

**Univerzita Karlova**

**Lékařská fakulta v Plzni**

**Studijní program: Onkologie**



**Doktorská disertační práce**

**Význam genetických mutací u karcinomu prsu**

**MUDr. Jan Šustr**

**Školitel: prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA**

**Plzeň, 2021**

## **Abstrakt:**

**Úvod:** Na podkladě genetických mutací vzniká asi 5 - 10% karcinomů prsu. Nejčastější genetickou mutací, která se podílí na vzniku této malignity, je mutace v tumor supresorových genech BRCA1/2, jejíž nosičky mají přibližně 70% celoživotní riziko vzniku nádorového onemocnění prsu. Prognóza pacientek s karcinomem mammy vzniklým na podkladě mutace BRCA1/2, oproti pacientkám se sporadickým karcinomem je porovnávána v řadě studií s nejednoznačnými výsledky.

**Cíl:** V teoretické části práce bylo cílem přiblížit problematiku nádorového onemocnění prsu a nejčastějších genetických syndromů s ním spojených. V rámci praktické části práce byla provedena retrospektivní studie s cílem porovnat pacientky s karcinomem prsu s přítomností BRCA1/2 mutace s pacientkami s CA prsu bez přítomnosti této mutace, a to v profilu nádoru, způsobu léčby a prognóze.

**Metodika:** Retrospektivně jsme analyzovali data 134 pacientek, které byly vyšetřeny v letech 2013-2018 na Ústavu lékařské genetiky FN Plzeň na přítomnost BRCA1/2 mutace a zároveň byly v letech 2000 - 2020 léčeny ve Fakultní nemocnici Plzeň pro časný karcinom prsu. 32 pacientek bylo BRCA1 pozitivních (24%), 10 BRCA2 pozitivních (7%) a 92 bez přítomnosti BRCA1/2 mutace (69%). Doba sledování byla stanovena od data operace do 1/2020.

**Výsledky:** Ženy s BRCA1/2 mutací onemocněly nádorovým onemocněním prsu ve statisticky signifikantně nižším věku než ženy bez BRCA1/2 mutace, výraznější rozdíl byl u BRCA1 mutovaných ( $p = 0,0005$ ). Karcinomy prsu u BRCA1/2 mutovaných pacientek měly častěji nepříznivé prognostické znaky, jako je vyšší grade ( $p < 0,0001$ ), vyšší proliferační aktivita ( $p < 0,0001$ ) a negativita hormonálních receptorů ( $p < 0,0001$ ). Naopak nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl ve velikosti tumoru (T), ani v pozitivitě lymfatických uzlin (N) v době diagnózy. Přes negativní prognostické rysy, které si nesou BRCA1/2 mutované karcinomy prsu, se prognóza mutovaných pacientek v našem souboru nejevila horší než u pacientek nemutovaných, u pacientek s BRCA2 mutací byla dokonce lepší, výsledky však nebyly statisticky signifikantní. 5leté DFS u BRCA1 mut. bylo 93%, u BRCA2 mut. 100% a u nemutovaných 90% ( $p = 0,3293$ ), 5leté OS bylo u BRCA1 mut. 96,7%, u BRCA2 mut. 100% a u nemutovaných 94,3% ( $p = 0,5205$ ). Jedním z možných vysvětlení poměrně dobré prognózy BRCA1/2 mutovaných pacientek je vyšší intenzita léčby. V našem souboru BRCA1/2 mutované pacientky častěji podstoupily totální mastektomii, oproti prs zachovnému výkonu ( $p = 0,0003$ ), častěji podstoupily adjuvantní chemoterapii ( $p = 0,0004$ ), byl u nich v průměru podán vyšší počet cyklů adjuvantní chemoterapie ( $p = 0,0008$ ) a vzhledem ke genetické zátěži u nich byla častěji provedena profylaktická druhostranná mastektomie ( $p < 0,0001$ ).

**Závěr:** V naší práci jsme v souladu s dostupnou literaturou potvrdili, že karcinomy prsu s BRCA1/2 mutací mají prognosticky méně příznivé rysy, ale i přesto se prognóza těchto pacientek výrazně neliší od pacientek bez mutace. Jedním z možných vysvětlení může být větší radikalita léčby u mutovaných pacientek. Výsledky této práce jsou dalším argumentem pro testování zdravých žen s pozitivní rodinnou anamnézou, což nám při zjištění přítomnosti mutace, umožní podat maximálně účinnou léčbu v případě vzniku nádorového onemocnění.

## **Abstract:**

**Introduction:** About 5 - 10% of breast carcinomas are caused by genetic mutations. The most common genetic mutation that is involved in the development of this malignancy is a mutation in the tumor suppressor genes BRCA1/2 whose carriers have approximately a 70% lifetime risk of developing breast cancer. The prognosis of patients with BRCA1/2-associated breast carcinoma, compared to patients with sporadic breast carcinoma is the subject of many studies with ambiguous results.

**Aim:** The aim of the theoretical part of this work was to approach the issue of breast cancer and the most common genetic syndromes associated with it. In the practical part of this work a retrospective study was carried out in order to compare BRCA1/2 mutated breast cancer patients with non-mutated breast cancer patients in the tumor profile, methods of treatment and prognosis.

**Methods:** We retrospectively analyzed the data of 134 patients who were tested for the presence of BRCA1/2 mutation at the Institute of Medical Genetics, University Hospital in Pilsen during the years 2013-2018 and at the same time were treated for early breast cancer at the University Hospital in Pilsen during the years 2000-2020. 32 patients were BRCA1 positive (24%), 10 BRCA2 positive (7%) and 92 without BRCA1/2 mutation (69%). The follow-up time was set from the date of surgery up to 1/2020.

**Results:** Women with the BRCA1/2 mutation developed breast cancer at a statistically significantly younger age than women without the BRCA1/2 mutation, the difference was more significant in the BRCA1 mutated group ( $p = 0.0005$ ). Breast carcinomas in BRCA1/2 mutated patients were more likely to have worse prognostic markers such as higher grade ( $p < 0.0001$ ), higher proliferative activity ( $p < 0.0001$ ) and hormone receptor negativity ( $p < 0.0001$ ). On the contrary no statistically significant difference was found in tumor size (T) or lymph node positivity (N) at the time of diagnosis. Despite the negative prognostic markers of BRCA1/2 mutated breast carcinomas the prognosis of mutated patients in our cohort did not appear worse than in non-mutated patients. In BRCA2 mutated group the prognosis was even better but the results were not statistically significant. 5-year DFS in BRCA1 mut. group was 93%, in BRCA2 mut. 100% and in non-mutated 90% ( $p = 0.3293$ ), 5-year OS in BRCA1 mut. group was 96.7%, in BRCA2 mut. 100% and 94.3% for non-mutated ( $p = 0.5205$ ). One of the possible explanations of relatively good prognosis of patients with BRCA1/2 mutation is higher intensity of treatment. BRCA1/2 mutated patients in our study underwent total mastectomy rather than breast-conserving surgery ( $p = 0.0003$ ) and more frequently have been treated with adjuvant chemotherapy ( $p = 0.0004$ ). On average they received higher number of adjuvant chemotherapy cycles ( $p = 0.0008$ ) and because of their genetic burden prophylactic contralateral mastectomy was performed more frequently ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusion:** In our work, in accordance with available literature, we confirmed that BRCA1/2 mutated breast carcinomas have worse prognostic markers. Despite the worse prognostic markers the prognosis of these patients does not differ significantly from patients without this mutation. One of possible explanations may be higher radicality of treatment of mutated patients. Results of our study are another argument for testing healthy women with a positive family history which will allow us to provide most effective treatment for BRCA1/2 mutated patients who develop cancer.

**Poděkování:**

Chtěl bych poděkovat svému školiteli prof. MUDr. Jindřichu Fínkovi, Ph.D., MHA za odborné vedení a rady během celého studia a zejména během psaní disertační práce. Dále chci poděkovat vedoucímu Ústavu lékařské genetiky FN Plzeň MUDr. Ivanu Šubrtovi, Ph.D. a lékařce MUDr. Monice Černé Ph.D. za pomoc při shromažďování údajů. Za statistickou analýzu souboru chci poděkovat doc. RNDr. Ladislavu Pecnovi, CSc. Za korekturu a cenné rady chci poděkovat své kolegyni a kamarádce MUDr. Zuzaně Jankové.

Prohlašuji, že jsem práci vytvořil samostatně pod vedením svého školitele prof. MUDr. Jindřicha Fínka, Ph.D., MHA, a že jsem čerpal pouze ze zdrojů uvedených v seznamu použité literatury.

.....

MUDr. Jan Šustr

## Obsah

Seznam zkratk:	7
Úvod:	9
Cíle práce:	11
Karcinom prsu – teoretický úvod:	12
Epidemiologie:	12
Etiologie a rizikové faktory:	15
Klinické příznaky:	17
Diagnostika:	20
Anamnéza a fyzikální vyšetření:	20
Zobrazovací metody:	20
Laboratorní vyšetření:	23
Bioptické vyšetření:	25
Histologie a imunohistochemie:	26
Prediktivní a prognostické faktory:	28
Klasifikace a dělení karcinomu prsu:	32
Léčba:	36
Chirurgická léčba:	37
Radioterapie:	39
Systémová léčba:	41
Karcinom prsu u mužů:	51
Prevence, screening a dispenzarizace:	52
Vliv mutací na karcinom prsu:	53
Nejčastější genetické syndromy spojené s karcinomem prsu:	54
Praktická část:	64
Metodika výzkumu:	64
Výsledky:	65
Diskuze:	81
Závěr:	84
Zdroje:	85
Publikační činnost:	100

## Seznam zkratek:

APBI - accelerated partial breast irradiation

APC - adenomatous polyposis coli

ATM - ataxia teleangiectazia mutata

BMA - bone-modifying agents

CA prsu - karcinom prsu

CA 15-3 - cancer antigen 15-3

CEA - karcinoembryonální antigen

CCB - core-cut biopsy

CDKi - inhibitory cyklin-dependentních kináz

CDK - 4/6 cyklin-dependentní kináza 4/6

CRP - C-reaktivní protein

CT - výpočetní tomografie

CTC - cirkulující nádorové buňky

ctDNA - cirkulující nádorová DNA

ČOS - Česká onkologická společnost

ER - estrogenové receptory

FFPE - formalin-fixed paraffin-embedded

FISH - fluorescenční in situ hybridizace

FNAB - biopse tenkou jehlou

FSH - folikulostimulační hormon

Gy - grey

HER2 - lidský epidermální receptor 2

HOR - homologní rekombinace

HR - hormonální receptor

HST - hormonální substituční terapie

HT - hormonální terapie

LDH - laktát dehydrogenáza

Leu - leukocyt

LFS - Li-Fraumeniho syndrom

LH - luteinizační hormon

MMG - mamografie

MR - magnetická rezonance  
NGS - sekvenování nové generace  
PALB2 - partner and localizer of BRCA2  
PARP - poly-adenozindifosfát-ribózo-polymeráza  
pCR - patologická kompletní remise  
PCR - polymerázová řetězová reakce  
PET - pozitronová emisní tomografie  
PD-1 - receptor programované smrti 1  
PDL-1 - ligand receptoru programované smrti 1  
PI3K - fosfatidylinositol-3-kináza  
PJS - Peutz-Jeghersův syndrom  
qRT-PCR - kvantitativní real time – polymerázová řetězová reakce  
PR - progesteronové receptory  
PTEN - homolog fosfatázy a tenzinu  
RANKL - ligand pro receptor aktivátoru nukleárního faktoru kB  
RR - relativní riziko  
SERM - selektivní modulátory estrogenových receptorů  
SRE - skeletal-related events  
STK11 - serin threoninová kináza 11  
TDM1 - trastuzumab emtansin  
TIL - tumor infiltrující lymfocyty  
TNBC - triple negativní karcinom prsu  
TNM klasifikace - tumor-node-metastasis klasifikace  
TPA - tkáňový polypeptidový antigen  
TP53 - tumor protein 53  
USG - ultrasonografické vyšetření  
VMAT - volumetric modulated arc therapy  
WBRT - whole breast radiotherapy  
WHO - Světová zdravotnická organizace  
3D-CRT - trojrozměrná konformní radioterapie



## Úvod:

Karcinom prsu je nejčastější nádorové onemocnění ženské populace s trvale rostoucí incidencí. Jeho incidence prudce narůstá s věkem a je vyšší v rozvinutých zemích. Na vzniku karcinomu prsu se podílí celá řada vnitřních a vnějších faktorů. Mezi nejčastější rizikové faktory vzniku karcinomu prsu patří nadměrná expozice estrogenům, obezita, ionizující záření nebo nadměrný příjem alkoholu (1) Většina karcinomů prsu (85-90%) patří mezi takzvané sporadické karcinomy, tedy karcinomy, které nejsou asociovány s žádnou dědičnou predispozicí a vznikají na podkladě kumulace mutací, kterým je lidské tělo během života vystaveno. Menší část karcinomů prsu (5-10%) pak vzniká na podkladě dědičných genetických změn, které daného jedince predisponují k vzniku nádorového onemocnění (2). Nejčastěji se jedná o mutaci v určitém tumor supresorovém genu, což je gen, který za normálních okolností působí proti mechanismům, které mohou způsobit maligní zvrát buňky. Jedinec, který se již narodí s jednou alelou tohoto genu poškozenou, je pak přirozeně náchylnější ke vzniku nádorového onemocnění, jelikož k jeho rozvoji postačí již pouze vyřadit z provozu zbývající alelu. Nejčastějšími genetickými abnormalitami spojenými s karcinomem prsu jsou mutace v tumor supresorových genech BRCA1 a BRCA2. Dalšími mutacemi, které mají spojitost s vyšším výskytem karcinomu prsu, jsou např. mutace v tumor supresorových genech p53 (Li Fraumeniho syndrom), STK11 (Peutz-Jeghersův syndrom), PTEN (Cowdenův syndrom) a ATM (3). Léčba karcinomu prsu se v dnešní době skládá z 3 zásadních modalit – chirurgie, radioterapie a systémová léčba. Do systémové léčby pak řadíme chemoterapii, hormonální léčbu, cílenou léčbu a v poslední době čím dál více se rozvíjející imunoterapii. Všechny 3 modalities je možno kombinovat dle pokročilosti onemocnění a dle různých prediktivních a prognostických markerů. Základními prognostickými faktory u CA prsu jsou velikost nádoru, mitotický index, grade nádoru nebo pozitivita lymfatických uzlin. Mezi prediktivní faktory pak patří pozitivita hormonálních receptorů (PR, ER) nebo pozitivita HER2 receptoru. V dnešní době se onkologická léčba vydává cestou personalizované medicíny, tedy léčby šité na míru pacientovi. Taková léčba by měla být maximálně účinná vůči nádorovému onemocnění a s minimální toxicitou vůči pacientovi. Pro volbu maximálně efektivní léčby je nutná podrobná analýza nádoru, k čemuž využíváme genomické testování. Na základě tohoto testování je možno určit například riziko recidivy onemocnění, což nám pomáhá při rozhodování o indikaci adjuvantní léčby, nebo v případě zjištění konkrétní mutace, můžeme zvolit co nejúčinnější léčbu. Dostáváme se tedy k myšlence spojené s tématem této práce, a to je vliv mutací na karcinom prsu, zejména pak tedy na léčbu onemocnění a prognózu pacientek. Jak již bylo výše uvedeno, nejčastější mutací ve spojitosti s CA prsu je mutace v tumor supresorových genech BRCA1/2. Odhadovaná incidence těchto mutací v západní populaci je 1/500 až 1/800. BRCA1 i BRCA2 geny jsou geny s vysokou penetrancí, což znamená, že pacientky s mutací v tomto genu

mají vysoké celoživotní riziko karcinomu prsu. Pacientky s BRCA1 mutací mají 40-80% celoživotní riziko vzniku CA prsu, u BRCA2 mutace je to pak 25-80% (4). Vyšší riziko vzniku karcinomu prsu u osob s touto mutací je naprosto zřejmé, zda je však ve srovnání s běžnou populací horší i jejich prognóza, není tak jasné. Na toto téma byla již zpracována řada prací, často však s protichůdnými výsledky. Jelikož mi nejednoznačnost těchto vědeckých výsledků v dostupné literatuře přišla zajímavá, rozhodl jsem se na toto téma zaměřit svoji disertační práci.

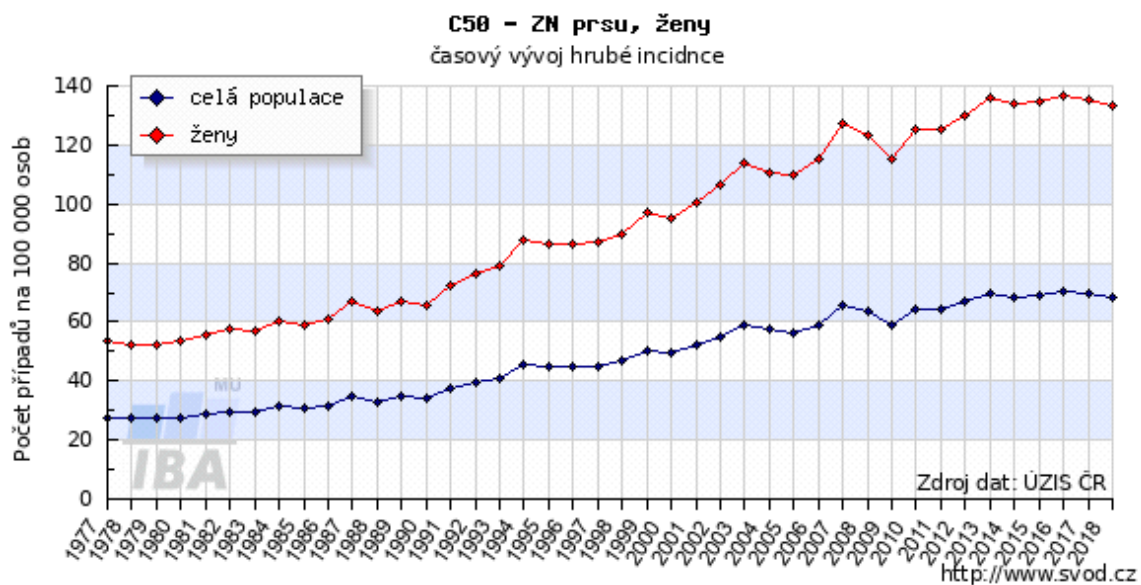
## Cíle práce:

V teoretické části práce bylo cílem podat základní informace o karcinomu prsu, dále uvést nejčastější mutace spojené se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu, popsat mechanismus jejich kancerogenního působení, uvést riziko vzniku karcinomu prsu, popřípadě i jiných malignit a popsat rozdíly v diagnostice a léčbě ve srovnání s karcinomy sporadickými. Praktická část je zaměřena na mutaci v tumor-supresorových genech BRCA1/2, jako nejčastější mutaci spojenou s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu. V rámci této části byla provedena retrospektivní studie se 134 pacientkami, jejímž cílem bylo porovnat charakteristiky nádoru, způsob léčby a prognózu pacientek s BRCA1/2 mutací, ve srovnání s pacientkami bez přítomnosti této mutace.

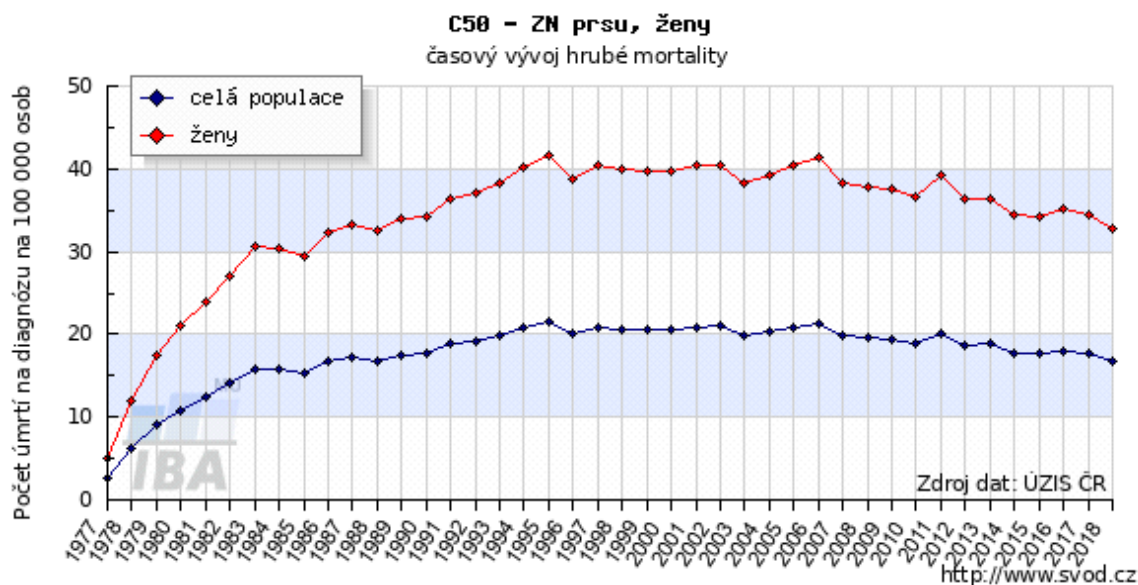
## Karcinom prsu – teoretický úvod:

### Epidemiologie:

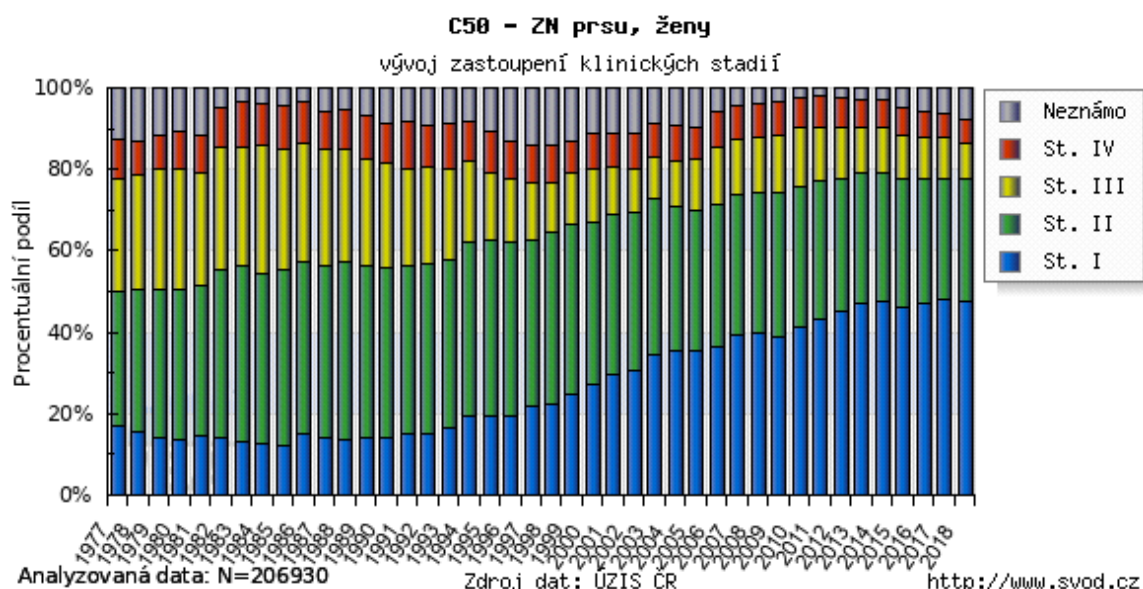
Karcinom prsu je nejčastější nádorové onemocnění žen v ČR s trvale rostoucí incidencí. Incidence karcinomu prsu u ženské populace v České republice byla v roce 2017 okolo 135/100000 - viz. graf č. 1. Pozitivním trendem pak je, i přes narůstající incidenci, klesající mortalita – viz. graf č. 2. Např. v roce 1996 při incidenci okolo 90/100000 žen byla mortalita okolo 40/100000 a v roce 2017, při výše zmíněné incidenci, byla mortalita okolo 35/100000 žen, což je více než 10% pokles při 1,5 násobné incidenci. Tento příznivý trend je nepochybně dán lepšími zobrazovacími metodami a onkologickým screeningem, díky němuž onemocnění zachytíme v časnějším stádiu a dále pak také pokroky v onkologické léčbě – viz. graf č. 3. I přes výrazné léčebné úspěchy zůstává karcinom prsu 2. nejčastější příčinou smrti na nádorové onemocnění u žen v ČR, tvořící 13,5% všech úmrtí na zhoubné novotvary (5).



**Graf č. 1** - Vývoje incidence karcinomu prsu v ČR (5)



**Graf č. 2** - Vývoj mortality karcinomu prsu v ČR (5)



**Graf č. 3** - Vývoj rozložení klinických stadií karcinomu prsu v ČR (5)

Nádorové onemocnění prsu je nejčastější ženskou malignitou v Evropě a i celosvětově (6). V roce 2018 byly ve světě diagnostikovány více než 2 milióny žen s karcinomem prsu a okolo 620 tisíc jich zemřelo – viz. **obrázek č. 1** (7).

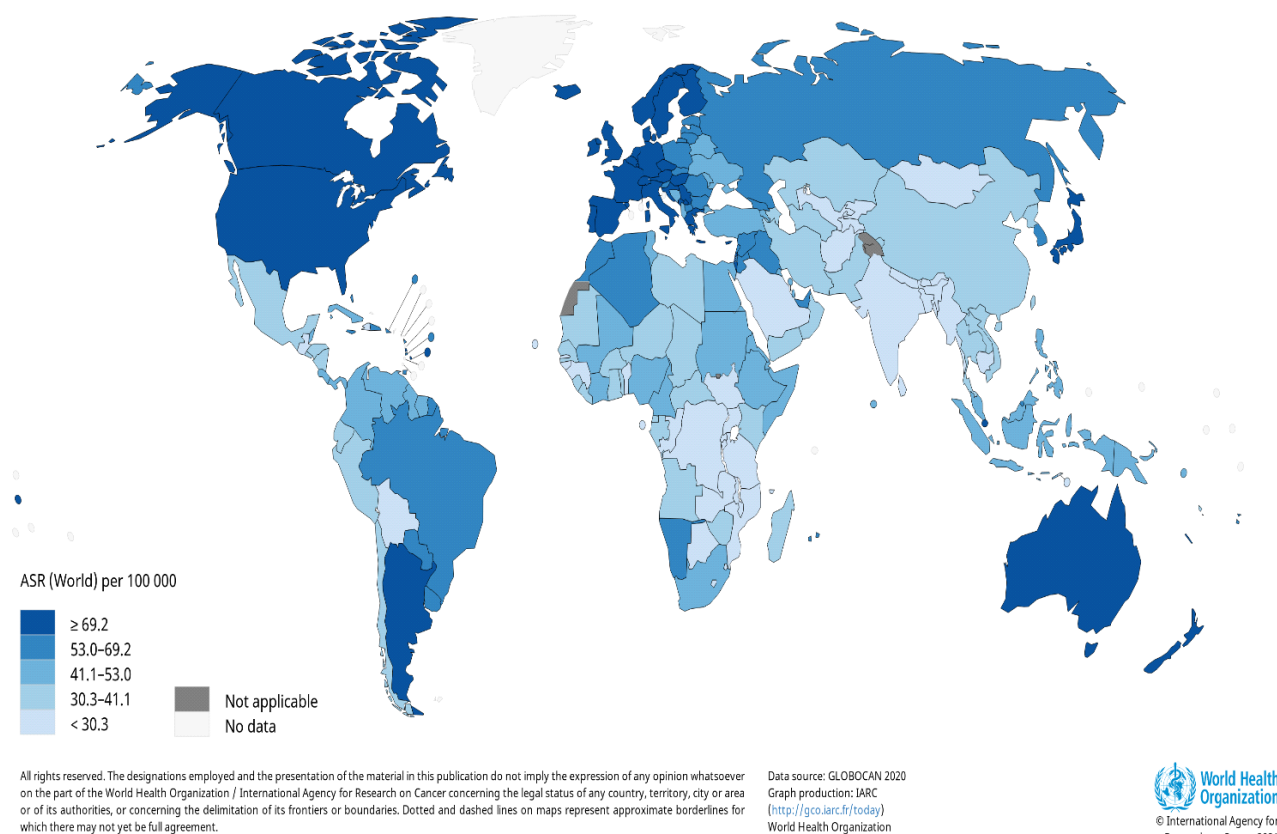
Parameter	Women
<b>Incidence rates</b>	
number of new cases	2,088,849
number of new cases per 100,000 women	55.2
ASR(W)	46,3
proportion of all newly diagnosed cancers (apart from skin cancers)	25.4%
rank among all newly diagnosed cancers (apart from skin cancers)	1st
<b>Mortality rates</b>	
number of deaths	626,679
number of deaths per 100,000 women	16.6
ASR(W)	13,0
proportion of all cancer-related deaths (apart from skin cancers)	15.1%
rank among all cancer-related deaths (apart from skin cancers)	1st
<b>Prevalence rates (patients still alive five years after diagnosis)</b>	
absolute number of survivors	6,875,099
rate per 100,000 women	181.8
<b>Cumulative risk of developing breast cancer</b>	
from birth until the age of 75	5.03%

Parameter	Women
<b>Incidence rates</b>	
number of new cases	522,513
number of new cases per 100,000 women	136.0
ASR(W)	74,4
proportion of all newly diagnosed cancers (apart from skin cancers)	28.2%
rank among all newly diagnosed cancers (apart from skin cancers)	1st
<b>Mortality rates</b>	
number of deaths	137,707
number of deaths per 100,000 women	35.8
ASR(W)	14,9
proportion of all cancer-related deaths (apart from skin cancers)	16.2%
rank among all cancer-related deaths (apart from skin cancers)	1st
<b>Prevalence rates (patients still alive five years after diagnosis)</b>	
absolute number of survivors	2,054,887
rate per 100,000 women	534.7
<b>Cumulative risk of developing breast cancer</b>	
from birth until the age of 75	8.06%

**Obrázek č. 1** - Přehled incidence, mortality, prevalence a celoživotního rizika vzniku CA prsu u pacientek celosvětově (levá tabulka) a v Evropě (pravá tabulka) (7)

Incidence se zvyšuje celosvětově, narůstá s věkem a je vyšší u vyspělejších států a u žen s vyšším socioekonomickým statutem (8). V některých vědeckých pracích se uvádí, že až každá 8. žena onemocní během svého života karcinomem prsu (9). Česká republika patří celosvětově mezi státy s nejvyšší incidencí rakoviny prsu – viz. obrázek č. 2.

## Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, breast, all ages



**Obrázek č. 2** - Přehled věkově standardizované incidence (ASR) CA prsu celosvětově - je patrné, že Česká republika patří mezi státy s nejvyšší incidencí (tmavě modrá barva) (7)

### Etiologie a rizikové faktory:

Nádorové onemocnění prsu je multifaktoriální onemocnění, které vzniká na podkladě souhry vnitřních a vnějších příčin. Pouze u 5-10% je možné vysledovat nějaký jasný genetický syndrom, který za vznikem onemocnění stojí, nicméně 15-20% všech karcinomů prsu je možno zařadit do kategorie tzv. familiárních karcinomů, kdy sice není nalezena jasná genetická abnormalita, ale v dané rodině je možno pozorovat jasně zvýšenou incidenci tohoto onemocnění (10). Bude se zde tedy zřejmě jednat o souhru jistých životních návyků s určitým genetickým základem.

Největším rizikovým faktorem pro rozvoj CA prsu je zcela jistě ženské pohlaví, méně než 1% CA prsu vzniká u mužů (11).

Dále je to věk - CA prsu je onemocnění starší populace a jeho incidence prudce vzrůstá s věkem (12). S tímto faktem souvisí i koncept screeningových programů, který je například v Česku určen pro ženy starší 45 let. U žen mladších, bez rodinné historie CA

prsu, by totiž záchyt onemocnění byl velmi malý a screening by byl tudíž ekonomicky nevýhodný.

Dalším rizikovým faktorem je právě zmíněná rodinná anamnéza karcinomu prsu. Při studii ve Velké Británii, kam bylo zařazeno 113000 žen, bylo zřejmého, že ženy, které mají 1 přímou příbuznou, která prodělala CA prsu, mají 1,75x vyšší šanci, že onemocní rakovinou prsu než ženy, které toto onemocnění v rodině neměly. Toto riziko pak prudce narůstá, pokud příbuzných s CA prsu bylo 2 a více (13).

Velmi důležitým rizikovým faktorem je reprodukce a faktory s ní související. Patří sem časná menarche, pozdní menopauza, pozdní věk při prvním těhotenství nebo nuliparita. Každé těhotenství snižuje riziko CA prsu oproti pacientkám, které děti nepočaly, o 5-10% (14). Ostatně se zvažuje, že jedním z důvodů výrazně nižší incidence CA prsu v minulosti byl fakt, že téměř každá žena měla výrazně větší množství potomků, než je tomu v současnosti a období mezi jednotlivými porody bylo vyplněno obdobími gravidity a laktace. Tímto se výrazně redukovala dávka estrogenu, které bylo ženské tělo vystaveno, čímž se výrazně snížilo riziko vzniku karcinomu prsu.

