

A terhességi emlőrák patológiája

Kulka Janina,
Székely Borbála, Szász A.
Marcell,
Madaras Lilla, Baranyák
Zsuzsa, Dank Magdolna,
Tőkés Anna-Mária

Semmelweis Egyetem
Budapest
II. sz. Patológiai Intézet
Radiológiai és
Onkoterápiás Klinika



Definíció, epidemiológia



- A terhességi emlőrák a terhesség alatt, vagy a szülést követő egy éven belül kialakult emlőrák (ettől jelentősen eltérő definíciókat is használnak az irodalomban): **PABC**
- Az összes emlőrák 3%-a
- 3000 terhesség/1 eset
(Rovera F et al. The Breast Journal 2010;16S1:S22-25)
- Világszerte évente 10 000 emlőrákot diagnosztizálnak terhesség alatt
(Azim HA et al Acta Oncologica 2011;Early Online:1-9)
- PABC esetek száma 40 000/év
(Lyons TR et al. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2009;14:87-98)

Definíció, epidemiológia



- A terhességi emlőrák a terhesség alatt, vagy a szülést követő egy éven belül kialakult emlőrák (ettől jelentősen eltérő definíciókat is használnak az irodalomban): **PABC**
- Az összes emlőrák 3%-a
- 3000 terhesség/1 eset
(Rovera F et al. The Breast Journal 2010;16S1:S22-25)
- Világszerte évente 10 000 emlőrákot diagnosztizálnak terhesség alatt
(Azim HA et al Acta Oncologica 2011;Early Online:1-9)
- PABC esetek száma 40 000/év
(Lyons TR et al. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2009;14:87-98)

Definíció, epidemiológia



- A terhességi emlőrák a terhesség alatt, vagy a szülést követő egy éven belül kialakult emlőrák (ettől jelentősen eltérő definíciókat is használnak az irodalomban): **PABC**
- Az összes emlőrák 3%-a
- 3000 terhesség/1 eset
(Rovera F et al. The Breast Journal 2010;16S1:S22-25)
- Világszerte évente 10 000 emlőrákot diagnosztizálnak terhesség alatt
(Azim HA et al Acta Oncologica 2011;Early Online:1-9)
- PABC esetek száma 40 000/év
(Lyons TR et al. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2009;14:87-98)

Definíció, epidemiológia



- A terhességi emlőrák a terhesség alatt, vagy a szülést követő egy éven belül kialakult emlőrák (ettől jelentősen eltérő definíciókat is használnak az irodalomban): **PABC**
- Az összes emlőrák 3%-a
- 3000 terhesség/1 eset
(Rovera F et al. The Breast Journal 2010;16S1:S22-25)
- Világszerte évente 10 000 emlőrákot diagnosztizálnak terhesség alatt
(Azim HA et al Acta Oncologica 2011;Early Online:1-9)
- PABC esetek száma 40 000/év
(Lyons TR et al. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2009;14:87-98)

Definíció, epidemiológia



- A terhességi emlőrák a terhesség alatt, vagy a szülést követő egy éven belül kialakult emlőrák (ettől jelentősen eltérő definíciókat is használnak az irodalomban): **PABC**
- Az összes emlőrák 3%-a
- 3000 terhesség/1 eset
(Rovera F et al. The Breast Journal 2010;16S1:S22-25)
- Világszerte évente 10 000 emlőrákot diagnosztizálnak terhesség alatt
(Azim HA et al Acta Oncologica 2011;Early Online:1-9)
- **PABC** esetek száma 40 000/év
(Lyons TR et al. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2009;14:87-98)



- **A terhességgel asszociált emlőrák (PABC) két csoportra osztható**
 - A **terhesség alatt** kialakult
 - A **poszt-partum** periódusban kialakult
- Közvetlenül a terhesség utáni években a fiatal nők emlőrák kockázata magasabb a nem szült nőkénel (25 éves kor előtt szült nők esetében ez akár 15 évig is fennáll, 30 éves kor után először szült nőknél 30-50 évig fokozott a kockázat!)
- **A rizikót csökkenti**
 - Több szülés fiatal életkorban
- **A rizikót növeli**
 - A családban előforduló emlőrák
 - BRCA1/2 mutáció hordozás

(Lyons TR et al. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2009;14:87-98)

- **A terhességgel asszociált emlőrák (PABC) két csoportra osztható**
 - A terhesség alatt kialakult
 - A poszt-partum periódusban kialakult
- Közvetlenül a terhesség utáni években a fiatal nők emlőrák kockázata magasabb a nem szült nőkénel (25 éves kor előtt szült nők esetében ez akár 15 évig is fennáll, 30 éves kor után először szült nőknél 30-50 évig fokozott a kockázat!)
- **A rizikót csökkenti**
 - Több szülés fiatal életkorban
- **A rizikót növeli**
 - A családban előforduló emlőrák
 - BRCA1/2 mutáció hordozás



(Lyons TR et al. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2009;14:87-98)

- **A terhességgel asszociált emlőrák (PABC) két csoportra osztható**
 - A terhesség alatt kialakult
 - A poszt-partum periódusban kialakult
- Közvetlenül a terhesség utáni években a fiatal nők emlőrák kockázata magasabb a nem szült nőkénel (25 éves kor előtt szült nők esetében ez akár 15 évig is fennáll, 30 éves kor után először szült nőknél 30-50 évig fokozott a kockázat!)
- **A rizikót csökkenti**
 - Több szülés fiatal életkorban
- **A rizikót növeli**
 - A családban előforduló emlőrák
 - BRCA1/2 mutáció hordozás



(Lyons TR et al. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2009;14:87-98)

- **A terhességgel asszociált emlőrák (PABC) két csoportra osztható**
 - A terhesség alatt kialakult
 - A poszt-partum periódusban kialakult
- Közvetlenül a terhesség utáni években a fiatal nők emlőrák kockázata magasabb a nem szült nőkénel (25 éves kor előtt szült nők esetében ez akár 15 évig is fennáll, 30 éves kor után először szült nőknél 30-50 évig fokozott a kockázat!)
- **A rizikót csökkenti**
 - Több szülés fiatal életkorban
- **A rizikót növeli**
 - A családban előforduló emlőrák
 - BRCA1/2 mutáció hordozás



(Lyons TR et al. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2009;14:87-98)

A terhesség protektív hatása *altípus specifikus*



- Az ER- és ER+ emlőcarcinomák „össejtje” eltér:
 - ER negatív: legkorábbi progenitor sejt
 - ER pozitív: tranzit/amplifikált, elkötelezett sejt
- A fiatalon kihordott terhesség csak az ER+/PR+ emlőrák tekintetében protektív

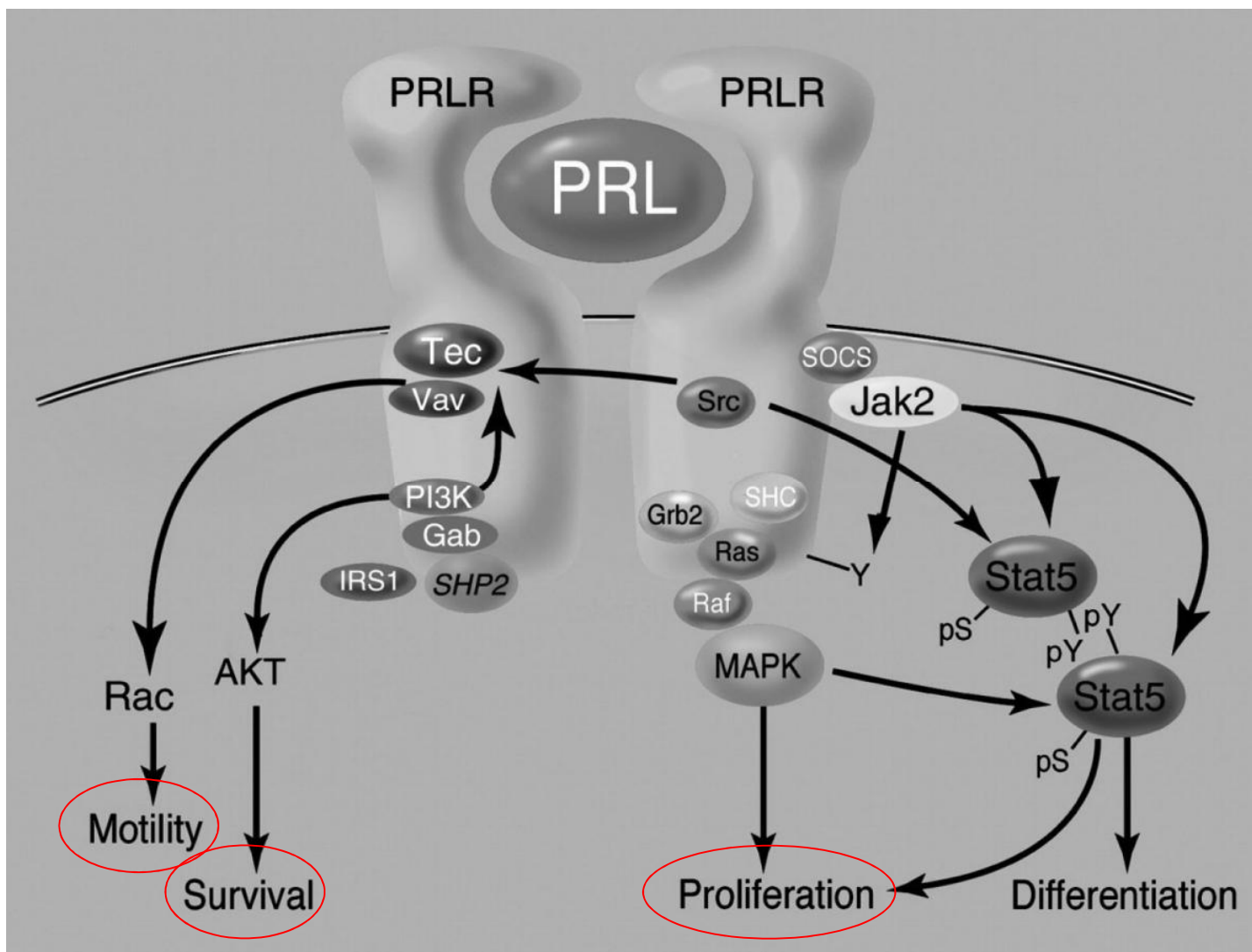
(Polyak K. Cancer Cell 2006;9:151-153)

Milyen tényezők játszhatnak szerepet a PABC kialakulásában?



