

karcinomu prsu, byla studie TNT, kde bylo 376 patientek s TNBC randomizováno do ramene s CBDCA nebo s docetaxelem; v případě progresu byl povolen crossover. Patientky s mutací v genu BRCA1/2 dosáhly v rameni s CBDCA vyšší odpovědi (68 % vs. 33 %) a delšího PFS (6,8 vs. 4,4 měsíce), ale rozdíl v přežití nebyl zaznamenán (16).

PARP inhibitory a nádory s mutací v genu BRCA1/2

Další z léků, které jsou nově u nádorů spojených s mutací v genu BRCA1/2, využívány, patří do skupiny cílených preparátů – jedná se o PARP inhibitory. Schválení FDA a EMA pro klinickou praxi u karcinomu prsu mají zatím pouze olaparib a talazoparib (17).

Randomizovaná studie fáze III OlympiAD srovnávala olaparib s CHT dle výběru ošetřujícího lékaře (kapecitabin, vinorelbin, nebo eribulin) u HER2 negativních patientek s BRCA1/2 mutací, které byly předlčeny 1–2 liniemi CHT. Olaparib byl efektivnější v PFS (7,0 vs. 4,2 měsíce; $p < 0,001$). V celkovém přežití nebyl rozdíl statisticky významný: medián OS 19,3 měsíců ve skupině s olaparibem versus 17,1 měsíců ve skupině s CHT (HR 0,90; 95% CI 0,66–1,23; $p = 0,513$) (18).

U talazoparibu byla také prokázána efektivita u metastatického HER2 – karcinomu prsu u patientek s BRCA1/2 mutací. V podobně designované studii fáze III EMBRACA byla srovnávána efektivita talazoparibu s CHT dle volby lékaře (capecitabin, eribulin, gemcitabin nebo vinorelbin) u 431 patientek. Talazoparib signifikantně prodloužil PFS – 8,6 měsíce vs. 5,6 měsíce, (HR 0,542; $p < 0,001$). Stejně jako ve studii OlympiAD, nebylo ani ve studii EMBRACA prokázáno delší přežití v rameni s talazoparibem – medián byl 19,3 měsíců versus 19,5 měsíců (19).

Nově lze v klinické praxi uplatnit podání olaparibu i v adjuvanci na základě klinické studie OlympiA, kde bylo 1 836 patientek po ukončení standardní adjuvanční terapie randomizováno do ramene s placebem nebo do ramene s olaparibem. Prokázán byl benefit 3letého přežití bez přítomnosti invazivní nemoci (iDFS) 85,9 % vs. 77,1 % (HR 0,58; $p < 0,001$) a přežití bez vzdáleného relapsu (DDFS) 87,5 % vs. 80,4 %, $p < 0,001$. U patientek v úvodu léčených chirurgií u TNBC mohly být

zařazeny patientky s nádorem větším než 2 cm nebo s pozitivními axilárními uzlinami; u luminálních nádorů musely mít více než 4 pozitivní axilární uzliny. U žen léčených v neoadjuvanci musely mít u TNBC reziduální nález onemocnění u TNBC; u HR pozitivního nádoru musely mít reziduální onemocnění s CPS + EG skóre ≥ 3 (20).

Hormonoterapie a germinální mutace BRCA1/2 genu

Přítomnost mutace BRCA1/2 genu je spojena s vyšším rizikem vzniku karcinomu prsu stejně tak i vzniku kontralaterálního karcinomu prsu (CRC). Předchozí práce naznačují, že Tamoxifen redukuje riziko vzniku CRC u nosiček mutací v genu BRCA1/2. Jestli lze prokázat efekt i u inhibitorů aromatáz, na to se snažili najít odpověď američtí autoři, kteří retrospektivně zpracovali soubor 935 žen (53 žen s BRCA1 a 94 s BRCA2 mutací) z let 2004–2014, které byly léčeny hormonoterapií (HT) pro HR pozitivní karcinom prsu. 72 % patientek bylo léčeno tamoxifenem a 43 % inhibitorem aromatázy. Kontralaterální karcinom prsu se objevil u 10 % žen s mutací v BRCA1/2 genu a u 6,5 % žen se sporadickým karcinomem prsu. U inhibitorů aromatázy byla prokázána statisticky signifikantní redukce rizika CRC (HR 0,44, $p = 0,004$) bez ohledu na BRCA status. Tamoxifen neredukoval riziko vzniku kontralaterálního karcinomu prsu (21).