Tím se dostáváme k dalšímu významnému rizikovému faktoru a to je estrogen. Estrogen, jako hlavní ženský pohlavní hormon, je naprosto nezbytný k rozvoji ženských pohlavních znaků a k funkční reprodukci, nicméně jeho dlouhodobou a nadměrnou stimulací může docházet u hormonálně dependentních buněk k maligní transformaci. Rizikovým může být jak endogenní, tak exogenní estrogen. Vzhledem k tomu, že u premenopauzálních pacientek je estrogen tvořen v ováriích, snižuje ovariectomie riziko karcinomu prsu (15). Exogenní estrogen se pak do těla dostává zejména užíváním hormonální antikoncepce a hormonální substituční léčby (HST). Že hormonální antikoncepce zvyšuje riziko vzniku CA prsu, bylo dokázáno již v několika studiích. Relativní riziko (RR) žen užívajících antikoncepci, oproti ženám, které antikoncepci nikdy neužívaly, se ve studiích pohybuje mezi 1,2-1,3 (16, 17, 18). Riziko obecně narůstá s délkou užívání antikoncepce a po skončení jejího užívání opět klesá, nicméně stále zůstává vyšší než u pacientek, které hormonální antikoncepci nikdy neužívaly. Je ovšem potřeba zmínit, že například u karcinomu ovária má hormonální antikoncepce protektivní účinek a není tedy úplně správné ji zcela odsuzovat. HST spočívá v podávání estrogenu a jiných pohlavních hormonů postmenopauzálním ženám. Zde je RR vyšší oproti hormonální antikoncepci, v dostupných datech se pohybovalo mezi 1,6-1,9 oproti populaci žen, které HST nikdy neužívaly (19, 20). I zde dochází k poklesu RR po ukončení HST (21). Když byly v r. 2003 publikovány výsledky studie popisující nežádoucí účinky HST v USA, došlo k výraznému poklesu užívání HST, což mělo za následek snížení incidence CA prsu o 7% (22).



Mezi další rizikové faktory patří nezdravý životní styl a s ním spojený nadměrný příjem tuků, alkohol a kouření. Nadměrná spotřeba alkoholu může vést ke zvýšeným hladinám estrogenu a tím i zvýšení rizika CA prsu. Meta-analýza 53 epidemiologických studií ukázala, že příjem 35-44 gramů alkoholu denně může zvýšit riziko CA prsu o 32% (23). Obezita je také velmi významný rizikový faktor, je však zajímavé, že významně vyšší riziko představuje pro ženy postmenopauzální (24). Souvisí to patrně s tím, že na rozdíl od žen premenopauzálních u nichž, jak již bylo zmíněno, vzniká estrogen především v ováriích, vzniká u postmenopauzálních žen estrogen syntézou z androgenních prekurzorů v nadledvinách, játrech a právě v tukové tkáni. Z toho vyplývá, že nadměrné množství tukové tkáně vede k nadměrné produkci estrogenu a tím zvyšuje riziko CA prsu. Vztah mezi kouřením a zvýšeným rizikem vzniku CA prsu nebyl v minulosti tak zřejmý, jako mezi kouřením a jinými malignitami, nicméně v posledních letech přibývá studií, které dokazují, že kouření riziko rakoviny prsu zvyšuje (25, 26).

Nezanedbatelným rizikovým faktorem pro CA prsu je ionizující záření, zejména pak u pacientek, které absolvovaly radioterapii v mladém věku pro jinou malignitu, nejčastěji pak pro Hodgkinův lymfom. Tyto ženy měly až 2,7x vyšší riziko rozvoje CA prsu oproti běžné populaci (27).

Jak již bylo zmíněno v textu výše, 5-10% CA prsu vzniká v rámci nějakého genetického syndromu, který je podmíněn určitou mutací. Jelikož toto téma úzce souvisí s tématem mé práce, budu se mu věnovat podrobněji v textu později.

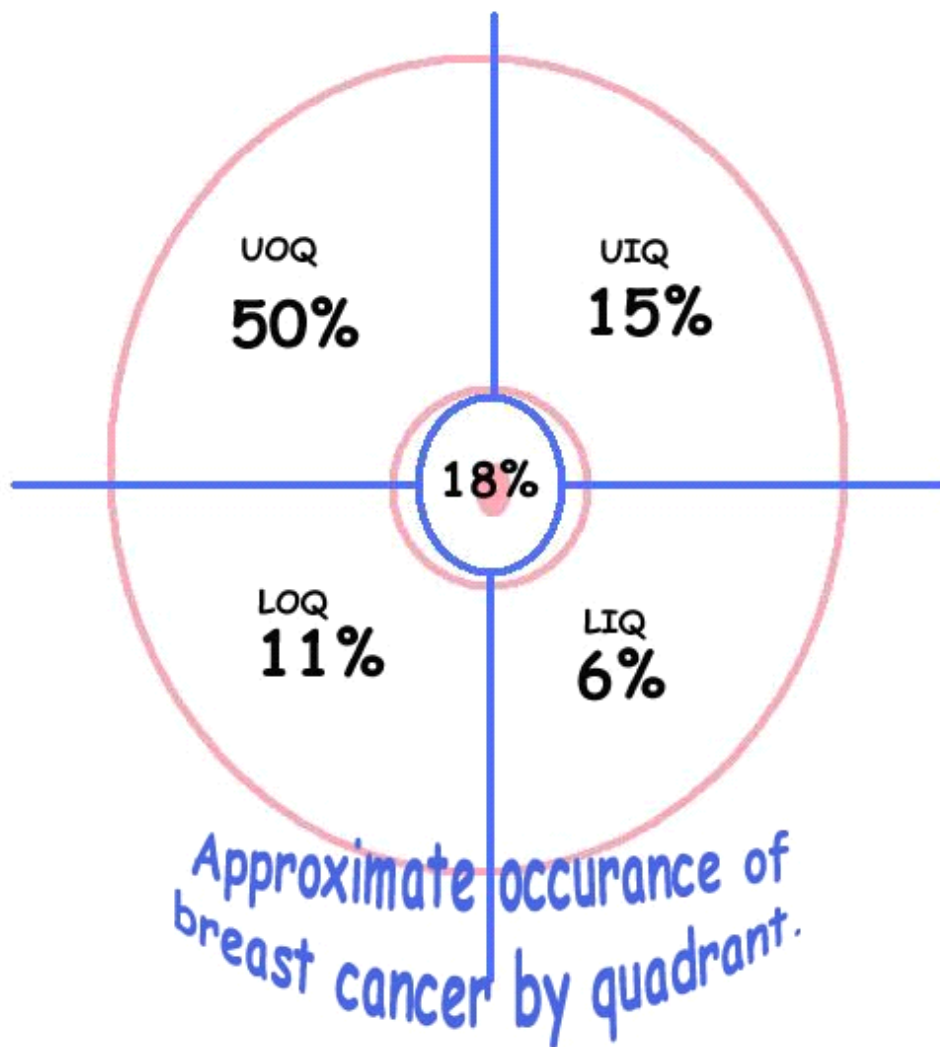
### Klinické příznaky:

Díky významnému pokroku v zobrazovacích metodách a také díky mamografickému screeningu, se nám daří zachytit CA prsu stále častěji v nižších stádiích, kdy ještě symptomatologie onemocnění není natolik vyjádřená. Obecně příznaky dělíme na lokální a celkové. Nejčastějším lokálním příznakem CA prsu bývá hmatná rezistence – viz. **obrázek č. 3**.



**Obrázek č. 3** – CA prsu projevující se objemnou prominující rezistencí s patrnou hypervaskularizací

Typicky se jedná o rezistenci nebolestivou, tuhou, nepohyblivou a s nepravidelnými okraji. Ca prsu vzniká nejčastěji v horním zevním kvadrantu prsu, 2. nejčastěji pak v centrální oblasti – viz. **obrázek č. 4**.



**Obrázek č. 4** - Četnost karcinomu prsu dle jednotlivých kvadrantů (zdroj: <https://www.ultrasoundpaedia.com/normal-breast/> )

Dalším příznakem může být změna velikosti či tvaru prsu, zejména u menších prsů mohou i nevelké nádory způsobit významné zvětšení prsu. Velmi častým příznakem bývá vtažení kůže prsu, které je způsobeno vazy, tzv. Cooperovými ligamenty, která přitahují kůži k nádoru (27). Bolestivost bývá typická spíše pro benigní léze, může však provázet například inflamatorní typ karcinomu prsu. Inflamatorní CA prsu se mimo bolestivosti typicky projevuje sytě červeným zbarvením kůže – viz. obrázek č. 5.



**Obrázek č. 5** - Pokročily inflamatorní CA prsu s typickým zarudnutím kůže prsu a již patrným porušením kožního krytu

Méně častými příznaky jsou sekrece, či krvácení z bradavky, šupinatění kůže nebo edém kůže. Prvním lokálním příznakem karcinomu prsu může být vzácně zvětšená uzlina v axile nebo supraklavikulárně bez zjiitelného ložiska v prsu. S celkovými příznaky se setkáváme u onemocnění generalizovaného. Patří sem symptomy, jako je hubnutí, nechutenství, febrilie nebo únava. Podle lokalizace metastáz se pak generalizace může projevit specifickými symptomy. Generalizace do skeletu patologickou frakturou, do jater ikterem, do mozku poruchou vědomí nebo do plic hyposaturací.

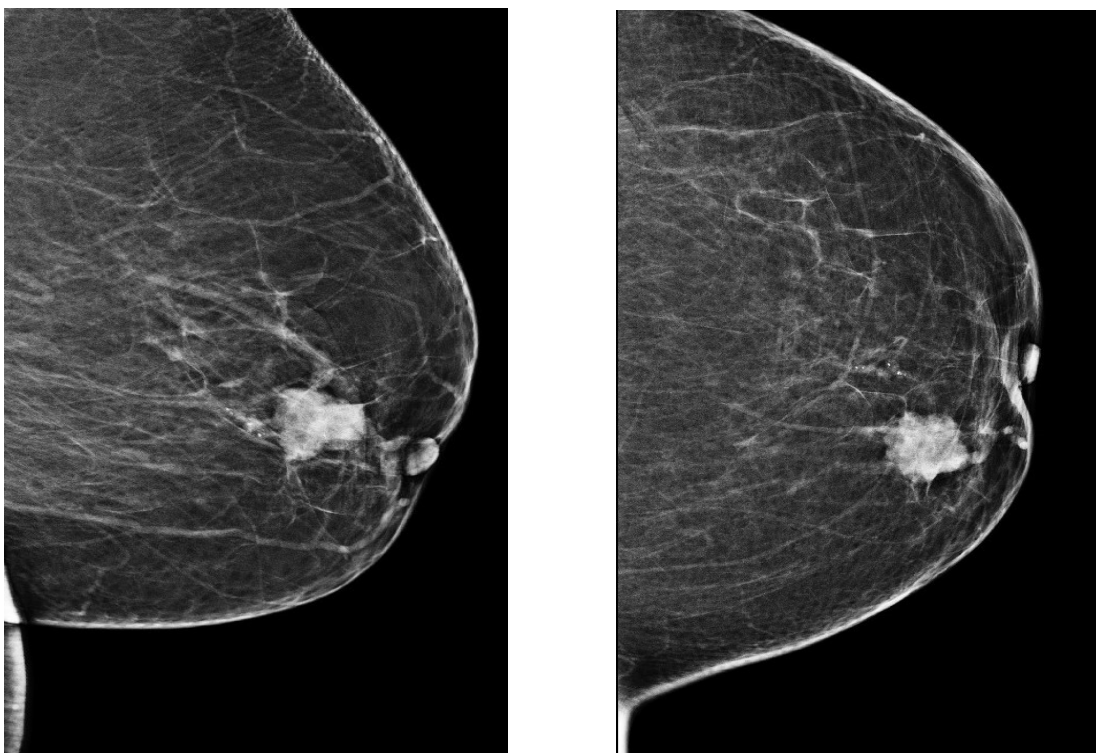
### Diagnostika:

#### Anamnéza a fyzikální vyšetření:

V medicíně by základem každého diagnostického postupu měla být kvalitně odebraná anamnéza a pečlivé fyzikální vyšetření. Nejinak je tomu u karcinomu prsu. V anamnéze pátráme po možné rodinné zátěži, zaměříme se na případné užívání hormonální antikoncepce nebo hormonální substituční léčby. Při fyzikálním vyšetření pak pátráme po hmatné rezistenci v prsu nebo okolních lymfatických uzlinách, aspekci se snažíme odhalit event. změny na prsu.

#### Zobrazovací metody:

Základní zobrazovací metodou k detekci CA prsu je **mamografie (MMG)** – viz. obrázek č. 6.



**Obrázek č. 6** – MMG levého prsu s nálezem invazivního duktálního karcinomu, vlevo pohled svrchu, vpravo pohled z boku

MMG využívá měkkého RTG záření, pomocí kterého dokážeme zobrazit tkáň prsu a případný nádor a přitom pacientku vystavit minimálnímu množství radiace (28). V ČR ji mimo jiné využíváme ve screeningovém programu, kdy každá žena starší 45 let má hrazené mamografické vyšetření 1x za 2 roky. Limitací MMG je horší zobrazení prsů u mladších pacientek a u neredukující prsní žlázy, kde větší podíl vaziva a menší podíl tukové tkáně způsobuje horší prostupnost RTG paprsků a tím snižuje kvalitu snímku. Proto se u mladších pacientek jako základní vyšetření místo MMG doporučuje **ultrasonografické vyšetření (USG)**.

USG tedy indikujeme zejména u mladších pacientek nebo u pacientek u nichž je MMG kontraindikována, tedy zejména u gravidních pacientek. USG je také možno využít při dispenzarizaci pacientek po skončené onkologické léčbě, kdy jej většinou kombinujeme s MMG. Výhodou USG je vysoká senzitivita, možnost posouzení event. postižení lymfatických uzlin a v neposlední řadě pak nízká cena. Nevýhodou je nízká specifická nebo neschopnost zobrazit mikrokalcifikace (29).

**Výpočetní tomografie (CT)** je metoda, kterou spíše než k diagnostice CA prsu indikujeme k odhalení případné vzdálené diseminace. Doplnit CT je vhodné například, když diagnostikujeme tumor většího rozsahu, s postižením lymfatických uzlin nebo s nepříznivým molekulárním profilem, tedy obecně v situacích, kdy je již vyšší pravděpodobnost vzdálených

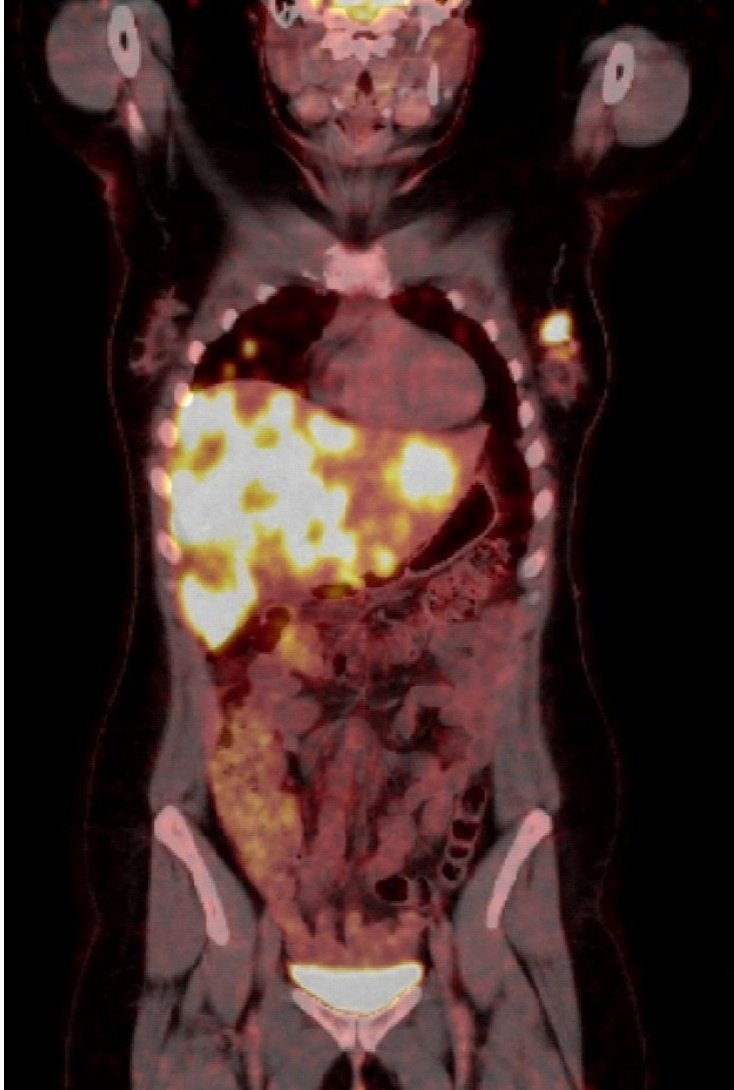
metastáz (30). Nevýhodou CT je vyšší radiační zátěž pro pacienta, možnost alergické reakce při podání kontrastní látky a nemožnost využití u gravidních pacientek.

Hybridní metoda **PET/CT** - viz. **obrázek č. 7**, která využívá kombinace výpočetní tomografie (CT) a pozitronové emisní tomografie (PET), není v diagnostice a stagingu CA prsu používána tolik jako u jiných diagnóz. Vzhledem ke screeningovému programu je většina nádorových onemocnění zachycena v brzkém stádiu, popřípadě nám k vyloučení vzdálených metastáz postačí CT, navíc je PET/CT stále ještě poměrně málo dostupná a nákladná metoda. Dokonce odborný panel ASCO 2019 označuje provedení PET/CT jako jednu z nejčastějších chyb, která zásadně prodražuje onkologickou péči, aniž by přinesla nějaký zásadní přínos pro pacientku (30).

**Magnetická rezonance (MR)** je metoda, která našla uplatnění zejména v rámci screeningu žen s vysokým rizikem CA prsu, tedy žen s pozitivní rodinnou anamnézou nebo prokázanou mutací zvyšující riziko CA prsu. Je to totiž metoda se senzitivitou vyšší než 90%. Specificita je však nižší, konkrétně okolo 70%, což sebou přináší riziko falešně pozitivních výsledků (31).

Hybridní vyšetření kombinující magnetickou rezonanci a pozitronovou emisní tomografii **PET/MR** se zatím v diagnostice nebo stagingu CA prsu taktéž příliš nevyužívá. Stejně jako u PET/CT platí, že se jedná o metodu nákladnou a málo dostupnou. Poslední data ukazují, že z PET/MR by mohly profitovat zejména mladé ženy s vysokým rizikem vzniku CA prsu (32).





**Obrázek č. 7** - PET/CT vyšetření u pacientky s CA prsu s generalizací do jater a plic

#### Laboratorní vyšetření:

Laboratorní vyšetření krve má v rámci diagnostiky CA prsu spíše doplňkový význam. Zvýšené hladiny leukocytů (Leu), C-reaktivního proteinu (CRP) nebo laktát dehydrogenázy (LDH) mohou být znakem progredující malignity, ale rozhodně nemůžeme na základě jejich elevace postavit diagnózu. Kapitola sama pro sebe jsou nádorové markery, neboli onkomarkery.

Onkomarkery jsou většinou definovány jako skupina látek, které jsou produkovány nádorovými buňkami a za normálních okolností tedy v těle nejsou detekovatelné vůbec nebo v nízkém množství. Tato definice ale neplatí 100%, jelikož hladina onkomarkerů může být elevována i jinými patologickými procesy než pouze malignitou. Jedná se například o záněty, autoimunitní onemocnění nebo cirhózu jater. Jinými slovy mají sice vysokou senzitivitu, ale jejich specifita je nízká. V rámci diagnostiky se jejich stanovení uplatňuje spíše jako doplňková metoda, jsou však velmi užitečným pomocníkem k monitoraci efektu léčby.

Například pokles markerů během léčby chemoterapií bývá známkou dobré léčebné odpovědi, naopak jejich elevace může předpovídat progresi, i když ještě na zobrazovacích vyšetřeních je nález stabilizovaný. V klinické praxi v rámci léčby CA prsu využíváme nejvíce 3 onkomarkery: cancer antigen 15-3 (CA 15-3), karcinoembryonální antigen (CEA) a tkáňový polypeptidový antigen (TPA).

**CA 15-3** je marker s největší specificitou pro CA prsu a v klinické praxi nejvíce užívaný k monitoraci vývoje onemocnění. Jde o antigen polymorfního epiteliálního mucinu, který je v dospělosti za normálních okolností produkován buňkami mléčné žlázy, slinných žláz a bronchů. Jeho elevace často předchází klinickou progresi onemocnění a umožňuje nám včas změnit léčbu. Hladina CA 15-3 velmi přesně koreluje s aktivitou nemoci zejména u hormonálně pozitivního CA prsu s generalizací do kostí, kde společně se zhoršením bolestí může jeho elevace předcházet radiologickou progresi i o několik měsíců (33). Mezi benigní onemocnění, při kterých může být elevována hladina CA 15-3, patří jaterní cirhóza, chronická renální insuficience, chronická bronchitida, pneumonie či benigní onemocnění prsu.

**CEA** je onkofetální glykoprotein, který je za normálních okolností produkován ve vyvíjejícím se embryu. V dospělosti je omezeně produkován v trávicím a respiračním traktu. Je zásadním onkomarkerem používaným k monitoraci aktivity generalizovaného nádorového onemocnění kolorekta, svoje místo má však i u karcinomu prsu, plic nebo ovaria. Vyšší hladiny CEA pak bývají pozorovány u alkoholiků a kuřáků.

**TPA** je polypeptid ze solubilních fragmentů cytokeratinů, jedná se o marker s velmi nízkou specificitou a jeho užití v klinické praxi je značně omezené. Bývá elevován u rychle progredujících nádorových onemocnění, jako jsou například hematologické malignity. Ze solidních nádorů pak bývá elevován například u karcinomu močového měchýře. U CA prsu hraje spíše pomocnou roli. Z benigních onemocnění může jeho elevaci způsobit jaterní cirhóza nebo hepatitida.

V poslední době se do klinické praxe stále více dostávají 2 důležité laboratorní metody, a to stanovení hladiny cirkulující nádorové DNA (ctDNA) z krve a hladiny cirkulujících nádorových buněk z krve (CTC).

**ctDNA** vzniká rozpadem nádorových buněk a je uvolňována do krevního oběhu, kde může být izolována a pomocí citlivých vyšetření podrobena analýze. Odběru ctDNA se jinak říká tekutá biopsie (34). Tato metoda s sebou přináší řadu výhod. Na prvním místě je nepochybně nižší invazivita oproti tkáňové biopsii, kterou nyní používáme u drtivé většiny nádorových onemocnění jako základní kámen ke stanovení diagnózy. Dále pak ctDNA můžeme využít k monitoraci aktivity onemocnění, a to nejen zjištěním nárůstu jejího



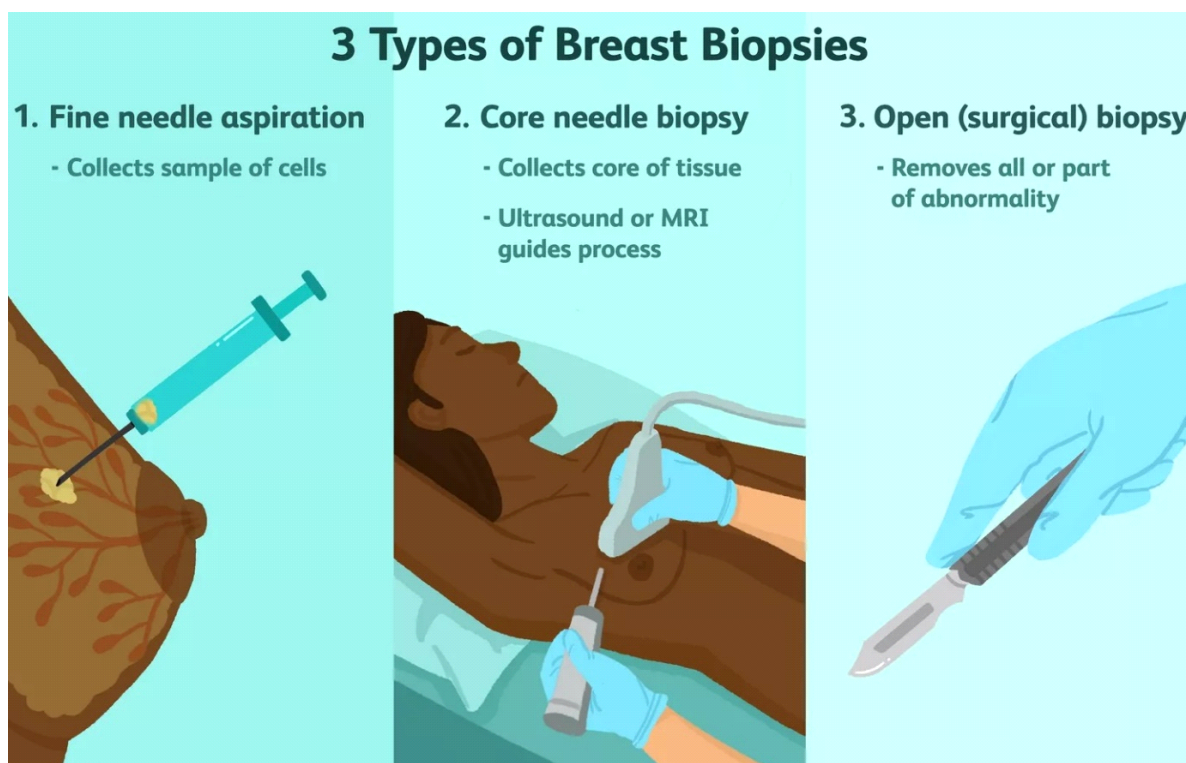
množství, ale také odhalením nových mutací v nádorové DNA, které mohou vést k rezistenci na stávající léčbu. Nevýhodou je nepochybně vyšší cena a také stále poněkud horší dostupnost.

**CTC** jsou již několik let využívány v hematonekologii k posouzení minimální reziduální nemoci, což je kritérium léčebné odpovědi u hematonekologických malignit. Stále více jsou však CTC využívány i v solidní onkologii. Stejně jako odběr ctDNA nazýváme odběr CTC tekutou biopsií. Stanovením CTC stejně jako ctDNA můžeme posoudit aktivitu onemocnění. Velkou výhodou izolace CTC, je následně možné in vitro posouzení chemosenzitivity či chemorezistence podobným způsobem, jaký užíváme u mikrobiálních kultur k posouzení účinnosti antibiotik (35). Dále pak jejich stanovení po radikální resekci tumoru bývá, dle některých prací negativním prognostickým faktorem (36).

Obecně je využití těchto metod v klinické praxi nadále spíše nižší, nicméně obě v sobě skrývají velký potenciál, o čemž svědčí obrovské množství studií, které se jejich využitím zabývají, a v budoucnu budeme v rámci naší praxe tyto metody jistě běžně používat.

#### Bioptické vyšetření:

Jak již bylo zmíněno výše v textu, biopsie z nádorového ložiska je úkon, bez kterého není možné diagnózu karcinomu prsu spolehlivě určit. Umožní nám histologické vyšetření tkáně, ze které můžeme definitivně potvrdit, že se jedná o maligní nádor a dokonce nám umožní získat informace o agresivitě onemocnění, o prognóze, nebo o potenciální odpovědi na léčbu. Bez provedení biopsie není v drtivém množství případů možné pacientku odeslat k chirurgickému výkonu, ani zahájit onkologickou léčbu. Základními způsoby biopsie je biopsie tenkou jehlou (fine needle aspiration biopsy – FNAB), v diagnostice CA prsu nejčastěji využívaná core-cut biopsie (CCB) a biopsie chirurgická. **FNAB** je biopsie velmi tenkou jehlou, která se zavede do podezřelého ložiska a odsaje menší množství materiálu. **CCB** využívá tlustší jehlu, kterou nejčastěji pod USG kontrolou, méně často pak pod MMG kontrolou, zavádíme do ložiska, které bioptujeme. Výhoda, ve srovnání s biopsií chirurgickou, tkví v minimální invazivitě a přitom je možné získat dostatečné množství tkáně k histologickému zpracování a dalším nezbytným imunohistochemickým vyšetřením, o kterých budu hovořit dále. Příklady biopsií - viz. **obrázek č. 8**.



**Obrázek č. 8** - Příklady biopsií CA prsu, 1. FNAB, 2.CCT, 3. chirurgická (zdroj: <https://www.verywellhealth.com/>)

Specifikem diagnostiky karcinomu prsu je pak **biopsie sentinelové uzliny (SNLB)**. Sentinelová uzlina je taková lymfatická uzlina, která zajišťuje mízní drenáž karcinomu prsu a tudíž bude nejpravděpodobněji jako první postižena metastatickým rozsevem. Vzhledem k tomu, že se nám díky lepší diagnostice daří diagnostikovat CA prsu stále v nižších stádiích, je SNLB cestou, jak se při její negativitě vyhnout lymfadenektomii, čímž výrazně snížíme morbiditu léčby při stejných léčebných výsledcích. SNLB je většinou provedena společně s odstraněním primárního nádoru. Uzlinu je nejprve nutné označit, což se provádí buď speciálním barvením, nebo v poslední době častěji radioizotopem. Tato barva nebo radioizotop jsou aplikovány do blízkosti nádoru a lymfatickými cévami dopraveny do spádové lymfatické uzliny. V případě barvy chirurg lymfatickou uzlinu vyhledá díky jejímu zbarvení, v případě radioizotopu využívá speciální sondu. Uzlinu odstraní a odešle patologovi k peroperačnímu histologickému vyšetření a dle výsledku volí radikalitu chirurgického výkonu.

#### Histologie a imunohistochemie:

Základním úkolem patologa je rozlišit, zda se jedná o **benigní nebo maligní nádor**. Benigní nádory jsou většinou podobné výchozí struktuře, někdy pozorujeme pouze vyšší celularitu ložiska. Rostou pomalu, mohou být ohraničeny pouzdem, mají nižší mitotickou aktivitu a nikdy nemetastazují. Naproti tomu maligní nádory rostou infiltrativně, nebývají

ohraničeny pouzdrum a mají výrazně vyšší mitotickou aktivitu. Nejjistější známkou malignity nádoru je pak schopnost zakládat vzdálené metastázy. Když je potvrzeno, že se jedná o maligní nádor, je nutné určit jeho grade, což je stupeň podobnosti nádoru s tkání, ze které vznikl, jinými slovy stupeň diferenciacie. Grade 1 dobře diferencovaný, grade 2 středně diferencovaný a grade 3 níže diferencovaný. Dále se hodnotí invaze do krevních cév (angioinvaze), do lymfatických cév (lymfangioinvaze) nebo šíření po nervech (perineurální propagace). Všechny tyto znaky jsou známkami pokročilejšího onemocnění. V neposlední řadě se hodnotí radikalita chirurgického výkonu, zda je přítomen dostatečný bezpečnostní lem zdravé tkáně při okrajích resekátu. Při biopsii lymfatické uzliny je nejen nutné zjistit, zda je metastaticky postižená, ale také zda se již jedná o makrometastázu nebo pouze mikrometastázu. Makrometastáza je ložisko větší než 2 mm, pokud je nádorové ložisko velikosti 0,2–2 mm v největším průměru, jedná se o mikrometastázu a pokud je menší než 0,2 mm, nazýváme jej jako izolované shluky nádorových buněk. Toto rozdělení je velmi důležité, jelikož se dle přítomnosti či nepřítomnosti mikro či makrometastáz řídí radikalita chirurgického postupu a eventuální adjuvantní léčba.

Imunohistochemické vyšetření je naprosto zásadní pro určení typu CA prsu, podle něj lze posuzovat prognózu pacientky a také určit vhodnou strategii léčby. Zásadními atributy, které stanovujeme pomocí imunohistochemie, jsou **hormonální receptory (HR), HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) a proliferační aktivita**.

V rámci HR stanovujeme pozitivitu estrogenových receptorů (ER) a progesteronových receptorů (PR). Jsou to receptory, na které se vážou ženské pohlavní hormony estrogen a progesteron a stimulují tím růst a dělení nádorových buněk. Až 80% karcinomů prsu vykazuje hormonální receptory, nicméně ne všechny hormonálně pozitivní nádory reagují na hormonální léčbu. Jako minimální hodnota pro podání hormonální léčby se uvádí pozitivita HR alespoň 10%. Hormonálně dependentní nádory jsou obecně prognosticky příznivější.

HER2 je transmembránový receptor, který zprostředkovává přenos signálu z povrchu buňky k jádru a je výrazným mediátorem buněčného dělení a diferenciacie. Při jeho zvýšené expresi buňka dostává nadměrné množství stimulů, což může vést k nekontrolovanému dělení. Jeho overexpresi stanovujeme buď imunohistochemicky nebo metodou fluorescenční in situ hybridizace (FISH). Při imunohistochemickém vyšetření nádoru přidělujeme skóre 0-3, při skóre 0-1 se jedná o HER2 negativní nádor, při skóre 2 je nutné doplnit vyšetření FISH a při skóre 3 se jedná o HER2 pozitivní nádor. Pozitivita HER2 je markerem agresivity nádorového onemocnění. Z celkového počtu karcinomů prsu tvoří HER2 pozitivní asi 15% (27). Na základě HER2 positivity pak indikujeme antiHER2 léčbu, která značně zlepšila

prognózu pacientek s HER2 pozitivním CA prsu a podrobněji se jí budu věnovat v dalších kapitolách.