- Prolactin, növekedési hormonok
- A terhesség immunszuppresszív hatása
- Relatív inzulin rezisztencia (magasabb szérum inzulin szint)
- Post-partum involúcióban szerepet játszó citokinek, „sebgyógyulás” - ECM változásainak szerepe

Prolactin, növekedési hormonok



ECM: Állatkísérletek



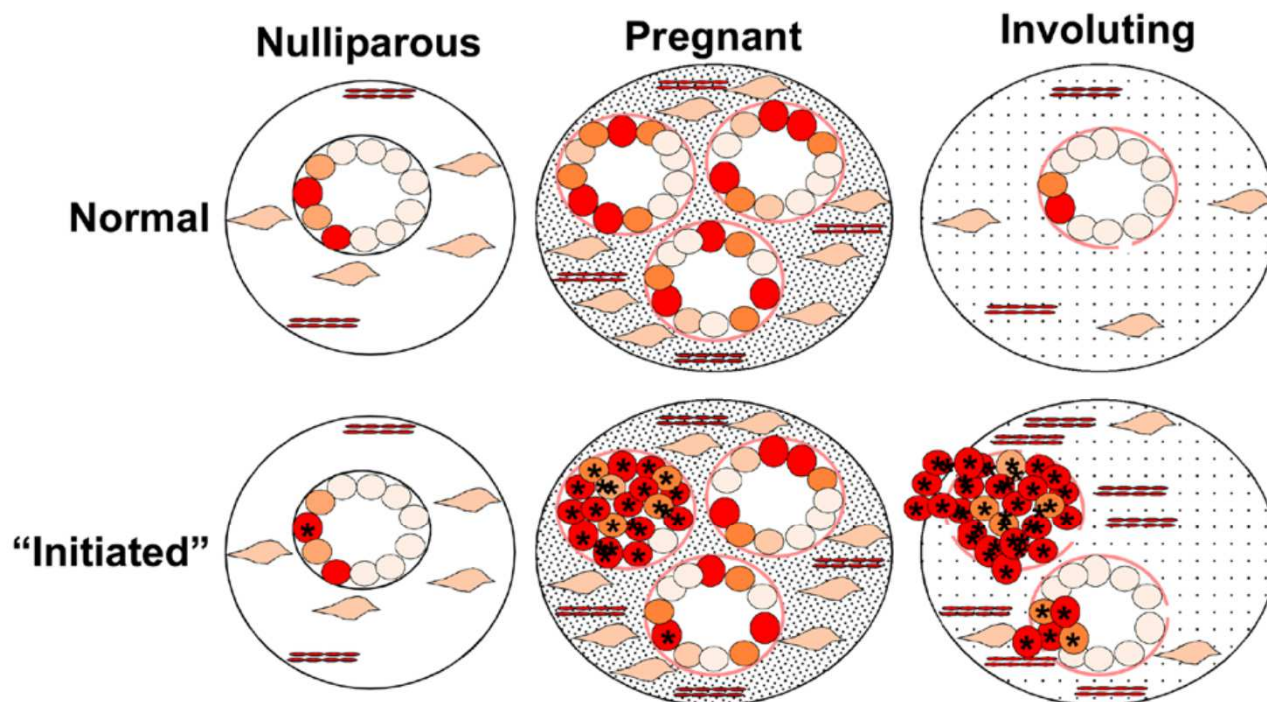
- Patkányok kicsinyeik elválasztását követő involúciós emlőszövetének ECM komponensei:
 - fibrilláris collagén
 - fragmentált laminin
 - fibronectin
 - emelkedett MMP-2 és MMP-9 aktivitás
 - fokozott uPA szint
- Ebben az „involúciós” matrixban tenyésztett humán emlőhámsejtek spheroidokban nőttek, nem differenciálódtak elágazódó struktúrákká
- Emlőráksejteket ezzel a matrix-szal együtt orthotopicus pozícióba ültetve, szervi áttétek alakultak ki, melynek oka lehet
 - Emelkedett VEGF szint a primer tumorban
 - SMA pozitív myofibroblastok nagy száma a tumorok stromájában

Involúciós ECM: *sebgyógyulással analóg biológiai folyamatok*



- Daganatok kialakulásának és progressziójának kedvező mikrokönyezet
 - Fokozott proteáz aktivitás
 - ECM bioaktív fragmentumok keletkezése
 - Fibrillaris collagén felszaporodása
 - Makrofágok akkumulációja
 - Tumor asszociált makrofágokkal analóg fenotípus: IL-10, TGF- β , MMP, növekedési faktorok
(O'Brian J et al J Mammary Gland Biol Neoplasia 2009;14:145-157)

A terhesség során bekövetkező mikrokörnyezeti változások lehetséges hatása az emlőrák kialakulására és progressziójára



A terhesség alatt az emlő őssejtek száma 11x-re nő. Ezek a sejtek növekedési hormon receptor over-expressziót mutatnak. Fő szabályozásuk a GH/IGF-1 tengely. Azim HA et al 2011

- Stem cells
- * Mutation
- Differentiated progeny
- "Niche", BM
- ⋯ ECM
- === Blood vessels
- 👉 Stromal fibroblast

Gene Expression Patterns in the Human Breast after Pregnancy



Table 2.

Genes identified as showing differential expression between nulliparous and postpregnant patients

		Mean nulliparous ± SD	Mean postpregnant ± SD	t-test P value
Inflammation/immune-related				
<i>CCL21</i>	Chemokine, cc motif, ligand 21	1 ± 1.4	2.7 ± 2.5	0.0003
<i>LBP</i>	Lipopolysaccharide-binding protein*	1 ± 0.7	4.1 ± 2.8	0.002
<i>SAA1/2</i>	Serum amyloid A1/A2	1 ± 0.6	1.4 ± 0.6	0.004
<i>IGKC</i>	Immunoglobulin κ	1 ± 0.7	1.9 ± 1.1	0.006
<i>IGHD</i>	Immunoglobulin heavy δ chain	1 ± 1.4	0.5 ± 0.8	0.007
Angiogenesis genes				
<i>ANGPT1</i>	Angiopoietin 1	1 ± 0.7	1.5 ± 1.1	0.033
<i>VEGFA</i>	Vascular endothelial growth factor	1 ± 0.7	0.7 ± 0.3	0.036
ECM genes				
<i>CDH1</i>	E-cadherin	1 ± 0.5	0.7 ± 0.5	0.004
<i>TIMP2</i>	Tissue inhibitor of metalloproteinase 2	1 ± 0.6	1.3 ± 0.6	0.035
<i>COL1A1</i>	Collagen, type I, α1	1 ± 0.6	0.8 ± 0.9	0.051
<i>TGFB3</i>	Transforming growth factor, β3	1 ± 0.4	0.8 ± 0.4	0.057
Breast cancer biomarkers				
<i>ESR2</i>	Estrogen receptor, β	1 ± 0.5	2.0 ± 1.6	0.003
<i>ESR1</i>	Estrogen receptor, α	1 ± 0.9	0.5 ± 0.4	0.006
<i>PGR</i>	Progesterone receptor	1 ± 0.8	0.6 ± 0.7	0.014
<i>ERBB2</i>	HER2	1 ± 0.4	0.8 ± 0.3	0.016
Housekeeping genes				
<i>B2M</i>	β ₂ -Microglobulin	1 ± 0.4	1.4 ± 0.4	0.0002



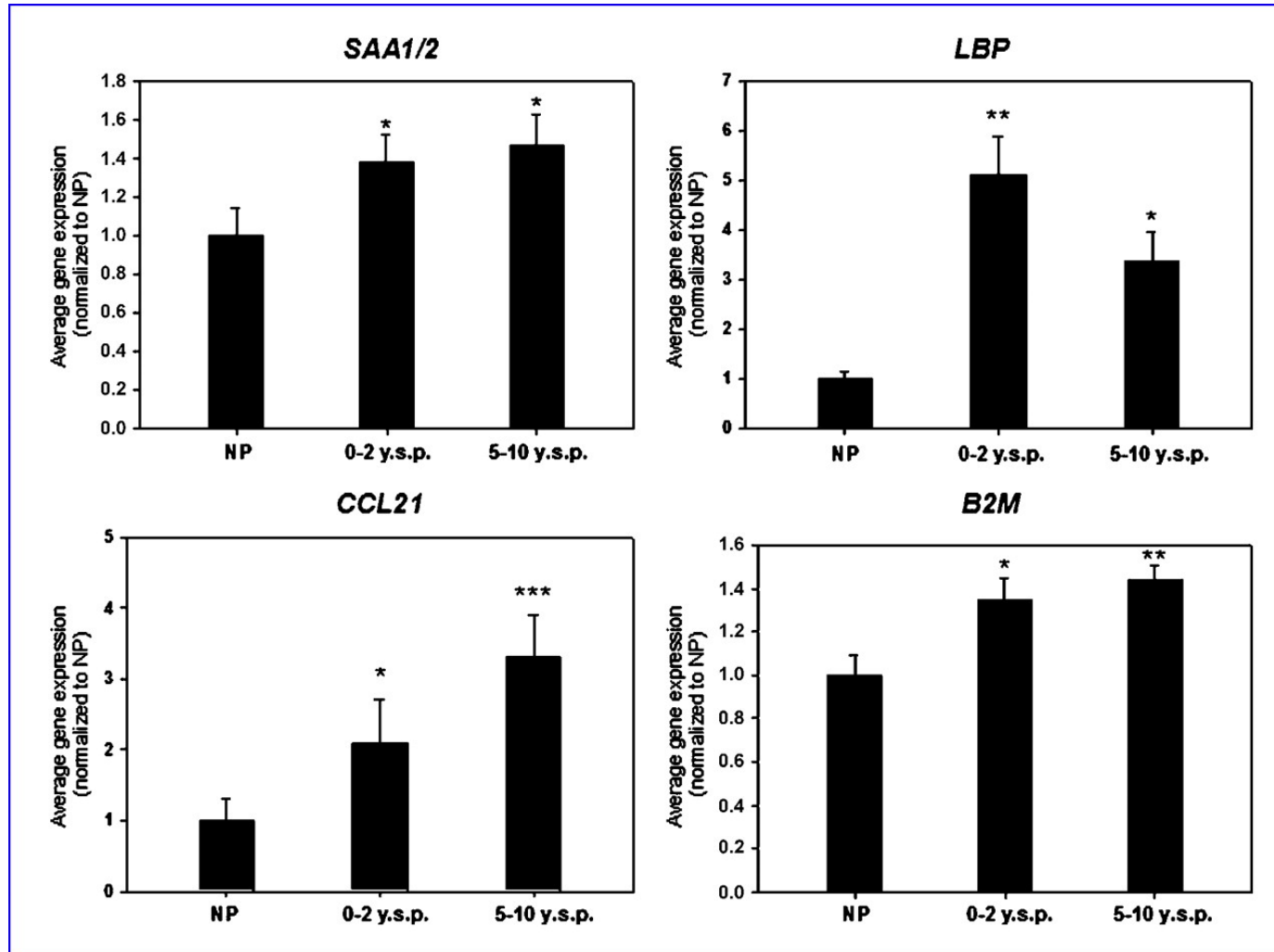
Géneexpressziós mintázat humán emlőszövetben terhesség után

„These results provide evidence for the first time that pregnancy is associated with **persistent changes in gene expression in normal breast tissue** that could contribute to the **protective and stimulatory effects** of pregnancy on breast cancer risk.”

