κακοηθείας και μεγάλο μέγεθος όγκου) φανερώνουν επιθετική βιολογική συμπεριφορά και στις περισσότερες των περιπτώσεων σχετίζονται με φτωχή ολική επιβίωση των ασθενών⁴¹. Είναι εμφανές, πως η κλασική ορμονική θεραπεία (π.χ. ταμοξιφαίνη) δεν επιφέρει κάποιο ουσιαστικό όφελος στις γυναίκες με τέτοιου τύπου καρκινώματα μαστού, ούτε και η μονοκλωνική θεραπεία με τη χρήση αντισωμάτων έναντι του υποδοχέα HER2 (π.χ. trastuzumab). Η θεραπευτική αντιμετώπιση, επομένως, χρειάζεται να στραφεί προς άλλες κατευθύνσεις.

Η συχνή έκφραση του υποδοχέα EGFR στα καρκινώματα μαστού βασικού τύπου υποδηλώνει, πως η στοχευμένη θεραπεία έναντι αυτού του μορίου, είτε με μονοκλωνικά αντισώματα (cetuximab) είτε με αναστολείς τυροσινικών κινασών (gefitinib), μπορεί ενδεχομένως να προσφέρει όφελος στις ασθενείς, αν και η αποτελεσματικότητα αυτής της προσέγγισης εξετάζεται ακόμα σε κλινικές δοκιμές⁴². Ο ρόλος του *BRCA1* στην επιδιόρθωση βλαβών του DNA θα μπορούσε να προσφέρει έναν εναλλακτικό τρόπο αντιμετώπισης των σποραδικών, βασικού τύπου, καρκινωμάτων του μαστού. Πράγματι, έχει δείχθει, πως η αναστολή της ενδογενούς έκφρασης του *BRCA1* προκάλεσε

αυξημένη ευαισθησία σε παράγωγα της πλατίνας, που συσχετίστηκε με μειωμένη επιδιόρθωση του DNA και αυξημένη απόπτωση⁴³. Άλλοι παράγοντες που βρίσκονται ήδη σε κλινικές δοκιμές για την αντιμετώπιση ασθενών με καρκινώματα μαστού βασικού τύπου και έχουν δείξει σημαντική ανταπόκριση, είναι οι αναστολείς της πολυμεράσης της πολύ-ADP-ριβόζης (PARP)⁴⁴. Η χρήση, επομένως, χημειοθεραπευτικών παραγόντων που προκαλούν βλάβες στο DNA θα μπορούσε να επιφέρει ωφέλιμα αποτελέσματα σε ασθενείς με βασικού τύπου καρκίνωμα μαστού, όπου το *BRCA1* φαίνεται πως είναι μη λειτουργικό.

Τα ανωτέρω, ωστόσο, χρήζουν περαιτέρω μελέτης και προσεκτικής διερεύνησης, αφού και αυτός ο υπότυπος καρκινωμάτων διαθέτει ένα βασικό χαρακτηριστικό όλων των καρκίνων του μαστού, το οποίο δεν είναι άλλο από τη μεγάλη ετερογένεια. Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός, πως υπάρχουν αρκετές πτυχές, που δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως, όπως είναι ο ακριβής προσδιορισμός και η ταυτοποίησή τους, τα καρκινώματα μαστού με «βασικό» φαινότυπο παραμένουν στο επίκεντρο της προσοχής των παθολογοανατόμων και των κλινικών. Υπάρχει η πεποίθηση πως τα αποτελέσματα που θα ανακύψουν στο μέλλον, θα βοηθήσουν στην ουσιαστική αντιμετώπιση αυτών των επιθετικών όγκων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lacroix M, Toillon RA, Leclercq G. Stable “portrait” of breast tumors during progression: data from biology, pathology and genetics. *Endocr Relat Cancer* 11:477-522, 2004
2. Simpson PT, Reis-Filho JS, Gale T, Lakhani SR. Molecular evolution of breast cancer. *J Pathol* 205:248-254, 2005
3. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406:747-752, 2000.
4. Pawlina MHRW. Female reproductive system. In: *Histology. A text and atlas*. 5th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006:804-806.
5. Yehiely F, Moyano JV, Evans JR, Nielsen TO, Cryns VL. Deconstructing the molecular portrait of basal-like breast cancer. *Trends Mol Med* 12:537-544, 2006.
6. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 19:264-271, 2006.