V případě, že nádor nevykazuje pozitivitu HR ani HER2 označuje se jako triple negativní karcinom prsu (TNBC – triple negative breast cancer). Jedná se o onemocnění, u něž nemůžeme využít hormonální ani antiHER2 léčbu. Tento typ CA prsu se vyskytuje asi v 10-15% a obecně mívá horší prognózu (27).

Proliferační aktivitu stanovujeme nejčastěji pomocí antigenu Ki-67. Jedná se o antigen, který je exprimován v proliferačních buňkách ve všech fázích jejich buněčného cyklu, kromě fáze G0. V buňkách, v kterých detekujeme Ki-67, tedy probíhá buněčný cyklus a jejich počet nám ukazuje růstovou frakci. Čím vyšší je růstová frakce, tím se jedná o agresivnější nádorové onemocnění s horší prognózou. Ke stanovení Ki-67 v klinické praxi nejčastěji využíváme protilátku Mib-1, proto často můžeme vidět růstovou frakci popsanou jako procento Mib-1 pozitivních buněk nebo Mib1 index. K posouzení proliferační aktivity pak ještě můžeme využít mitotický index, což je počet mitóz ve stanovené oblasti nádoru, nicméně v klinické praxi již mnohem více využíváme Ki-67.

### Prediktivní a prognostické faktory:

V léčbě karcinomu prsu je velmi důležité určit faktory, dle kterých můžeme předpovídat prognózu pacienta a jeho odpověď na léčbu. Prognostické faktory nám pomáhají určit míru rizika recidivy, generalizace, či pravděpodobnost úmrtí na nádorové onemocnění bez ohledu na léčbu. Prediktivní faktory nám pomáhají odhadnout léčebnou odpověď na konkrétní typ terapie. Během historie léčby karcinomu prsu se seznam těchto faktorů neustále prohlubuje a vyvíjí. Obecně můžeme prognostické faktory rozdělit na ty, které souvisí s pacientem, jako jsou věk, výkonnostní stav a nebo komorbidity. Dále jsou to pak prognostické faktory, které souvisí přímo s nádorovým onemocněním, jako je stádium onemocnění, nádorový grade, nebo histologický typ nádoru.

Většina publikací se shoduje, že nejzásadnějšími prognostickými faktory jsou stádium onemocnění a věk pacientky. (37, 38, 39). Jelikož v sobě klinické stadium onemocnění obsahuje velikost tumoru, pozitivitu uzlin nebo popřípadě i vzdálené metastázy, je jasné, že vliv stadia onemocnění na prognózu pacienta je naprosto zásadní. Dle práce Ferguson et al. mají pacientky stadia IIb a vyššího až 16x větší šanci na úmrtí na nádor prsu než pacientky se st. I (39).

Věk pacientky je také důležitým prognostickým faktorem. Pacientky nižšího věku jsou schopny absolvovat agresivnější léčbu, mají významně méně komorbidit, na druhou stranu však karcinom prsu mladých žen mívá často méně favoritní rysy, jakými jsou negativní stav

hormonálních receptorů, vyšší grade, vyšší index Ki-67 nebo multicentricita (37). Obecně ženy nižšího věku mají horší prognózu.

Dalším významným prognostickým faktorem, který již byl zmíněn v rámci stádia onemocnění, je pozitivita lymfatických uzlin. Pacientky, které mají 3 a více metastaticky infiltrované lymfatické uzliny, mají výrazně horší prognózu.

Významnou úlohu v určení prognózy pacienta pak hraje pozitivita hormonálních receptorů. Pacientky s pozitivními hormonálními receptory mají výrazně lepší prognózu než pacientky bez jejich positivity a tento rozdíl v lepší prognóze ještě narůstá s množstvím nádorových buněk, které hormonální receptor exprimují.

Jako u každého nádorového onemocnění má velmi výrazný prognostický vliv grading nádoru. Obecně platí, že čím jsou nádorové buňky více podobné okolním tkáním, jinými slovy čím lépe jsou diferencované, tím je prognóza onemocnění lepší. Výrazně horší prognózu pak mají pacientky s CA prsu, jehož nádorové buňky vykazují amplifikaci HER2. Zároveň je však tento znak pozitivním prediktivním faktorem pro léčbu HER2 inhibitory.

Předoperačně výrazně elevovaná hladina onkomarkerů CA15-3 a CEA souvisí s pokročilostí onemocnění a může již poukazovat na generalizaci onemocnění, a proto je také negativním prognostickým faktorem.

Dalšími negativními prognostickými faktory, které jsou v literatuře zmiňované, jsou lymfangioinvaze, angioinvaze, perineurální propagace nebo větší aneuploidie jader.

Dva nejzásadnější prediktivní faktory, které využíváme v rámci léčby CA prsu, jsou bezpochyby pozitivita HR a HER2. Jak již bylo zmíněno, pozitivita hormonálních receptorů je významným pozitivním prognostickým faktorem, je však také významným prediktivním faktorem pro využití hormonální léčby. Přibližně 60% hormonálně pozitivních nádorů prsu odpoví na hormonální léčbu a toto procento se pak zvyšuje na 70-75%, pokud jsou zároveň pozitivní PR i ER (40).

Pozitivita HER2 je sice výrazným negativním prognostickým faktorem, je však významným pozitivním prediktivním faktorem k využití antiHER2 léčby. Ženy s HER2+ CA prsu v minulosti měly výrazně horší prognózu oproti jiným typům CA prsu, což antiHER2 léčba změnila. HER2+ je také negativním prediktivním faktorem hormonální léčby, jelikož HER2 overexprese indukuje růst nádorových buněk, které jsou nezávislé na estrogenu, a tím snižuje účinnost léčby Tamoxifenem (41). HER2 pozitivita je dále negativním prediktivním faktorem léčby fluoruracilem, metotrexátem a cyklofosfamidem, naopak je pozitivním prediktivním faktorem léčby antracykliny a taxany.

Ke komplexnímu posouzení prognózy pacientek je možné použít různé prognostické tabulky, které využívají jednotlivé prognostické faktory a můžeme usuzovat procentuální pravděpodobnost 5letého přežití a dle toho pak eventuální benefit chemoterapie. U invazivního karcinomu prsu využíváme například Nottinghamský prognostický index – viz. **tabulka č. 1.**

Parametr	Bodové hodnocení
<b>Postižení mízních uzlin</b>	
Není	0
1 – 3	1
> 3	2
<b>Nádorový grade</b>	
1	1
2	2
3	3
<b>Velikost nádoru</b>	<b>0,2x velikost nádoru v cm</b>
<b>Interpretace</b>	
< 3,4	<b>Benefit chemoterapie se nepředpokládá</b>
3,4-5,4	<b>Možný benefit chemoterapie – zvážit její podání</b>
> 5,4	<b>Chemoterapie má prokázaný prospěch</b>
<b>Skóre</b>	<b>5-leté přežívání</b>
≤ 2,4	93 %
> 2,4 - ≤ 3,4	85 %
> 3,4 - ≤ 5,4	70 %
> 5,4	50 %

**Tabulka č. 1.** - Nottinghamský prognostický index

Pro pacientky s karcinomem in situ je pak možno aplikovat Van Nuys prognostický index – viz. **tabulka č. 2.**

Skóre	1	2	3
<b>Velikost</b>	≤ 15 mm	16 – 40 mm	≥ 41 mm
<b>Šířka okrajů</b>	≥ 10 mm	1– 9 mm	< 1 mm
<b>Patologická klasifikace</b>	nádor grade 1 či 2 bez nekrózy	nádor grade 1 či 2 s nekrózou	nádor grade 3
<b>Věk</b>	> 60 let	40 - 60 let	< 40 let

**Tabulka č. 2** - Van Nuys prognostický index

V dnešní době je však jejich praktické využití spíše méně časté, jelikož obrovský boom zažívají takzvané **multigenové eseje**. Jedná se o testy, které analyzují několik skupin genů, čímž nádor charakterizují na molekulární úrovni, a rozdělují pacientky dle míry rizika relapsu. U prognosticky příznivých typů CA prsu jako jsou HR + a HER2 negativní, může být prognóza pacientek značně variabilní. Nejedná se totiž o homogenní skupinu onemocnění a určit pacientku, která bude profitovat z adjuvantní chemoterapie, nemusí být ze stávajících

prognostických faktorů vždy snadné. Nejčastější metody, které se užívají k analýze genové exprese, jsou: DNA microarray technologie k vyšetření zejména čerstvé nebo mražené nádorové tkáně a qRT-PCR (kvantitativní real time – polymerázová řetězová reakce) k vyšetření v parafinu fixované tkáně (FFPE - Formalin-Fixed Paraffin-Embedded) (42). Existuje několik typů multigenových esejí, které se liší technologií, analyzovanými geny, indikačními kritérii či výstupními hodnotami. Nejvíce používané u nás i ve světě jsou Oncotype DX a Mammaprint.

**Oncotype DX** je test, který nám dle molekulární analýzy nádoru, dokáže předpovídat šanci na 10leté přežití pacientky a s tím související prospěch podané adjuvantní chemoterapie. Vyšetření je indikováno u pacientek HR+, HER2-, s negativními lymfatickými uzlinami nebo maximálně jednou mikrometastázou nebo s jedním z rizikových faktorů, jako jsou negativita PR a vyšší hodnota Ki-67. Analyzuje se 16 genů asociovaných s nádorem a 5 genů referenčních, které jsou vyšetřeny technikou qRT-PCR z RNA extrahované z FFPE. Výsledkem je takzvané skóre recidivy a nabývá hodnoty 0-100. V případě, že převažují příznivé geny, je hodnota skóre 1-17, což značí dobrou prognózu a adjuvantní CHT není indikována, v případě, že převažují geny prognosticky nepříznivé, je skóre >31 a adjuvantní CHT je nutné podat. Podmínkou úhrady testu Oncotype DX je také to, že pokud půjde o nádor prognosticky nepříznivý, CHT bude podána. Testu bývá často vyčítána takzvaná šedá zóna, tedy pacientky se skóre 18-30, nicméně u těchto nemocných nebyl prokázán benefit CHT a je u nich indikována pouze hormonální léčba. Chemoterapii lze podat eventuálně individuálně po domluvě s pacientkou.

**Mammaprint** je genomický test, který analyzuje 70 genů, které mají spojitost s vyšším rizikem rekurence CA prsu. Stejně jako Oncotype DX nám pak pacientky třídí na ty s nízkým rizikem, u kterých není adjuvantní CHT indikována, a na ty s vysokým, u kterých naopak adjuvantní léčba indikována je. Test je navržen tak, že pacientky s nízkým rizikem mají riziko rekurence v 10letech po radikálním chirurgickém výkonu asi 10% a pacientky s vysokým rizikem skoro 30% po radikálním výkonu (43). Indikační kritéria testu Mammaprint v ČR jsou: nově diagnostikovaný invazivní karcinom prsu, ER+, HER2-, stádium T1 nebo T2, velikost nádoru do 5cm, N0, N1mic, N1-N3. Tato kritéria jsou tedy širší než u testu Oncotype DX. Genomický test, který často bývá užíván společně s Mammaprintem, se nazývá Blueprint. Zde se jedná o analýzu 80 genů souvisejících s CA prsu, dle kterých pak můžeme rozdělit karcinom prsu do 3 hlavních skupin – luminal (HR+, HER2 negativní), HER2 a basal like. Je to tedy rozdělení podobné tomu na bázi imunohistochemického vyšetření, nicméně zde jde o hodnocení na podkladě genomické analýzy a tumor, který byl v imunohistochemickém vyšetření označen jako triple negativní, může být dle této analýzy ve skutečnosti HER2+ se všemi důsledky na volbu onkologické léčby (44). V kombinaci

s Mammaprintem nám pak ještě rozděluje skupinu luminal, na luminal A a B, přičemž typ A je CA s dobrou prognózou bez nutnosti adjuvantní CHT a typ B je s nepříznivou prognózou, u kterého je adjuvantní CHT indikována (43).

Dalším multigenomickým testem, který se využívá ve světě, je PAM50. Analyzuje 50 genů, které mají spojitost s CA prsu a stanovuje riziko rekurence CA prsu tzv. Prosigna score (ROR skóre), které nabývá hodnot 0-100 a udává nám 10leté riziko rekurence po ukončení adjuvantní léčby. Čím vyšší je hodnota Prosigna score, tím je vyšší riziko rekurence. Vyšetření nám také dává informaci o typu nádoru podobně jako například Mammaprint. Dalšími multigenomickými testy využívanými u CA prsu jsou Endopredict, Breast Cancer Index a Genomic Grade index.

### Klasifikace a dělení karcinomu prsu:

K základnímu dělení nádorů prsu využíváme, stejně jako u jiných nádorů, klasifikaci dle **Světové zdravotnické organizace (WHO)** – viz. **tabulka č. 3**.

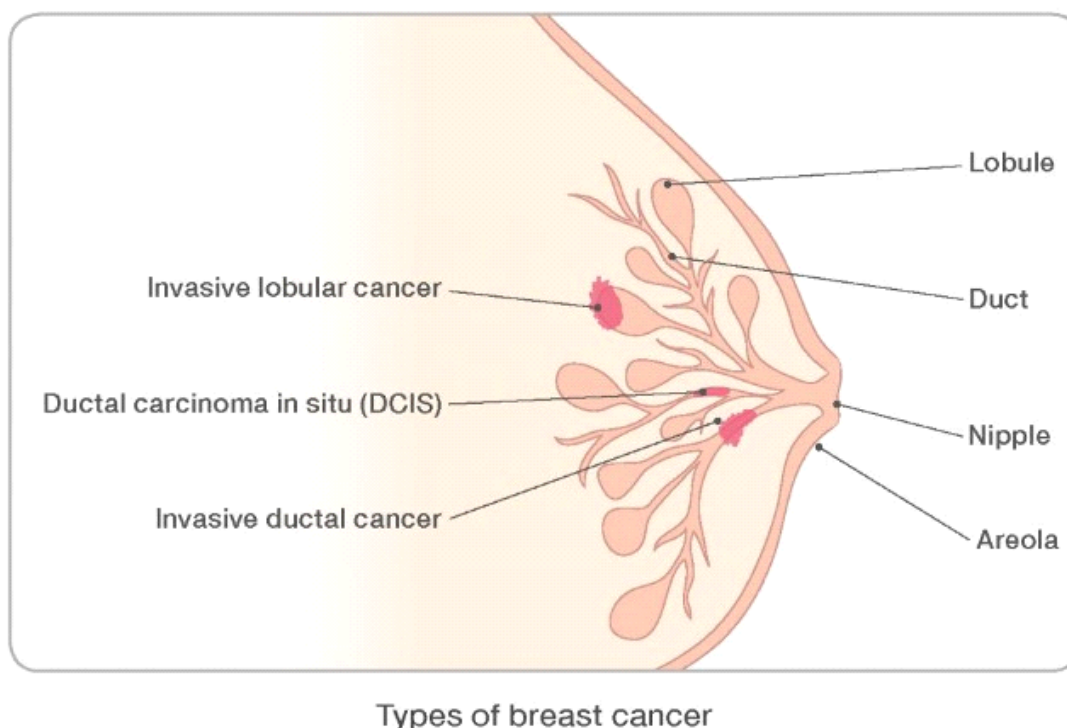
<b>I. Karcinomy in situ</b>		<b>ICDO-M</b>
<b>1. Lobulární</b>	Klasický lobulární karcinom in situ	8520/2
	Pleiomorní lobulární karcinom in situ	8519/2
<b>2. Duktální</b>	Duktální karcinom in situ (všechny morfologické varianty)	8500/2
<b>3. Papilární</b>	Intraduktální papilární karcinom	8503/2
	Opouzdřený papilární karcinom	8504/2
	Solidně papilární karcinom in-situ	8509/2
<b>II. Invazivní karcinomy</b>		
<b>1. Nespeciálního typu</b>	Invazivní karcinom nespeciálního typu (NST)	8500/3
<b>2. Speciálního typu</b>	Invazivní lobulární karcinom (všechny morfologické varianty)	8520/3
	Tubulární karcinom	8211/3
	Kribriformní karcinom	8201/3
	Mucinózní karcinom	8480/3
	Invazivní mikropapilární karcinom	8507/3
<b>3. Metaplastické</b>	Vřetenobuněčný karcinom	8032/3
	Low grade adenoskvamózní karcinom	8570/3
	Spinocelulární karcinom	8070/3
	Karcinomy s mezenchymální metaplazií (více typů)	8075/3
<b>4. Papilární</b>	Invazivní papilární karcinom	8503/3
	Opouzdřený papilární karcinom s invazí	8504/3
	Invazivní solidně-papilární	8509/3



	karcinom	
<b>5. S neuroendokrinními rysy</b>	Neuroendokrinní tumor dobře diferencovaný	8240/3
	Neuroendokrinní tumor	8249/3
	Neuroendokrinní karcinom	8246/3
<b>6. Epiteliálně-myoepiteliální</b>	Epiteliálně-myoepiteliální karcinom	8562/3
	Adenoidně cystický karcinom	8200/3
<b>7. Vzácné typy</b>	Sekreční karcinom	8502/3
	Karcinom secernující lipidy	8314/3
	Karcinom bohatý na glykogen	8315/3
	Další (více typů)	

**Tabulka č. 3** - Nejčastější primární karcinomy prsu – zestručněná histologická klasifikace podle WHO 5. vydání, 2019 (zdroj: <https://www.mou.cz/>)

Nejčastějšími typy CA prsu jsou lobulární a duktální. Duktální karcinom prsu, neboli dle novější klasifikace no special type (NST) invazivní karcinom, tvoří asi 75% všech karcinomů prsu, 2. nejčastějším typem je pak lobulární karcinom, který tvoří 10-15%. Ostatní vzácnější typy tvoří méně než 10% všech karcinomů prsu (45). Oba hlavní typy je pak možné rozdělit na invazivní a neinvazivní formu, tedy duktální karcinom in situ a lobulární karcinom in situ. Rozdíl v místě vzniku mezi duktálním a lobulárním karcinomem prsu - **viz. obrázek č. 9.**



**Obrázek č. 9** - Rozdíl v místě vzniku mezi duktálním a lobulárním CA prsu (zdroj: <https://whoopzz.com/types-of-breast-cancer/>)

Mezi nejčastěji se vyskytující vzácné karcinomy prsu patří například tubulární karcinom, medulární karcinom, mucinózní karcinom nebo inflamatorní karcinom (46). V dalších kapitolách se budu výhradně věnovat invazivním a neinvazivním formám duktálního a lobulárního karcinomu prsu, podrobnější popis vzácnějších forem a management jejich léčby je nad rámec této práce.

K ozřejmění rozsahu stádia a onemocnění pak využíváme **TNM klasifikaci – viz. tabulka č. 4.**

<b>T - primární nádor</b>			
TX	primární nádor nelze hodnotit		
T0	bez známek primárního nádoru		
Tis	in situ		
T1	≤ 2 cm		
T1mi	≤ 0,1 cm		
T1a	> 0,1 ≤ 0,5 cm		
T1b	> 0,5 ≤ 1,0 cm		
T1c	> 1,0 ≤ 2,0 cm		
T2	> 2 ≤ 5 cm		
T3	> 5 cm		
T4	nádor s přímým šířením do stěny hrudní nebo kůže		
T4a	šíření na stěnu hrudní		
T4b	ulcerace, kožní uzly nebo edém		
T4c	současně obě 4a a 4b		
T4d	inflamatorní karcinom		
<b>N – regionální mízní uzliny</b>			
NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit		
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz		
N1	pohyblivé axilární	pN1mi	mikrometastázy > 0,2 ≤ 2 mm
		pN1a	1-3 axilární uzliny
		pN1b	vnitřní mamární uzliny s mikro-/makro metastázami v biopsii v sentinelové uzlině, avšak klinicky neprokazatelné
		pN1c	1-3 axilární a vnitřní mamární uzliny a vnitřní mamární uzliny s mikro-/makro metastázami v biopsii v sentinelové uzlině, avšak klinicky neprokazatelné
N2a	fixované axilární	pN2a	4-9 axilárních uzlin
N2b	vnitřní mamární, klinicky zjevné	pN2b	vnitřní mamární, klinicky zjevné, bez axilárních uzlin
N3a	Infraklavikulární	pN3a	≥ 10 axilárních nebo infraklavikulárních uzlin
N3b	vnitřní mamární a axilární	pN3b	vnitřní mamární uzliny, klinicky zjevné, s axilární uzlinou (uzlinami), nebo > 3 axilární a vnitřní mamární uzliny s mikroskopickými metastázami v biopsii

N3c			sentinelové uzliny, avšak klinicky neprokazatelné
	Supraklavikulární	pN3c	Supraklavikulární
<b>M – vzdálené metastázy</b>			
MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit		
M0	bez vzdálených metastáz		
M1	vzdálené metastázy		

**Tabulka č. 4 – Zjednodušená TNM klasifikace CA prsu (30)**

TNM klasifikace hodnotí rozsah tumoru (T), postižení lymfatických uzlin (N) a přítomnost vzdálených metastáz (M). Kombinací těchto 3 parametrů přiřazujeme onemocnění do jednotlivých stádií – viz. **tabulka č. 5**, která nám slouží zároveň jako prognostický faktor a současně dle nich určujeme léčebný postup. Dále rozlišujeme TNM klasifikaci klinickou (cTNM), kterou určujeme na základě klinického nálezu a nálezu na zobrazovacích metodách a patologickou (pTNM), kterou stanovuje patolog z nádorového resekátu.

<b>Stadium</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T0/T1	N1mi	M0
Stadium IIA	T0/T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0/T1/T2	N2 N1/N2	M0
	T3		M0
Stadium IIIB	T4	N0/N1/N2	M0
Stadium IIIC	Jakékoliv T	N3	M0
Stadium IV	Jakékoliv T	Jakékoliv N	M1

**Tabulka č. 5 – Zařazení do stádií dle TNM klasifikace**

Pro určení prognózy a zvolení optimální léčebné strategie nám však rozdělení do stádií dle TNM klasifikace nestačí. Zde přicházejí na řadu výše zmíněná imunohistochemická vyšetření, dle kterých určujeme hladinu HR, HER2 a Ki67 a dle hodnot těchto parametrů můžeme rozřadit CA prsu do 5 základních skupin se zcela odlišnou prognózou a způsobem léčby.

**Luminální A:** ER a PR pozitivní ( $\geq 20\%$ ), HER-2 negativní, nízké Ki67

**Luminální B HER-2 negativní:** ER pozitivní, HER-2 negativní a nejméně jeden z následujících: vysoké Ki67, PR  $< 20\%$

**Luminální B HER-2 pozitivní:** ER pozitivní, HER-2 pozitivní, jakékoliv Ki67 a jakékoliv PR

**HER-2 (neluminální):** ER i PR negativní, HER-2 pozitivní

**Triple negativní:** ER i PR negativní, HER-2 negativní

Toto rozdělení slouží v klinické praxi pro rozhodnutí o optimálním léčebném postupu. Je však spíše orientační a skutečný genetický profil CA prsu je mnohem složitější. Již v r. 2000 Perou et al. publikoval práci, ve které na základě exprese různých genů, rozdělil CA prsu na 4 základní molekulární podtypy - estrogen pozitivní/luminální, bazaloidní, Erb-B2 pozitivní a normal-like (47). Pro první skupinu je charakteristická přítomnost exprese estrogenového receptoru- $\alpha$  a cytokeratinů buněk luminálního epitelu, což je důvod, proč byla pojmenována luminální. Pro Erb-B2 skupinu je charakteristická vysoká exprese genu kódujícího HER2 receptor. Skupina bazaloidních karcinomů vykazuje negativní expresi estrogenového, progesteronového i HER2 receptoru. Bazaloidní karcinom má často fenotyp triple negativního karcinomu prsu, nicméně tyto 2 jednotky nejsou totožné, jelikož triple negativní karcinom nemusí vždy vykazovat genovou expresi bazaloidního karcinomu a nádory s expresí genů pro bazaloidní karcinom mohou imunohistochemicky vykazovat pozitivitu HR nebo HER2 (48). Obecně však bývá bazaloidní karcinom spojen s horší prognózou, často se s ním setkáváme u premenopauzálních žen a také je častější u žen, které jsou nosičkami mutace BRCA (49). Normal-like skupina nádorů prsu sdílí podobný profil genové exprese s normální prsní žlázou. V posledních letech se ukazuje, že je tato problematika ještě daleko složitější a typů karcinomů prsu na molekulární úrovni bude ve skutečnosti daleko více, což můžeme vidět na příkladu CA prsu typu Luminal A, který je možné pomocí multigenových esejí rozdělit do několika skupin s často diametrálně odlišnou prognózou.

### Léčba:

Léčba karcinomu prsu prodělala v posledních letech dynamický rozvoj. Jedná se o léčbu multimodální a základními léčebnými modalitami jsou léčba **chirurgická, systémová a radioterapie**. Jednotlivé metody je možné různě kombinovat a jejich vhodnou kombinací a načasováním lze dosáhnout maximálního terapeutického efektu.

Terapie CA prsu je také léčbou multioborovou, což znamená, že se na ní podílí odborníci z různých oborů medicíny, zpravidla to bývá chirurg, onkolog, radiodiagnostik a patolog. V moderních onkologických centrech by každá pacientka měla být referována na multidisciplinárním semináři a dle rozsahu onemocnění, molekulárního profilu nádoru, prognostických a prediktivních faktorů, by měla být zvolena léčba ideálně tak, aby byla šitá maximálně na míru dané pacientce.

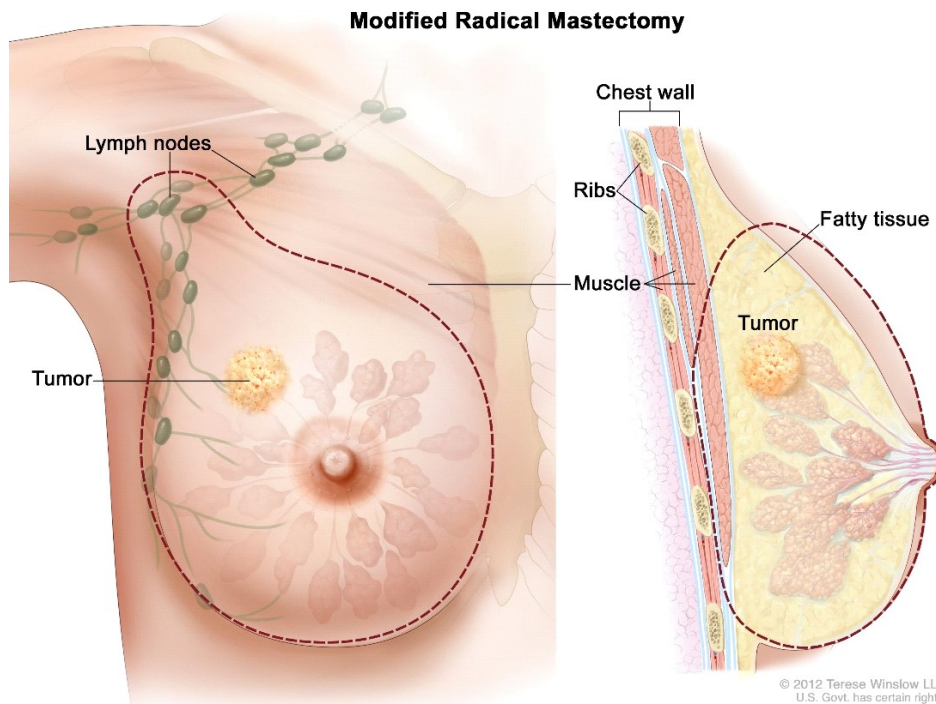
Nejmarkantněji je pak patrný rozvoj v systémové terapii, kde kromě historicky dlouho používané chemoterapie a hormonoterapie, užíváme v klinické praxi již několik let také

cílenou léčbu, která by měla maximálně působit na nádorové buňky a minimalizovat nežádoucí účinky. Například v rámci managementu HER2+ CA prsu cílená terapie významně snížila množství recidiv po skončení léčby u lokalizovaného onemocnění a u generalizovaných onemocnění výrazně prodloužila celkovou dobu přežití pacientek, u některých až o desítky let. V posledních letech pak s úspěchem využíváme léčbu inhibitory cyklin dependentních kináz, které prodlouží celkovou dobu přežití u pacientek s hormon senzitivním, HER2 negativním generalizovaným karcinomem prsu. Aktuálně se pak, stejně jako u jiných onkologických diagnóz, stále více a více do popředí dostává imunoterapie, zatím zejména v léčbě generalizovaného onemocnění, nejčastěji u triple negativního CA prsu. Všechny výše zmíněné pokroky v léčbě, společně s onkologickým screeningem, mají zásluhu na tom, že i přes narůstající incidenci má mortalita spíše sestupnou tendenci (5).

### Chirurgická léčba:

Operační odstranění nádoru je nejstarší léčebnou metodou a v minulosti také jedinou léčebnou možností. Již v roce 1882 byl americkým chirurgem Williamem Halstedem navržen postup radikální mastektomie s exenterací axily. Tento výkon se zakládal na lékařově teorii, že jediný způsob, jakým se může šířit CA prsu, je lymfatickými cévami, a proto se snažil o co nejradikálnější odstranění všech regionálních uzlin. Operace zahrnovala kromě odstranění mléčné žlázy a lymfatických uzlin také odstranění obou pectorálních svalů a thorakodorzálního nervově-cévního svazku. Výkon byl pro pacientku značně mutilující a často nedovedl zabránit progresi onemocnění. Proto se s postupem času na radikalitě ubíralo.

Dnes je standardem radikální modifikovaná mastektomie – viz. **obrázek č. 10**, při níž se resekuje mléčná žláza a provádí se disekce axily. Výkon, při němž se odstraňuje pouze prs bez spádových lymfatických uzlin, se nazývá prostá mastektomie. V případě, že se jedná o rozsáhlý nádor s ulceracemi, či krvácením, přistupuje se k tzv. sanační mastektomii, což je však operace paliativní. Dále se využívá kůži šetřící mastektomie, kdy je snaha ponechat co nejvíce kožního krytu u pacientek, jež plánují rekonstrukční výkon. Subkutánní mastektomií se pak nazývá operační řešení, při němž je odstraněna prsní žláza a zachován veškerý kožní kryt, včetně aerolo-mamilárního komplexu. Tato metoda je využívána zejména u preventivních výkonů z důvodů například rodinné zátěže nebo prokázané genetické mutace s vysokým celoživotním rizikem CA prsu.



**Obrázek č. 10** – Rozsah modifikované radikální mastektomie, (zdroj: [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov))

Alternativou k mastektomii jsou prs zachovné výkony, neboli parciální mastektomie. Jedná se o operaci, při níž se odstraní nádor s dostatečnými bezpečnostními okraji a prs zůstává zachován s přijatelným kosmetickým efektem. Dle rozsahu se může jednat o kvadrantektomii, kdy se resekuje  $\frac{1}{4}$  prsu nebo lumpektomii či segmentektomii, kdy se odstraní pouze nádor s bezpečnostním lemlem. V případě prs šetřícího výkonu u větších nádorů se využívá tzv. onkoplastických operací, jejichž principem je přesun tkáňových laloků, které výrazně zlepšují výsledný kosmetický efekt. Parciální mastektomii je možné provést vždy, když si ji přeje nemocná a není přítomna kontraindikace k výkonu. Kontraindikace dělíme na relativní a absolutní. Mezi relativní patří například tumor > 5cm, Li Fraumeniho syndrom nebo extenzivní lymfatická a vaskulární invaze. Mezi absolutní kontraindikace patří inflamatorní karcinom prsu, multicentrický karcinom, nemožnost provést adjuvantní radioterapii nebo difuzní mikrokalifikace v prsu (50). Nevýhodou parciálního výkonu oproti mastektomii je nutnost provést adjuvantní radioterapii prsu, která je po parciálním výkonu indikována vždy. Po mastektomii je adjuvantní radioterapie indikována pouze při přítomnosti rizikových faktorů.

Samostatnou kapitolou v chirurgické léčbě karcinomu prsu jsou rekonstrukční výkony, díky kterým je možné redukovat traumatickou zkušenost pacientky spojenou s mastektomií na minimum. K rekonstrukci prsu se využívá vlastní tkáň pacienta, nebo silikonový implantát či kombinace obojího. Rekonstrukční výkon se provádí buď primárně, tedy během jedné

operace ihned po mastektomii, nebo odloženě, tedy až po skončení onkologické léčby. Primární rekonstrukce se využívá spíše u profylaktických výkonů než u terapeutických.

Velmi důležitou součástí chirurgické léčby karcinomu prsu je operativa na lymfatických uzlinách. V minulosti zde byla standardem disekce axily ve 2 etážích, která spočívala v odstranění lymfatické tkáně v průběhu malého prsního svalu a laterálně od něj, tento výkon však byl spojen s vysokou morbiditou pro pacientku, zejména pak vznikem těžko ovlivnitelného lymfedému horní končetiny. V posledních letech však vlivem časnější diagnózy CA prsu a s ní spojenou nižší pozitivitou lymfatických uzlin a v souvislosti s pokrokem v adjuvantní onkologické léčbě je snaha o postupnou dezintenzifikaci chirurgických výkonů v axile. Zlatým standardem v diagnostice uzlinového postižení je využití detekce sentinelové uzliny, jejíž princip byl popsán v předchozích kapitolách. V případě negativity sentinelové uzliny nebo pouze záchytu mikrometastázy není axilární lymfadenektomie indikována. Cílem aktuálního vývoje axilárního stagingu je snaha o další snížení radikality chirurgických výkonů a s nimi spojených komplikací (51).

