

z retrospektivních analýz z roku 2014, kde pacientky léčené CHT u pT1b a pT1c především SR – měly při mediánu sledování téměř 15 let – lepší přežití ve srovnání s pacientkami, u kterých CHT nebyla podána.

Co se týká podání HT, nejsou k dispozici specifická data, která by podporovala podání určitého preparátu u určitého subtypu nádoru, proto platí pro podání HT stejná doporučení jako u sporadického karcinomu prsu. U metastatických lumenálních nádorů je terapie v úvodních liniích stejná jako u nádorů bez prokázané mutace BRCA1/2 bez ohledu na kratší celkové přežití u CDK4/6 inhibitorů. Součástí léčebného algoritmu je podání PARP inhibitoru.

PARP inhibitory – olaparib a talazoparib v monoterapii lze podat u metastatického, HER2 negativního nádoru prsu u pacientek předléčených HT, bez předléčení CHT – na základě dat z klinické studie OlympiAD u olaparibu

a na základě klinické studie EMBRACA u talazoparibu. Nově je možno nabídnout olaparib dle výsledků klinické studie OlympiA i pacientkám s HER2 negativním nádorem v adjuvanci po ukončení standardní adjuvantní CHT a RT.

Závěr

Benefit podání platinového derivátu by měl být zvažován ve světle vyšší chemosenzitivity těchto nádorů a vyšší toxicity platinových derivátů. Hledání prediktivních markerů nám snad do budoucna pomůže lépe identifikovat skupinu pacientek, u kterých by podání platiny zásadně ovlivnilo léčebný efekt i za cenu vyšší toxicity. Novým standardem je podání PARP inhibitorů – olaparibu nejen u metastatického HER2 negativního karcinomu prsu, ale nově i v adjuvantním podání. Nelze opominout u mladých pacientek především s mutací v genu BRCA1

i jejich vyšší riziko vzniku kontralaterálního karcinomu prsu, karcinomu ovaria a jiných malignit. Je vhodné zvážit vždy prognózu pacientky a v tomto kontextu, případně řešit i preventivní operační výkon ve smyslu preventivní bilaterální totální mastektomie a preventivní gynekologické operace. U nádorů spojených s jinými mutacemi jsou pouze limitovaná data pro PARP inhibitory u mutace PALB2, ale běží klinické studie zkoumající PARP inhibitory i u jiných mutací. Snad nám blízká budoucnost přinese podrobnější informace týkající se mladých pacientek s germinálně podmíněným karcinomem prsu, neboť těch je opravdu velmi málo. Pro léčbu mladých pacientek s karcinomem prsu s mutací v genu BRCA1/2 platí stejná doporučení jako pro sporadické nádory u mladých žen. Výjimkou je pouze podání PARP inhibitorů.

LITERATURA

1. Baretta Z, Mosellin S, Goldin E, et al. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2016;95(40):e4975. doi: 10.1097/MD.0000000000004975.
2. Bhattacharyya A, Ear US, Koller BH, et al. The breast cancer susceptibility gene BRCA1 is required for subnuclear assembly of Rad51 and survival following treatment with the DNA cross-linking agent cisplatin. *J Biol Chem*. 2000;275(31):23899-903. doi: 10.1074/jbc.C000276200.
3. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, et al. Germline BRCA station and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):169-180. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30891-4.
4. Zhu JW, Charkhchi P, Adekunle S, et al. What is known about breast cancer in young women? *Cancers*. 2023;15:1917.
5. Lambertini M, Ceppi M, Hamy AS, et al. Clinical behavior and outcomes of breast cancer in young women with germline BRCA pathogenic variants *Breast cancer*. 2021;7:16.
6. Guzmán-Arocho YD, Rosenberg SM, Garber JE, et al. Clinicopathological features and BRCA1 and BRCA2 mutation status in a prospective cohort of young women with breast cancer. *Br J Cancer*. 2022;126(2):302-309.
7. Halpern N, Sonnenblick A, Uziely B, et al. Oncotype-DX recurrence score among BRCA1/2 germline station carriers with hormone receptors positive breast cancer. *Int J Cancer*. 2017;140(9):2145-2149. doi: 10.1002/ijc.30616.
8. Lewin R, Sulkes A, Shochat T, et al. Oncotype – DX recurrence score distribution in breast cancer patients with BRCA1/2 mutations. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157(3):511-6. doi: 10.1007/s10549-016-3836-6.
9. Davey MG, Richard V, Lowery AJ, et al. Oncotype DX Recurrence Score in BRCA mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2021 Sep;154:209-216. doi: 10.1016/j.ejca.2021.06.032. Epub 2021 Jul 17. PMID: 34284256.
10. Narod SA, Metcalfe K, Lynch HT, et al. Should all BRCA1 mutation carriers with stage I breast cancer receive chemotherapy? *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138(1):273-9. doi: 10.1007/s10549-013-2429-x.
11. van Barele M, Rieborn A, Heemskerk G, et al. Survival of BRCA1/BRCA2 associated pT1 breast cancer patients, a cohort study. *Breast Cancer Res and Treat*. 2022;194:159-170.
12. Hahnen E, Lederer B, Hauke J, et al. Germline station status, pathological complete response and disease-free survival in triple-negative breast cancer. Secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1378-1385. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.1007.
13. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess)? A randomised, phase 3 trial *Lancet Oncol*. 2018;19(4):497-509. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30111-6.
14. Tung N, Barun E, Hacker MR, et al. TBCRC 031: Randomized phase II study of neoadjuvant cisplatin versus doxorubicin – cyclophosphamide in germline BRCA carriers with HER-2 negative breast cancer (the INFORM trial). *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1539-1548.
15. Byrski T, Dent R, Blecharz P, et al. Results of a phase II open-label, non-randomized trial of cisplatin chemotherapy in patient with BRCA1 positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2012;14(4):R110. doi: 10.1186/bcr3231.
16. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT trial. *Nat Med*. 2018;24(5):628-637. doi: 10.1038/s41591-018-0009-7.
17. Rottenberg S, Jaspers JE, Kersbergen A, et al. High sensitivity of BRCA1-deficient malignant tumors to the PARP inhibitor AZD2281 alone and in combination with platinum drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(44):17079-84. doi: 10.1073/pnas.0806092105.
18. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA station and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(4):558-566. doi: 10.1093/annonc/mdz012.
19. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1526-1535. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2098.
20. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2394-2405. doi: 10.1056/NEJMoa2105215.
21. Shafae MN, Goutsouliak K, Lin H, et al. Aromatase inhibitors and contralateral breast cancer in BRCA mutation carriers. *Breast Cancer Res and Treat*. 2022;196:143-152.
22. Emens. SABCS 2018, abstrakt GS1.04.
23. Samstein RM, Krishna Ch, Ma X, et al. Mutations in BRCA1 and BRCA2 differentially affect the tumor environment and response to checkpoint blockade immunotherapy. *Nat Cancer*. 2021;1(12):1188-1203.