

Sekundární primární karcinom prsu a jiné malignity byly nalezeny častěji u žen s mutací v genu BRCA1 (5).

Karcinom prsu spojený s mutací v genu BRCA1 má často vysoký grade, negativní estrogenový receptor (ER), progesteronový receptor (PR) a receptor pro lidský epidermální růstový faktor (HER2). Popisovaný TNBC se vyskytuje u BRCA1 nádorů až v 70 %. Karcinomy prsu s mutací v genu BRCA1 jsou často invazivní duktální karcinomy s vysokou mitotickou aktivitou. Karcinom prsu spojený s mutací v genu BRCA2 není tak přesně popsán – častěji jsou pozitivní HR, má nižší grade a nižší mitotickou aktivitu ve srovnání s nádory spojenými s mutací v genu BRCA1. Často se popisuje jeho fenotyp podobný sporadickému lumenálnímu karcinomu prsu. U žen s mutací v genu BRCA2 je popisován vyšší výskyt lobulárních karcinomů ve srovnání s mutací v BRCA1 genu (6).

Karcinom prsu s mutací v genu BRCA1/2 a multigenomické testy

Data pro nádory spojené s mutací v genu BRCA1/2 týkající se multigenomických testů jsou limitovaná. Nejvíce dat je u testu Oncotype DX, kde je vyšší recurrence score (RS) spojeno s horší prognózou a větším efektem adjuvantní chemoterapie (CHT). Data, která jsou k dispozici, se týkají pacientek s BRCA mutacemi ve všech věkových skupinách. Ve všech publikovaných pracích byl nalezeno vyšší RS ve srovnání se sporadickým karcinomem prsu. U mladých pacientek data k dispozici nejsou. Medián věku ve skupině nádorů s mutací BRCA1/2, u kterých byl Oncotype DX vyšetřován, byl opakovaně nižší při srovnání s ženami se sporadickým karcinomem prsu (7–8). Výsledky testování Oncotype DX u nádorů s mutací v genu BRCA1/2 shrnuje publikovaná meta-analýza z roku 2021. Zahrnovala 5 studií, celkem 4 286 pacientek, z nichž 333 (7,8 %) mělo prokázanou mutaci v genu BRCA1/2. Průměr RS byl 18 u nádorů sporadických a 25 u nádorů s mutacemi. U nádorů s mutací v genu BRCA1/2 byl nejčastěji RS v rozmezí 18–30 (OR 1,74, 95% CI 1,28–2,37, $P < 0,001$) a RS > 30 (OR 3,71, 95% CI 2,55–5,40, $P < 0,001$) (9). U nádorů s mutací v genu BRCA1/2 lze očekávat vyšší RS, stejně tak

lze předpokládat vyšší RS i u mladých žen s geneticky podmíněným karcinomem prsu, ačkoliv data pro tuto specifickou skupinu v literatuře nelze dohledat.

Drobné nádory prsu a mutace v genu BRCA1

Už v roce 2014 byla publikována retrospektivní analýza souboru 379 pacientek s mutací BRCA1 s nádorem do 2 cm. CHT bylo léčeno 267 z nich (70 %). Chemoterapií bylo léčeno 60 % pacientek s nádorem ER negativním a 40 % pacientek s ER +. Ostatní pacientky CHT neměly. Při hodnocení 15letého přežití přežívalo 73 % bez podání CHT vs. 89 % léčených CHT. Velikost tumoru, ER status nebo věk nebyly prediktory celkového přežití (10). Tato data potvrzují informace o vyšší agresivitě nádorů spojených s germinální mutací v genu BRCA1/2. V loňském roce byla publikována další práce zaměřující se na přežití pacientek s drobnými nádory do velikosti 2 cm. Autoři retrospektivně analyzovali 679 pacientek I. klinického stadia během let 1990–2017. Při sledování 10,5 roku měly pacientky celkové přežití 77,1 % u pT1c ve srovnání 91,4 % přežití u pT1a a 90,8 % u pT1b. Celkové přežití v 10,5 letech sledování bylo lepší u pacientek s tumorem pT1c, které podstoupily podání adjuvantní chemoterapie – 91,6 % vs. 77,1 %; HR 0,56, 95% CI: 0,21–1,48. I tato data podporují podání systémové léčby včetně CHT u drobných nádorů klinického stadia I u germinální mutace BRCA1/2 (11).

Systémová léčba u nádorů s mutací v genu BRCA1 a BRCA2

V současnosti se systémová terapie sporadického a germinálně podmíněného karcinomu prsu řídí fenotypem nádoru. Geny BRCA1 a BRCA2 hrají roli v procesu reparace DNA, proto germinální mutace v těchto genech vede k poškození homologní reparace zlomů dvojité šroubovice DNA. Tato predisponuje nádory k chromozomální instabilitě a tohoto lze využít v terapii cytostatiky poškozující DNA (platinové deriváty, antracykliny) a PARP inhibitory. Cílenou terapií u nádorů při mutaci v genu BRCA1/2 jsou dnes PARP inhibitory. Ostatní cílená terapie se u germinálně podmíněného a sporadického karcinomu prsu neliší.

Platinové deriváty u časného karcinomu prsu s mutací v genu BRCA1/2

Platinové deriváty (cisplatina – cDDP a carboplatina – CBDCA) se v terapii karcinomu prsu používají limitovaně vzhledem k jejich minimálnímu efektu u SR pozitivních nádorů. Jejich mechanismem účinku je poškození šroubovice DNA a tím indukce vzniku apoptózy. Proto se předpokládá, že právě u onemocnění, kde je porucha reparace DNA – u genů BRCA1 a BRCA2 mohou být tyto látky neefektivnější.

Efektivita platiny byla u pacientek s mutací v genu BRCA1/2 zkoumána ve studii GeparSixto v neoadjuvantním podání. Z celkového počtu 291 hodnocených pacientek s TNBC byla mutace v jednom z genů nalezena u 50 z nich. Pacientky byly léčeny kombinací paclitaxelu a lipozomálního doxorubicinu a bevacizumabu s randomizací do ramene s CBDCA. Při srovnání bylo překvapující, že větší benefit přidání CBDCA byl prokázán u pacientek se sporadickým karcinomem, kde byl nalezen rozdíl v pCR 19%, u nádorů germinálních pouze 2 % (12). U nádorů s mutací v genu BRCA1/2 nebyl přidáním CBDCA nalezen statisticky signifikantní rozdíl v délce bezpříznakového období (DFS) (82,5 % vs. 86,3 % při mediánu sledování 35 měsíců). Výsledek se nejčastěji vysvětluje vyšší chemosenzitivitou geneticky podmíněných nádorů. Efekt platiny a PARP inhibitoru u TNBC s mutací v genu BRCA1/2 v neoadjuvanci byl zkoumán u 46 žen ve studii BrightNess. Taktéž v této studii nebyl prokázán statisticky signifikantní benefit přidání carboplatiny do kombinace. Ve studii INFORM porovnávali v neoadjuvanci režim AC s monoterapií cisplatinou (cDDP) u pacientek s BRCA1/2 mutací. Nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl mezi cDDP a AC u nádorů spojených s mutací v genu BRCA1/2 a to nejen u nádorů TNBC, ale i u lumenálního fenotypu (14).

Platinové deriváty u metastatického karcinomu prsu s mutací v genu BRCA1/2

Efektivita platiny u metastatického karcinomu prsu je podstatně méně prozkoumána ve srovnání s časným karcinomem prsu. Největší studie, věnovaná metastatickému