Chirurgická léčba metastatického karcinomu prsu hraje vzhledem k časté multiplicitě ložisek pouze minoritní úlohu. Obecně lepší prognózu mají pacientky s oligometastatickým onemocněním, zejména s resekovatelnými jaterními metastázami (52).

### Radioterapie:

Radioterapie je nedílnou součástí léčby CA prsu, výrazně zvyšuje lokální kontrolu onemocnění a tím zvyšuje i celkové přežití pacientek. Nejčastější indikací je adjuvantní radioterapie, po parciální nebo totální mastektomii, dále pak v menší míře kurativní radioterapie, která se používá při interní inoperabilitě nebo paliativní radioterapie, indikována při rozsáhlém inoperabilním onemocnění s nedostatečnou odpovědí na systémovou léčbu. Samostatnou kapitolou je pak radioterapie metastáz karcinomu prsu.

Technické požadavky v případě radioterapie pro CA prsu jsou vysokovoltážní zdroje záření a systém umožňující aplikaci technik trojrozměrné konformní radioterapie (3D-CRT), radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT – intensity modulated radiotherapy) nebo volumetric modulated arc therapy (VMAT). V případě adjuvantní radioterapie po prs zachovném výkonu je v drtivé většině případů indikována radioterapie celého prsu (WBRT – whole breast radiotherapy). Standardně se aplikuje dávka 46-50 Greyů (Gy), v klasické frakcionaci 2Gy/fr., 5x týdně. U mladších pacientek s vyšším rizikem recidivy je standardně indikováno zvýšení dávky do lůžka tumoru, tzv. boost. Dle studie EORTC 10882 měly pacientky s boostem významně nižší riziko lokálních rekurencí než pacientky bez boostu – 6,2 vs 10,2 %;  $p < 0,0001$  (53). Navýšení dávky do lůžka tumoru se provádí o 10-20 Gy.

V případě positivity sentinelové uzliny a neprovedení disekce axily, za splnění podmínek příznivé prognózy (primární nádor velikosti T1-T2, konzervativní výkon na prsu, postižení maximálně 2 sentinelových uzlin, absence extrakapsulárního šíření) je možné disekci axily nahradit adjuvantní radioterapií a do ozařovacího pole se pak v tomto případě zařazuje i spádová lymfatika (54). U parciální mastektomie s provedením axilární disekce se ozáření spádové lymfatiky indikuje v případě vyššího počtu postižených uzlin. Dle recentních dat ženy, které absolvovaly prs zachovný výkon a následnou adjuvantní radioterapii, dosahují stejného přežití jako pacientky po mastektomii (55).

Adjuvantní radioterapie po totální mastektomii v případě negativity lymfatických uzlin zpravidla není indikována. Na zvážení je u tumorů větších než 5 cm, těsných resekčních okrajů a u prognosticky méně příznivých nádorů. V případě positivity lymfatických uzlin pak záleží na jejich množství. Jednoznačná je indikace adjuvantní radioterapie u 4 a více pozitivních uzlin. Méně jasná je pak indikace u postižení 1-3 uzlin, záleží také na přítomnosti jiných rizikových faktorů, dostupná data však spíše provedení adjuvantní radioterapie doporučují (56). Rozsah ozařovacího pole je hrudní stěna, axilární uzliny 2. a 3. etáže a stejnostranné nadklíčkové uzliny, dávkovací schéma pak 50Gy/25 frakcí, 5 frakcí/týden.

Atraktivní jsou v posledních letech různé alternativní režimy, zejména snaha o hypofrakcionaci, tedy užití větší dávky při menším počtu frakcí. Kratší ozařovací režim přináší menší zátěž pro pacientku a také nezanedbatelně nižší finanční zátěž pro zdravotní systém. Efektivitu hypofrakcionačních režimů vůči normofrakcionovaným porovnávalo velké množství studií. Za zmínku stojí metaanalýza 9 randomizovaných studií, které porovnávaly normofrakcionované režimy s hypofrakcionovanými v mnoha parametrech a v těch zásadních, jako jsou lokální recidive nebo celkové přežití, nebyl mezi těmito režimy nalezen významnější rozdíl, akutní toxicita byla dokonce nižší u hypofrakcionovaných režimů (57).

Zajímavou technikou indikovanou u pacientek s nízkorizikovým CA prsu po parciální mastektomii je akcelerované částečné ozáření prsu (APBI - accelerated partial breast irradiation). Tato metoda vychází ze skutečnosti, že většina lokálních recidiv po parciální mastektomii se objevuje v oblasti lůžka tumoru, a že pokud dokážeme identifikovat skupinu pacientek s nízkým rizikem recidivy mimo lůžko tumoru, tak tyto ženy budou profitovat z této akcelerované hypofrakcionační radioterapie cílené pouze do lůžka tumoru. V recentně publikované studii, která porovnávala desetileté riziko recidivy CA prsu v lůžku tumoru u APBI proti WBRT, nebyl nalezen výrazný rozdíl mezi těmito dvěma metodami - 2.5% riziko pro WBRT a 3.7% pro APBI (58). K APBI je možné využít řadu technik jako 3D-CRT, VMAT nebo intersticiální či intrakavitární brachyterapii.



Kurativní radioterapie je nejčastěji indikována u pacientek, u kterých z nejrůznějších důvodů nelze provést chirurgický výkon. Nejčastěji u polymorbidních pacientek, u nichž je kontraindikován výkon v celkové anestezii. Dále je možnost ji využít v případech, kdy pacientka z různých důvodů chirurgický výkon odmítá. Dalšími indikacemi bývá lokálně pokročilý inoperabilní CA prsu u pacientky neúnosné neoadjuvantní CHT nebo inflamatorní karcinom. Při kurativní radioterapii se aplikuje 50 Gy ve standardním dávkování na oblast prsu s možným navýšením dávky do oblasti reziduálního tumoru do celkové dávky 74 Gy. Při kurativní radioterapii inflamatorního karcinomu prsu lze na celý prs aplikovat dávka až 64 Gy. Do oblasti spádových lymfatických uzlin se aplikuje 48-50 Gy s eventuálním navýšením dávky do rezidua patrného palpačně nebo na zobrazovacích vyšetřeních.

V případě generalizovaného onemocnění má radioterapie význam veskrze paliativní a její indikace je individuální. Využívají se hypofrakcionovaná nebo akcelerovaná schémata – 10x 3Gy či 5x 4Gy. Indikována je například v terapii kostních metastáz, kde pomáhá zabránit patologickým frakturám a má analgetický účinek. Častou indikací je paliativní radioterapie mozkových metastáz, které jsou u generalizovaného CA prsu poměrně časté. V případě oligometastatického onemocnění u pacientek v dobrém výkonnostním stavu lze aplikovat stereotaktické ozáření, kde se využívají vysoké dávky záření v nízkém počtu frakcí. Výhodou je krátká doba trvání léčby a velmi dobrá tolerance. Indikována je nejčastěji u jaterních a plicních metastáz. Radioterapie po neoadjuvantní systémové léčbě se řídí rozsahem onemocnění před podáním neoadjuvantní léčby.

### **Systémová léčba:**

Systémová léčba je zásadní modalitou léčby CA prsu pro klinického onkologa. Můžeme ji rozdělit na 4 základní skupiny a to jsou: hormonální léčba, chemoterapie, cílená léčba a imunoterapie.

### **Hormonální léčba**

Hormonální terapie (HT) je zřejmě nejstarším druhem systémové léčby CA prsu, již v roce 1836 si A. Cooper všiml závislosti růstu karcinomu prsu na menstruačním cyklu. První hormonální manipulace se datuje k roku 1896, kdy byla provedena ovariectomie s cílem zabránit růstu nádoru prsu. V dalších letech bylo zjištěno, že i jiná nádorová onemocnění jsou do jisté míry hormonálně závislá a otevřely se tak nové léčebné možnosti v podobě hormonální léčby. Hormonoterapii využíváme nejčastěji v adjuvanci, svoje místo má však i v terapii neoadjuvantní a nezastupitelná je v léčbě paliativní. Mezi 4 základní typy hormonální léčby patří: ablativní, kompetitivní, inhibiční a aditivní.

**Ablativní léčba** spočívá ve vyřazení orgánu produkujícího pohlavní hormony. V léčbě karcinomu prsu se jedná o ovárium. Využitelná je pouze u pacientek premenopauzálních, jelikož u postmenopauzálních je tvorba hormonů situována výhradně v nadledvinkách nebo

v tukové tkáni a ablativní léčbou je zde neovlivnitelná. Ablativní léčba má několik forem. Chirurgická kastrace, tedy oophorektomie, je stále považována za zlatý standard, její nevýhodou je však ireverzibilita. Dále radiační kastrace, ozáření ovária dávkou 15 Gy vedlo k trvalé ovariální supresi, nevýhodou je opožděný nástup a také ireverzibilita a již se prakticky nepoužívá. V dnešní době nejvíce používanou metodou je farmakologická kastrace, která funguje na principu inhibice gonadoliberinů, což jsou hormony produkované v hypothalamu, které řídí funkci gonád. V klinické praxi se používají antagonisté gonadoliberinu, kteří blokují receptor pro gonadoliberiny, čímž zabraňují tvorbě luteinizačního hormonu (LH) a folikulostimulačního hormonu (FSH) hypofýzou a tím brání tvorbě estrogenů. Nejčastěji užívaným zástupcem je degarelix. Druhou možností jsou agonisté gonadoliberinu, kteří fungují na principu zpětné vazby na hypothalamo-hypofyzo-ovariální osu, kdy po podání analog gonadoliberinu dojde přechodně ke zvýšení hladin LH, FSH i estrogenu, pak ale při domnělém nadbytku gonadoliberinů, dojde ke snížení jejich produkce hypothalamem, což vede ke snížení produkce LH a FSH hypofýzou a tím k utlumení produkce estrogenu. Dočasné zvýšení hladin hormonů se nazývá flare up fenomén a patří mezi nevýhody této léčby, jelikož může vést k přechodné progresi onemocnění a tím i zhoršení stavu pacientky. Mezi zástupce této léčby patří leuprolid nebo goserelin.

**Kompetitivní léčba** je typ HT hojně využívaný v terapii karcinomu prsu. Funguje na principu kompetitivní vazby na estrogenový receptor, na který se váže s vyšší afinitou než estrogen a navázáním na receptor antagonizuje signální funkci estrogenu. Dva nejčastěji užívané léky z této skupiny jsou tamoxifen a fulvestrant. Tamoxifen patří mezi takzvané selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERM). Komplex tamoxifen + estrogenový receptor na rozdíl od estrogenu inhibuje proliferační aktivitu a indukuje apoptózu. Tamoxifen má ale i agonistické účinky, proto se nazývá selektivní modulátor. Mezi nežádoucí účinky patří návaly horka, svým agonistickým působením na sliznici dělohy zvyšuje riziko endometriálního karcinomu u postmenopauzálních žen a snižuje kostní denzitu u žen premenopauzálních. Využívá se v adjuvantní, neoadjuvantní i paliativní léčbě u pre i postmenopauzálních žen. Fulvestrant je čistým antiestrogenem, který má 100x vyšší afinitu k estrogenovému receptoru než estrogen a nemá agonistické účinky. Mezi nežádoucí účinky patří návaly horka, zvracení nebo průjem. Využívá se v paliativní léčbě metastatického CA prsu.

U žen po menopauze vzniká estrogen výhradně přeměnou z androgenů v nadledvinkách či tukové tkáni působením enzymu aromatázy. Inhibitory aromatázy jsou hlavním zástupcem **inhibiční léčby**. Neovlivňují vznik estrogenů v ovariu, proto jsou u premenopauzálních žen kontraindikovány. Rozdělují se na steroidní a nesteroidní, zástupcem steroidních inhibitorů aromatázy je exemestan, nesteroidních inhibitorů pak letrozol nebo anastrozol. Inhibitory

aromatázy jsou indikovány v neoadjuvantní, adjuvantní i paliativní léčbě postmenopauzálních pacientek nebo v kombinaci s analogy gonadoliberinů u premenopauzálních pacientek.

Poslední skupinou je **aditivní** léčba, která spočívá v aplikaci gestagenů, jež mohou do určité míry blokovat vazbu estrogenů na receptory. Nejvíce užívá k terapii karcinomu endometria s pozitivními hormonálními receptory, v léčbě karcinomu prsu se využívá spíše výjimečně.

Pro všechny typy hormonální manipulace je společné, že jsou indikovány pouze u hormonálně pozitivního CA prsu. Typ a délka HT závisí na mnoha faktorech, jako jsou věk nemocné, zda se jedná o pre nebo postmenopauzální pacientku a na rizikových faktorech spojených s nádorem.

V adjuvantní HT u pre a perimenopauzálních žen je lékem první volby tamoxifen, u pacientek s nízkým rizikem (pT1a-T1b, vysoká HR pozitivita, nízký grade, nízký Ki67) je indikován na 5 let (59). Pacientky středního rizika, zejména s uzlinovým postižením, pak mají benefit z prodloužení adjuvantní HT tamoxifenem na 10 let, což prokázala studie ATLAS (60). Je možné také využít kombinaci tamoxifenu a ovariální suprese. Pacientky s vysokým rizikem recidivy (vyšší Ki67, T3, N2-N3, nižší hodnota positivity HR) by pak měly být léčeny kombinací inhibitor aromatázy + ovariální suprese po dobu 5 let dle studie TEXT (61).

V adjuvantní léčbě postmenopauzálních žen s nízkým rizikem je pak indikována 5letá HT tamoxifenem, inhibitorem aromatázy nebo switch těchto dvou preparátů. S vyšším stupněm rizika recidivy pak je spíše preferována terapie inhibitory aromatázy, jejichž lepší účinnost byla prokázána v několika studiích (62, 63). S vyšším stupněm rizika tedy volíme buď 5 let tamoxifen a následný switch na inhibitor aromatázy nebo 10 let inhibitor aromatázy, což je preferována volba zejména u pacientek s uzlinovým postižením.

HT má také velmi zásadní úlohu v léčbě metastatického onemocnění. Obecně platí, že u pacientek s hormonálně senzitivním metastatickým onemocněním prsu je snaha o maximální využití všech možností hormonální manipulace, než se přikročí k chemoterapii. Toto pravidlo neplatí u pacientek s rychle progredujícím onemocněním nebo s viscerální krizí. HT opět volíme dle menopauzálního stavu a také dle léčby, která byla užitá v adjuvanci, nicméně preferovanou terapií první volby je inhibitor aromatázy. V případě premenopauzálních pacientek je pak preferována kombinace inhibitor aromatázy a ovariální suprese. Při progresi pak pokračujeme hormonální manipulací další linie, která doposud u pacientky nebyla využita. V posledních letech je pak v klinické praxi více a více využívána kombinace hormonální a cílené léčby, zejména pak inhibitorů cyklindependentní kinázy, čemuž se budu věnovat v kapitole Cílená léčba.

V neoadjuvantní indikaci se HT využívá nejméně. Pokud je u pacientek s hormonálně pozitivním nádorem indikována neoadjuvantní léčba, dává se zpravidla přednost chemoterapii. HT využíváme jen u pacientek, které jsou neúnosné k chemoterapii. Pokud je neoadjuvantní hormonální terapie indikována, preferuje se nasazení inhibitoru aromatázy oproti tamoxifenu a léčba by měla trvat 6-12 měsíců (64).

### Chemoterapie

Chemoterapie je systémová léčba, která patří mezi základní onkologické metody a funguje na principu mechanismu aplikace cytostatických látek, které inhibují růst nádorových buněk. Účinek chemoterapie je neselektivní, což znamená, že zabíjí jak nádorové buňky, tak buňky normální, z čehož vyplývají nežádoucí účinky spojené s chemoterapií. Karcinom prsu patří mezi onemocnění, která jsou chemoterapií poměrně dobře ovlivnitelná. Využívá se v indikaci adjuvantní, neoadjuvantní i paliativní. O indikaci CHT v případě karcinomu prsu se nerozhoduje jen dle stádia onemocnění, ale hraje zde zásadní úlohu také molekulární profil nádoru.

**Adjuvantní chemoterapie** snižuje riziko relapsu, eradikuje eventuální zbytkovou chorobu a prodlužuje celkové přežití. Mezi nejúčinnější cytostatika v adjuvantním podání patří antracykliny a taxany. Preferují se kombinované režimy se sekvenčním podáním cytostatik. Optimální délka adjuvantní chemoterapie jsou 4 cykly u CA prsu bez postižení lymfatických uzlin a 6-8 cyklů u nádorů s postižením lymfatických uzlin. U nádoru Luminal A adjuvantní chemoterapii zpravidla neindikujeme, jelikož hormonální léčba je u těchto pacientek dostatečná. Na zvážení je pak její podání při postižení > 3 lymfatických uzlin. Složitější je to s indikací adjuvantní chemoterapie u nádorů typu Luminal B HER2-. Zde tedy s výhodou využijeme multigenové eseje (např. Oncotype DX, MammaPrint), které nám pacientky rozřídí na prognosticky příznivé, pro které je dostatečná hormonální léčba, a prognosticky nepříznivé, které budou profitovat z podání adjuvantní chemoterapie. U HER2+ nádorů lze CHT nepodat pouze u pT1a, pN0, jinak se doporučuje podání chemoterapie s cílenou antiHER2 léčbou (viz. dále). U triple negativních karcinomů lze CHT nepodat pouze u nízké rizikových nádorů (sekretorický, adenoidně cystický karcinom), ty jsou však poměrně vzácné, a tak je adjuvantní chemoterapie u triple negativních karcinomů indikována téměř vždy. V případě vysoce rizikového CA lze podat dose dense režim, kdy je zkrácen interval mezi jednotlivými cykly CHT, v případě podání tohoto režimu je však nutné zajištění pacientky růstovými faktory (65).

V poslední letech je stále více využíváný koncept **neoadjuvantní chemoterapie**. Primárním cílem neoadjuvantní chemoterapie je redukce velikosti primárního ložiska, a tím umožnění provedení prs zachovného výkonu. Standardně k neoadjuvantní chemoterapii zařazujeme pacientky od st.II. Dalšími výhodami neoadjuvantní CHT je konverze původně

inoperabilního onemocnění na operabilní, ověření chemosenzitivity onemocnění, získání času na genetické testování, eliminace eventuálních mikrometastáz či redukce výkonu v oblasti axily. Mezi nevýhody neoadjuvantní CHT patří možnost progresu nemoci, která znemožní následný chirurgický výkon, což se však děje vzácně. Pacientky, které při neoadjuvantní chemoterapii dosáhnou patologické kompletní remise (pCR), což znamená, že při operačním výkonu nebyly zastiženy žádné nádorové buňky, mají významně lepší prognózu než pacientky, které pCR nedosáhly (66). V rámci neoadjuvantní léčby by mělo být podáno 6-8 cyklů CHT a veškerá CHT by měla být aplikována před operačním výkonem, tedy adjuvantní CHT se pak již nepodává. Opět jsou preferována kombinovaná schémata CHT, nejčastěji na bázi antracyklinů a taxanů. V případě TNBC se jeví efektivní využití platinových derivátů. Koncept neoadjuvantní CHT je nejvíce aplikován u skupiny HER2+ a TNBC. Ve skupině HER2+ karcinomu prsu, mají pacientky největší profit z kombinace CHT a antiHER2 léčby. Ve skupině TNBC je pak CHT jedinou možností neoadjuvantní systémové léčby. Lze podat jakýkoliv režim na bázi antracyklinů a taxanů, nicméně dle recentních dat se zdají efektivnější režimy s platinovým derivátem, kdy v metanalýze 11 randomizovaných studií dosáhly pCR v 40%, oproti 27%, které dosáhly režimy bez platinového derivátu (OR 1.75, 95% CI 1.46–2.62,  $p < 0.0001$ ) (67). U lumenálních nádorů se neoadjuvantní CHT využívá méně. Jedná se často o nízké rizikové nádory, u kterých je dostatečná adjuvantní hormonální léčba. Dosahují také nižšího procenta pCR. Koncept neoadjuvantní CHT je však aplikovatelný i zde, největší profit z ní mají pacientky s vyšším gradem a nižší pozitivitou progesteronových receptorů (68).

V léčbě metastatického karcinomu prsu využíváme **paliativní chemoterapii**. CHT v této indikaci není kurabilní modalitou, může ale zásadně prodloužit přežití nemocných. Oproti adjuvantní a neoadjuvantní CHT zde nepreferujeme kombinovaná schémata, ale léčbu jedním cytostatikem, které v případě progresu nahrazujeme jiným. Kombinované režimy sice jsou spojeny s větší léčebnou odpovědí a delší dobou do progresu, jsou však zatíženy většími nežádoucími účinky a vliv na celkové přežití je oproti monoterapii minimální (69). Z kombinovaných režimů profitují spíše mladší pacientky, s rychle progredujícím onemocněním nebo viscerální krizí. V kombinaci nebo monoterapii lze využít tato cytostatika – paclitaxel, docetaxel, vinorelbin, kapecitabin, gemcitabin, doxorubicin, epirubicin, liposomální doxorubicin, nebo platinový derivát, který je preferovanou volbou u TNBC. U pacientek HR+ a HER2- volíme CHT zpravidla až po vyčerpání veškerých možností hormonální manipulace s cílenou léčbou, dříve CHT podáváme jen u rychle progredujících nádorů nebo při viscerální krizi. Ve skupině HR+ a HER2+ zpravidla nejdříve také vyčerpáme možnosti hormonální léčby, a pak nasazujeme kombinaci CHT a antiHER2 léčby. Pacientky s HR- a HER2+ nádorem profitují z kombinace antiHER2 léčby s chemoterapií. V první linii

by měla být podána kombinace pertuzumab, trastuzumab s docetaxelem. Ve vyšší liniích je pak obecně snaha o maximální využití všech možností antiHER2 léčby, zde se například využívá kombinace lapatinibu s capecitabinem. Tato kombinace prodlužuje dobu do progresu i přežití pacientek po progresi na trastuzumabu (70). V případě vyčerpání všech možností antiHER2 léčby pak opět přichází na řadu CHT. U generalizovaného triple negativního karcinomu prsu je CHT zásadní léčebnou modalitou. V první linii jsou preferovány platinové deriváty, které mají dobrou účinnost u TNBC, zvláště pak v podskupině BRCA+ pacientek (71). Novým přístupem je kombinace CHT a imunoterapie, jako příklad uvádím kombinaci nab-paclitaxel + atezolizumab, která prodlužuje dobu do progresu u metastatického triple negativního karcinomu prsu (72). Prognóza generalizovaného TNBC je bohužel nadále nepříznivá.

#### *Cílená léčba:*

Oproti chemoterapii, která má účinek nespecifický, tedy inhibuje růst jak nádorových, tak nenádorových buněk, je snaha cílené léčby svým účinkem maximálně cílit na buňky nádorové. Mechanismů účinku cílené terapie je mnoho. Mezi ty, které se užívají v léčbě karcinomu prsu, patří inhibitory signální transdukce, inhibitory receptorů pro růstové faktory, inhibitory angiogeneze a inhibitory cyklin-dependentních kináz. Volba cílené terapie opět závisí nejen na stádiu nádorového onemocnění, ale hlavně opět na jeho molekulárním profilu. Cílenou léčbu v managementu CA prsu užíváme v adjuvantní, neoadjuvantní i paliativní indikaci. U HR+, HER2- typu nádoru je využití cílené terapie dominantně v paliativní indikaci, tedy u generalizovaného onemocnění. U tohoto typu nádorů byla v paliativní indikaci hlavní léčbou hormonoterapie, v posledních letech se však do popředí dostává kombinace cílené a hormonální léčby.

Naprostým hitem posledních let je pak léčba inhibitory cyklin-dependentních kináz (CDKi). CDK patří mezi enzymy, které se zásadně podílí na postupu buněčným cyklem. Při navázání specifických cyklinů na CDK dochází k postupu buněčným cyklem. Komplex cyklin D a cyklin-dependentní kináza 4/6 (CDK 4/6) se podílí na fosforylaci retinoblastového proteinu a tím překonává hlavní kontrolní bod buněčného cyklu. Aktivační poruchy komplexu cyklin D/CKD4/6 jsou u nádorů poměrně časté a výjimkou není ani CA prsu, čímž se stává atraktivním místem pro cílenou léčbu. V současné době máme k dispozici 3 preparáty a jsou to **palbociclib, ribociclib a abemaciclib**. Palbociclib je indikován u postmenopauzálních pacientek v kombinaci s letrozolem v první linii paliativní léčby, kdy ve studii PALOMA-2 byl medián do progresu ve skupině s palbociclibem a letrozolem 24,8 měsíců a ve skupině s letrozolem a placebem 14,5 měsíců (73).

Ribociclib je pak indikován u pre i postmenopauzálních pacientek. U postmenopauzálních pacientek je možná kombinace kromě inhibitoru aromatázy i

s fulvestrantem. Premenopauzální pacientky by kromě inhibitoru aromatázy měly mít také ovariální supresi.

Abemaciclib je nejnovější preparát a je indikován u pre i post menopauzálních žen, taktéž s inhibitorem aromatázy nebo fulvestrantem.

Výběr preparátu závisí při podobné účinnosti také na spektru nežádoucích účinků. U ribociclibu a palbociclibu dominuje neutropenie a u abemaciclibu je to zejména průjem. Ribociclib může vzácně prodlužovat QTc interval na EKG, což může být potenciálně smrtelná komplikace. U všech 3 preparátů je poměrně často popisována únava. I když jsou všechny 3 preparáty indikovány pro léčbu první linie, tak jejich účinnost již byla ověřena v několika studiích i pro léčbu vyšších linií (74, 75, 76). Nejnovějším trendem je zařazení CDKi do adjuvantní léčby, čemuž se nyní věnuje několik studií (77).

Dalším lékem ze skupiny cílené léčby, který je indikovaný léčbě v HR+ HER2- CA prsu, je inhibitor mTOR (mammalian target of rapamycin) dráhy **everolimus**. Je indikován v kombinaci s inhibitorem aromatázy exemestanem v léčbě hormonálně senzitivního metastatického karcinomu prsu. Výhodou této kombinace je, že v úhradové vyhlášce není vázána na konkrétní linii. Mezi typické nežádoucí účinky everolimu patří slizniční a kožní toxicita.

Jako slibná terapie pro HR+ HER2- CA prsu se jeví inhibitor fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K) **alpelisib**. U pacientek s mutovanou PI3K prokázal v kombinaci s fulvestrantem oproti fulvestrantu s placebem téměř dvojnásobnou dobu do progresu (11M VS 5,7M) (78). Alpelisib zatím není této indikaci v ČR registrován.

Zásadní léčebnou modalitou HER2+ karcinomu prsu je antiHER2 léčba. Je využívána v adjuvantní, neoadjuvantní i paliativní indikaci. Nejstarším lékem z této skupiny je **trastuzumab**, což je monoklonální protilátka proti receptoru HER2. Vazbou na receptor inhibuje buněčnou signalizaci a přispívá tak k smrti nádorové buňky. V ČR je indikován jak v adjuvanci v kombinaci s CHT, tak po skončení CHT. V neoadjuvanci je indikován v kombinaci s CHT na bázi taxanu a antracyklinu. V obou případech je optimální doba podávání 1 rok. V léčbě metastatického onemocnění je podáván do nepřijatelné toxicity nebo do progresu onemocnění. Obávaným nežádoucím účinkem je kardiotoxicita, proto se nedoporučuje jeho konkomitantní podání s antracykliny. V případě léčby metastatického onemocnění je v ČR indikován společně s docetaxelem a novější protilátkou proti HER2 **pertuzumabem**. Léčba se podává do progresu onemocnění.

Pertuzumab je dále hrazen v adjuvantní léčbě společně s trastuzumabem u vysoce rizikových HER2+ CA prsu. Účinný je i v neoadjuvanci, kdy v kombinaci s trastuzumabem a

docetaxelem ve studii NeoSphere dosáhl významně většího procenta pCR než samotný trastuzumab s docetaxelem (45% vs 29%) (79). V této indikaci však v ČR nemá pertuzumab úhradu, což je však trochu paradoxní, neboť efektivita pertuzumabu se dle dostupných dat zdá vyšší v neoadjuvantním podání, než v adjuvantním (79, 80). Kardiální toxicita bývá u pertuzumabu vzácná.

Další možností ze skupiny antiHER2 léčby je **trastuzumab emtansin** (TDM1), což je protilátka proti HER2 receptoru s navázaným cytostatikem emtansinem. V ČR je hrazen v adjuvanci u pacientek s reziduální nemocí po neoadjuvantní léčbě obsahující trastuzumab a v léčbě generalizovaného onemocnění u pacientek po progresi na trastuzumabu. TDM1 prokázal svoji účinnost oproti lapatinibu s kapecitabinem ve studii EMILIA, kdy dosáhl výrazně delšího času do progresu a také prodloužil celkové přežití (81).

Tyrozinkinázový inhibitor **lapatinib** se váže na intracelulární doménu HER2 receptoru a tím brání přenosu signálu z povrchu buňky k jádru. Užívá se v kombinaci s kapecitabinem u metastatického CA prsu po předchozí léčbě antracykliny, taxany a trastuzumabem. Vzhledem k větší efektivitě TDM1 je v posledních letech lapatinib odsouván do vyšších linií.

Novým antiHER2 lékem, který poměrně nedávno získal v ČR úhradu, je tyrozinkinázový inhibitor **neratinib**, který je indikován v rámci prodloužené adjuvance u pacientek, jež dokončily léčbu trastuzumabem a vykazují známky reziduální nemoci. Svoji účinnost prokázal ve studii ExteNet, kdy prodloužená adjuvantní léčba neratinibem signifikantně snížila riziko relapsu (82).

V léčbě triple negativního karcinomu prsu nemáme tak široký výběr v cílených léčbách jako v předchozích skupinách. Inhibitor angiogeneze **bevacizumab** je indikován v léčbě metastatického HER2- CA prsu v první linii v kombinaci s paclitaxelem. Tato kombinace je v posledních letech upozaděna i vzhledem ke stále silnějšímu postavení kombinace imunoterapie a CHT v první linii léčby.

Mezi zajímavou skupinu léků určených pro léčbu BRCA+ TNBC patří inhibitory PARP (poly-adenozindifosfát-ribózo-polymeráza). Inhibitory PARP působí smrt v buňkách s deficiencí homologní rekombinace (HOR). Tento defekt bývá přítomný právě u mutace BRCA1/2. Škála inhibitorů PARP je široká, patří sem olaparib, veliparib, niraparib, rucaparib nebo talazoparib.

Dominantní postavení v této skupině má nepochybně **olaparib**, který prokázal větší efektivitu oproti chemoterapii jak v době do progresu, v procentu léčebných odpovědí, tak v nižším procentu nežádoucích účinků (83). V ČR bohužel olaparib v této indikaci nemá úhradu.



Aktuálně probíhá řada studií, které zkoumají efektivitu CDK4/6 inhibitorů nebo PI3K inhibitorů v léčbě TNBC, v klinické praxi je však nabídka možností cílené léčby u této skupiny nádorů poměrně chudá.

Mezi cílenou léčbu se také někdy řadí skupina léčiv, která se nazývá **léky modifikující metabolismus kostí** (bone-modifying agents – BMA). Skelet je nejčastější místo, kam metastazuje generalizovaný karcinom prsu (84). Kostní metastázy významně ovlivňují jak kvalitu života, tak přežití pacientek s CA prsu. Mezi příznaky spojené s kostními metastázami patří bolest, maligní hyperkalcémie, patologické fraktury, nebo míšní komprese. Protože kostní metastázy jsou u pacientů s metastatickým karcinomem prsu extrémně časté, je jejich léčba důležitým a náročným aspektem. Přítomnost skeletálních metastáz narušuje křehkou rovnováhu mezi osteoblasty a osteoklasty, což vede k destrukci kosti a progresi metastázy. Způsoby léčby jsou lokální – radioterapie a chirurgie, nebo systémová, kde právě využíváme BMA. Ze skupiny BMA používáme v léčbě kostních metastáz zejména bisfosfonáty a monoklonální protilátku denosumab.

Bisfosfonáty se váží na hydroxyapatit na povrchu kosti, kde interferují s činností osteoklastů a stimulují osteoblasty. Zároveň u nich byl popsán i přímý protinádorový efekt (85). V klinické onkologii je nejvíce využívaným bisfosfonátem kyselina zoledronová. Je indikována u pacientů s metastatickým postižením skeletu, řada studií ale prokazuje efektivitu i v adjuvantním podání u postmenopauzálních pacientek s CA prsu (86).

Denosumab je monoklonální protilátka proti cytokinu RANKL (ligand pro receptor aktivátoru nukleárního faktoru kB) a zabraňuje jeho interakci s receptorem RANK. Zabráněním této interakce narušuje tvorbu, životnost a funkci osteoklastů. Denosumab významně snižuje množství kostních příhod (SRE – skeletal-related events). Efekt denosumabu se ve studiích jevil jako stejný nebo lepší než kyseliny zoledronové (87). Denosumab je dobře tolerován, nejčastějším nežádoucím účinkem bývá hypokalcémie a osteonekróza čelisti.

