

Úvod

HER2 pozitivní karcinom prsu je charakterizován overexpresí HER2 receptoru (human epidermal growth factor receptor 2) na povrchu nádorových buněk karcinomu prsu, která je podmíněna amplifikací *HER2* genu na 17. chromozomu (17q12). Mezi ostatními podtypy (luminální A, luminální B HER2 negativní, triple negativní) zaujímá přibližně 15 %. Charakteristický je svou agresivitou spojenou s tendencí k časně diseminaci onemocnění i v případě malých tumorů, nižší expresí steroidních receptorů, vysokou proliferací, vyšší pravděpodobností k metastazování do centrálního nervového systému (CNS) a viscerálních orgánů a dle některých prací nižší odpovědí na hormonální terapii, protože HER2 overexprese je jedním z potencionálních mechanismů hormonální rezistence. Po aktivaci HER2 receptoru, ke které dochází dimerizací, a to jak za vzniku homodimerů, tak i heterodimerů s jinými receptory, dojde cestou intracelulárních signálních drah (PI3K-AKT-mTOR, RAS-RAF-MEK-MAPK atd.) ke stimulaci buněčného cyklu, proliferace a inhibici apoptózy, což vede k růstu nádorového onemocnění. Jedním z dalších možných způsobů aktivace HER2 receptoru je odštěpení jeho extracelulární části s aktivací části intracelulární. Dostupné anti-HER2 preparáty cíleně blokují jak extracelulární části HER2 receptoru (monoklonální protilátky), tak i intracelulární tyrozinkinázové domény pomocí tyrozinkinázových inhibitorů (TKI). Díky moderní anti-HER2 terapii bylo dosaženo značného zlepšení léčebných výsledků, pacientky s HER2 pozitivním karcinomem mají v současné době prognózu stejnou, ne-li lepší než pacientky s karcinomem HER2 negativními. Cílená anti-HER2 léčba je v současné době standardní součástí jak neoadjuvantní a adjuvantní terapie, tak i léčby metastatického karcinomu prsu.

Epidemiologie karcinomu prsu u mladých pacientek

Karcinom prsu je nejčastějším nádorovým onemocněním žen s neustále rostoucí incidencí, přičemž mortalita v posledních letech stagnuje či jeví mírně klesající trend. Důvodem stagnující mortality při rostoucí incidenci karcinomu prsu je fungující screening se zachytem časných stadií onemocnění

a neustále se zlepšující možnosti diagnostiky a léčby karcinomu prsu. Ve skupině pacientek do 44 let je patrný poměrně strmý nárůst incidence od roku 2000, v roce 2021 byla incidence 30,71/100 000 a mortalita 3,68/100 000 (1), jak je zobrazeno na Obr. 1.

Vzhledem k tomu, že je pravidelné screeningové vyšetření prováděno od 45 let věku, je většina nově diagnostikovaných karcinomů mladých pacientek zjištěna v klinicky symptomatickém stadiu (hmatný nález v prsu nebo axile, kožní změny, palpační citlivost, mastodynie atd.). Pacientky mladší 45 let mají závažnější prognózu než pacientky starší (2), častěji jsou u nich diagnostikovány karcinomy pokročilejšího stadia, karcinomy HER2 pozitivní a triple-negativní (3). Karcinomy prsu u mladých pacientek jsou také charakteristické menší expresí steroidních receptorů a bývají ve většině případů vysokého gradu. Pacientkám do 45 let by mělo být nabídnuto provedení genetického testování k vyloučení nebo potvrzení hereditárního karcinomu prsu. Přibližně 40 % pacientek s triple-negativním karcinomem, které jsou mladší 40 let, jsou nosičky *BRCA1/2* mutace (4). HER2 pozitivní karcinom je asociován s *BRCA* mutací méně častěji než triple-negativní karcinom, pokud je mutace přítomna, tak se většinou jedná o *BRCA2* mutaci.

Specifika léčby karcinomu prsu u mladých pacientek

Léčba mladých pacientek s karcinomem prsu by měla být soustředěna do onkologických center, kde je možné nabídnout veškeré modality moderní onkologické léčby.

Diagnostický a léčebný postup by měl být u každé pacientky diskutován v rámci multiborové komise. Před zahájením onkologické léčby je nutné s pacientkou probrat možnosti zachování fertility. Ovariální selhání je jedním z možných důsledků protinádorové terapie. Jednou z možností zachování fertility je kryoprezervace oocytů, která je provedena před zahájením léčby, pokud je to vzhledem k rozsahu onemocnění a jeho agresivitě možné. Další metodou je ochrana ovariální funkce pomocí LH-RH analog, která jsou podávána v průběhu neoadjuvantní a/nebo adjuvantní léčby. Aplikace LH-RH analog vede k signifikantnímu snížení rizika ovariálního selhání (5). Před zahájením léčby by mělo být součástí laboratorního vyšetření i stanovení hladin choriového gonadotropinu (human chorionic gonadotropin, hCG) k vyloučení gravidity. Pokud je onemocnění diagnostikováno v graviditě, tak se léčba odvíjí dle pokročilosti gravidity a termínu porodu. Od 2. trimestru lze podávat protinádorovou léčbu, standardně jsou podávány antracykliny, lze podat taxany, anti-HER2 léčba je kontraindikována vzhledem k riziku vzniku oligohydramnion nebo abhydramnion (6). Hormonální terapie je v průběhu gravidity kontraindikována, stejně jako radioterapie. Pokud je to možné, je vhodné porod předčasně neindukovat. Obecně je žádoucí léčbu gravidních pacientek soustředit do vysoce specializovaných center. Všem mladým pacientkám by měla být nabídnuta genetická konzultace, jak bylo zmíněno výše. Co se chirurgického výkonu a jeho rozsahu týče, je vhodné, pokud to situace dovoluje, s předstihem diskutovat možnosti chirurgické

Obr. 1. Incidence a mortalita karcinomu prsu u žen do 44 let (1)