7. Rahka EA, Putti TC, Abd El-Rehim DM, Paish C, Green AR, Powe DG et al. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. *J Pathol* 208:495-506, 2006.
8. Rakha EA, El-Rehim DA, Paish C, Green AR, Lee AH, Robertson JF et al. Basal phenotype identifies poor prognostic subgroups of breast cancer of clinical importance. *Eur J Cancer* 42:3149-3156, 2006.
9. Tsuda H, Takarabe T, Hasegawa T, Murata T, Hirohashi S. Myoepithelial differentiation in high-grade invasive ductal carcinomas with large central acellular zones. *Hum Pathol* 30:1134-1139, 1999.
10. Fulford LG, Easton DF, Reis-Filho JS, Sofronis A, Gillett CE, Lakhani SR et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology* 49:22-34, 2006.
11. Reis-Filho JS, Milanezi F, Steele D, Savage K, Simpson PT, Nesland JM et al. Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. *Histopathology* 49:10-21, 2006.
12. Jacquemier J, Padovani L, Rabayrol L, Lakhani SR, Penault-Llorca F, Denoux Y et al. Typical medullary breast carcinomas have a basal/myoepithelial phenotype. *J Pathol* 207:260-268, 2005.
13. Vincent-Salomon A, Gruel N, Lucchesi C, MacGrogan G, Dendalle R, Sigal-Zafrani B et al. Identification of typical medullary breast carcinoma as a genomic sub-group of basal-like carcinomas, a heterogeneous new molecular entity. *Breast Cancer Res* 9:R24, 2007.
14. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qaqish BF et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 7:96, 2006.
15. Abd El-Rehim DM, Ball G, Pinder SE, Rakha E, Paish C, Robertson JF et al. High-throughput protein expression analysis using tissue microarray technology of a large well-characterised series identifies biologically distinct classes of breast cancer confirming recent cDNA expression analyses. *Int J Cancer* 116:340-350, 2005.
16. Reis-Filho JS, Milanezi F, Carvalho S, Simpson PT, Steele D, Savage K et al. Metaplastic breast carcinomas exhibit EGFR, but not HER2, gene amplification and overexpression: immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization analysis. *Breast Cancer Res* 7:R1028-R1035, 2005.
17. Richardson AL, Wang ZC, De Nicolo A, Lu X, Brown M, Miron A et al. X chromosomal abnormalities in basal-like human breast cancer. *Cancer Cell* 9:121-132, 2006.
18. Wang ZC, Lin M, Wei LJ, Li C, Miron A, Lodeiro G et al. Loss of heterozygosity and its correlation with expression profiles in subclasses of invasive breast cancers. *Cancer Res* 64:64-71, 2004.
19. Gusterson BA, Ross DT, Heath VJ, Stein T. Basal cytokeratins and their relationship to the cellular origin and functional classification of breast cancer. *Breast Cancer Res* 7:143-148, 2005.
20. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 10:5367-5374, 2004.
21. Fadare O, Tavassoli FA. The phenotypic spectrum of basal-like breast cancers: a critical appraisal. *Adv Anat Pathol* 14:358-373, 2007.
22. Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, Anderson TJ, Osin PP, McGuffog L et al. 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* 20:2310-2318, 2002.
23. Quenneville LA, Phillips KA, Ozcelik H, Parkes RK, Knight JA, Goodwin PJ et al. 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* 95:2068-2075, 2002.
24. Honrado E, Benitez J, Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications. *Mod Pathol* 18:1305-1320, 2005.
25. Honrado E, Benitez J, Palacios J. Histopathology of BRCA1- and BRCA2- associated breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 59:27-39, 2006.
26. Lou Z, Minter-Dykhouse K, Chen J. BRCA1 participates in DNA decatenation. *Nat Struct Mol Biol* 12:589-593, 2005.
27. Ganesan S, Silver DP, Greenberg RA, Avni D, Drapkin R, Miron A et al. BRCA1 supports XIST RNA concentration on the inactive X chromosome. *Cell* 111:393-405, 2002.
28. Harkin DP, Bean JM, Miklos D, Song YH, Truong VB, Englert C et al. Induction of GADD45 and JNK/SAPK-dependent apoptosis following inducible expression of BRCA1. *Cell* 97:575-586, 1999.
29. Fan S, Wang J, Yuan R, Ma Y, Meng Q, Erdos MR et al. BRCA1 inhibition of estrogen receptor signaling in transfected cells. *Science* 284:1354-1356, 1999.
30. Zheng L, Annab LA, Afshari CA, Lee WH, Boyer TG. BRCA1 mediates ligand-independent transcriptional repression of the estrogen receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:9587-9592, 2001.
31. Jones LP, Li M, Halama ED, Ma Y, Lubet R, Grubbs CJ et al. Promotion of mammary cancer development by tamoxifen in a mouse model of