### *Imunoterapie:*

Imunoterapie je odvětví onkologické léčby, které za posledních několik let zaznamenalo prakticky největší posun. V léčbě diagnóz jako je maligní melanom, karcinom ledviny nebo karcinom plic získává stále dominantnější postavení a přímo převratně změnila prognózu pacientů s těmito onemocněními. Ne nadarmo objevitelé checkpoint inhibitorů Tasuku Honjo a James Allison získali v roce 2018 za tento převratný objev Nobelovu cenu za medicínu.

Léčba checkpoint inhibitory je druh imunoterapie využívající monoklonální protilátky, které zablokují specifické receptory na T lymfocytech, které za normálních okolností modifikují imunitní reakci. Nádorové onemocnění si umí najít způsob, kterým tyto receptory

využít k tomu, aby bylo imunitním systémem tolerováno. Při léčbě checkpoint inhibitory tyto receptory obsadíme a tím odblokujeme imunitní reakci vůči nádorovým buňkám. Obrovskou výhodou této metody oproti léčbě cílené je velmi dlouhý efekt léčby, někdy můžeme hovořit až o úplném vyléčení, spíše se však jedná o dlouhodobou remisi nebo stabilizaci. U cílené léčby totiž prakticky vždy vznikne na daný lék rezistence, která je způsobena určitou mutací v nádorové populaci, která vzniká na podkladě selekčního tlaku, který je cílenou léčbou vyvíjen. Rezistence na léčbu se sice může vyvinout i u imunoterapie, stává se to však významně vzácněji než u cílené léčby. I přes mohutný rozvoj imunoterapie u velké části onkologických diagnóz, si imunoterapie v léčbě karcinomu prsu zatím výsadní místo nezískala, což je dáno tím, že oproti jiným nádorovým onemocněním je CA prsu méně imunogenní.

Největší účinnost imunoterapie je pozorována u HER2+ a TNBC CA prsu, což může souviset s větším zastoupením tumor infiltrujících lymfocytů (TIL) v nádorové tkáni, oproti CA prsu luminálního typu (88). Větší zastoupení TIL může také souviset s lepší prognózou, příkladem je výše zmíněný medulární karcinom prsu, který má sice rysy agresivního onemocnění (vysoký grade, vysoká Ki67), prognóza je ale velmi dobrá a jen vzácně zakládá vzdálené metastázy (89).

U HER2+ metastatického karcinomu prsu byla ověřena účinnost přidání pembrolizumabu k trastuzumabu u pacientek, které před tím progredovaly na léčbě trastuzumabem (90). **Pembrolizumab** je monoklonální protilátka proti receptoru programované smrti 1 (PD-1), který se vyskytuje na lymfocytech a působí jako negativní regulátor imunitní reakce. Využívá se v mnoha indikacích, od léčby maligního melanomu po léčbu karcinomu plic, jeho účinnost v léčbě CA prsu se ověřuje v několika studiích, úhradu v ČR zatím nemá.

Atraktivní se u CA prsu jeví léčba **protinádorovými vakcínami**, jako příklad uvádím studii s přípravkem nelipepimut-S, který byl aplikován pacientkám s HER2+ CA prsu s vysokým rizikem rekurence adjuvantně. 5 let bez rekurence bylo ve skupině s vakcínou 89,7%, ve skupině bez vakcíny 80,2%, výsledky ale nebyly statisticky významné ( $p = 0,08$ ) (91). Podobně nejasné výsledky v klinických studiích má i řada jiných vakcín, proto žádná protinádorová vakcína pro léčbu CA prsu v ČR nemá úhradu.

Imunoterapie je v léčbě CA prsu zřejmě nejvíce využívaná u TNBC. Nejvíce dat má zatím **atezolizumab**, což je monoklonální protilátka namířená proti ligandu receptoru programované smrti 1 (PDL-1). Ve známé studii IMpassion130 atezolizumab prokázal svoji účinnost v kombinaci s nab-paclitaxelem, kdy medián doby do progresu byl 7,2 měsíců a v rameni s nab-paclitaxelem a placebem 5,5 měsíců ( $p = 0,002$ ). Zajímavé je, že medián doby do progresu ve skupině pacientek s PD-L1 pozitivitou prokázanou v tkáni nádoru byl

7,5 měsíců, tedy jen o něco málo více než v celém souboru pacientek léčených studiovou léčbou. Z toho je patrné, že samotnou PD-L1 pozitivitu nelze brát jako jediný biomarker účinnosti léčby (92). Atezolizumab má v ČR úhradu v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic, na úhradu k léčbě CA prsu se stále čeká.

Dalším checkpoint inhibitorem, který prokázal účinnost v léčbě TNBC, je **durvalumab**. Jeho účinnost byla zkoumána v kombinaci s nab-paclitaxelem v neoadjuvantní léčbě TNBC, hodnoceno bylo množství pCR, které bylo statisticky významně vyšší ve skupině pacientek s vyšší hladinou TIL, které dostávaly durvalumab, oproti pacientkám s vyšší hladinou TIL, které dostávaly placebo (93).

Další checkpoint inhibitory zkoumané ve spojitosti s léčbou TNBC jsou avelumab, pembrolizumab, nivolumab nebo tremelimumab (94).

Z dostupných dat je patrné, že imunoterapie je v léčbě CA prsu účinnější v kombinaci s CHT, než jako monoterapie. Zdá se, že imunoterapie by v budoucnu mohla být důležitou modalitou v léčbě CA prsu, je nutné však identifikovat biomarkery, které nám budou sloužit jako prediktivní faktory, podle kterých dokážeme určit, zda bude pacientka z léčby profitovat nebo ne.

### Karcinom prsu u mužů:

Ve své práci jsem doposud výhradně hovořil o karcinomu prsu u žen, nicméně toto onemocnění se nevyhýbá ani mužskému pohlaví. CA prsu u mužů je poměrně vzácné onemocnění s incidencí v ČR okolo 1 nově diagnostikovaného případu na 100000 obyvatel za rok a stejně jako incidence CA prsu u žen má incidence CA prsu u mužů stoupající charakter (5). Rizikové faktory jsou stejné jako u žen, u mužů je však patrna ještě větší asociace s pozitivní rodinnou anamnézou a s mutacemi spojenými s vyšším výskytem CA prsu, jako třeba mutace BRCA1/2. Minimálně 20% mužů s CA prsu má alespoň 1 příbuznou s CA prsu a riziko vzniku nemoci pak ještě výrazně stoupá s počtem příbuzných s CA prsu (95). Mezi další rizikové faktory patří vyšší hladina estrogenu v krvi. Histologicky nejčastější typ je stejně jako u žen duktální karcinom a dle imunohistochemie je nejčastější HR+ (90%), pak HER2+ (5%) a nejméně častý je TNBC s pouhým 1% (96).

Klinické příznaky jsou podobné jako u žen, tedy hmatná rezistence, vtažení bradavky nebo hmatné zvětšené lymfatické uzliny. Zvláštností je, že CA prsu u mužů bývá diagnostikován častěji v pozdějším stádiu než u žen, jelikož zde chybí screeningový program a také proto, že lékaři rezistenci v prsu u mužů zpočátku nepřikládají takovou váhu (97). Diagnostika se provádí obdobně jako u žen, základními vyšetřeními jsou MMG a USG, v případě podezření na vzdálenou diseminaci pak CT. Biopsie se provádí stejně jako u žen nejčastěji core-cut biopsií nebo FNAB.

Léčba CA prsu mužů je odvozena od léčby CA prsu žen, opět ji dělíme do základních skupin na chirurgickou, radioterapeutickou a systémovou. V chirurgické léčbě muži častěji podstupují radikální mastektomii, což souvisí s častějším zachytem onemocnění v pozdějším stádiu, nicméně provedení prs zachovného výkonu v případě zachování dostatečných bezpečnostních okrajů je možné. Radioterapie je stejně jako u žen, tak u mužů indikována po prs zachovném výkonu vždy. Po mastektomii je pak indikována u nádorů velikosti T3-T4, při pozitivních okrajích resekátu a při postižení lymfatických uzlin, zejména při postižení > 3 uzlin (98). V systémové léčbě využíváme veškeré léčebné modalities jako u žen, i když imunoterapie vzhledem k vzácnosti TNBC u mužů disponuje minimálními daty. Adjuvantní a neoadjuvantní CHT by měla být založena na antracyclinech a taxanech. V paliativní indikaci jsou data omezená, nicméně v retrospektivní studii DiLauro et al. byla zaznamenána léčebná odpověď až u 84% mužů (99). V hormonální léčbě se nejčastěji používá tamoxifen a to jak v adjuvantní, tak paliativní indikaci (100). V případě využití inhibitorů aromátázy se doporučuje jejich kombinace s LHRH analogy, které způsobí pokles hladiny testosteronu, která může být zvýšena právě inhibitorem aromátázy. Nevýhodou je poměrně častý rozvoj erektilní dysfunkce. CDKi se zdají být stejně účinné a dobře tolerované v léčbě mužského karcinomu prsu, stejně jako toho ženského. Problémem je úhrada, kdy CDKi jsou v ČR zatím hrazeny pouze pro léčbu ženského karcinomu prsu. AntiHER2 léčbu je pak možno využít v léčbě metastatického onemocnění a u časného karcinomu u vysoce rizikových nemocných (101). Dispenzarizace se zásadně neliší od CA prsu žen.

### Prevence, screening a dispenzarizace:

Prevence se v onkologii tradičně dělí na primární, sekundární a terciální. **Primární prevence** se snaží o to, aby nádorové onemocnění vůbec nevzniklo. CA prsu nemá tak silné preventabilní rizikové faktory jako například CA plic, kde 90% vzniklých CA plic je asociovaných s kouřením (102). Mezi hlavní preventabilní rizikové faktory patří obezita, alkohol a exogenní příjem estrogenu (hormonální antikoncepce a hormonální substituční léčba) (103). Mezi primární prevenci také patří profylaktické chirurgické výkony u pacientek s výraznou rodinnou zátěží nebo prokázanou mutací asociovanou s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu, kterým se bude podrobněji zabývat v další kapitole.

**Sekundární prevence** se snaží o zachycení nádorového onemocnění v co nejčasnějším stádiu a tím docílení maximální šance na úplné vyléčení. Součástí sekundární prevence je onkologický **screening**. Ten v České republice funguje od roku 2002 a je hrazen každé ženě od 45let věku 1x za 2 roky a standardně probíhá formou mamografického vyšetření. Relativní riziko smrti ve spojitosti s karcinomem prsu je díky němu sníženo o 15-20% (104). Mezi nevýhody screeningu patří falešná pozitivita, která je spojená s dalším dovyšetřováním a hlavně s významnou psychickou zátěží pro pacientky.

**Terciální prevence** se snaží včasné odhalit návrat nebo zhoršení již známé nemoci. Součástí terciální prevence je **dispenzarizace**. Dispenzarizace spočívá v pravidelných kontrolách pacientů vyléčených z nádorového onemocnění nebo u pacientů s onemocněním, u kterých aktuálně léčba není indikována, nebo si ji v tu chvíli nepřejí. Každá nádorová diagnóza má jiná dispenzární schémata. Doporučení ČOS (Česká onkologická společnost) pro dispenzarizaci pacientek s CA prsu st. I-III po skončení léčby je fyzikální vyšetření každých 4-6 měsíců prvních 5 let a dále pak jednou ročně. Mamografické vyšetření 1x ročně po dobu 10let, poté v rámci MMG screeningu 1x za 2 roky. Náběry onkomarkerů nejsou u asymptomatických pacientek doporučovány.

Stále atraktivním tématem je pak **chemoprevence**, což je podávání léčiva za účelem zabránit rozvoji nádorového onemocnění. V chemoprevenci karcinomu prsu je problematické identifikovat skupiny pacientek s vysokým rizikem vzniku onemocnění, které budou z chemoprevence profitovat. Ke stanovení rizika pacientek je možné užít několik predikčních modelů, zřejmě nejvíce se využívá Gailův model, podle kterého lze určit riziko vzniku invazivního karcinomu prsu u konkrétní pacientky v příštích 5letech. V chemoprevenci karcinomu prsu se nejvíce využívají tamoxifen, raloxifen a inhibitory aromatázy. Zkoumá se ale i efekt látek jako je metformin, bisfosfonáty nebo COX-2 inhibitory (105). Ve známé studii BCPT NSABP-1, která zahrnovala více než 13 tisíc žen s vysokým rizikem vzniku CA prsu dle Gailova modelu, snížil tamoxifen 5leté riziko vzniku karcinomu prsu oproti placebo o 49%. Nejvíce z něj profitovaly ženy s karcinomem in situ a s atypickou hyperplázií. Na druhou stranu pacientky s tamoxifinem měly vyšší riziko vzniku endometroidního karcinomu a tromboembolických příhod (106). Vedlejší účinky léků potenciálně vhodných k chemoprevenci jsou jedním z důvodů, proč chemoprevence stále není pevně zakotvená v léčbě CA prsu.

### Vliv mutací na karcinom prsu:

Vznik karcinomu prsu je mnohastupňový proces, který vede ke kumulaci mutací v onkogenech, tumor supresorových genech a v DNA reparačních genech. V důsledku těchto dějů dojde k narušení proliferace a diferenciaci, což může vést k vzniku maligního novotvaru. Somatické mutace jsou běžným jevem a přirozeně jich přibývá v průběhu stárnutí a vlivem expozice mutagenním faktorům. Přibližně 5-10% CA prsu vzniká na podkladě nějaké genetické predispozice, což znamená, že daný jedinec se již narodí s určitou genetickou abnormalitou, která může vést ke vzniku CA prsu. (1). Je potřeba také rozlišovat mezi familiárním a hereditárním nádorovým onemocněním, kdy u hereditárního nádorového onemocnění se na vzniku prokazatelně podílí nějaká genetická predispozice, u familiárního pak sice v dané rodině zastihneme vyšší incidenci maligních novotvarů, nicméně za nimi nemusí stát genetická predispozice, ale určitý rizikový životní styl, který může zahrnovat

kouření, nadměrný příjem alkoholu a sedavý způsob života vedoucí k obezitě. Z funkčního hlediska má většina mutací v genech způsobující hereditární nádorové syndromy recesivní charakter, což znamená, že se porucha projeví až při vyřazení obou alel genů. Z hlediska dědičnosti se ale drtivá většina těchto genetických syndromů přenáší autosomálně dominantně, což znamená, že nádorovou predispozici zdědí 50% potomků. Tato mutace je pak u přenašečů přítomna ve všech somatických buňkách, u kterých pak postačí pouze jediný zásah, který vyřadí z funkce zdravou alelu, což zahájí mnohastupňový proces, který finálně vede k rozvoji maligního onemocnění (107). To s jakou pravděpodobností se daná mutace projeví ve fenotypu, tedy jinými slovy jaké je celoživotní riziko rozvoje nádorového onemocnění v rámci daného hereditárního syndromu, se nazývá **penetrance**. Každý hereditární nádorový syndrom má jinou penetranci a ta naštěstí není skoro nikdy 100%. Snad jedinou výjimkou je mutace v genu APC (adenomatous polyposis coli), což je tumorsupresorový gen, jehož mutace vede k rozvoji velkého množství polypů tlustého střeva a riziko vzniku kolorektálního karcinomu do 50. roku života je u každého pacienta prakticky 100% (108). U mutace v genech BRCA1/2, což je nejčastější genetická predispozice související se vznikem CA prsu, je celoživotní riziko CA prsu 61-79% (30). Vzhledem k rozvoji diagnostických možností, zejména pak sekvenování nové generace, které umožňuje vyšetření celých panelů genů, se nám daří identifikovat stále více a více genů asociovaných s vyšším rizikem vzniku karcinomu prsu. I přes nezpochybnitelné léčebné pokroky v onkologické terapii je nejučinnější a také nejlevnější metodou prevence či záchyt onemocnění v co nejnižším stádiu, což u pacientů s genetickým syndromem asociovaným s vysokým rizikem nádorového onemocnění platí dvojnásob. Proto je u těchto pacientů nutné intenzivní preventivní vyšetřování, které zachytí případný nádor v brzkém a tím pádem kurabilním stádiu. V následující kapitole představím výčet nejčastějších genetických syndromů spojených s vyšším rizikem vzniku karcinomu prsu, zmíním jejich odlišnosti oproti sporadickým nádorům ve smyslu charakteristik nádoru, ve způsobu léčby, v diagnostických a dispenzárních algoritmech.

### Nejčastější genetické syndromy spojené s karcinomem prsu:

#### [Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovárií](#)

Jedná se o nejčastější genetický syndrom spojený s rizikem vzniku karcinomu prsu, kterému se budu věnovat i v praktické části práce. Vzniká na podkladě mutace v tumorsupresorových genech **BRCA1 a BRCA2**. **BRCA1 (BReast CAncer gene)** se nachází na dlouhém raménku 17. chromozomu a BRCA 2 se nachází na dlouhém raménku 13. chromozomu. Kódují jaderné fosfoproteiny, které jsou součástí multiproteinových komplexů, které řídí homologní rekombinaci, což je jeden ze způsobů opravy DNA. Podílejí se také na regulaci buněčného cyklu a transkripce.

Nejčastější patogenní mutací v tumorsupresorových genech BRCA1/2 jsou krátké inserce a delece způsobující posun čtecího rámce, čímž způsobí předčasné ukončení translace, což má za následek vytvoření zkráceného a tím pádem nefunkčního proteinu. Dochází tím k poruše homologní rekombinace, která vede k hromadění zlomů v DNA, což může vést k vzniku maligního novotvaru.

Prevalence BRCA1/2 mutací v běžné populaci se odhaduje na 0,3%, toto číslo pak narůstá na 3% u žen postižených karcinomem prsu, u žen s CA prsu vzniklým před 40. rokem života se prevalence blíží 6% a až 20% prevalence této mutace se odhaduje u pacientek diagnostikovaných v nízkém věku a s pozitivní rodinnou anamnézou (109). Celoživotní riziko vzniku CA prsu u nosiček BRCA1/2 mutace se pohybuje mezi 61-79%, o něco vyšší riziko mají nosičky mutace BRCA1 než mutace BRCA2, celoživotní riziko vzniku karcinomu ovaria u mutace BRCA1 se pohybuje mezi 36-53% a u nosiček mutace BRCA2 mezi 11-25% (30). Zvýšené je i riziko vzniku dalších malignit, například kolorektálního karcinomu, karcinomu slinivky nebo děložního čípku. Recentně byla publikována studie autorů Nyberg et al., která prokázala výrazně zvýšené riziko vzniku karcinomu prostaty u nositelů mutace BRCA2. Muže postihlo toto onemocnění v nižším věku a často se jednalo o agresivnější formu, překvapivě však nebylo prokázáno vyšší riziko vzniku CA prostaty u nositelů mutace BRCA1 (110).

Nejčastějším subtypem CA prsu u nosiček BRCA1 mutace je TNBC, který se vyskytuje až u 70% pacientek a naopak platí, že pacientky s TNBC mají 10-20% riziko, že jsou nosičkami mutace BRCA1 (111). U nosiček mutace BRCA2 je pak výrazně vyšší podíl hormonálně senzitivních CA prsu, podobných klasickému lumenálnímu typu jako u sporadických karcinomů, TNBC se vyskytuje mezi 14-35% (112).

V léčbě CA prsu u BRCA+ pacientek se využívají veškeré léčebné postupy, které jsou součástí standardní terapie sporadického CA prsu. Při chirurgické léčbě je častěji využívána mastektomie, která výrazně sníží riziko vzniku metachronního nádoru, kterým jsou BRCA+ nosičky ohroženy, nicméně záleží také na přání pacientky. Samostatnou kapitolou jsou pak profylaktické mastektomie. Bilaterální profylaktická mastektomie snižuje riziko vzniku CA prsu u BRCA pozitivních žen o 90% (113). Tři hlavní metody provedení profylaktické mastektomie jsou prostá mastektomie, subkutánní mastektomie a totální glandulární excize. Profylaktická mastektomie je u BRCA+ žen doporučována ve věku 35-40let (114). Radioterapie se významnějším způsobem neliší od léčby sporadického CA prsu, bývá pouze indikována vzácněji vzhledem k většímu množství provedených mastektomií. V systémové léčbě, jak bylo zmíněno v předchozí kapitole, je popisována vyšší efektivita platinových derivátů, která nejspíše souvisí s jejich mechanismem účinku, kdy deriváty platiny způsobují

zlomy v DNA, které vzhledem k defektu homologní rekombinace u BRCA+ pacientek nejsou správně reparovány a buňky tak umírají ve větším množství. Využití PARPi bylo taktéž popsáno v minulé kapitole a dále se systémová léčba BRCA mutovaného karcinomu prsu neliší od léčby sporadického CA prsu.

Nejdůležitější rozdíl v managementu BRCA+ pacientek je v prevenci, screeningu a dispenzarizaci. Vyšetření na přítomnost mutace BRCA je prováděno analýzou DNA z periferní krve a indikuje jej klinický genetik. Indikační kritéria pro vyšetření na přítomnost BRCA1/2 dělíme dle toho, zda se jedná o sporadický CA nebo familiární. Pro sporadický CA prsu jsou:

- Karcinom ovaria/tuby nebo primární peritoneální karcinom v jakémkoli věku
- Triple-negativní karcinom prsu (TNBC) do 60let věku
- Unilaterální karcinom prsu do 45let (do 50let při neznámé rodinné anamnéze)
- Dva samostatné primární karcinomy prsu (první do 50let nebo oba do 60let)
- Duplicita karcinomu prsu a slinivky v jakémkoliv věku
- Karcinom prsu u muže v jakémkoliv věku

Pro familiární CA prsu jsou:

- 3 příbuzní – alespoň 3 příbuzní (včetně probandky) s karcinomem prsu v jakémkoliv věku
- 2 příbuzní (včetně probandky) s karcinomem prsu, kdy alespoň 1 je diagnostikovaná ve věku do 50let nebo obě do 60let
- Probandka s karcinomem prsu v jakémkoli věku a přímý příbuzný s karcinomem ovaria, triple-negativním karcinomem prsu nebo medulárním karcinomem prsu, s karcinomem prsu u muže, karcinomem slinivky břišní nebo s high-grade či primárně metastatickým karcinomem prostaty

V případě, že je prokázána v rodině BRCA1/2 mutace je také indikováno genetické vyšetření u zdravých přímých příbuzných, nejčastěji u dětí starších 18let a sourozenců. Jakékoliv genetické vyšetření je samozřejmě podmíněno podepsáním informovaného souhlasu. Pokud při genetickém vyšetření není u testovaného pacienta prokázána mutace genu *BRCA*, riziko vzniku karcinomu prsu se nerovná riziku běžné populace, ale je přibližně dvojnásobné z důvodu možných společných modifikujících genů (115).

V případě potvrzení mutace BRCA1/2 je indikován screening, který je výrazně intenzivnější a začíná se v podstatně ranějším věku než screening CA prsu u běžné populace. Již od 18let by měla žena provádět samovyšetřování prsou a od 25let pak absolvuje pravidelná klinická vyšetření u specialisty a zobrazovací vyšetření. Zde se kromě v běžném screeningu užívané MMG, užívá hlavně USG a MR. Mamografie a magnetická rezonance se střídají vždy po 6měsících a sonografie se využívá jako doplňující metoda



v případě nejasností. Ve věku 35-40 let je pak doporučována profylaktická bilaterální mastektomie a v případě, že již žena neplánuje další těhotenství, je doporučena i profylaktická adnexektomie a eventuálně i hysterektomie. Profylaktická mastektomie redukuje riziko vzniku CA prsu o 90% a profylaktická adnexektomie redukuje riziko vzniku CA ovaria o 96%. Přetrvává reziduální riziko vzniku peritoneálního CA (113). I po profylaktické mastektomii je vhodné pacientky sledovat vzhledem k reziduálnímu riziku vzniku CA prsu.

U BRCA pozitivních pacientek je však nutné zaměřit screening i na jiné malignity, pro riziko CA pankreatu je doporučována endoskopická ultrasonografie 1x ročně od 50let věku, pro riziko maligního melanomu je doporučováno oční a kožní vyšetření 1x ročně od 45let věku, pro vyšší riziko kolorektálního karcinomu je indikován test na okultní krvácení v časnějším věku a také častější kolonoskopie než v běžné populaci, u mužů s BRCA mutací je pak indikováno vyšetření PSA 1x ročně od 40let věku. Dispenzarizace pacientek po jednostranné mastektomii pro CA, které odmítly profylaktickou kontralaterální mastektomii, se neliší od screeningu zdravých pacientek s BRCA mutací.

#### *Li-Fraumeniho syndrom*

Mutace v zřejmě nejznámějším tumor supresorovém genu TP53 (tumor protein 53) stojí za Li-Fraumeniho syndromem (LFS). Proteinu p53, který je produkován TP53, se přezdívá strážce genomu. Protein p53 se uplatňuje jako transkripční faktor, který se váže na DNA a řídí expresi mnoha cílových genů, čímž zprostředkovává adekvátní reakci na různé typy stresů. Uplatňuje se v obrovském množství funkcí, od regulace buněčného cyklu, indukce apoptózy, modulace imunitní reakce či reparace DNA. Tumor supresorový gen TP53 je lokalizován na 17. chromozomu a při LFS je mutován již od narození, ale TP53 může být v somatických buňkách mutován i u velkého procenta sporadických nádorů (116). Dalším genem, který může způsobovat fenotyp podobný LFS, je tumor supresorový gen CHECK, kódující kinázu, která reguluje buněčný cyklus (117).

Prevalenci LFS není úplně snadné odhadnout, celosvětově se odhaduje na 1/5000 – 1/20000. Nejčastější nádorová onemocnění vznikající v souvislosti s LFS jsou karcinomy prsu, nadledvin, nádory centrálního nervového systému, osteosarkomy a sarkomy měkkých tkání. Celoživotní riziko vzniku nádorového onemocnění je u mužů 70%, u žen pak 90% (118).

Indikačních kritérií, dle kterých se rozhodujeme ohledně provedení genetického testování, je mnoho. Zřejmě nejčastěji jsou kritéria, při kterých je šance záchytu mutace přibližně 50% a jsou to (119):

Proband se sarkomem diagnostikovaným do 45let, a současně:

Příbuzný prvního stupně s jakýmkoliv nádorem do 45let, a současně:

Příbuzný 1. a 2. stupně s jakýmkoliv nádorem do 45let, nebo sarkomem v jakémkoliv věku

Další indikační kritéria, například podle Chompertové, jsou mírnější a počítají i s karcinomy prsu u probanda, snižuje se však úspěšnost záchytu mutace asi na 20% (120).

Screeningová vyšetření jsou doporučena již od dětského věku, kdy klinické vyšetření je indikováno každé 2 roky a 1x ročně USG břicha, neurologické vyšetření a oční vyšetření. V dospělosti pak klinické vyšetření 1x ročně, neurologické vyšetření a MR 1x ročně, kolonoskopie a gastrokopie od 35let 1x za 3 roky, u mužů navíc samovyšetřování varlat a PSA od 40let věku 1x ročně.

Stran CA prsu je doporučeno samovyšetřování prsů od 16let 1x měsíčně, klinické vyšetření a USG prsou 2x ročně a od 20let věku pak MR prsů 1x ročně. Profylaktická mastektomie je také doporučována (121). Obecně je snaha vyhnout se vyšetřením využívajícím ionizující záření vzhledem k radiosenzitivitě, která je s tímto syndromem spojena.

Léčba karcinomu prsu u pacientek s LFS má svá specifika. V chirurgické léčbě je preferována mastektomie a to nejen z důvodu vyššího rizika vzniku metachronního karcinomu, ale také ze snahy vyhnout se adjuvantní radioterapii, která u pacientů s LFS s sebou přináší vyšší riziko sekundárních malignit (122). Radioterapie u pacientů s LFS není kontraindikována, ale její indikace je přísně individuální a měla by být provedena na základě rozhodnutí multidisciplinárního týmu (123). Chemoterapie je taktéž indikována, nejlepší účinnosti dosahují klasické kombinované režimy na bázi antracyklinu a taxanu, naopak alkylační látky mají nižší účinek (124). Stejně jako u radioterapie je však vzhledem k defektu p53 větší riziko rozvoje sekundárních malignit a indikována by tak měla být s opatrností.

#### *Cowdenův syndrom*

Cowdenův syndrom je způsoben mutací v tumor supresorovém genu PTEN. Jeho enzymatický produkt fosfatidylinositol-3,4,5-trisfosfát 3-fosfatáza je negativním regulátorem buněčné dráhy PI3K/Akt/mTOR, čímž reguluje proliferaci buněk, postup buněčným cyklem a indukuje apoptózu. Poškození funkce tohoto enzymu vede k nadměrné aktivaci této dráhy, což může vést k vzniku maligního onemocnění. Obecně je Cowdenův syndrom charakterizován výskytem mnohočetných hamartomů s vysokým rizikem vzniku benigních a maligních tumorů prsu, štítné žlázy a endometria (125).

Prevalence Cowdenova syndromu je asi 1 případ na 200000 obyvatel a celoživotní riziko vzniku CA prsu se pohybuje mezi 25-50% s průměrným věkem manifestace mezi 38-46 lety věku. Celoživotní kumulativní riziko vzniku jakéhokoliv maligního novotvaru je pak až 89% (126, 127).

V chirurgické léčbě CA prsu u pacientek s Cowdenovým syndromem je možné volit méně agresivní přístup než například u pacientek s mutací BRCA nebo TP53, jelikož karcinomy prsu vznikající při tomto syndromu jsou podobné sporadickému karcinomu luminálního typu, oproti většinou triple negativnímu profilu u BRCA asociovaných karcinomů, proto je možné využívat i prs zachovné výkony. Provedení profylaktické mastektomie je také možnou alternativou, ale není zde tak silné doporučení jako u jiných hereditárních syndromů (128).

Radioterapii je možné užívat bez významnějších omezení, buňky s defektem PTEN jsou ale citlivější vůči záření, a proto je u pacientů s Cowdenovým sy. možné pozorovat větší toxicitu po radioterapii (129).

V systémové léčbě lze využít chemoterapii i hormonální léčbu stejným způsobem jako v léčbě sporadického CA prsu. Vzhledem k defektu dráhy PI3K/Akt/mTOR, který je u tohoto syndromu přítomen se jako slibná cesta ukazuje léčba inhibitory této dráhy. Preparáty, které prokázaly účinnost v léčbě CA prsu s Cowdenovým syndromem, jsou například inhibitor PI3K buparlisib, inhibitor AKT capivasertib nebo inhibitor mTOR everolimus, který má v léčbě CA prsu v ČR i úhradu (130, 131). Klinické podezření na Cowdenův sy. se stanovuje na základě malých a velkých diagnostických kritérií. Mezi velká patří právě CA prsu, dále karcinom štítné žlázy, karcinom endometria a makrocephalie. Mezi malá patří například adenom štítné žlázy, mentální retardace, časté fibromy nebo lipomy. Klinická diagnóza Cowdenova sy. je stanovena, když jsou splněna 2 velká kritéria, 1 velké a 3 malá nebo minimálně 4 malá. Genetické testování je indikováno lékařským genetikem po podepsání informovaného souhlasu, prediktivní testování je indikováno u přímých příbuzných jedince s Cowdenovým sy.

Pro ženy s diagnostikovaným Cowdenovým syndromem je indikováno samovyšetření prsou od 18let 1x měsíčně, od 25let pak vyšetření specialistou 1x ročně a USG prsou po půl roce. Od 30. roku života se pak přidává 1x ročně MR a MMG. Dále je indikována aspirační biopsie endometria od 35. roku života 1x ročně, u postmenopauzálních žen postačí transvaginální USG 1x ročně. Štítná žláza se vyšetřuje sonograficky 1x ročně od 18. roku života.

#### *Syndrom hereditárního difuzního karcinomu žaludku*

Jak název napovídá, nejčastějším maligním onemocněním v rámci tohoto genetického syndromu je karcinom žaludku. Vysoké je však i riziko jiných malignit, a to včetně karcinomu prsu. Za tento syndrom je zodpovědná mutace v genu **CDH1**. Tumor-supresorový gen CDH1 leží na 16. chromozomu a kóduje epiteliální cadherin (E-cadherin), což je transmembránový glykoprotein, který se vyskytuje na povrchu epiteliálních buněk a hraje zásadní roli v jejich adhezi. Jeho nedostatek v buňkách vede k epitelo-mezenchymální tranzici, kdy dojde ke

změně epiteliálního fenotypu buňky ve fenotyp mezenchymální, což způsobí narušení mezibuněčných spojů, větší odolnost buňky a schopnost vycestovat z buněčné kolonie. Kromě své role v adhezi mezi buňkami se E-cadherin podílí na řadě signálních drah v kancerogenezi. Dysfunkce E-cadherinu tedy ve výsledku vede k větší agresivitě růstu buněk, jejich delšímu přežívání a zlepšené schopnosti migrace, což může vyústit v maligní zvrát buňky a vést ke vzniku nádorového onemocnění.