NOTE: Postpregnant group included both recently pregnant (<2 y since pregnancy) and distantly pregnant (5-10 y since pregnancy) samples. Nulliparous, *n* = 20; postpregnant, *n* = 32.

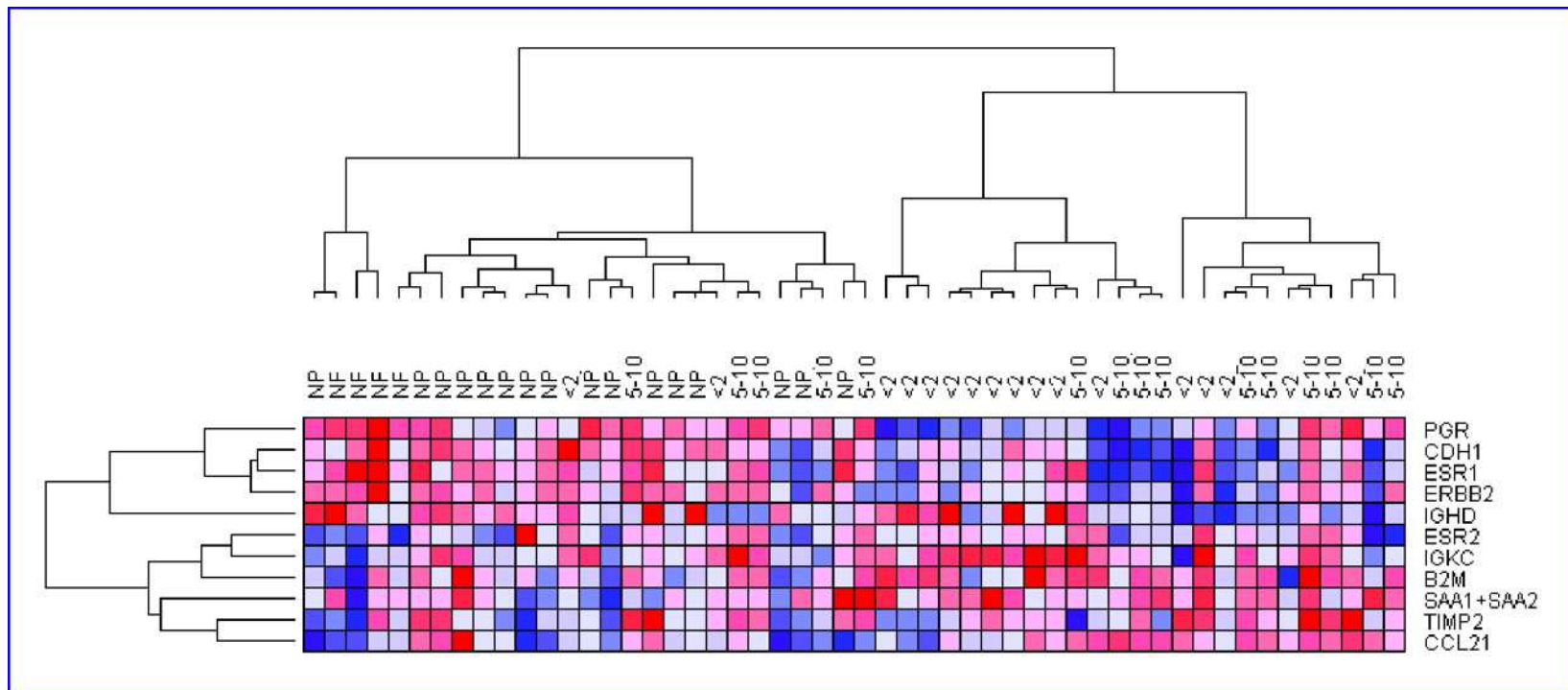
Asztalos S et al. *Cancer Prev Res* 2010;3:301-311

Genes expressed differentially between nulliparous subjects and subjects in each postpregnancy group.



CCL21: chemokine ligand 21, LBP: lipopolisacharid binding protein, SAA1/2: serum amyloids A1/A2, B2M: béta2 mikroglobulin

Identification of 11 genes chosen to classify samples by parity group.



Asztalos S et al. *Cancer Prev Res* 2010;3:301-311

Kliniko-patológiai jellemzők



csak a terhesség alatt kialakult daganatok
Azim HA et al Acta Oncologica 2011;early Online 1-9

- 4. évtizedben a leggyakoribb
- Közel 90% invazív ductalis carcinoma
- 55%-ban alacsonyan differenciált daganatok
- 57%-ban 2 cm-nél nagyobb tumor (pT2-3)
- 54%-ban nyirokcsomóáttét (pN1-3)
- 49% Luminalis B/Her2-; 21,6% TN; 17% Her2+
- A daganat felfedezése után indikált abortusz vagy koraszülés nem javítja a prognózist