Imunoterapie a nádory s mutací v genu BRCA1/2

Data prakticky nejsou k dispozici – nejen pro mladé patientky s mutací, ale pro všechny nádory spojené s mutací v genu BRCA1/2. O pembrolizumabu nelze dohledat žádná data. Velmi limitovaná informace existuje u atezolizumabu ze studie IMPASSION 130, kde bylo zařazeno 89 (14 %) patientek s mutací BRCA1/2, z toho u 45 z nich byla prokázána současně i PD-L1 pozitivita. Patientky s PD-L1 pozitivními nádory mají benefit z podání atezolizumabu (v PFS HR 95% CI 0,45; u OS HR 0,87) (22).

Inhibitory CDK 4/6 a nádory s mutací BRCA1 a BRCA2

Informace pochází z „real world“ dat, která byla publikována v roce 2021. Jedná

se o zpracování údajů z databáze Flatiron Health z let 2013–2018. Z celkového počtu 2 968 patientek s karcinomem prsu byla BRCA1/2 mutace vyšetřena u 859 a z nich byla u 85 patientek (9,9 %) potvrzena. Patientky s mutací byly léčeny v 1. až 3. linii pro MBC v kombinaci s letrozolem nebo fulvestrantem. Nejvíce z nich bylo léčeno palbociklibem, ale podávány byly i ostatní CDK 4/6 inhibitory. Patientky ve skupině s BRCA1/2 mutací měly statisticky nesignifikantní kratší TFST než patientky s BRCA wt (HR 1,24; 95% CI 0,96–1,59). Celkové přežití bylo signifikantně kratší u germinální BRCA1/2 mutace ve srovnání se sporadickými nádory (HR 1,50; 95% CI 1,06–2,14) (23, 24). Znovu i tady nelze dohledat data s ohledem na věk.

Jak tedy přistupovat k systémové terapii

Jak tedy přistupovat k systémové terapii geneticky podmíněného karcinomu prsu v každodenní klinické praxi?

Studie prokazují vysokou chemosenzitivitu germinálně podmíněných nádorů s mutací v genu BRCA1/2. Byla zde prokázána vysoká efektivita platinových derivátů.

U metastatického TNBC je v současné době potřeba došetření PD-L1 statutu, protože při PD-L1 pozitivitě lze patientkám nabídnout v 1. linii pro metastatické onemocnění kombinaci imunoterapie s CHT nebo olaparib u přítomnosti mutace v genu BRCA1/2. Konkrétní léčba se odvíjí od rozsahu onemocnění a s tím spojených klinických symptomů a PDL-1 statutu. V neoadjuvanci lze TNBC u BRCA1/2 nosiček léčit stejně jako sporadický TNBC tzn. CHT založenou na antracyklinech, taxanech a CBDCA spolu s pembrolizumabem.

V adjuvanci data podporující podání platiny nejsou, lze to zvažovat ve výjimečných situacích, např. u patientek, kde nelze podat antracyklin, popř. u patientek s HER2 pozitivním nádorem, kdy lze zvolit režim TCH (docetaxel/CBDCA/trastuzumab). U nádorů se HR+ by měla být zvažována standardní CHT. U drobných nádorů I. klinického stadia při mutaci v genu BRCA1 je vhodné zvažovat CHT již i u velikosti nádorů pT1b. Podání CHT i u velmi malých nádorů podporují data