Hereditární difuzní karcinom žaludku tvoří asi 1-3% všech CA žaludku a celoživotní riziko vzniku CA žaludku je pro muže 70% a pro ženy 56%. Průměrný věk manifestace je 38 let (132). Celoživotní riziko vzniku lobulárního karcinomu prsu pro ženy je 60% (133). Histologicky je zde lobulární karcinom charakterizován izolovanými nádorovými buňkami, které jsou rozptýleny ve stromatu a mohou také obsahovat buňky pečetního prstenu typické pro difuzní karcinom žaludku. Tato podobnost je dána absencí E-cadherinu (134).

V léčbě karcinomu prsu v rámci hereditárního difuzního karcinomu žaludku nejsou výrazné rozdíly ve srovnání s terapií sporadického lobulárního CA. V chirurgii je preferována mastektomie před parciálními výkony, profylaktická mastektomie zlepšuje celkové přežití pacientek, i když kompletně neeliminuje riziko vzniku lobulárního karcinomu (135). Lobulární karcinom bývá nejčastěji hormonálně senzitivní a je tedy často indikována hormonální léčba, indikace CHT nejsou rozdílné od indikací u sporadického CA. Lobulární CA lze obtížně diferencovat na běžných zobrazovacích metodách jako je mamografie, proto se s výhodou užívá magnetická rezonance, která je zde i součástí screeningu. Indikační kritéria ke genetickému testování jsou alespoň 2 karcinomy žaludku v rodině, z nichž 1 musí být difuzní a diagnostikován do 50. roku života, 3 difuzní CA žaludku u prvo nebo druhostupňových příbuzných, 1 difuzní karcinom do 40let věku a kombinace lobulárního CA prsu a difuzního CA žaludku v rodinné nebo osobní anamnéze. Stejně jako u jiných genetických syndromů je indikováno testování přímých příbuzných, pokud se u jedince prokáže mutace v genu CDH1. Screening pacientek s mutací CDH1 se zaměřením na CA prsu je podobný tomu při BRCA1/2 pozitivitě s důrazem na MR, vzhledem k nižší výtěžnosti MMG u lobulárního CA prsu. Stran screeningu CA žaludku je indikována gastrokopie každých 6-12 měsíců, pacientům je však doporučováno provedení totální gastrektomie, která výrazně eliminuje riziko vzniku CA žaludku, je ale zatížena poměrně vysokou mortalitou a prakticky 100% morbiditou (136).

#### *Mutace v tumor supresorovém genu CHEK2*

Mezi relativně častou mutací zvyšující riziko vzniku CA prsu je mutace v tumor-supresorovém genu CHEK2. Frekvence této mutace se v jednotlivých studiích popisuje mezi 1,2-1,5% u pacientek bělošské populace, kterým byl diagnostikován CA prsu (137, 138). Pacientky s touto mutací mají asi 2-3x zvýšené celoživotní riziko vzniku CA prsu, kumulativní

riziko vzniku CA prsu pro nosičky této mutace je 37% do 70let věku a patří mezi takzvané středně rizikové geny pro vznik CA prsu (139).

Produktem genu CHEK2 je checkpoint kináza 2, což je serin/threoninová kináza, která je aktivována při poškození DNA a je zapojena do drah, které řídí opravu DNA, zastavení buněčného cyklu nebo iniciuje apoptózu jako reakci na poškození buňky. Zajímavostí je, že u některých pacientů s Li-Fraumeniho syndromem byly detekovány různé mutace genu CHEK2 (140). Kromě karcinomu prsu mají nosiči mutace v tomto genu zvýšené riziko vzniku karcinomu ledviny, kolorektálního karcinomu, karcinomu štítné žlázy, ale i hematoonkologických malignit (141, 142).

V léčbě pacientek s CA prsu s touto mutací byla popsána rezistence na chemoterapeutické režimy na bázi antracyklinů (143). Naopak nebyl popsán rozdíl v účinku hormonální léčby a radioterapie mezi nosičkami této mutace a běžnou populací (144, 145). U nosiček mutace v genu CHEK2 je indikováno klinické vyšetření od 25let 1x ročně a pravidelná zobrazovací vyšetření, magnetická rezonance 1x ročně od 20-29let, od 30let je pak možno střídát MMG a MR. Preventivní mastektomie není standardně doporučována, je zvažována při silně pozitivní rodinné anamnéze.

#### *Peutz-Jeghersův syndrom*

Peutz-Jeghersův syndrom (PJS) patří do skupiny dědičných nádorových syndromů, který je charakterizován tvorbou mnohočetných hamartózních polypů v trávicím traktu, nejčastěji pak v tenkém střevě a tvorbou typických melanocytárních lézí na kůži a sliznicích. Je však také, mimo jiné, spojen s vyšším rizikem vzniku karcinomu prsu. Jedná se o vzácný syndrom s prevalencí asi 1/50000-1/200000 v běžné populaci a stejně jako většina nádorových syndromů se přenáší autozomálně dominantně (146). PJS je způsoben mutací v tumor supresorovém genu STK11. Tento gen se nachází na krátkém raménku 19. chromozomu a poprvé byl identifikován v r. 1996. Produktem tohoto genu je serin/threoninová kináza STK11, což je enzym, který se podílí na buněčném metabolismu, polarizaci buněk, regulaci apoptózy a reakci na poškození DNA (146). Právě deficit v apoptóze je klíčovým faktorem pro vznik mnohočetných benigních střevních polypů a pravděpodobně je i zásadní pro následný vývoj zhoubných nádorů u pacientů s tímto syndromem (147).

Kumulativní riziko vzniku karcinomu prsu se pohybuje mezi 31-54% v 60letech věku a medián věku v době diagnózy je 37 let (148). Kromě karcinomu prsu jsou nosiči této mutace ohroženi vznikem nádorů gonád, plic, jater nebo pankreatu. Samotné hamartózní polypy v trávicím traktu malignizují vzácně, bývají však často zdrojem krvácení a ohrožují pacienta anemizací (149). Indikací pro vyšetření je větší množství hamartózních polypů v trávicím traktu, 1 hamartózní polyp a pozitivní rodinná anamnéza stran PJS, nebo 1 hamartózní polyp

a mukokutánní pigmentace. Sledování nosiček s touto mutací se jako u předchozích hereditárních syndromů zakládá na samovyšetřování prsou od 18let věku, od 20let pak klinické vyšetření 1 ročně a od 25let 1x ročně MR nebo MMG.

Preventivní mastektomie není standardně doporučována, její provedení je na zvážení dle rodinné anamnézy. Mezi léky, které ukázaly v preklinických a klinických zkouškách slibný efekt u pacientů s mutací v STK11, patří everolimus, phenformin nebo tunicamycin (150, 151, 152).

#### *Mutace v tumor supresorovém genu PALB2*

PALB2 (Partner and localizer of BRCA2) je tumor supresorový gen, který se společně s BRCA1 a BRCA2 podílí na opravách dvouřetězcových zlomů DNA a nachází se na krátkém raménku 16. chromozomu (153). Pokud je poškozena 1 alela tohoto genu, je zvýšené riziko vzniku různých malignit, v případě, že jsou poškozeny obě alely, vzniká Fanconiho anémie, což je autozomálně recesivně dědičně onemocnění projevující se, mimo jiné, aplázií kostní dřeně (154).

Riziko vzniku CA prsu u nosiček této mutace se pohybuje mezi 33-58% v závislosti na množství příbuzných s touto mutací a frekvence této mutace u pacientek se CA prsu se pohybuje mezi 0,97 až 1,3%, v neselektované populaci pak byla frekvence okolo 0,2%. Kromě vysokého rizika vzniku CA prsu mají nosičky této mutace vyšší riziko vzniku karcinomu ovarií a pankreatu (155, 156, 157).

Proteinový produkt genu PALB2 se spolu s proteiny BRCA1/2 podílí na opravách dvouřetězcových zlomů DNA, v terapiích nádorů s touto germinální mutací je tedy možno užít s dobrým efektem PARPi, stejně jako u nádorů BRCA mutovaných. V současné době probíhá několik studií s PARPi u pacientek s PALB2 mutovaným CA prsu se slibnými výsledky (158).

Ke sledování pacientek s touto mutací se využívá MR od 20 do 29let 1x ročně, od 30let se pak střídá MR a MMG 1x ročně. Preventivní mastektomie se zvažuje dle počtu příbuzných s CA prsu.

#### *Mutace v tumor supresorovém genu ATM*

Tumor supresorový gen ATM je v klinické praxi znám hlavně ve spojitosti se syndromem ataxia teleangiectasia, což je vzácný genetický syndrom, který se projevuje ataxií, imunosupresí a teleangiektázií a jsou při něm mutovány obě alely genu. V případě heterozygotní formy je pak zvýšené riziko vzniku některých malignit, obzvláště karcinomu prsu. Kromě CA prsu je vyšší riziko karcinomu slinivky, prostaty a i jiných malignit.

ATM je serin/threoninová kináza, která iniciuje opravu dvouřetězcových zlomů v DNA a její nefunkčnost vede k nestabilitě genomu. Výskyt mutace ATM v heterozygotní formě v běžné populaci je překvapivě vysoký a odhaduje se až na 1% (159). Dle metaanalýzy autorů Moslemi et al. je relativní riziko vzniku CA prsu u nosičů mutace v heterozygotním stavu oproti běžné populaci 1,68 (95% CI: 1,17 – 2,40) (160).

Většina karcinomů prsu vznikajících na podkladě mutace ATM je grade 2-3, hormonálně pozitivní, s častější pozitivitou lymfatických uzlin a vyšší mírou positivity HER2 (161).

V léčbě ATM mutovaného CA prsu je nutná opatrnost u indikace radioterapie, vzhledem k vyšší radiosenzitivitě těchto pacientů, která souvisí s nižší schopností reparovat zlomy v DNA. U ATM mutovaných pacientek po proběhlé radioterapii byla pozorována vyšší akutní i pozdní toxicita a také vyšší procento druhostranných nádorů prsu oproti běžné populaci (162).

V preventivních vyšetřeních se doporučuje střídání USG a MR 1x ročně od 25let věku. Definitivní míru rizika vzniku CA prsu určuje klinický genetik dle přesného typu mutace. Preventivní mastektomie se zvažuje dle míry rizika vzniku CA prsu určeného klinickým genetikem a dle rodinné anamnézy.



## Praktická část:

### Metodika výzkumu:

Do naší retrospektivní studie bylo zařazeno 134 žen, které jsme vybrali ve spolupráci s Ústavem lékařské genetiky Fakultní nemocnice Plzeň. Jednalo se o ženy, které byly v letech 2013-2018 testovány na přítomnost zárodečné mutace BRCA1/2 na Ústavu lékařské genetiky a zároveň se jednalo o ženy, které byly mezi lety 2000-2020 léčeny pro časný karcinom prsu na Onkologické a radioterapeutické klinice Fakultní nemocnice Plzeň. 32 z nich (24%) bylo pozitivně testováno na přítomnost zárodečné mutace BRCA1 a 10 z nich (7%) bylo pozitivně testováno na přítomnost zárodečné mutace BRCA2. 92 z nich (69%) bylo negativně testováno na obě zmíněné mutace.

Testování na přítomnost BRCA1/2 mutace bylo na Ústavu lékařské genetiky zahájeno v roce 2013 a probíhalo Sangerovou metodou sekvenování, což je metoda, která je založena na využití fluorescenčně značených dideoxynukleotidů v PCR reakci a následné kapilární elektroforéze, která rozdělí produkty dle délky a díky fluorescenčnímu značení je možné číst pořadí jednotlivých nukleotidů v sekvenci DNA. V roce 2016 pak byla tato metoda nahrazena sekvenováním nové generace (NGS), což je technika, při které dochází k mnohonásobnému opakovanému čtení sekvenovaného úseku s využitím změny pH. Zpočátku byla prováděna na přístroji Ion Torrent a od roku 2018 se rozšířilo vyšetření i na další geny a sekvenování se začalo provádět na přístroji Illumina. Bez ohledu na typ sekvenace bylo u negativních vzorků doplněno vyšetření na rozsáhlé delece metodou MLPA (multiplex-ligation dependent probe amplification). Testování bylo indikováno klinickým genetikem na základě osobní a rodinné anamnézy, po podepsání informovaného souhlasu a k testování byla využita periferní krev pacientky.

Imunohistochemické stanovení ER, PR, HER2 a proliferační aktivity bylo provedeno z nádorového resekátu. Ke stanovení proliferační aktivity byla využita protilátka Mib1. Pozitivita HER2 byla standardně hodnocena jako skóre 0-3, kdy 0-1 znamená HER2- nádor, skóre 3+ znamená HER2+ nádor a při skóre 2 byla doplněna fluorescenční in situ hybridizace (FISH). Pro zjednodušení byly v naší studii jako HER2+ nádory hodnoceny karcinomy s imunohistochemickým skóre 3 nebo s pozitivní FISH. Velikost nádoru (T) a pozitivita lymfatických uzlin (N) byla hodnocena patologem a klasifikována dle aktuální pTNM klasifikace.

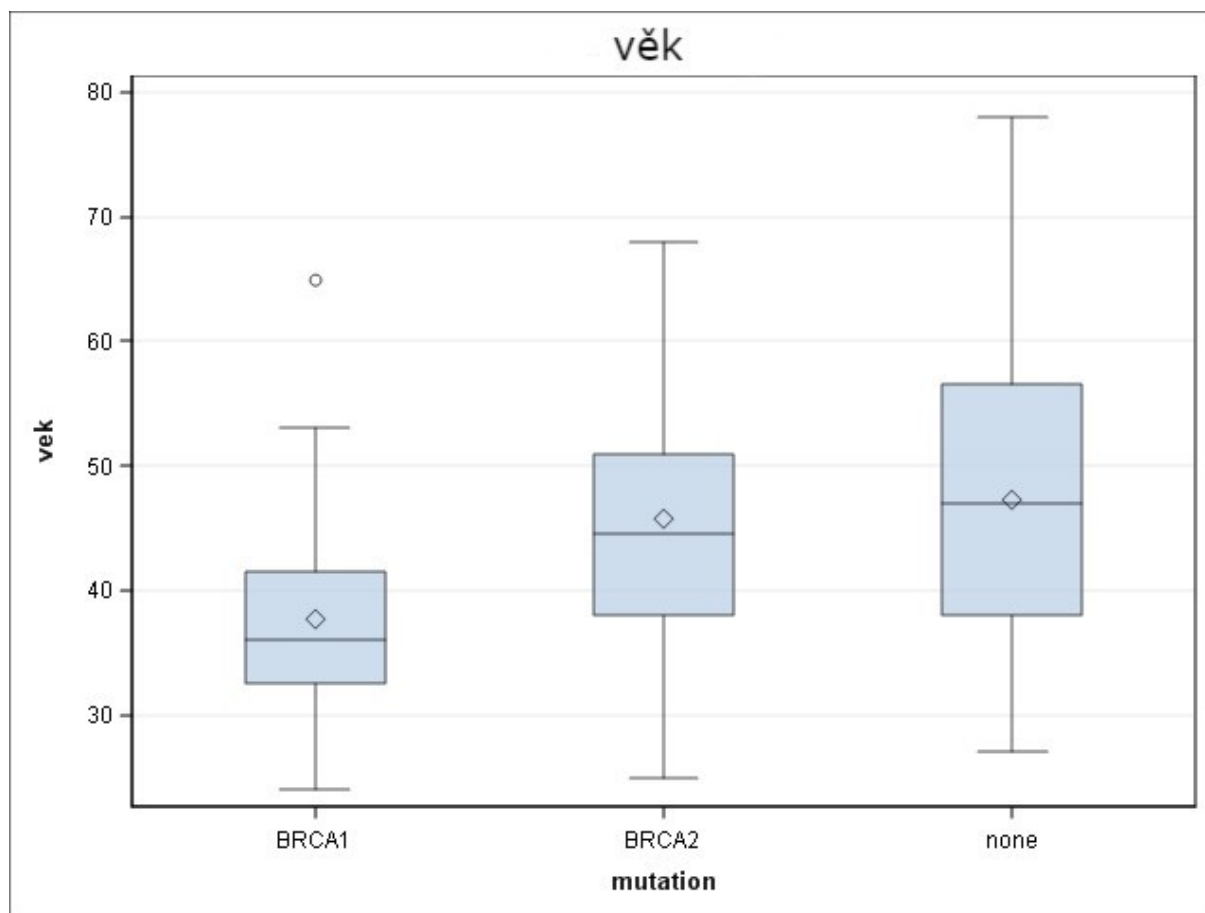
Pomocí informačního systému Winmedicalc jsme vyhledali informace o pacientkách, o způsobu léčby a o průběhu onemocnění. Získaná data jsme porovnali mezi skupinami pacientek BRCA1 mutovaných, BRCA2 mutovaných a nemutovaných. Doba sledování byla stanovena od data operace do ledna 2020, medián doby sledování byl 5,9 let.



Výsledky jsme podrobili statistické analýze. Pro srovnání sledovaných charakteristik mezi skupinami byly použity standardní neparametrické testy dle charakteru dat (Kruskal-Wallis test, Chi-Square test). Pravděpodobnosti přežití byly odhadovány pomocí Kaplan–Meierovy metody. Shoda křivek přežití byla testována pomocí log-rank testu.

### Výsledky:

V našem souboru 134 pacientek byl průměrný věk v době diagnózy 44,9, medián 44 let. Ve skupině pacientek s BRCA1 i BRCA2 mutací byl průměrný věk v době diagnózy statisticky významně nižší než ve skupině pacientek bez přítomnosti mutace ( $p = 0,0005$ ). Ve skupině BRCA1 mutovaných byl průměrný věk v době diagnózy dokonce téměř o 10 let nižší než v nemutované skupině. V BRCA1 mutované skupině byl průměrný věk v době diagnózy 37,7, medián pak 36 let, ve skupině BRCA2 mutovaných byl průměrný věk v době diagnózy 45,8, medián 44,5 let a ve skupině nemutovaných pacientek byl průměrný věk v době diagnózy 47,3 a medián 47 let – viz. graf č. 4 a tabulka č. 6.



Graf č. 4 - Věkové rozložení v jednotlivých skupinách

Věk					
	Počet	ø	Median	Minimum	Maximum
BRCA1	32	37.7	36.0	24.0	65.0
BRCA2	10	45.8	44.5	25.0	68.0
Bez mutace	92	47.3	47.0	27.0	78.0
<b>p = 0,00005</b>					

**Tabulka č. 6** - Věkové rozložení v jednotlivých skupinách

Mezi jednotlivými skupinami byly statisticky signifikantní ( $p < 0,0001$ ) rozdíly mezi zastoupením jednotlivých typů nádorů. Zatímco ve skupině pacientek BRCA1 mutovaných byl nejčastějším typem triple negativní karcinom - TNBC, který byl přítomen u 84,38%, ve skupině BRCA nemutovaných to pak byl luminal A (ER a PR pozitivní, HER2 negativní, Mib  $< 20\%$ , G  $< 3$ ), který se vyskytoval u 44,57%, TNBC pak byl v této skupině přítomen v 20,65%. Ve skupině BRCA2 mutovaných byl nejčastější typ nádoru luminal B HER+ (ER pozitivní, HER pozitivní, jakékoliv Mib1, jakékoliv PR), který se vyskytoval ve 40%, TNBC byl v této skupině přítomný ve 30% - viz. **tabulka č. 7**.

Molekulární profil					
	HER +	TNBC	luminal A	luminal B HER +	luminal B HER -
BRCA1	1 3.13%	27 84.38%	1 3.13%	1 3.13%	2 6.25%
BRCA2	0 0.00%	3 30.00%	2 20.00%	4 40.00%	1 10.00%
Bez mutace	9 9.78%	19 20.65%	41 44.57%	7 7.61%	16 17.39%
<b>p &lt; 0,0001</b>					

**Tabulka č. 7** - Rozložení jednotlivých molekulárních profilů karcinomu prsu v jednotlivých skupinách

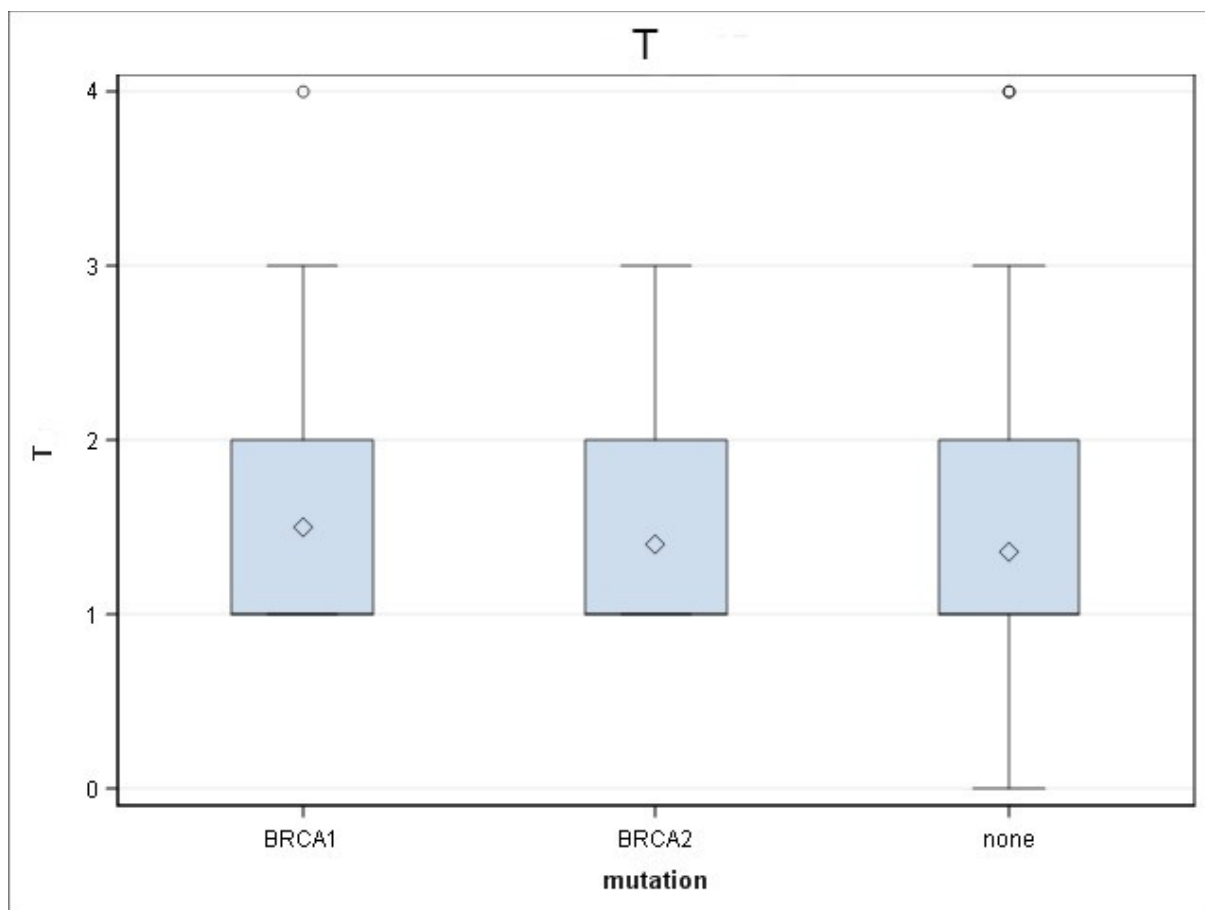
Dále jsme analyzovali velikost nádoru (T) a postižení lymfatických uzlin (N) v době diagnózy v jednotlivých skupinách. V obou parametrech byly rozdíly mezi jednotlivými skupinami velmi malé a nebyly statisticky významné.

Ve skupině BRCA1 mutovaných bylo T v době diagnózy průměrně 1,5, u BRCA2 1,4 a u BRCA nemutovaných 1,36, medián byl ve všech 3 skupinách 1. Rozdíly nebyly statisticky významné ( $p = 0,5672$ ) - viz. **tabulka č. 8 a graf č. 5**.

Velikost tumoru (T)					
	Počet	ø	Median	Minimum	Maximum
BRCA1	32	1.50	1.00	1.00	4.00

BRCA2	10	1.40	1.00	1.00	3.00
Bez mutace	92	1.36	1.00	0.00	4.00
<b>p = 0,5672</b>					

**Tabulka č.8** - Velikost nádoru v jednotlivých skupinách, Tis hodnoceno ve statistické analýze jako T0

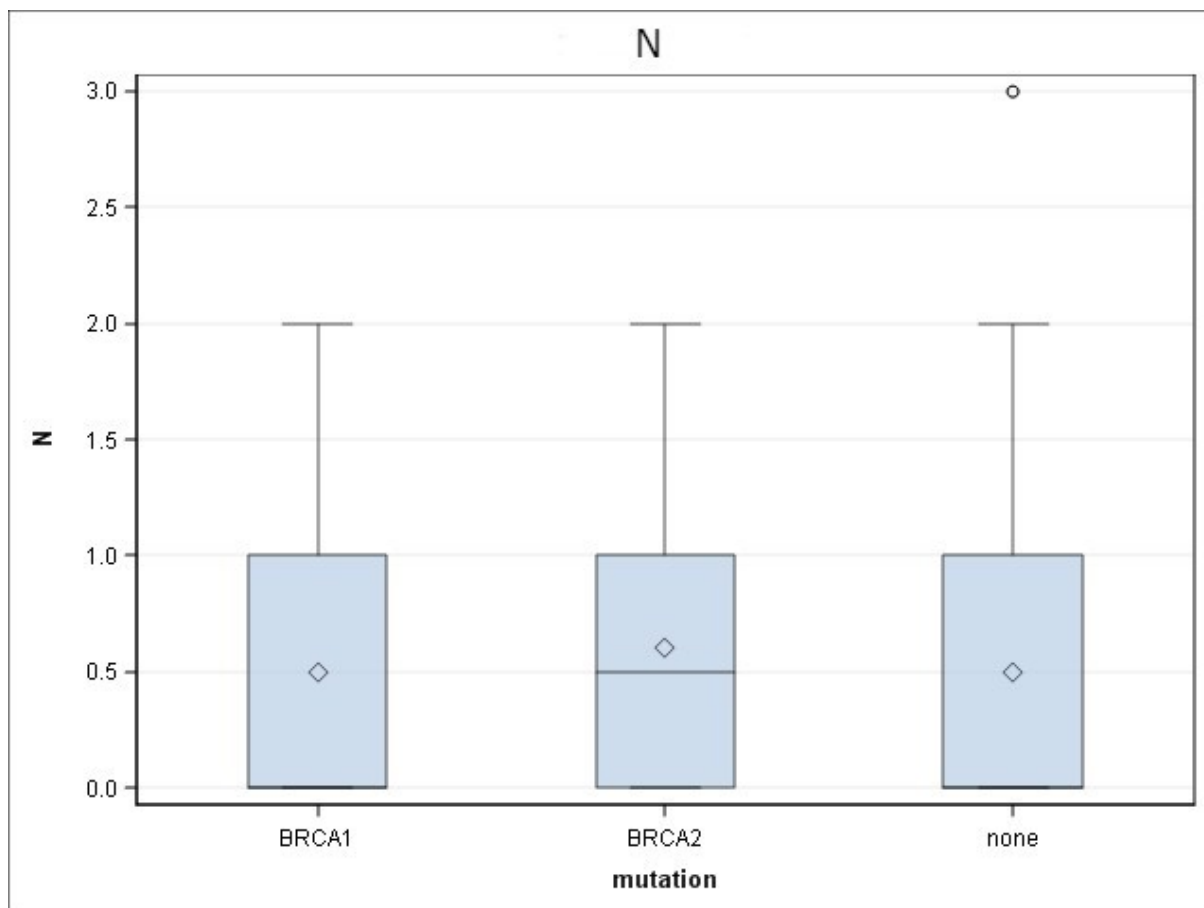


**Graf č. 5** - Velikost nádoru v jednotlivých skupinách

Průměrné N v době diagnózy bylo ve skupině BRCA1 mutovaných 0,5, BRCA2 mutovaných 0,6 a nemutovaných 0,5. Rozdíly nebyly statisticky významné ( $p = 0,8162$ ) – viz. tabulka č. 9 a graf č. 6.

Pozitivita lymfatických uzlin (N)					
	Počet	$\bar{x}$	Median	Minimum	Maximum
BRCA1	32	0.50	0.00	0.00	2.00
BRCA2	10	0.60	0.50	0.00	2.00
Bez mutace	92	0.50	0.00	0.00	3.00
<b>p = 0,8162</b>					

**Tabulka č. 9** - Pozitivita lymfatických uzlin v jednotlivých skupinách



**Graf. č. 6** - Pozitivita lymfatických uzlin (N) v jednotlivých skupinách

Vzhledem k tomu, že se jednalo o pacientky léčené pro časný karcinom prsu, bylo M v době diagnózy vždy 0, a proto nebylo statisticky hodnoceno.

Podrobné rozdělení T, N a G v jednotlivých skupinách - viz. **tabulka č. 10**.

		<b>Celkem</b>	<b>BRCA1</b>	<b>BRCA2</b>	<b>nemut</b>
<b>Množství</b>		<b>134</b>	<b>32</b>	<b>10</b>	<b>92</b>
<b>T</b>	Tis	6/4,5%	0/0%	0/0%	6/6,5%
	T1	81/60%	19/59,4%	6/60%	56/60,9%
	T2	37/28,3%	11/34,4%	3/30%	23/25%
	T3	7/5%	1/3,1%	1/10%	5/5,4%
	T4	3/2,2%	1/3,1%	0/0%	2/2,2%
<b>N</b>	N0	82/61,1%	20/62,5%	5/50%	57/62%
	N1	38/28,4%	8/25%	4/40%	26/28,2%
	N2	12/9%	4/12,5%	1/10%	7/7,6%
	N3	2/1,5%	0/0%	0/0%	2/2,2%
<b>G</b>	G1	32/23,8%	1/3,1%	0/0%	31/33,7%
	G2	51/38,1%	8/25%	5/50%	38/41,3%
	G3	51/38,1%	23/71,9%	5/50%	23/25%

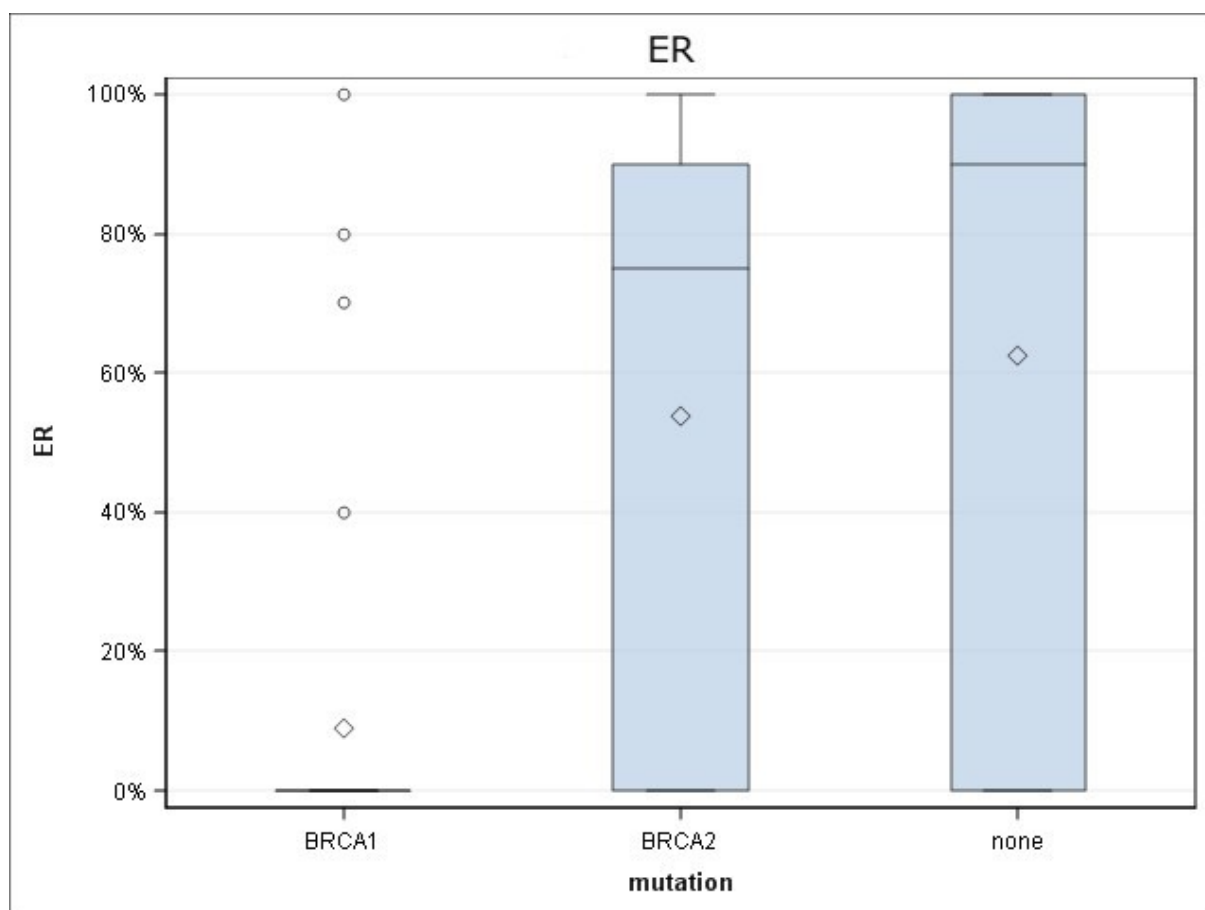
**Tabulka č. 10** – Podrobné rozložení T, N a G v jednotlivých skupinách

Dále byla hodnocena pozitivita hormonálních receptorů – ER a PR, proliferační aktivita pomocí protilátky Mib1 a grade nádoru (G). ER i PR byly statisticky významně nižší v obou mutovaných skupinách. V BRCA1 mutované skupině byl rozdíl markantnější, což je dáno vyšším podílem TNBC v této skupině.