Kliniko-patológiai jellemzők

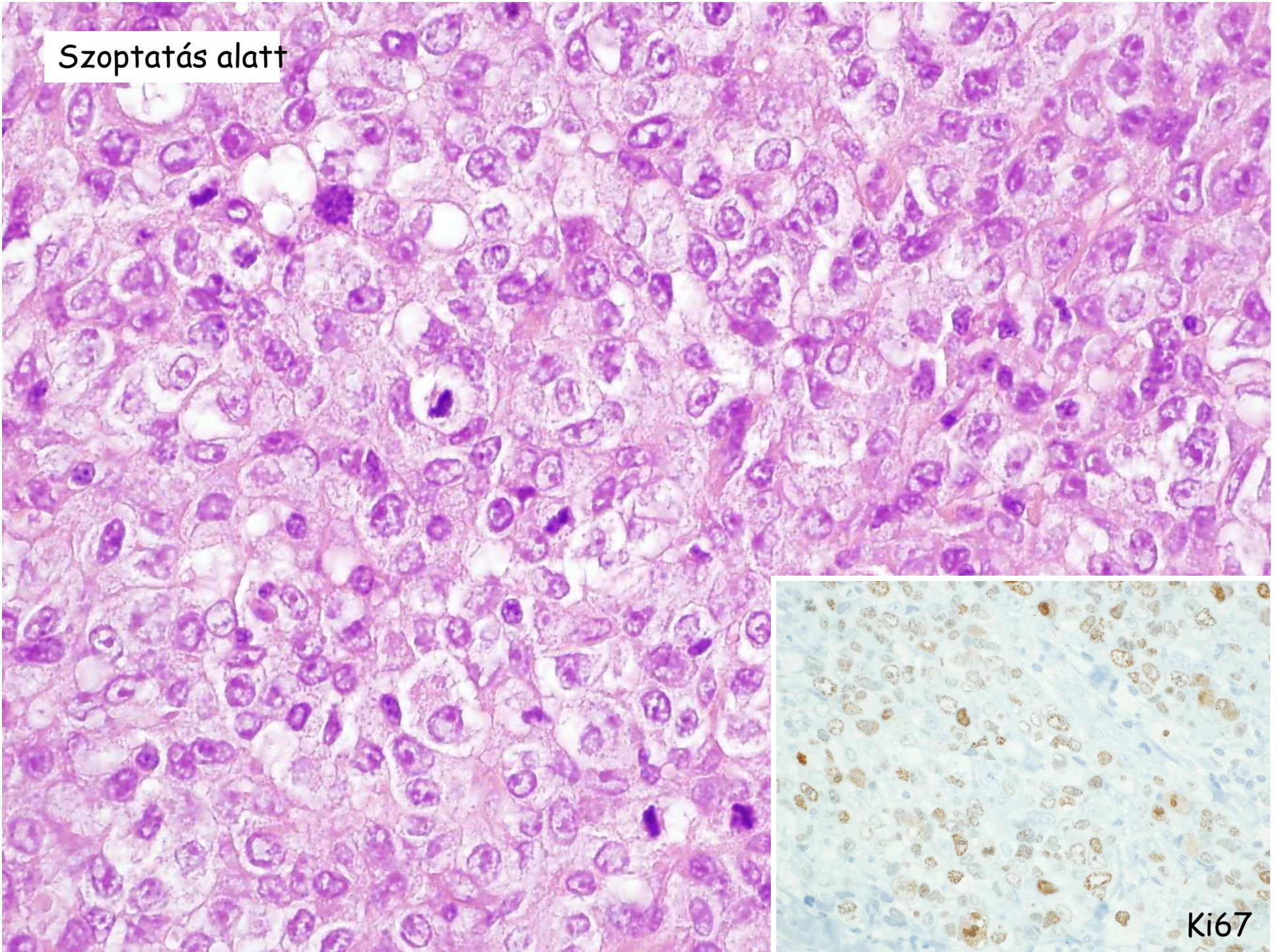
PABC



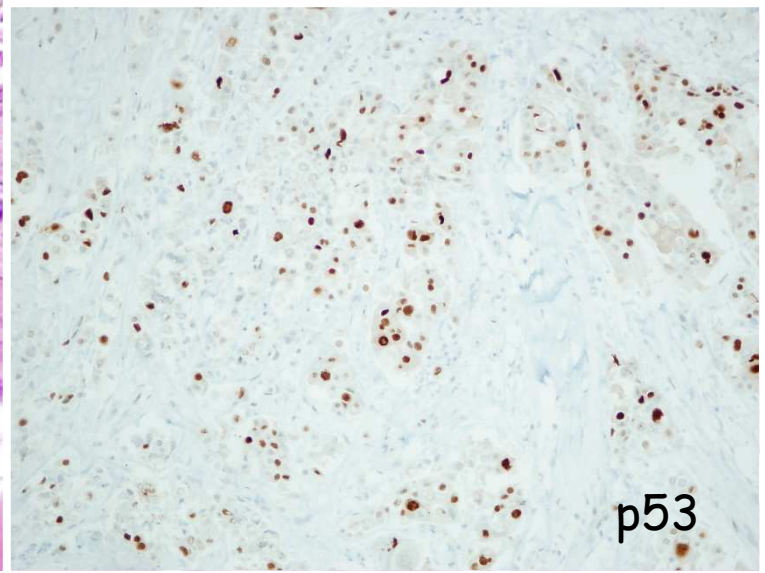
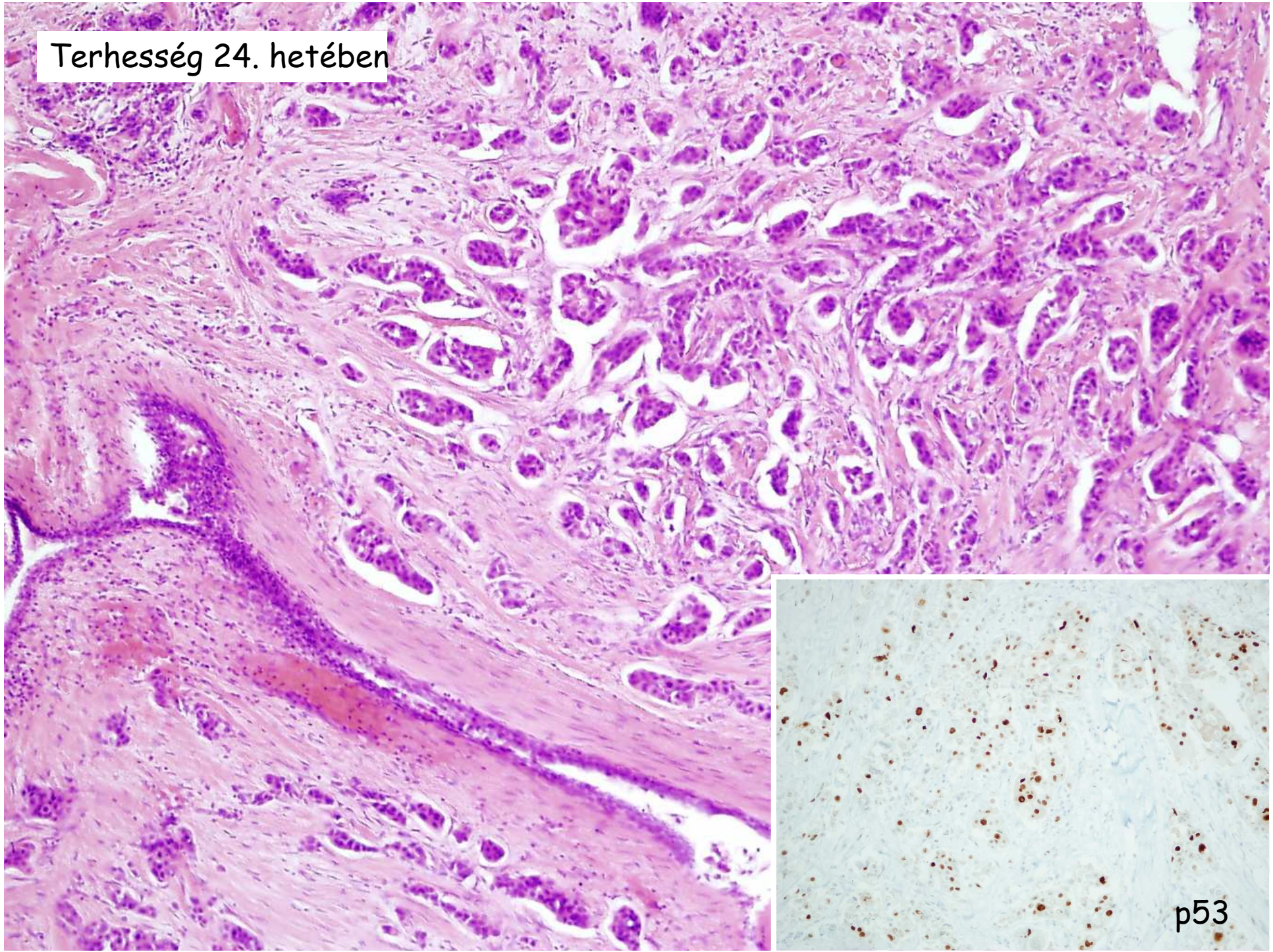
Murphy CG et al Cancer 2011 doi: 10.1002/cncr.26654

- 4. évized
- 84%-ban alacsonyan differenciált daganatok
- 58%-ban 2 cm-nél nagyobb tumor (pT2-3)
- 59%-ban pN1-3
- 59%-ban ER negatív

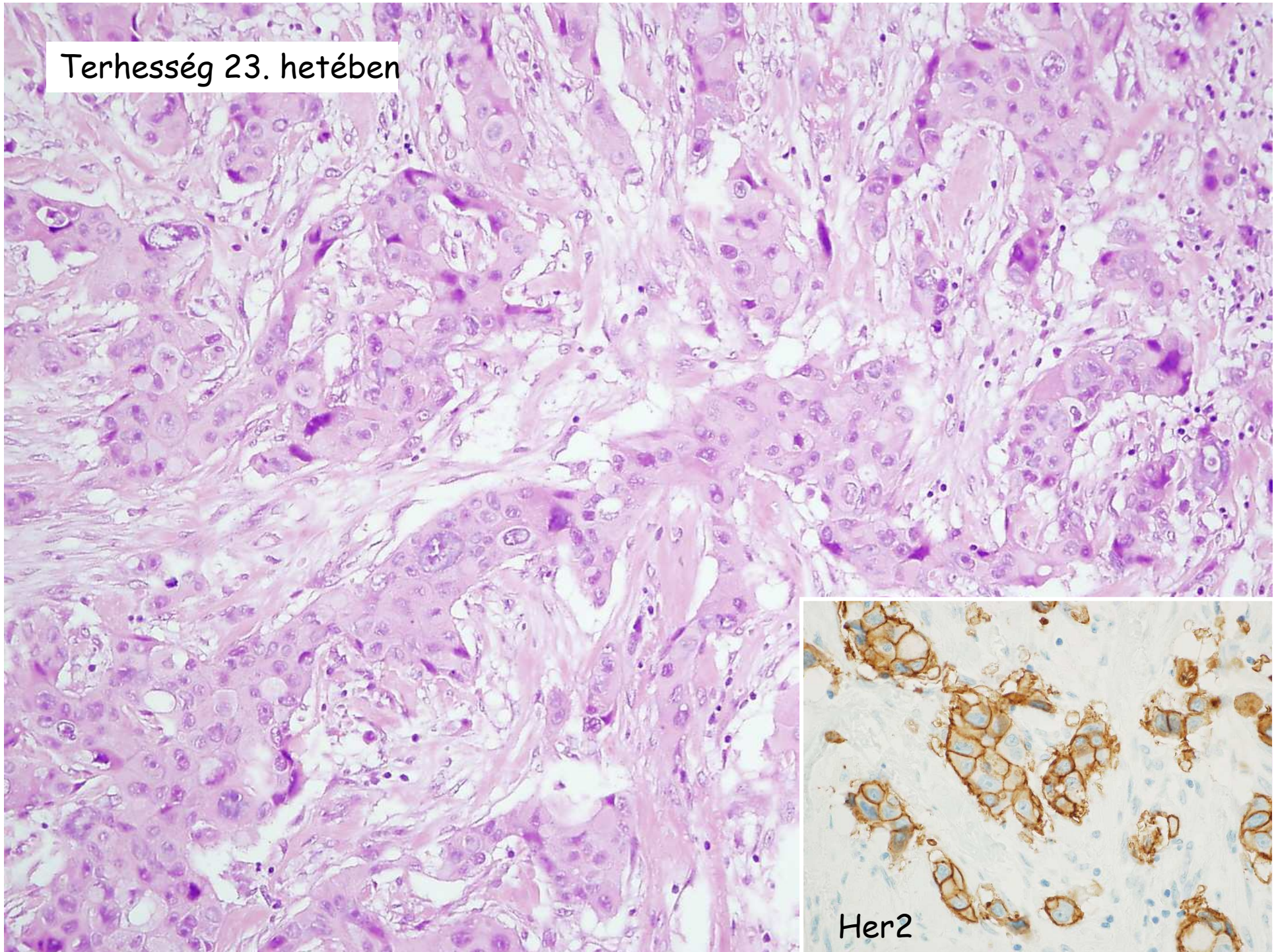
Szoptatás alatt



Terhesség 24. hetében



Terhesség 23. hetében





- **A terhesség alatt kialakult emlőrák prognózisa egyes szerzők szerint nem rosszabb, mint a nem terhes fiatal nőkben kialakult emlőrák prognózisa***, más szerzők szerint egyértelműen rövidebb betegségmentes túlélés jellemzi**
- **A terhesség után rövid időn belül kialakult emlőrák prognózisa mérhetően rosszabb, mint az azonos életkorban kialakult emlőráké, elsősorban a korán kialakuló távoli áttétek miatt**

*Polyak K Cancer Cell 2006;9:151-153, **Azim HA et al Acta Oncologica 2011;early Online 1-9