- Brcal-mutation-related breast cancer. *Oncogene* 24:3554-3562, 2005.
32. Yue W, Santen RJ, Wang JP, Li Y, Verderame MF, Bocchinfuso WP et al. Genotoxic metabolites of estradiol in breast: potential mechanism of estradiol induced carcinogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 86:477-486, 2003.
33. Mobley JA, Brueggemeier RW. Estrogen receptor-mediated regulation of oxidative stress and DNA damage in breast cancer. *Carcinogenesis* 25:3-9, 2004.
34. Catteau A, Harris WH, Xu CF, Solomon E. Methylation of the BRCA1 promoter region in sporadic breast and ovarian cancer: correlation with disease characteristics. *Oncogene* 18:1957-1965, 1999.
35. Wei M, Grushko TA, Dignam J, Hagos F, Nanda R, Sveen L et al. BRCA1 promoter methylation in sporadic breast cancer is associated with reduced BRCA1 copy number and chromosome 17 aneuploidy. *Cancer Res* 65:10692-10699, 2005.
36. Turner NC, Reis-Filho JS, Russell AM, Springall RJ, Ryder K, Steele D et al. BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer. *Oncogene* 26:2126-2132, 2007.
37. Matros E, Wang ZC, Lodeiro G, Miron A, Iglehart JD, Richardson AL. BRCA1 promoter methylation in sporadic breast tumors: Relationship to gene expression profiles. *Breast Cancer Res Treat* 91:179-186, 2005.
38. Mylona E, Giannopoulou I, Fasomytakis E, Nomikos A, Magkou C, Bakarakos P et al. The clinicopathologic and prognostic significance of CD44⁺/CD24^{low} and CD44⁻/CD24⁺ tumor cells in invasive breast carcinomas. *Hum Pathol* 39:1096-1102, 2008.
39. Bocker W, Moll R, Poremba C, Holland R, Van Diest PJ, Dervan P et al. Common adult stem cells in the human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: a new cell biological concept. *Lab Invest* 82:737-746, 2002.
40. Xu X, Wagner KU, Larson D, Weaver Z, Li C, Ried T et al. Conditional mutation of Brca1 in mammary epithelial cells results in blunted ductal morphogenesis and tumour formation. *Nat Genet* 22:37-43, 1999.
41. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 295:2492-2502, 2006.
42. Turner NC, Reis-Filho JS. Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype. *Oncogene* 25:5846-5853, 2006.
43. Husain A, He G, Venkatraman ES, Spriggs DR. BRCA1 up-regulation is associated with repair-mediated resistance to cis-diamminedichloroplatinum (II). *Cancer Res* 58:1120-1123, 1998.
44. Reis-Filho JS, Tutt ANJ. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology* 52:108-118, 2008.

Corresponding author:
Nakopoulou Lydia,
75 Mikras Asias street,
11527, Goudi, Athens
Tel. 210-7462116

Υπεύθυνη αλληλογραφίας:
Νακοπούλου Λυδία,
Μικράς Ασίας 75,
11527, Γουδή
Τηλ. 210-7462116