Ve skupině BRCA1 mutovaných byla průměrná pozitivita estrogenových receptorů 9,1%, ve skupině BRCA2 mutovaných 53,7% a ve skupině nemutovaných pacientek 62,5% ( $p < 0,0001$ ) – viz. **tabulka č. 11 a graf č. 7**.

Pozitivita estrogenových receptorů (ER)					
	Počet	ø	Median	Minimum	Maximum
BRCA1	32	9,1%	0%	0%	100%
BRCA2	10	53,7%	75%	0%	100%
Bez mutace	92	62,5%	90%	0%	100%
<b>p &lt; 0,0001</b>					

**Tabulka č. 11** - Pozitivita estrogenových receptorů (ER) v jednotlivých skupinách

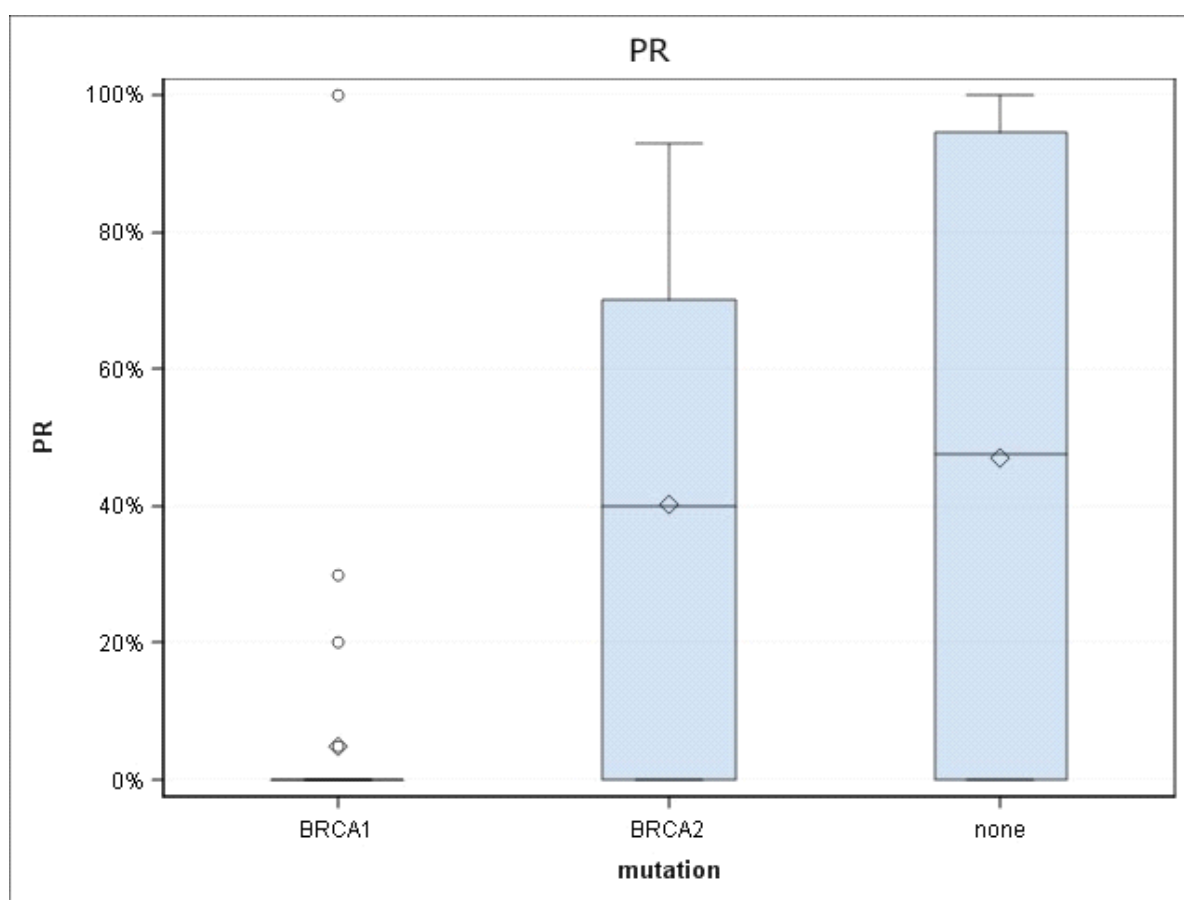


**Graf č. 7** - Pozitivita estrogenových receptorů (ER) v jednotlivých skupinách

Průměrná pozitivita progesteronových receptorů byla ve skupině BRCA1 mutovaných pacientek 4,8%, ve skupině BRCA2 mutovaných 40,3% a ve skupině nemutovaných pacientek 47% ( $p < 0,0001$ ) – viz. tabulka č. 12 a graf č. 8.

Pozitivita progesteronových receptorů (PR)					
	Počet	Ø	Median	Minimum	Maximum
BRCA1	32	4,8 %	0%	0%	100%
BRCA2	10	40,3%	40%	0%	93%
Bez mutace	92	47%	47,5%	0%	100%
$p < 0,0001$					

Tabulka č. 12 - Pozitivita progesteronových receptorů (PR) v jednotlivých skupinách



Graf č. 8 - Pozitivita progesteronových receptorů (PR) v jednotlivých skupinách

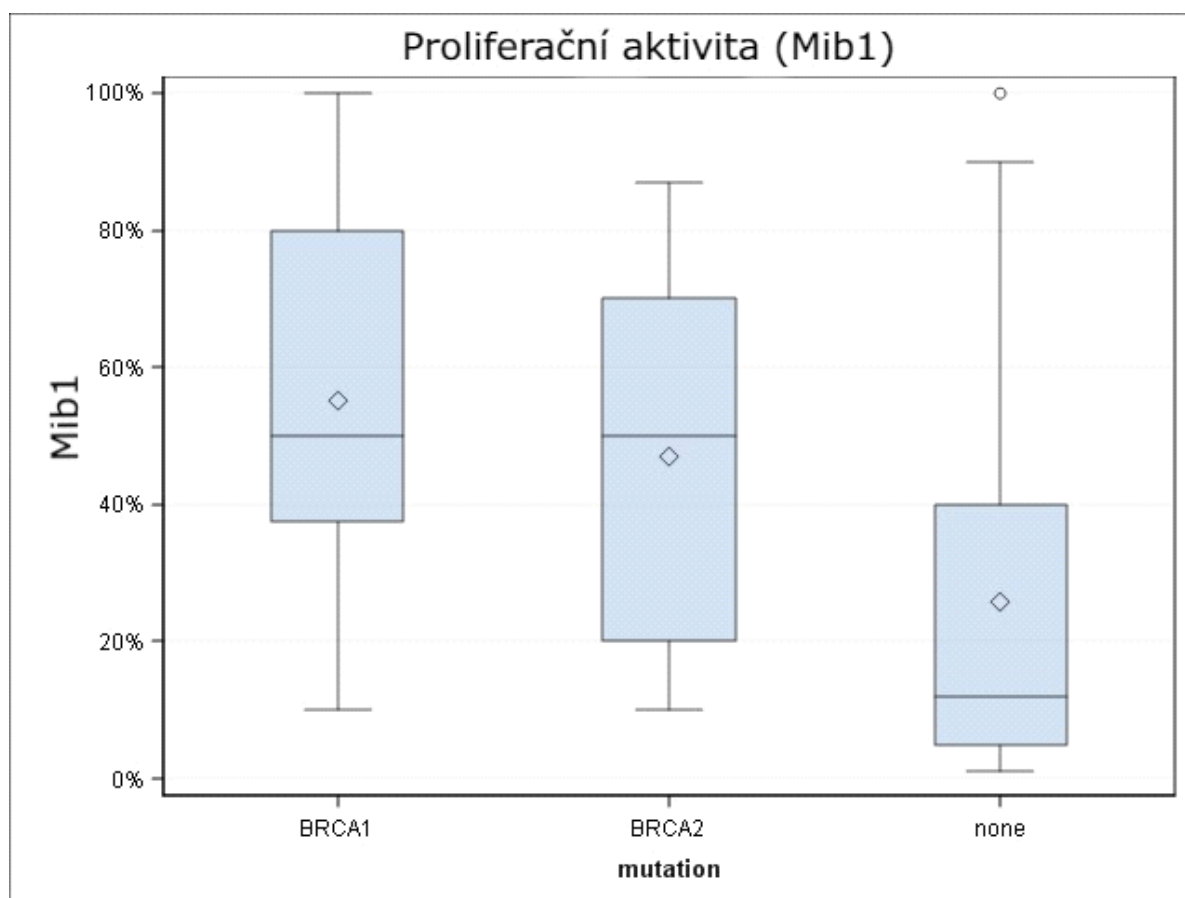
Největší zastoupení HER2+ nádorů bylo ve skupině BRCA2 mutovaných pacientek (40%), ve skupině pacientek nemutovaných to bylo 19,57% a nejméně ve skupině pacientek BRCA1 mutovaných, kde nádor vykazoval HER2+ pouze u 2 pacientek (6,25%). Zde výsledky nebyly statisticky signifikantní ( $p = 0,127$ ).

Proliferační aktivita měřená pomocí protilátky Mib1 byla v obou skupinách s přítomnou mutací statisticky signifikantně vyšší, výraznější rozdíl byl opět ve skupině BRCA1 mutovaných pacientek. Průměrné Mib1 ve skupině BRCA1 mutovaných pacientek

bylo 55,1%, ve skupině BRCA2 mutovaných pacientek bylo 47,1% a ve skupině pacientek nemutovaných bylo 25,9% ( $p < 0,0001$ ) – viz. **tabulka č. 13 a graf č. 9**.

Proliferační aktivita (Mib1)					
	Počet	$\bar{x}$	Median	Minimum	Maximum
BRCA1	32	55,1%	50%	10%	100%
BRCA2	10	47,1%	50%	10%	87%
Bez mutace	92	25,9%	12%	1%	100%
$p < 0,0001$					

**Tabulka č. 13** - Míra proliferační aktivity v jednotlivých skupinách

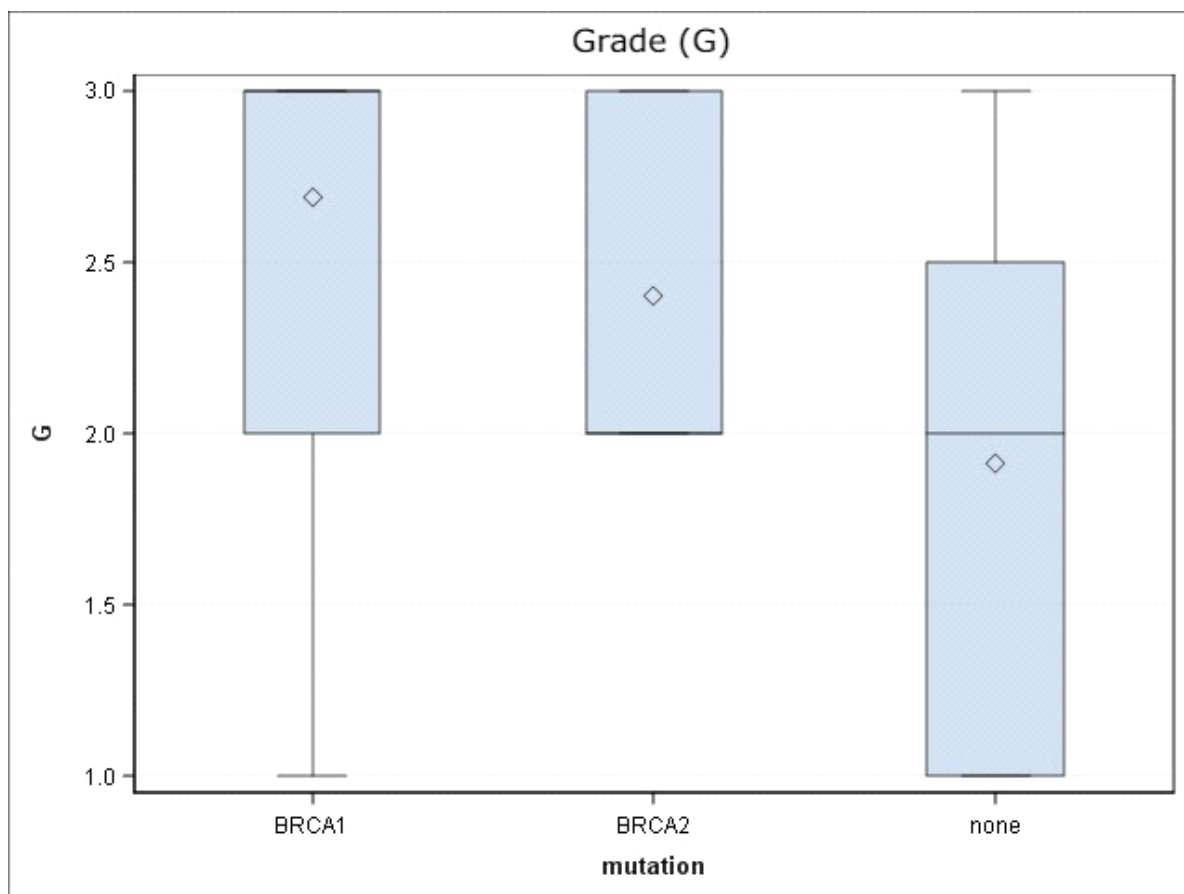


**Graf č. 9** - Míra proliferační aktivity (Mib1) v jednotlivých skupinách

Nádorový grade byl ve skupinách pacientek s BRCA1/2 statisticky signifikantně vyšší a opět byl výraznější rozdíl ve skupině pacientek BRCA1 mutovaných. Průměrný grade ve skupině BRCA1 mutovaných pacientek byl 2,69, medián pak dokonce 3, je tedy patrné, že v této skupině byl nejčastější high grade karcinom prsu. Ve skupině BRCA2 mutovaných pacientek byl průměrný grade 2,4 a ve skupině nemutovaných 1,91 ( $p < 0,0001$ ) – viz. **tabulka č. 14 a graf č. 10**.

Nádorový grade (G)					
	Počet	ø	Median	Minimum	Maximum
BRCA1	32	2,69	3,00	1,00	3,00
BRCA2	10	2,40	2,00	2,00	3,00
Bez mutace	92	1,91	2,00	1,00	3,00
<b>p &lt; 0,0001</b>					

**Tabulka č. 14** - Nádorový grade v jednotlivých skupinách



**Graf. č. 10** - Nádorový grade v jednotlivých skupinách

Dále bylo v našem souboru hodnoceno množství lokálních recidiv, generalizací, úmrtí, celkové přežití (OS) a přežití bez nemoci (DFS). Průměrná doba sledování byla 7 let, medián 5,9 let. Výsledky v těchto parametrech nebyly statisticky signifikantní, což je dáno menším souborem pacientek a celkově dobrou prognózou časného karcinomu prsu. Ve všech těchto parametrech byla prognosticky nejpříznivější skupina pacientek BRCA2 mutovaných, kde nedošlo k žádnému relapsu, generalizaci či úmrtí, což je však spíše dáno malým množstvím pacientek. Výsledky skupin pacientek BRCA1 mutovaných a nemutovaných pak byly podobné.



Ve skupině BRCA1 mutovaných došlo k lokálnímu relapsu onemocnění u 1 pacientky (3,13%) a ve skupině BRCA nemutovaných u 6 patientek (6,52%). U BRCA2 mutovaných patientek nebyl žádný lokální relaps ( $p = 0,563$ ) – viz. **tabulka č. 15**.

Lokální relaps		
	ano	ne
BRCA1	1 3.13%	31 96.88%
BRCA2	0 0.00%	10 100.00%
Bez mutace	6 6.52%	86 93.48%
Celkem	7	127
<b>p = 0,563</b>		

**Tabulka č. 15** - Množství lokální relapsů v jednotlivých skupinách

Ke generalizaci došlo ve skupině BRCA1 mutovaných patientek u 3 žen (9,38%) a ve skupině nemutovaných u 9 žen (9,78%). Ve skupině BRCA2 mutovaných nedošlo ke generalizaci u žádné z patientek ( $p = 0,583$ ) – viz. **tabulka č. 16**.

Generalizace		
	ano	ne
BRCA1	3 9.38%	29 90.63%
BRCA2	0 0.00%	10 100.00%
Bez mutace	9 9.78%	83 90.22%
Celkem	12	122
<b>p = 0,583</b>		

**Tabulka č. 16** - Množství generalizací v jednotlivých skupinách

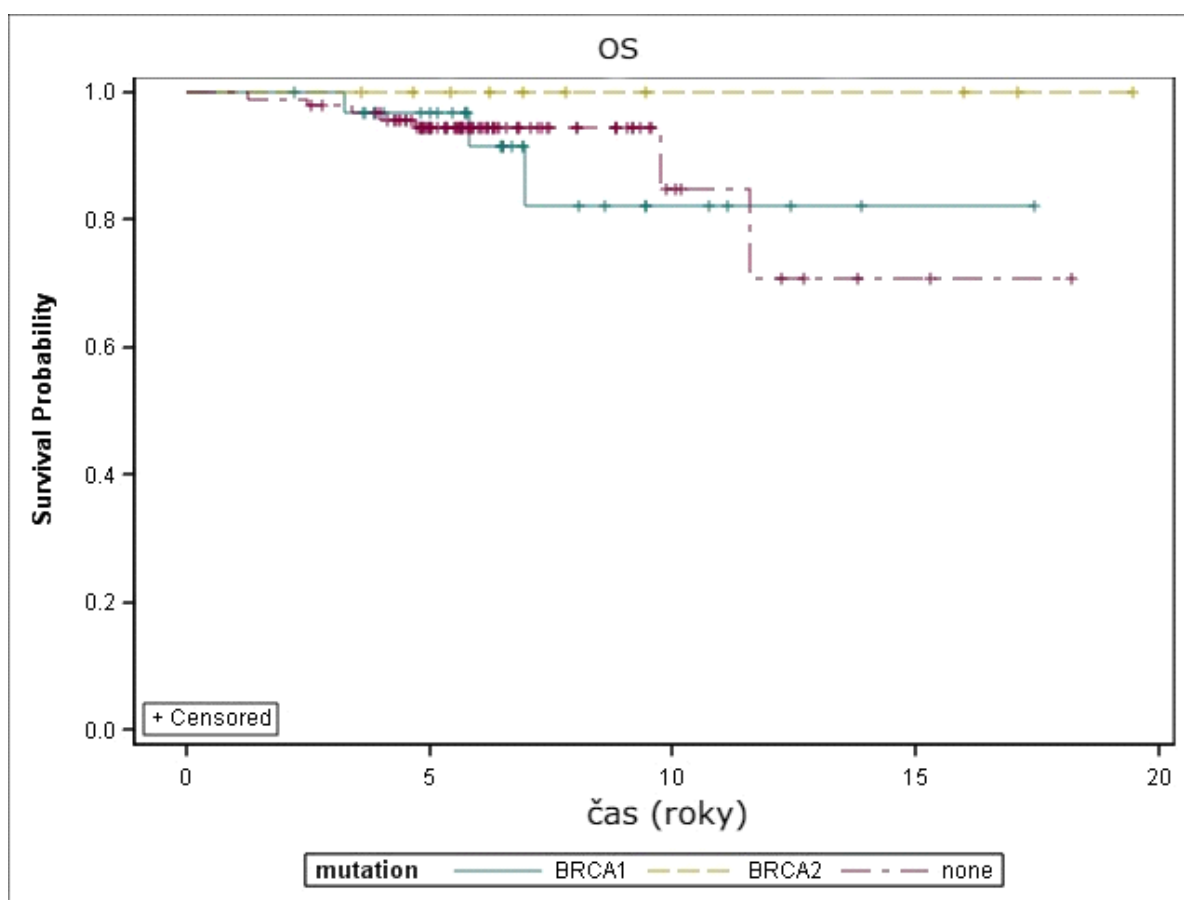
Ve skupině BRCA1 mutovaných patientek zemřely 3 ženy (9,38%), ve skupině BRCA nemutovaných 7 žen (7,61%). Ve skupině BRCA2 mutovaných nezemřela žádná žena ( $p = 0,613$ ) – viz. **tabulka č. 17**.

Úmrtí		
	ano	ne
BRCA1	3 9.38%	29 90.63%
BRCA2	0 0.00%	10 100.00%

Bez mutace	7 7.61%	85 92.39%
Celkem	10	124
<b>p = 0,613</b>		

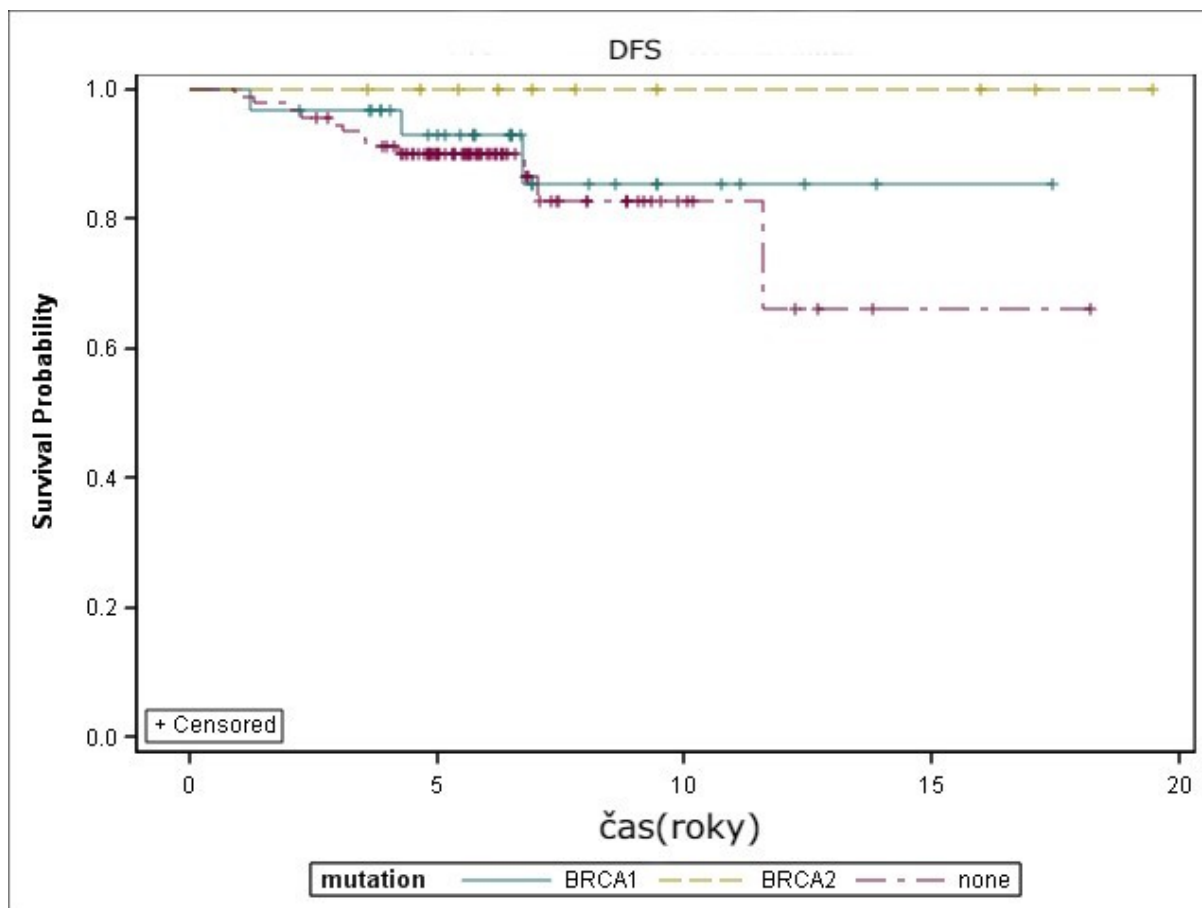
**Tabulka č. 17** - Množství úmrtí v jednotlivých skupinách

Celkové přežití (OS) se v jednotlivých skupinách výrazněji nelišilo. Vzhledem k tomu, že ve skupině BRCA2 mutovaných pacientek nedošlo ani k jednomu úmrtí, bylo její 5leté OS 100%. 5leté celkové přežití u BRCA1 mutovaných bylo 96,7%, v nemutované skupině 94,3%. Medián celkového přežití nebyl dosažen ani v jedné skupině ( $p = 0,5205$ ) – viz. graf č. 11.



**Graf č. 11** - Celkové přežití v jednotlivých skupinách

Obdobné výsledky pak byly v přežití bez nemoci (DFS). Kde opět 5leté DFS ve skupině BRCA2 bylo 100%, 5leté DFS u BRCA1 93% a v nemutované skupině 90%. Medián nebyl dosažen ani v jedné skupině ( $p = 0,3293$ ) – viz. graf č. 12.



**Graf č. 12** - Přežití bez nemoci (DFS) v jednotlivých skupinách, čas na ose x je uváděn v letech

Jako další jsme hodnotili léčbu v jednotlivých skupinách pacientek. Ve skupině BRCA1/2 mutovaných žen je patrné, že léčba byla vedena radikálněji. Můžeme vidět vyšší zastoupení radikálních mastektomií, oproti prs zachovným výkonům. Dále byla častěji aplikována chemoterapie a v průměru bylo podáno více chemoterapeutických cyklů. Výsledky byly statisticky signifikantní. Ve skupině pacientek BRCA2 mutovaných byl nejčastěji podán trastuzumab, což však bylo dané tím, že v této skupině byla vysoké zastoupení HER2+ nádorů. Mezi jednotlivými skupinami nebyl významný rozdíl v indikaci radioterapie. Hormonální léčba byla nejméně podávána u pacientek BRCA1 mutovaných, což souvisí s vysokým procentem TNBC v této skupině pacientek. Ve skupinách BRCA2 mutovaných a nemutovaných žen byla hormonální léčba indikována v podobném procentu případů.

Ve skupině BRCA nemutovaných pacientek převažoval prs zachovný výkon, který byl proveden v 65,22% případů, oproti radikální mastektomii, která zde byla provedena pouze v 34,78% případů. Ve skupinách pacientek BRCA1/2 mutovaných se tento poměr otočil a převažovaly radikální mastektomie, ve skupině BRCA2 mutovaných byla radikální

mastektomie provedena v 60% případů a ve skupině BRCA1 mutovaných dokonce v 75% případů. Výsledky byly statisticky signifikantní ( $p = 0,0003$ ) – viz. **tabulka č. 18**.

Typ mastektomie		
	parciální	totální
BRCA1	8 25.00%	24 75.00%
BRCA2	4 40.00%	6 60.00%
Bez mutace	60 65.22%	32 34.78%
Celkem	72	62
<b>p = 0,0003</b>		

**Tabulka č. 18** - Poměr totálních a parciálních mastektomií v jednotlivých

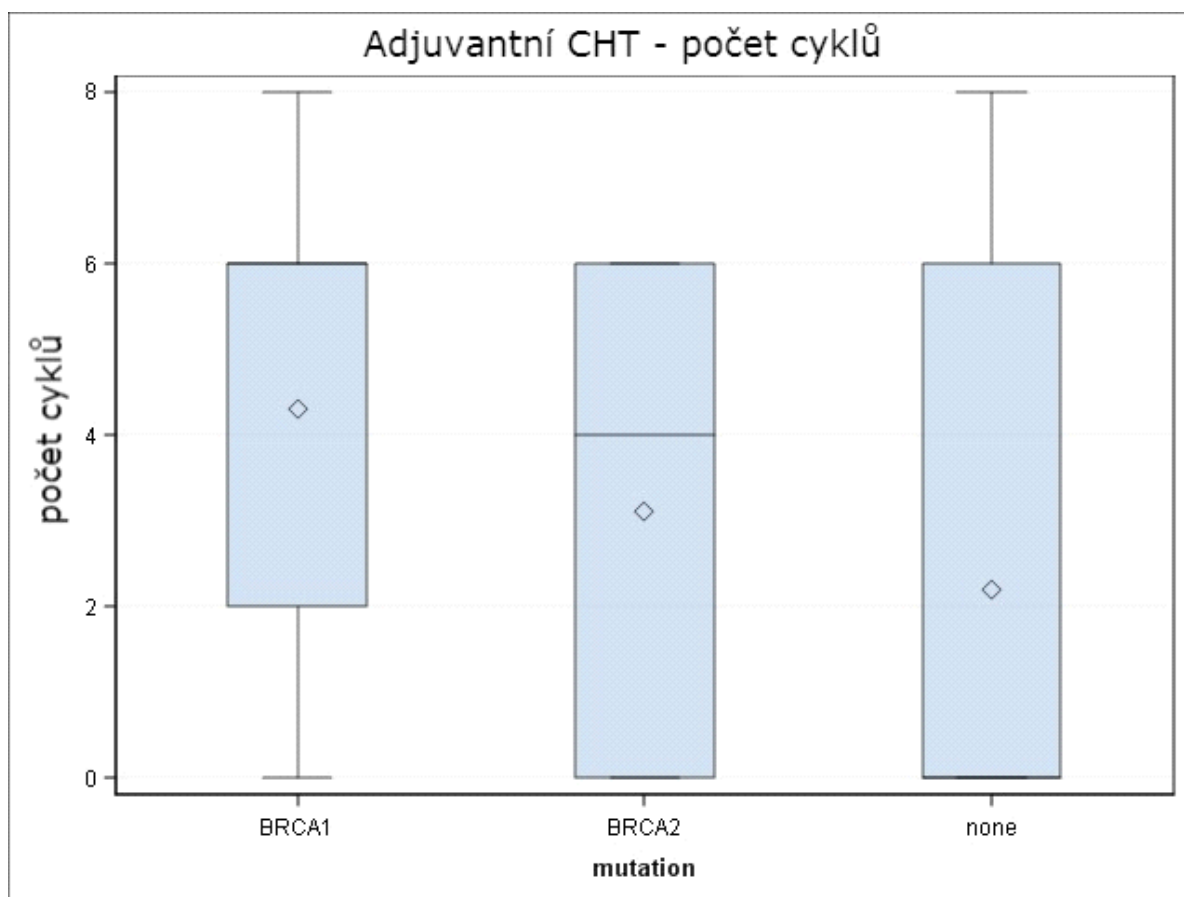
U BRCA1/2 mutovaných pacientek byla častěji aplikována adjuvantní chemoterapie oproti pacientkám bez přítomnosti této mutace, a také v průměru obdržely vyšší počet cyklů. 81% BRCA1 mutovaných pacientek podstoupilo adjuvantní chemoterapii, oproti 60% u BRCA2 mutovaných a 41,3% u nemutovaných ( $p = 0,0004$ ) – viz. **tabulka č. 19**. BRCA1 mutované pacientky podstoupily v průměru 4,31 cyklů CHT, BRCA2 mutované 3,1 a nemutované 2,2 ( $p = 0,0008$ ) – viz. **tabulka č. 20 a graf č. 13**.

Adjuvantní CHT		
	ano	ne
BRCA1	26 81.25	6 18.75
BRCA2	6 60.00	4 40.00
Bez mutace	38 41.30	54 58.70
Celkem	70	64
<b>p = 0,0004</b>		

**Tabulka č. 19** - Adjuvantní CHT v jednotlivých skupinách

Počet cyklů adjuvantní CHT					
	Počet	ø	Median	Minimum	Maximum
BRCA1	32	4.31	6.00	0.00	8.00
BRCA2	10	3.10	4.00	0.00	6.00
Bez mutace	92	2.20	0.00	0.00	8.00
<b>p = 0,0008</b>					

**Tabulka č. 20** - Počet cyklů podaných v rámci neoadjuvantní CHT v jednotlivých skupinách



**Graf č. 13** - Počet cyklů podaných v rámci neoadjuvantní CHT v jednotlivých skupinách

V aplikaci neoadjuvantní CHT již byly rozdíly méně významné, nicméně i zde je patrný trend intenzivněji vedené léčby zejména u pacientek BRCA1 mutovaných, které absolvovaly častěji neoadjuvantní CHT a v průměru podstoupily větší množství cyklů oproti pacientkám bez mutace BRCA, a také oproti pacientkám s BRCA2 mutací. Zde však výsledky nebyly statisticky signifikantní – viz. tabulky č. 21 a 22.