*Murphy CG et al Cancer 2011 doi: 10.1002/cncr.26654



Saját eseteink

- 2000-2010 között 16 terhesség vagy laktáció alatt észlelt tumor
 - 8 esetben a terhesség alatt a 20-35. héten
 - 8 esetben a laktáció alatt vagy közvetlenül utána
- Átlagéletkor: **32,3 év** (29-38)
- Betegkövetési adatok
 - 6 beteg meghalt (4TN, 2 Her2)
 - 6 beteg él, tünet- és panaszmentes
 - 4 beteg követési adatai nem állnak rendelkezésünkre



Családi onkológiai anamnézis

- 8 beteg esetében ismert
 - 4 beteg esetében pozitív
 - 2 beteg családjában emlőrák
 - 4 beteg esetében negatív

Kezelés

- 7 beteg PST (2 esetben pCR)
- 9 beteg adjuváns th

A daganatok sajátosságai



- **Átlagos tumorméret:** 4 cm (0,4 - 10 cm)
- **Grade:** döntően **G3** (14/16 eset)
- **Hormonreceptor:** 5/16 eset **ER pozitív**
- **Her2 státusz:** 5/16 eset **Her2 pozitív**
- **Proliferáció (Ki67):** minden esetben **>15%**
- **p53 pozitivitás:** 10/16 esetben
- **Axilláris státusz:**

pN	N0	N1	N2	N3
esetszám	4	2	3	4

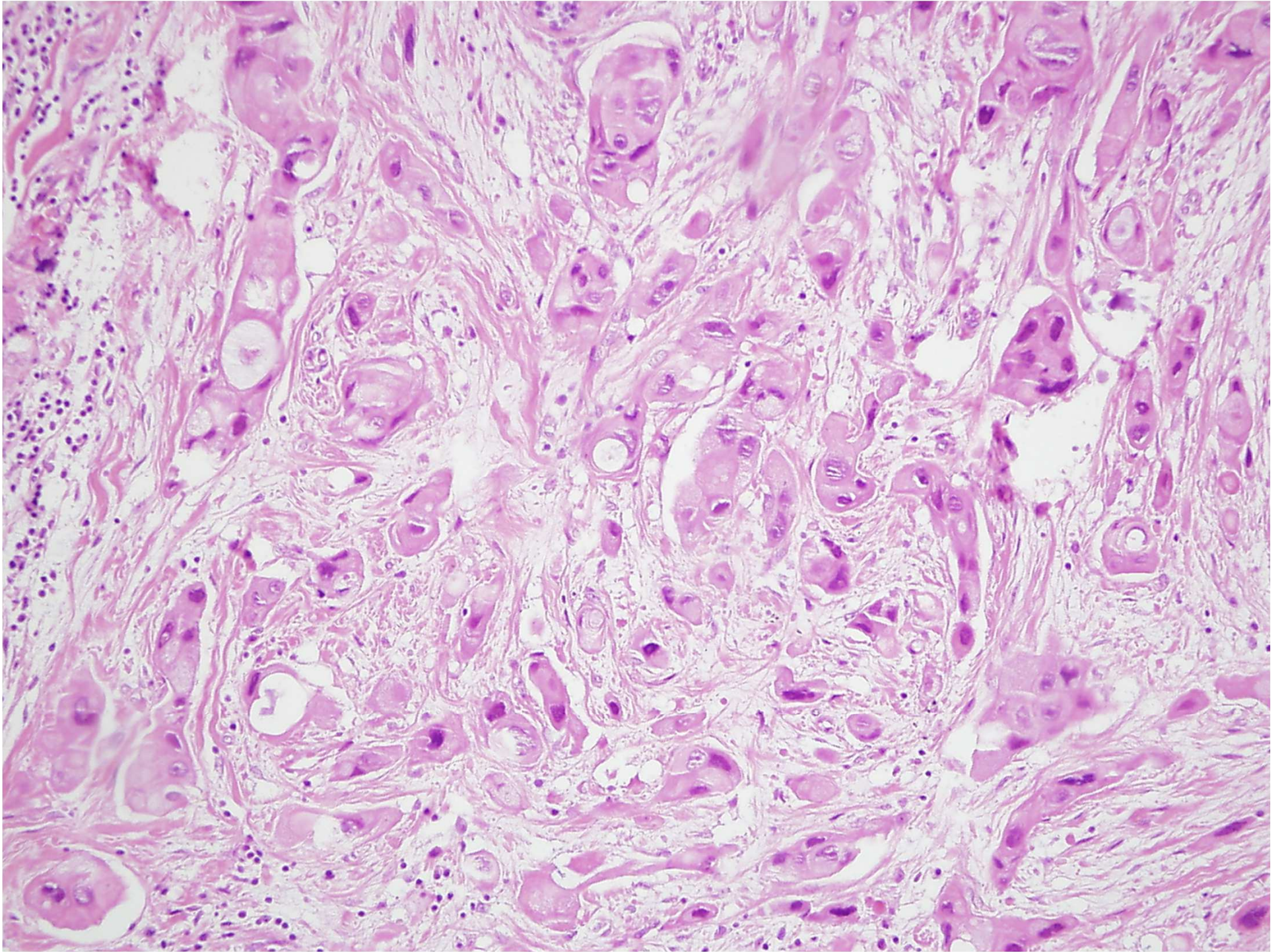
IH fenotípus alapján meghatározott altípusok megoszlása

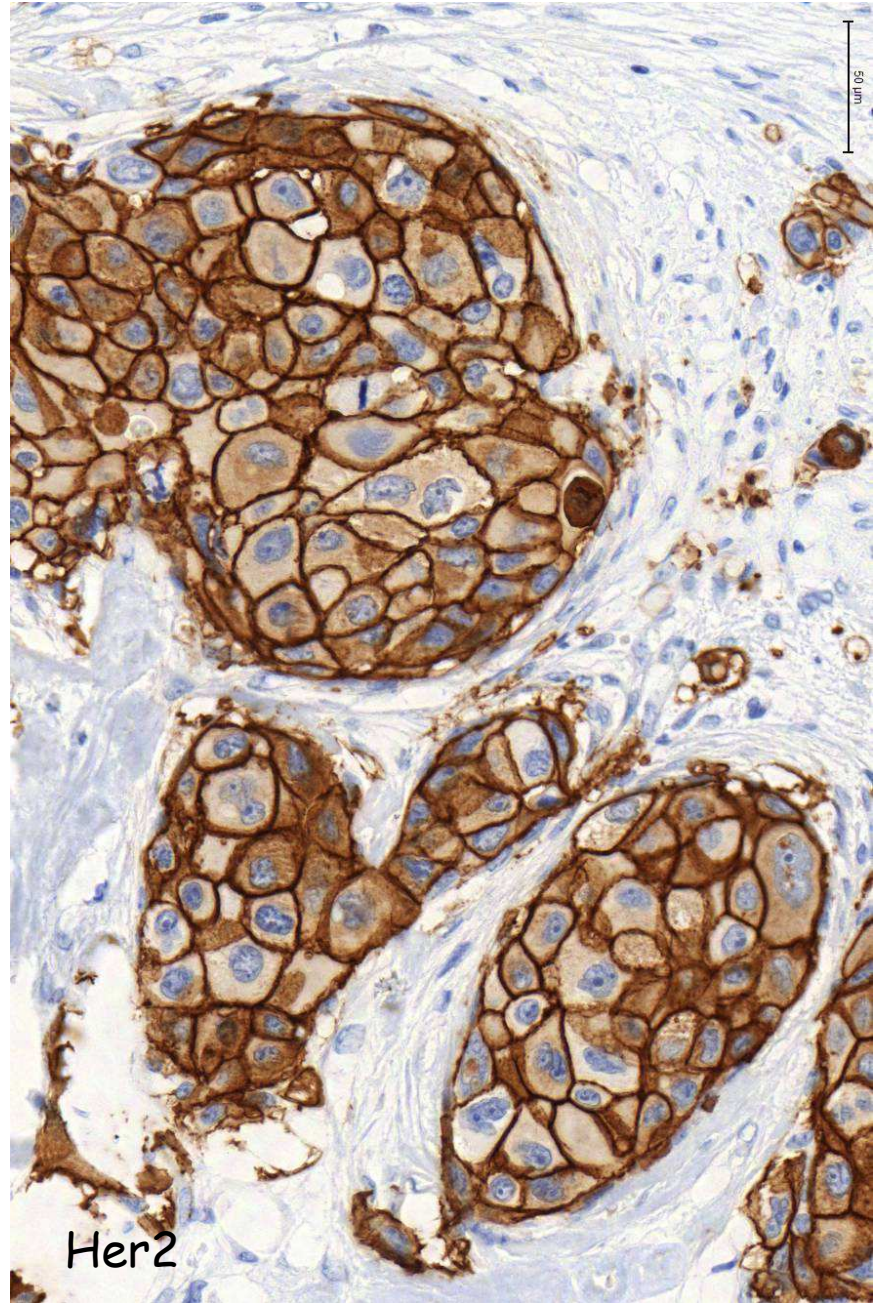
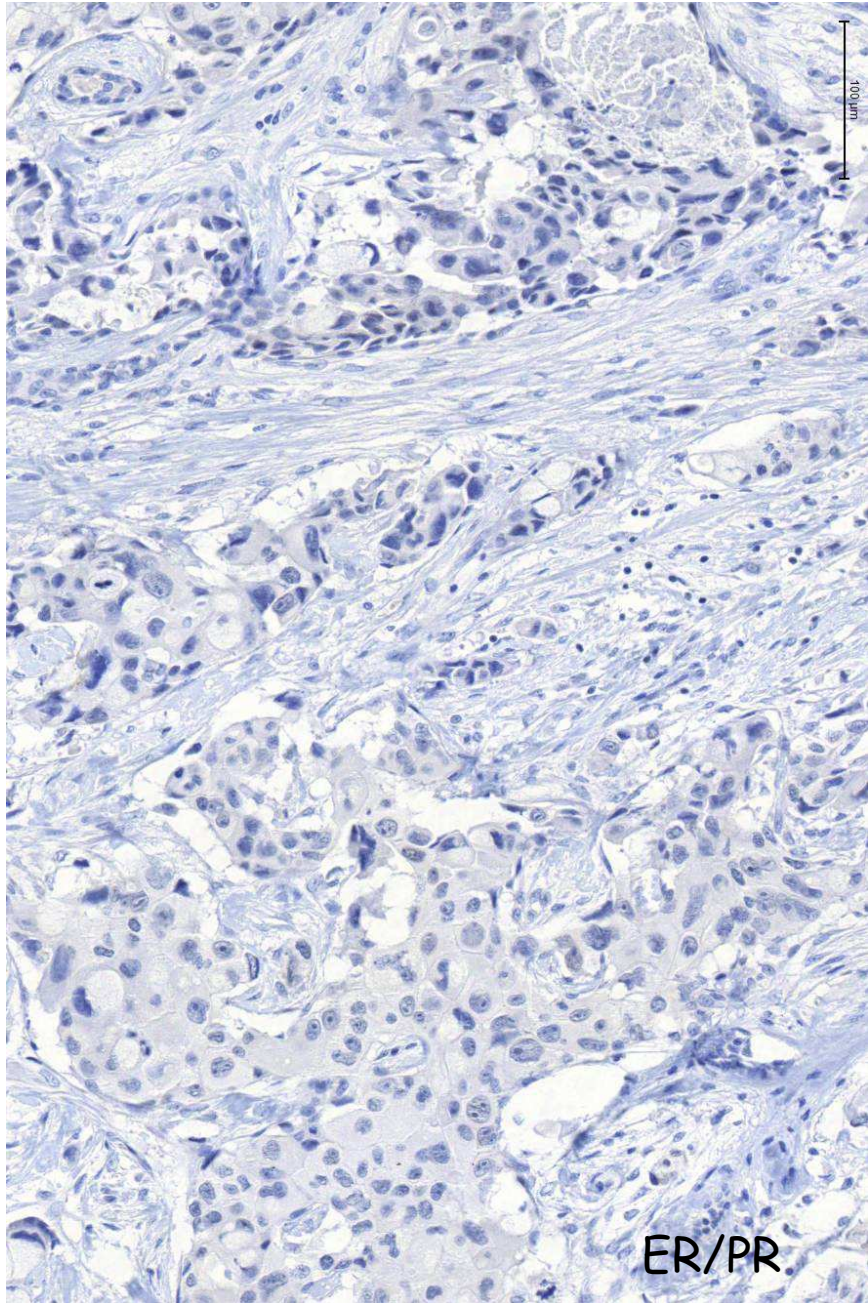


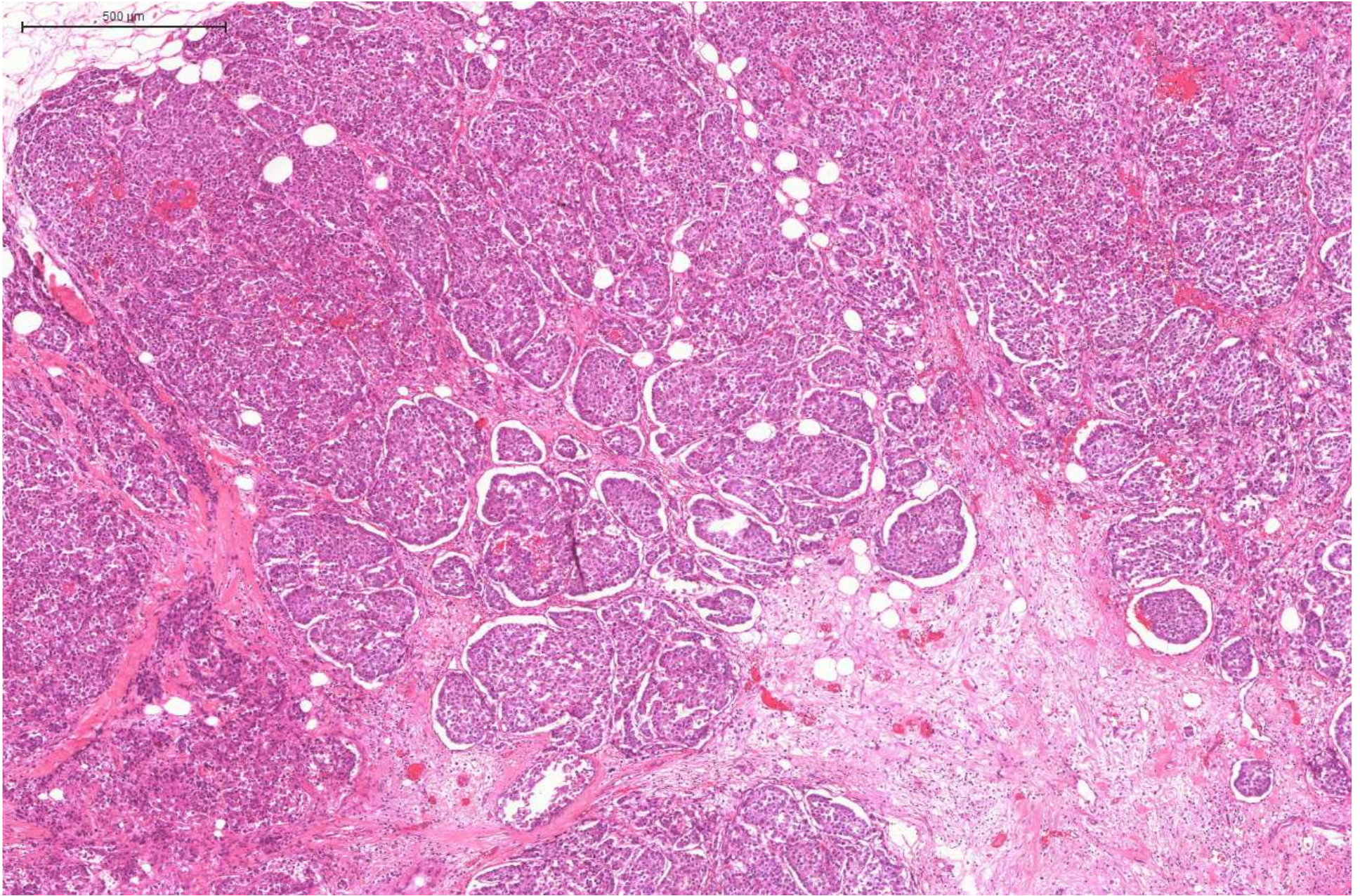
molekuláris altípus	Esetszám (%) n=16
Luminalis A	0 (0)
Luminalis B1 (>15% Ki67 index)	3 (18,75)
Luminalis B2 (Her2 pozitív)	2 (12,5)
Her2	3 (18,75)
Tripla negatív	8 (50)



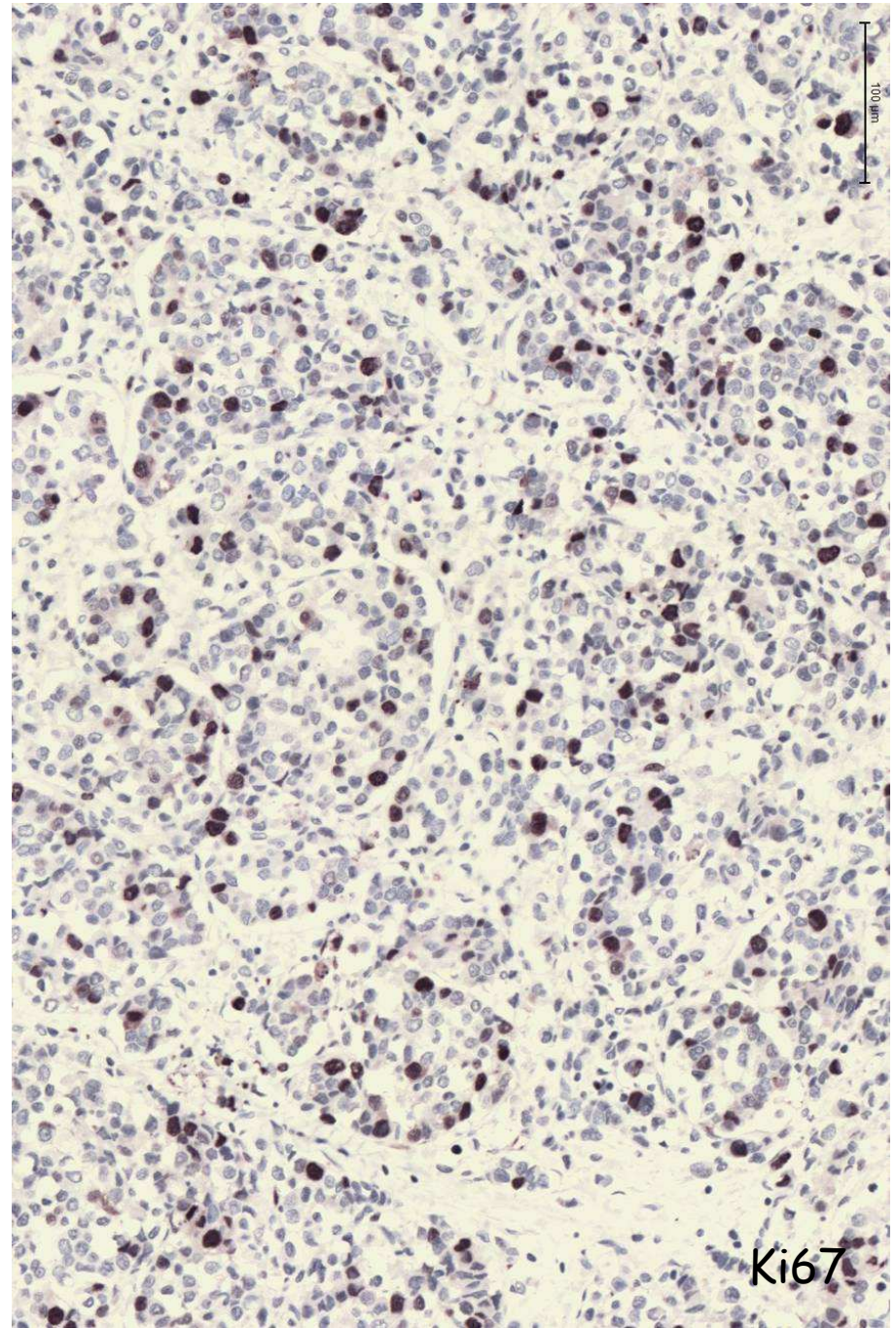
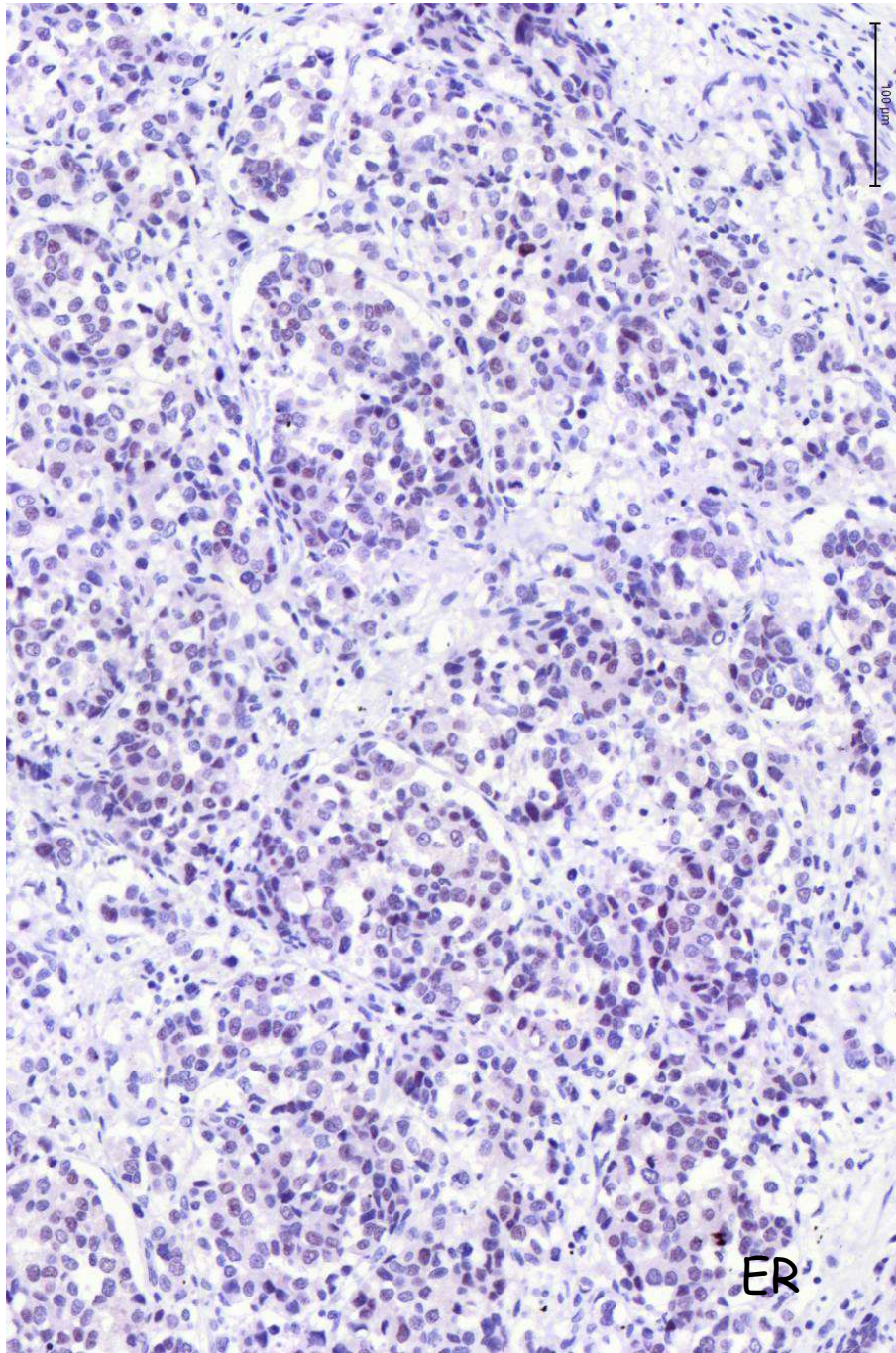
molekuláris altípus	terhességi emlőrák esetszám	postpartum emlőrák esetszám
Luminalis B1 (>15% Ki67)	0	3
Luminalis B2 (Her2)	1	1
Her2	3	0
TN	4	4

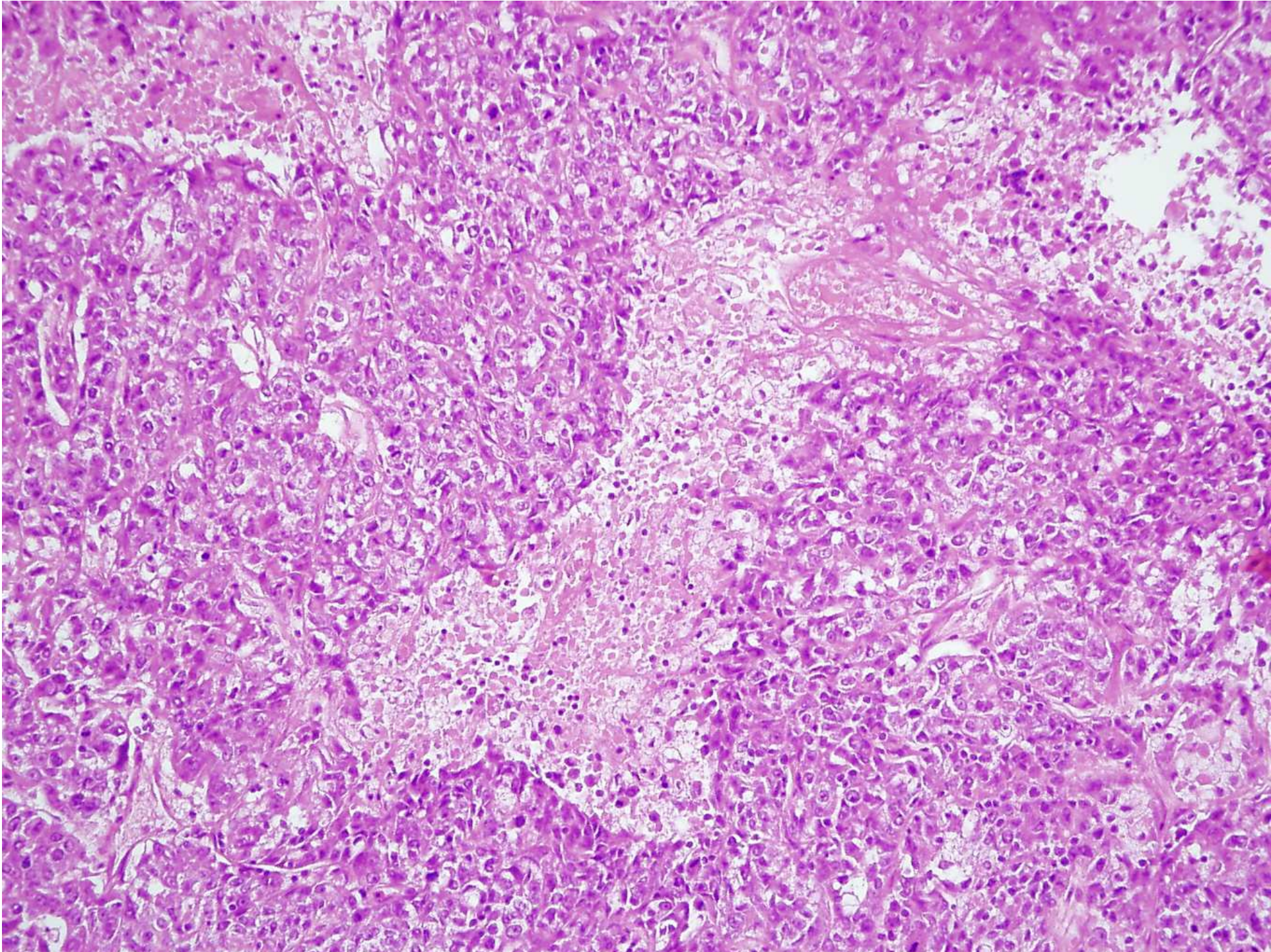


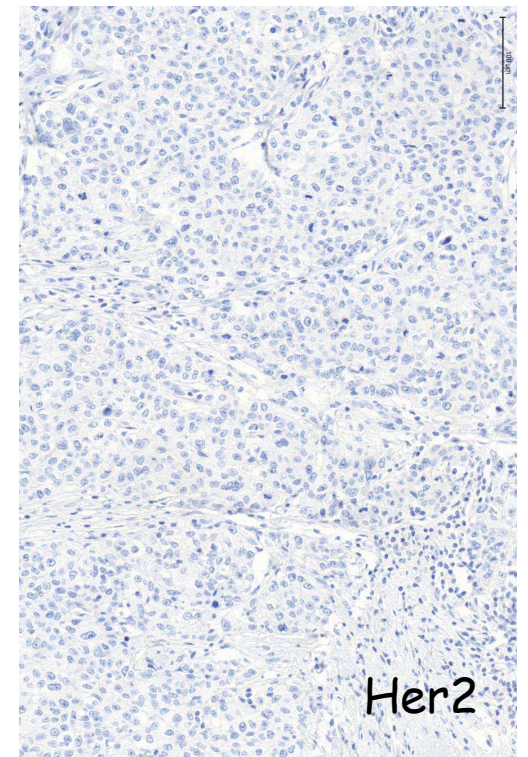
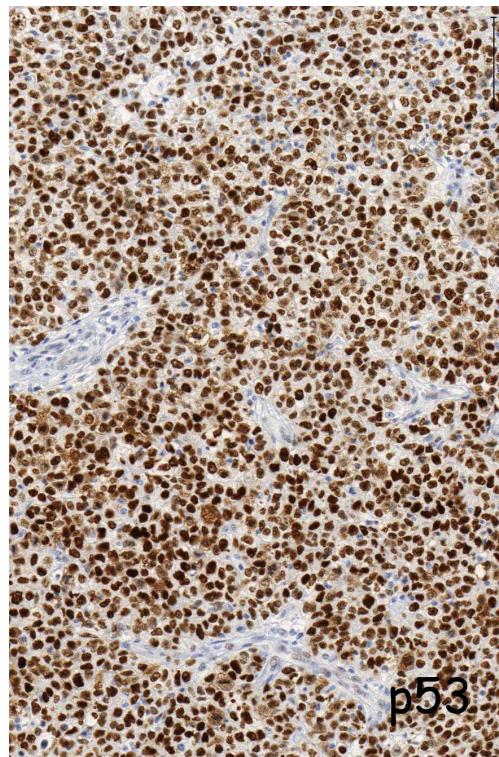
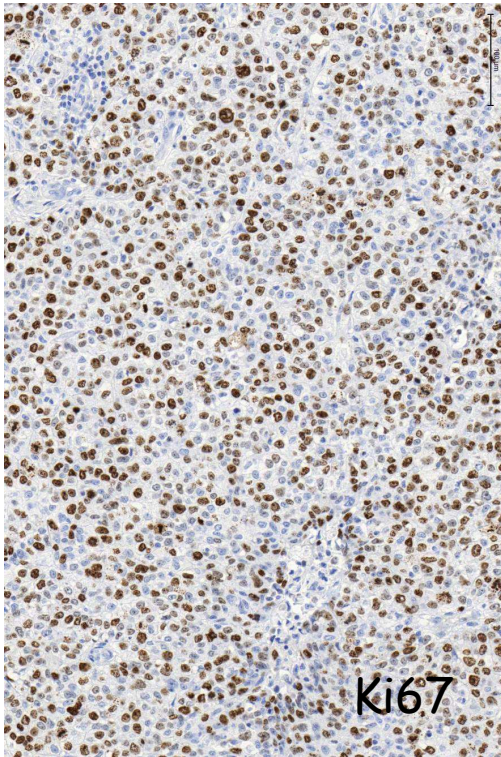
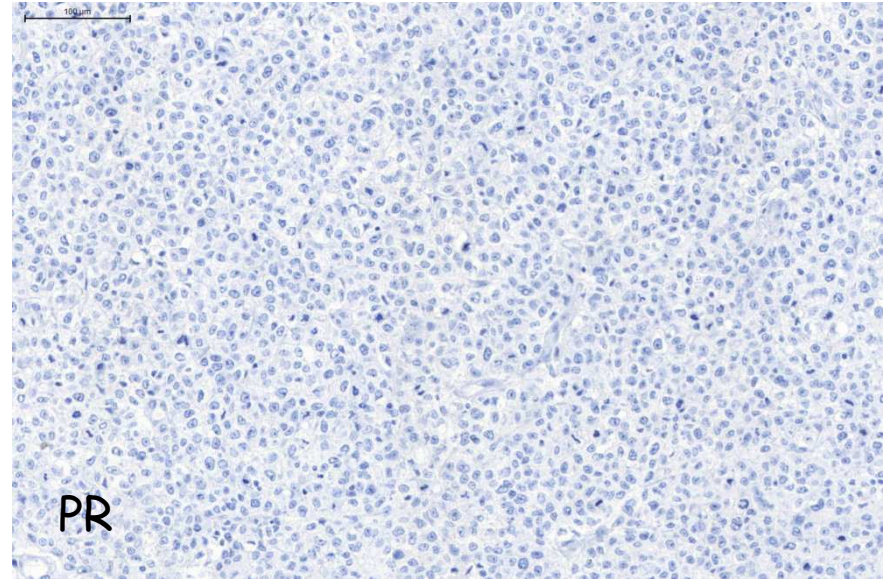
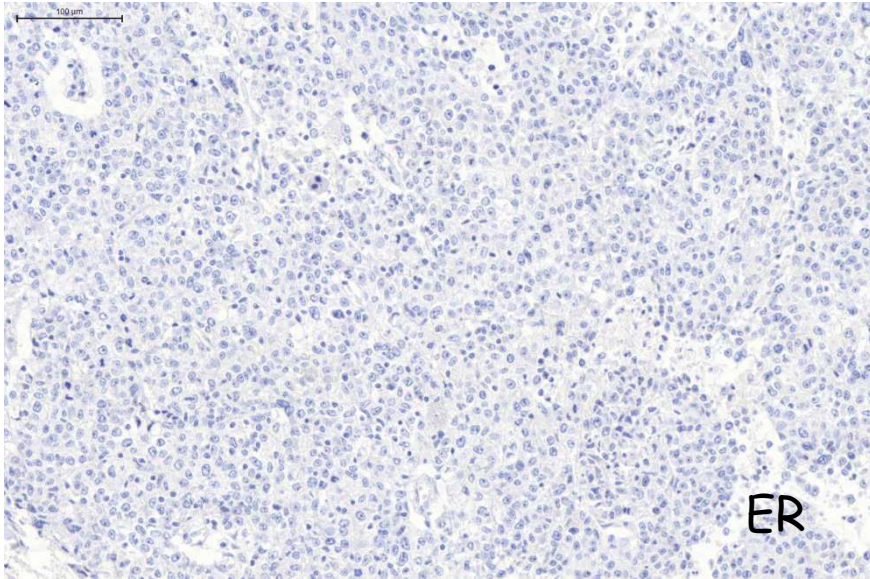




LUM B







Összefoglalás 1.



- Saját eseteinkben
 - a viszonylag magasabb átlagéletkor
 - a TN daganatok nagy aránya
 - gyakori lokálisan előrehaladott betegség
 - magas halálozási arány
- volt jellemző

Összefoglalás 2.



- A terhességgel asszociált emlőrák (PABC) definíciója **nem egységes**, a betegség nem egységes biológiai entitás
- Az általános vélekedéssel ellentétben a terhesség az egyre gyakoribb késői első gyermekvállalás miatt **nem egyértelműen protektív** a későbbi emlőrákkal szemben
- A *terhesség alatt* kialakult daganatok valószínűleg a hormonális hatásokkal állnak összefüggésben, prognózisuk kérdése vitatott az irodalomban
- A *terhesség után*, az emlőállomány involúciójának idején kialakuló emlőrák a remodellált ECM daganatprogressziót elősegítő összetételével áll összefüggésben, rosszabb prognózisú, mint az azonos életkorban kialakult, azonos stádiumú daganatok
- Fentiekből következik, hogy **más terápiás célpontok** támadása lehet célszerű a két alcsoportban, a második csoportba tartozó esetek megelőzésében az **anti-inflammatorikus** gyógyszerek is jelentős szerephez juthatnak

Összefoglalás 2.



- A terhességgel asszociált emlőrák (PABC) **definíciója nem egységes**, a betegség nem egységes biológiai entitás
- Az általános vélekedéssel ellentétben a **terhesség az egyre gyakoribb késői első gyermekvállalás miatt nem egyértelműen protektív** a későbbi emlőrákkal szemben
- *A terhesség alatt* kialakult daganatok valószínűleg a hormonális hatásokkal állnak összefüggésben, prognózisuk kérdése vitatott az irodalomban
- *A terhesség után*, az emlőállomány involúciójának idején kialakuló emlőrák a remodellált ECM daganatprogressziót elősegítő összetételével áll összefüggésben, rosszabb prognózisú, mint az azonos életkorban kialakult, azonos stádiumú daganatok
- Fentiekből következik, hogy **más terápiás célpontok** támadása lehet célszerű a két alcsoportban, a második csoportba tartozó esetek megelőzésében az **anti-inflammatorikus** gyógyszerek is jelentős szerephez juthatnak

Összefoglalás 2.



- A terhességgel asszociált emlőrák (PABC) definíciója **nem egységes**, a betegség nem egységes biológiai entitás
- Az általános vélekedéssel ellentétben a **terhesség** az egyre gyakoribb késői első gyermekvállalás miatt **nem egyértelműen protektív** a későbbi emlőrákkal szemben
- A **terhesség alatt** kialakult daganatok valószínűleg a hormonális hatásokkal állnak összefüggésben, prognózisuk kérdése vitatott az irodalomban
- A **terhesség után**, az emlőállomány involúciójának idején kialakuló emlőrák a remodelált ECM daganatprogressziót elősegítő összetételével áll összefüggésben, rosszabb prognózisú, mint az azonos életkorban kialakult, azonos stádiumú daganatok
- Fentiekből következik, hogy **más terápiás célpontok** támadása lehet célszerű a két alcsoportban, a második csoportba tartozó esetek megelőzésében az **anti-inflammatorikus** gyógyszerek is jelentős szerephez juthatnak

Összefoglalás 2.



- A terhességgel asszociált emlőrák (PABC) definíciója **nem egységes**, a betegség nem egységes biológiai entitás
- Az általános vélekedéssel ellentétben a **terhesség** az egyre gyakoribb késői első gyermekvállalás miatt **nem egyértelműen protektív** a későbbi emlőrákkal szemben
- A **terhesség alatt** kialakult daganatok valószínűleg a hormonális hatásokkal állnak összefüggésben, prognózisuk kérdése vitatott az irodalomban
- A **terhesség után**, az emlőállomány involúciójának idején kialakuló emlőrák a remodelált ECM daganatprogressziót elősegítő összetételével áll összefüggésben, rosszabb prognózisú, mint az azonos életkorban kialakult, azonos stádiumú daganatok
- Fentiekből következik, hogy **más terápiás célpontok** támadása lehet célszerű a két alcsoportban, a második csoportba tartozó esetek megelőzésében az **anti-inflammatorikus** gyógyszerek is jelentős szerephez juthatnak

Összefoglalás 2.



- A terhességgel asszociált emlőrák (PABC) definíciója **nem egységes**, a betegség nem egységes biológiai entitás
- Az általános vélekedéssel ellentétben a **terhesség** az egyre gyakoribb késői első gyermekvállalás miatt **nem egyértelműen protektív** a későbbi emlőrákkal szemben
- A **terhesség alatt** kialakult daganatok valószínűleg a hormonális hatásokkal állnak összefüggésben, prognózisuk kérdése vitatott az irodalomban
- A **terhesség után**, az emlőállomány involúciójának idején kialakuló emlőrák a remodelált ECM daganatprogressziót elősegítő összetételével áll összefüggésben, rosszabb prognózisú, mint az azonos életkorban kialakult, azonos stádiumú daganatok
- Fentiekből következik, hogy **más terápiás célpontok** támadása lehet célszerű a két alcsoportban, a második csoportba tartozó esetek megelőzésében az **anti-inflammatorikus** gyógyszerek is jelentős szerephez juthatnak



Köszönöm a figyelmet