Neoadjuvantní CHT		
	Ano	ne
BRCA1	10 31.25	22 68.75
BRCA2	1 10.00	9 90.00
Bez mutace	15 16.30	77 83.70
Celkem	26	108
<b>p = 0,1352</b>		

**Tabulka č. 21** - Neoadjuvantní CHT v jednotlivých skupinách

Počet cyklů neoadjuvantní CHT					
	Počet	ø	Median	Minimum	Maximum
BRCA1	32	1.72	0.00	0.00	8.00
BRCA2	10	0.60	0.00	0.00	6.00
Bez mutace	92	0.87	0.00	0.00	8.00
<b>p = 0, 1358</b>					

**Tabulka č. 22** - Počet cyklů podaných v rámci neoadjuvantní CHT v jednotlivých skupinách

pCR, tedy patologická kompletní remise po neoadjuvantní CHT byla dosažena častěji u BRCA1 mutovaných pacientek, než u pacientek se sporadickým CA prsu (30% vs 20%). Ve skupině BRCA2 mutovaných pacientek pouze 1 absolvovala neoadjuvantní CHT a nedosáhla pCR. Výsledky nebyly statisticky signifikantní (p= 0,3241).

V použití radioterapie mezi jednotlivými skupinami nebyl významnější rozdíl, ve skupině BRCA1 mutovaných podstoupilo RT 96,88% žen, ve skupině BRCA2 90% a ve skupině bez přítomnosti BRCA mutace 92,39% žen (p= 0,6226). I na tomto výsledku je ale patrný intenzivnější léčebný postup, vzhledem k mnohem vyššímu počtu totálních mastektomií v BRCA1/2 mutovaných skupinách oproti skupině bez mutace (75% x 60% x 34,78%).

Trastuzumab byl nejčastěji aplikován u BRCA2 mutovaných pacientek (30%), což však souvisí s vyšším procentem HER2+ nádorů v této skupině (40%). U BRCA1 mutovaných pacientek byl trastuzumab aplikován v 6,25% a u pacientek nemutovaných byl aplikován v 17,39%. Výsledky nebyly statisticky signifikantní (p = 0,1417).

Hormonální léčba byla aplikována přibližně ve stejném procentu u BRCA2 mutovaných pacientek (70%) a u pacientek nemutovaných (69,57%). Nejméně byla aplikována ve skupině BRCA1 mutovaných (12,5%). Toto však souvisí spíše s vyšším zastoupením hormonálně negativních nádorů ve skupině BRCA1 mutovaných pacientek. Výsledky byly statisticky signifikantní (p < 0,0001) – viz. **tabulka č. 23**.

Hormonální léčba		
	Ano	Ne
BRCA1	4 12.50	28 87.50
BRCA2	7 70.00	3 30.00
Bez mutace	64 69.57	28 30.43
Celkem	75	59
<b>p &lt; 0,0001</b>		

**Tabulka č. 23** - Hormonální léčba v jednotlivých skupinách

Závěrem jsme se zaměřili na množství provedení preventivních kontralaterálních mastektomií. Tu podstoupilo 62,5% pacientek ve skupině BRCA1 mutovaných, 30% ve skupině BRCA2 mutovaných a pouze 4,35% ve skupině pacientek bez BRCA mutace ( $p < 0,0001$ ) – viz. tabulka č. 24.

Preventivní kontralaterální mastektomie		
	Ano	Ne
BRCA1	20 62.50	12 37.50
BRCA2	3 30.00	7 70.00
Bez mutace	4 4.35	88 95.65
Celkem	27	107
<b>p &lt; 0,0001</b>		

**Tabulka č. 24** - Množství preventivních kontralaterálních mastektomií v jednotlivých skupinách.

Shrnutí výsledků, včetně statistické významnosti viz. **tabulka č. 25**.

	<b>BRCA1</b>	<b>BRCA2</b>	<b>Bez mutace</b>	<b>p</b>
<b>Počet</b>	32	10	92	/
<b>Věk ø</b>	37,7	45,8	47,3	0,0005
<b>Molekulární typ - nejčastější</b>	TNBC	Luminal B HER2+	Luminal A	< 0,0001
<b>T ø</b>	1,5	1,4	1,36	0,5672
<b>N ø</b>	0,5	0,6	0,5	0,8162
<b>ER ø</b>	9,1%	53,7%	62,5%	< 0,0001
<b>PR ø</b>	4,8%	40,3%	47%	< 0,0001
<b>HER2+ ø</b>	6,25%	40%	19,57%	0,1217
<b>Mib1 ø</b>	55,1%	47,1%	25,9%	< 0,0001
<b>G ø</b>	2,69	2,4	1,91	< 0,0001
<b>Relaps</b>	3,13%	0%	6,52%	0,5630
<b>Generalizace</b>	9,38%	0%	9,78%	0,5863
<b>Exitus</b>	9,38%	0%	7,61%	0,6130
<b>5leté OS</b>	96,7%	100%	94,3%	0,5205
<b>5leté DFS</b>	93%	100%	90%	0,3293
<b>CHT adj.</b>	81,25%	60%	41,3%	0,0004
<b>Počet cyklů ø</b>	4,31	3,1	2,2	0,0008
<b>CHT neoadjuv.</b>	31,25%	10%	16,3%	0,1352
<b>Počet cyklů ø</b>	1,72	0,6	0,87	0,1358
<b>PCR</b>	30%	0%	20%	0,3241
<b>RT</b>	96,88%	90%	92,39%	0,6226
<b>Trastuzumab</b>	6,25%	40%	17,39%	0,1417
<b>HT</b>	12,5%	70%	69,57%	< 0,0001
<b>Preventivní kontralaterální mastektomie</b>	62,5%	30%	4,35%	< 0,0001

**Tabulka č. 25** - Shrnutí veškerých výsledků, včetně statistické významnosti



## Diskuze:

V našem souboru jsme potvrdili, že pacientky s mutací BRCA1/2 jsou diagnostikovány s CA prsu ve výrazně nižším věku než pacientky bez přítomnosti této mutace. V dostupné literatuře je průměrný věk BRCA1 mutovaných patientek při diagnóze CA prsu nižší než 40 let (163, 164), což se potvrdilo i v našem souboru. U BRCA2 mutovaných žen je tento rozdíl méně výrazný, což je také ve shodě s našimi výsledky (165). Tento závěr podporuje intenzivní screening u zdravých nosiček BRCA1/2 mutace již v brzkém věku.

Ač se to zdá překvapivé, dle dostupné literatury nejsou významnější rozdíly ve velikosti tumoru při diagnóze a pozitivitě lymfatických uzlin mezi BRCA1/2 mutovanými a nemutovanými CA prsu (166, 167, 168). Tento trend je zřejmý i v našem souboru. Důvodem patrně budou zlepšené diagnostické metody a intenzivní screeningový program pro ženy s vyšším rizikem vzniku CA prsu.

Triple negativní karcinom tvoří 15-20% všech sporadických CA prsu, což odpovídá výsledkům v naší studii. (169). Jeho zastoupení je ale výrazně vyšší u patientek s BRCA1 mutací, kde se jeho frekvence pohybuje mezi 57% až 75% (170, 171). V naší studii to bylo dokonce 84%, což jen potvrzuje, že TNBC je zcela bezkonkurenčně nejčastějším typem CA prsu u BRCA1 mutovaných patientek. Pozitivitu hormonálních receptorů v našem souboru vykazovalo jen 13% BRCA1 mutovaných žen. Naopak BRCA2 mutované nádory se více podobají nádorům sporadickým a mají častěji pozitivní hormonální receptory (172), což je ve shodě s našimi výsledky. S tímto souvisí i průměrné procento positivity hormonálních receptorů, kdy u BRCA2 mutovaných a sporadických bylo průměrné ER i PR podobné a pohybovalo se nad 50%, respektive 40%, ale u BRCA1 mutovaných bylo výrazně nižší, konkrétně ER 9% a PR 4%.

Zajímavý je poměrně vysoký výskyt HER2+ karcinomu prsu ve skupině BRCA2 mutovaných patientek. Některé studie uváděly výskyt HER2+ CA prsu u BRCA1/2 mutovaných velmi nízký - 0 - 8% (173, 174), nicméně u BRCA2 nádorů se zdá, že je toto zastoupení ve skutečnosti vyšší, jak dokazuje studie Fountzilias et al., která zkoumala charakteristiky BRCA mutovaných nádorů prsu, a bylo v ní zařazeno 88 žen s mutací BRCA2 a pozitivitu HER2+ zde vykazovalo 21,7% nádorů, oproti 5,8% u BRCA1 mutovaných (175) V našem souboru to bylo dokonce 40%, což ovšem nelze považovat za signifikantní vzhledem k menšímu počtu patientek. Lze však usuzovat, že HER2+ nádory jsou u BRCA2 mutovaných žen poměrně časté.

Velmi významné rozdíly v našem souboru jsou patrné v proliferační aktivitě mezi BRCA1/2 mutovanými a nemutovanými nádory. Zde jsou výsledky v dostupné literatuře

méně jasné, existují studie, v nichž nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v proliferační aktivitě mezi mutovanými a nemutovanými nádory (166), ale i studie, kde byla prokázána vyšší proliferační aktivita u mutovaných nádorů, ve shodě s našimi výsledky (176).

Jasnější je situace v nádorovém gradu, kdy v dostupné literatuře je popisován grade 3 u 66-84% BRCA1 mutovaných nádorů, oproti 30-40% u nemutovaných nádorů (177, 178). U BRCA2 mutovaných nádorů je grade v průměru také vyšší oproti nemutovaným nádorům, ale rozdíl zde není tak významný, jako u nádorů BRCA1 mutovaných (179). Tyto údaje jsou opět ve shodě s našimi závěry, kdy grade 3 byl nejčastějším u BRCA1 mutovaných nádorů a obě skupiny BRCA mutovaných pacientek měly v průměru vyšší nádorový grade ve srovnání s nádory sporadickými. Rozdíl byl méně výrazný v BRCA2 mutované skupině.

Co se týče rozdílu v prognóze mezi pacientkami BRCA1/2 mutovanými a nemutovanými jsou výsledky v dostupné literatuře inkonzistentní. Některé studie popisují signifikantně horší celkové přežití u žen s BRCA mutací (180, 181, 182), některé studie pak popisují podobné celkové přežití u mutovaných i nemutovaných pacientek (183) a některé popisují dokonce lepší celkové přežití u pacientek s BRCA mutací, než u pacientek se sporadickým karcinomem prsu (184, 185). V metaanalýze Lee et al., která zkoumala prognózu BRCA1/2 mutovaných žen s nádorem prsu, bylo zjištěno, že ženy s BRCA1 mutací mají nižší celkové přežití oproti nemutovaným, totéž ale neplatilo pro BRCA2 mutované, u nichž bylo celkové přežití podobné (186). V naší práci jsme potvrdili, že pacientky s BRCA1/2 mutovanými nádory prsu nemají významně horší prognózu než pacientky nemutované, a i když výsledky nebyly statisticky signifikantní, je patrné, že jejich prognóza může být stejná nebo dokonce lepší než u pacientek nemutovaných, a to i přes to, že nádory BRCA mutované si s sebou nesou méně favoritní rysy, jako je vyšší grade, vyšší proliferační aktivita nebo častější negativita hormonálních receptorů.

Odlišnosti v přístupu k léčbě u pacientek s BRCA mutovaným a nemutovaným nádorem jsou v naší studii poměrně zásadní. Vyšší podíl mastektomií proti prs zachovným výkonům je ve shodě s daty dostupnými v literatuře (166, 187). Tato tendence volit častěji mastektomii však nemusí být dána pouze přítomností mutace BRCA, kterou často v době operace neznáme, ale spíše méně favoritními rysy BRCA mutovaných karcinomů a nižšímu věku pacientek v době diagnózy, kde se většinou volí radikálnější postup.

Tendence k častějšímu podání chemoterapie u BRCA mutovaných pacientek je v našem souboru také jasně patrná, i když i zde se také nemusí jednat čistě o vliv přítomnosti BRCA mutace, ale spíše o vyšší procento hormonálně negativních karcinomů v BRCA mutované skupině, u kterých je ve větším množství případů indikována chemoterapie. To, že byla chemoterapie aplikována ve vyšší míře a ve vyšší intenzitě u

BRCA mutovaných pacientek, může být jedním z důvodů, proč se zdá být prognóza pacientek s BRCA mutovaným CA prsu stejná nebo dokonce lepší než u pacientek se sporadickým CA prsu a tuto hypotézu podporuje také dostupná literatura (188, 189). Bohužel v našem souboru pouze 2 ženy s BRCA mutací podstoupily chemoterapeutický režim na bázi platinového derivátu a žádná neabsolvovala léčbu PARPi, a tak tyto 2 slibné léčebné možnosti v terapii CA prsu nemohly být statisticky hodnoceny.

Vyšší chemosenzitivita zejména ve skupině BRCA1 mutovaných nádorů se podepisuje i na vyšším procentu pCR po neoadjuvantní CHT (190). V našem souboru nebyly rozdíly tak markantní, pravděpodobně vzhledem k menšímu množství pacientek, které absolvovaly neoadjuvantní CHT, ale i tak byl vyšší podíl pCR patrný. Žádná z pacientek v našem souboru, která dosáhla patologické kompletní remise, neměla během našeho sledování lokální relaps, ani se u ní neobjevila vzdálená diseminace, což potvrzuje, že pCR je silný pozitivní prognostický faktor, bez ohledu na přítomnost mutace.

Adjuvantní radioterapie byla indikována v podobném procentu případů ve všech skupinách, což je trochu překvapivé, vzhledem k výrazně vyššímu procentu totálních mastektomií v BRCA1/2 mutovaných skupinách. Důvodem bude opět nejspíše vyšší podíl TNBC ve skupině BRCA mutovaných nádorů.

Statisticky signifikantní rozdíl v podání hormonální léčby bude také dán vyšším zastoupením hormonálně negativních nádorů v BRCA1 mutované skupině. Tento výsledek stejně jako minimální rozdíly v indikaci hormonální léčby mezi BRCA2 mutovanými a sporadickými karcinomy prsu podporují data dostupná v literatuře (166, 191).

Další faktor, který může mít pozitivní vliv na prognózu pacientek s BRCA mutací, je provedení druhostranné profylaktické mastektomie. Dle práce Basu et al. přežívalo 10 let od diagnózy 89% BRCA1/2 mutovaných žen s CA prsu, které podstoupily profylaktickou kontralaterální mastektomii, oproti 71% BRCA1/2 mutovaných, které profylaktickou kontralaterální mastektomii nepodstoupily ( $p < 0,001$ ) (192). V našem souboru téměř 2/3 BRCA1 mutovaných pacientek podstoupily profylaktickou kontralaterální mastektomii, u BRCA2 mutovaných to pak bylo 30%, nicméně u BRCA2 mutovaných pacientek není benefit profylaktické mastektomie tak zřejmý, jako u BRCA1 pozitivních pacientek (193).

## Závěr:

V naší práci jsme v souladu s dostupnou literaturou (166, 177, 178, 194) prokázali, že BRCA1/2 pozitivní nádory prsu mají častěji méně příznivé prognostické charakteristiky, jako jsou vyšší grade, vyšší proliferační aktivita nebo negativita hormonálních receptorů, a že toto onemocnění propukne u žen s BRCA1/2 mutací ve výrazně nižším věku než u žen bez BRCA1/2 mutace.

I přes tyto negativní prognostické rysy jsme však v naší práci neprokázali, že by pacientky s BRCA1/2 mutovaným karcinomem prsu měly horší prognózu než pacientky s karcinomem prsu bez této mutace. Jejich prognóza se zdá stejná, nebo dokonce nepatrně lepší než je prognóza pacientek se sporadickým karcinomem prsu, i když zde nebyly výsledky statisticky signifikantní. Tento závěr však podporuje řada recentních publikací (166, 184, 185).

Jedním z možných vysvětlení, proč prognóza žen s BRCA1/2 mutovaným nádorem prsu, i přes jeho méně příznivé charakteristiky, není horší než prognóza žen s nádorem prsu bez této mutace, je radikálnější přístup v léčbě (166, 187, 188, 189). V naší práci jsme prokázali, že pacientky s BRCA1/2 mutovaným nádorem prsu častěji podstupují totální mastektomii, oproti prs zachovným výkonům, je jim častěji aplikována chemoterapie a také ve srovnání s pacientkami se sporadickým nádorem prsu častěji podstupují kontralaterální profylaktickou mastektomii.

Mutace v tumor-supresorových genech BRCA1 a BRCA2 jsou nejčastější příčinou hereditárního karcinomu prsu. Je nutné správně identifikovat ženy, u kterých je indikováno genetické testování. Včasné zjištění přítomnosti této mutace výrazně zlepšuje celkovou prognózu pacientky, jelikož nám dovoluje využít intenzivnější screening, provádět včasné preventivní chirurgické zákroky a v případě vzniku onemocnění podat co možná nejúčinnější léčbu, včetně nejmodernějších léčivých přípravků.

## Zdroje:

1. BAGLIA, Michelle L., Mei-Tzu C. TANG, Kathleen E. MALONE, Peggy PORTER a Christopher I. LI. Reproductive and menopausal factors and risk of second primary breast cancer after in situ breast carcinoma. *Cancer Causes & Control*. 2019, 30(1), 113-120
2. BARETTA, Zora, Simone MOCELLIN, Elena GOLDIN, Olufunmilayo I. OLOPADE a Dezheng HUO. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis. *Medicine*. 2016, 95(40)
3. SHEIKH, Asfandyar, Syed Ather HUSSAIN, Quratulain GHORI, et al. The Spectrum of Genetic Mutations in Breast Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015, 16(6), 2177-2185
4. APOSTOLOU, Paraskevi a Florentia FOSTIRA. Hereditary Breast Cancer: The Era of New Susceptibility Genes. *BioMed Research International*. 2013, 2013, 1-11
5. <https://www.svod.cz/>
6. Kolak, Agnieszka, Marzena Kamińska, Katarzyna Sygit, Agnieszka Budny, Dariusz Surdyka, Bożena Kukiełka-Budny a Franciszek Burdan. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2017, 24(4), 549-553
7. <https://gco.iarc.fr/>
8. Forouzanfar, Mohammad H, Kyle J FOREMAN, Allyne M DELOSSANTOS, Rafael Lozano, Alan D LOPEZ, Christopher J L MURRAY a Mohsen NAGHAVI. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *The Lancet*. 2011, 378(9801), 1461-1484
9. Ferrini, Krizia. Lifestyle, nutrition and breast cancer: facts and presumptions for consideration. *Ecancermedicalscience*. 2015, 9
10. Laloo, F a D G Evans. Familial Breast Cancer. *Clinical Genetics*. 2012, 82(2), 105-114
11. Abdelwahab Yousef, Ali Jad. Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Seminars in Oncology*. 2017, 44(4), 267-272
12. SUN, Yi-Sheng, Zhao ZHAO, Zhang-Nv YANG, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International Journal of Biological Sciences*. 2017, 13(11), 1387-1397
13. Brewer, Hannah R., Michael E. Jones, Minouk J. Schoemaker, Alan Ashworth a Anthony J. Swerdlow. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2017, 165(1), 193-200
14. DALL, Genevieve Victoria a Kara Louise BRITT. Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk. *Frontiers in Oncology*. 2017, 7
15. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *The Lancet Oncology*. 2013, 14(10), 1009-1019
16. KAHLENBORN, Chris, Francesmary MODUGNO, Douglas M. POTTER a Walter B. SEVERS. Oral Contraceptive Use as a Risk Factor for Premenopausal Breast Cancer: A Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006, 81(10), 1290-1302

17. GIERISCH, Jennifer M., Remy R. COEYTAUX, Rachel Peragallo URRUTIA, et al. Oral Contraceptive Use and Risk of Breast, Cervical, Colorectal, and Endometrial Cancers: A Systematic Review. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2013, 22(11), 1931-1943
18. MØRCH, Lina S., Charlotte W. SKOVLUND, Philip C. HANNAFORD, Lisa IVERSEN, Shona FIELDING a Øjvind LIDEGAARD. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017, 377(23), 2228-223
19. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet*. 2003, 362(9382), 419-427
20. SUN, Yi-Sheng, Zhao ZHAO, Zhang-Nv YANG, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International Journal of Biological Sciences*. 2017, 13(11), 1387-1397
21. NAROD, Steven A. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2011, 8(11), 669-676
22. RAVDIN, Peter M., Kathleen A. CRONIN, Nadia HOWLADER, Christine D. BERG, Rowan T. CHLEBOWSKI, Eric J. FEUER, Brenda K. EDWARDS a Donald A. BERRY. The Decrease in Breast-Cancer Incidence in 2003 in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2007, 356(16), 1670-1674
23. Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *British Journal of Cancer*. 2002, 87(11), 1234-1245
24. PICON-RUIZ, Manuel, Cynthia MORATA-TARIFA, Janeiro J. VALLE-GOFFIN, Eitan R. FRIEDMAN a Joyce M. SLINGERLAND. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017, 67(5), 378-397
25. CATSBURG, Chelsea, Anthony B. MILLER a Thomas E. ROHAN. Active cigarette smoking and risk of breast cancer. *International Journal of Cancer*. 2015, 136(9), 2204-2209
26. GAUDET MM, CARTER BD, BRINTON LA, et al. Pooled analysis of active cigarette smoking and invasive breast cancer risk in 14 cohort studies. *Int J Epidemiol*. 2017, 46(3), 881-893
27. BÜCHLER, Tomáš. *Speciální onkologie*. Praha: Maxdorf, 2017. Jessenius.
28. GARDEZI, Syed Jamal Safdar, Ahmed ELAZAB, Baiying LEI a Tianfu WANG. Breast Cancer Detection and Diagnosis Using Mammographic Data: Systematic Review. *Journal of Medical Internet Research*. 2019, 21(7)
29. GUO, Rongrong, Guolan LU, Binjie QIN a Baowei FEI. Ultrasound Imaging Technologies for Breast Cancer Detection and Management: A Review. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2018, 44(1), 37-70
30. NOVOTNÝ, Jan, Pavel VÍTEK a Zdeněk KLEIBL. *Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů*. 2. vydání. Praha: Mladá fronta, 2016. Aeskulap.

31. RADHAKRISHNA, Selvi, S. AGARWAL, Purvish M. PARIKH, et al. Role of magnetic resonance imaging in breast cancer management. *South Asian Journal of Cancer*. 2020, 07(02), 069-071
32. PUJARA, Akshat C., Eric KIM, Deborah AXELROD a Amy N. MELSAETHER. PET/MRI in Breast Cancer. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2019, 49(2), 328-342
33. NISHIMURA, Reiki, Kazuharu NAGAO, Haruhiko MIYAYAMA, Masakazu MATSUDA, Ken-ichirou BABA, Yukio MATSUOKA a Hiroya YAMASHITA. Elevated serum ca15-3 levels correlate with positive estrogen receptor and initial favorable outcome in patients who died from recurrent breast cancer. *Breast Cancer*. 2003, 10(3), 220-227
34. ONDROUŠKOVÁ, Eva a Roman HRSTKA. Circulating Tumor DNA in Blood and Its Utilization as a Potential Biomarker for Cancer. *Klinická onkologie*. 2015, 28(Suppl 2), 2S69-2S74
35. CALABUIG-FARIÑAS, Silvia, Eloísa JANTUS-LEWINTRE, Alejandro HERREROS-POMARES a Carlos CAMPS. Circulating tumor cells versus circulating tumor DNA in lung cancer—which one will win? *Translational Lung Cancer Research*. 2016, 5(5), 466-482
36. TANAKA, Fumihiro, Kazue YONEDA, Nobuyuki KONDO, et al. Circulating Tumor Cell as a Diagnostic Marker in Primary Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2009, 15(22), 6980-6986
37. ERIĆ, Ivan. Breast Cancer in Young Women: Pathologic and Immunohistochemical Features. *Acta Clinica Croatica*. 2018
38. CAPPELLANI, Alessandro, Maria VITA, Antonio ZANGHÌ, Andrea CAVALLARO, Gaetano PICCOLO, Marcello MAJORANA, Giuseppina BARBERA a Massimiliano BERRETTA. Prognostic factors in elderly patients with breast cancer. *BMC Surgery*. 2013, 13(Suppl 2)
39. FERGUSON, N. Lynn, John BELL, Robert HEIDEL, et al. Prognostic Value of Breast Cancer Subtypes, Ki-67 Proliferation Index, Age, and Pathologic Tumor Characteristics on Breast Cancer Survival in Caucasian Women. *The Breast Journal*. 2013, 19(1), 22-30
40. DONEGAN, W.L. (1992), Prognostic factors: Stage and receptor status in breast cancer. *Cancer*, 1992, 70, 1755-1764.
41. ELLIS, Matthew J., Andrew COOP, Baljit SINGH, et al. Letrozole Is More Effective Neoadjuvant Endocrine Therapy Than Tamoxifen for ErbB-1– and/or ErbB-2–Positive, Estrogen Receptor–Positive Primary Breast Cancer: Evidence From a Phase III Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2001, 19(18), 3808-3816
42. UŠIAKOVÁ, Zuzana, and Luboš PETRUŽELKA. První zkušenosti s vyšetřením Oncotype DX u pacientek s karcinomem prsu." *Onkologie*. 2015, 9(3), 135-138
43. BOU ZERDAN, Maroun, Maryam IBRAHIM, Clara EL NAKIB, Rayan HAJJAR a Hazem I. ASSI. Genomic Assays in Node Positive Breast Cancer Patients: A Review. *Frontiers in Oncology*. 2021, 10
44. VIALE, G., F. A. DE SNOO, L. SLAETS, et al. Immunohistochemical versus molecular (BluePrint and MammaPrint) subtyping of breast carcinoma. Outcome



results from the EORTC 10041/BIG 3-04 MINDACT trial. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018, 167(1), 123-131

45. YERUSHALMI, R., M.M. HAYES a K.A. GELMON. Breast carcinoma—rare types: review of the literature. *Annals of Oncology*. 2009, 20(11), 1763-1770
46. SHARMA GN, Dave R, Sanadya J, Sharma P, Sharma KK. Various types and management of breast cancer: an overview. *J Adv Pharm Technol Res*. 2010,1(2),109-126.
47. PEROU, Charles M., Therese SØRLIE, Michael B. EISEN, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000, 406(6797), 747-752
48. BADVE, Sunil, David J DABBS, Stuart J SCHNITT, et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Modern Pathology*. 2011, 24(2), 157-167
49. TURNER, N C a J S REIS-FILHO. Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype. *Oncogene*. 2006, 25(43), 5846-5853
50. JORDAN, Rebecca M.; VANDEVERVEKEN, Rebecca L.; OXENBERG, Jacqueline. Breast Cancer Conservation Therapy. 2019
51. YAN, Michael, Mohamed Ahmed ABDI a Conrad FALKSON. Axillary Management in Breast Cancer Patients: A Comprehensive Review of the Key Trials. *Clinical Breast Cancer* . 2018, 18(6), e1251-e1259
52. KWAPISZ, Dorota. Oligometastatic breast cancer. *Breast Cancer*. 2019, 26(2), 138-146
53. BARTELINK, Harry, Jean-Claude HORIOT, Philip M. POORTMANS, et al. Impact of a Higher Radiation Dose on Local Control and Survival in Breast-Conserving Therapy of Early Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Boost Versus No Boost EORTC 22881-10882 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2007, 25(22), 3259-3265
54. DONKER, Mila, Geertjan VAN TIENHOVEN, Marieke E STRAVER, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. 2014, 15(12), 1303-1310
55. JAGSI, Reshma. Progress and controversies: Radiation therapy for invasive breast cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2014, 64(2), 135-152
56. EBCTCG (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *The Lancet*. 2014, 383(9935), 2127-2135
57. HICKEY BE, JAMES ML, LEHMAN M, et al. Fraction size in radiation therapy for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016, 7(7)
58. MEATTINI, Icro, Livia MARRAZZO, Calogero SAIEVA, et al. Accelerated Partial-Breast Irradiation Compared With Whole-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: Long-Term Results of the Randomized Phase III APBI-IMRT-Florence Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020, 38(35), 4175-4183



59. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2011, 378(9793), 771-784
60. SCHIAVON, Gaia a Ian E SMITH. Status of adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2014, 16(2)
61. FRANCIS, Prudence A., Olivia PAGANI, Gini F. FLEMING, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018, 379(2), 122-137
62. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *The Lancet*. 2005, 365(9453), 60-62
63. REGAN, Meredith M, Karen N PRICE, Anita GIOBBIE-HURDER, Beat THÜRLIMANN a Richard D GELBER. Interpreting breast international group (BIG) 1-98: a randomized, double-blind, phase III trial comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, early breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2011, 13(3)
64. SPRING, Laura M., Arjun GUPTA, Kerry L. REYNOLDS, Michele A. GADD, Leif W. ELLISEN, Steven J. ISAKOFF, Beverly MOY a Aditya BARDIA. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *JAMA Oncology*. 2016, 2(11)
65. MÖBUS, Volker. Adjuvant Dose-Dense Chemotherapy in Breast Cancer: Standard of Care in High-Risk Patients. *Breast Care*. 2016, 11(1), 8-12
66. SPRING, Laura M., Geoffrey FELL, Andrea ARFE, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clinical Cancer Research*. 2020, 26(12), 2838-2848
67. PANDY, Jessa Gilda P., Joanmarie C. BALOLONG-GARCIA, Mel Valerie B. CRUZ-ORDINARIO a Frances Victoria F. QUE. Triple negative breast cancer and platinum-based systemic treatment: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer*. 2019, 19(1)
68. COLLINS, Patrick M., Micheal J. BRENNAN, Jessie A. ELLIOTT, et al. Neoadjuvant chemotherapy for luminal a breast cancer: Factors predictive of histopathologic response and oncologic outcome. *The American Journal of Surgery*. 2020
69. FEINBERG, Bruce, Jonathan KISH, Igoni DOKUBO, Jeff WOJTYNEK, Ajeet GAJRA a Kevin LORD. Comparative Effectiveness of Palliative Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer: A Real-World Evidence Analysis. *The Oncologist*. 2020, 25(4), 319-326
70. MADDEN, Rebecca, Sam KOSARI, Gregory M. PETERSON, Nasser BAGHERI a Jackson THOMAS. Lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: A systematic review. *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2018, 56(02), 72-80

71. ROBSON, M. Selecting patients with triple negative breast cancer for platinum-based therapy: we still haven't found what we're looking for. *Annals of Oncology*. 2018, 29(8), 1609-1610
72. SCHMID, Peter, Sylvia ADAMS, Hope S. RUGO, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018, 379(22), 2108-2121
73. FINN, Richard S., Miguel MARTIN, Hope S. RUGO, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016, 375(20), 1925-1936
74. CRISTOFANILLI, Massimo, Nicholas C TURNER, Igor BONDARENKO, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2016, 17(4), 425-439
75. SLEDGE, George W., Masakazu TOI, Patrick NEVEN, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2– Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2017, 35(25), 2875-2884
76. SLAMON, Dennis J., Patrick NEVEN, Stephen CHIA, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *Journal of Clinical Oncology*. 2018, 36(24), 2465-2472
77. XU, Binghe a Ying FAN. CDK4/6 inhibition in early-stage breast cancer: how far is it from becoming standard of care? *The Lancet Oncology*. 2021, 22(2), 159-160
78. ANDRÉ, Fabrice, Eva CIRUELOS, Gabor RUBOVSKY, et al. Alpelisib for PIK3CA - Mutated, Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019, 380(20), 1929-1940
79. GIANNI, Luca, Tadeusz PIENKOWSKI, Young-Hyuck IM, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2012, 13(1), 25-32
80. VON MINCKWITZ, Gunter, Marion PROCTER, Evandro DE AZAMBUJA, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017, 377(2), 122-131
81. VERMA, Sunil, David MILES, Luca GIANNI, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* [online]. 2012, 367(19), 1783-1791
82. MARTIN, Miguel, Frankie A HOLMES, Bent EJLERTSEN, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017, 18(12), 1688-1700

83. ROBSON, Mark, Seock-Ah IM, Elżbieta SENKUS, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine*. 2017, 377(6), 523-533
84. TAHARA, Rie K., Takae M. BREWER, Richard L. THERIAULT a Naoto T. UENO. Bone Metastasis of Breast Cancer. AHMAD, Aamir, ed. *Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance*. Cham: Springer International Publishing, 2019, 28. 8. 2019, s. 105-129
85. CLÉZARDIN, Philippe. Mechanisms of action of bisphosphonates in oncology: a scientific concept evolving from antiresorptive to anticancer activities. *BoneKEY Reports*. 2013, 2
86. COLEMAN, R.E., M. COLLINSON, W. GREGORY, et al. Benefits and risks of adjuvant treatment with zoledronic acid in stage II/III breast cancer. 10 years follow-up of the AZURE randomized clinical trial (BIG 01/04). *Journal of Bone Oncology*. 2018, 13, 123-135
87. STEGER, Guenther G. a Rupert BARTSCH. Denosumab for the treatment of bone metastases in breast cancer: evidence and opinion. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2011, 3(5), 233-243
88. ERNST, Brenda a Karen S. ANDERSON. Immunotherapy for the Treatment of Breast Cancer. *Current Oncology Reports*. 2015, 17(2)
89. GHEBEH, Hazem, Shamayel MOHAMMED, Abeer AL-OMAIR, et al. The B7-H1 (PD-L1) T Lymphocyte-Inhibitory Molecule Is Expressed in Breast Cancer Patients with Infiltrating Ductal Carcinoma: Correlation with Important High-Risk Prognostic Factors. *Neoplasia*. 2006, 8(3), 190-198
90. LOI, Sherene, Anita GIOBBIE-HURDER, Andrea GOMBOS, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab in trastuzumab-resistant, advanced, HER2-positive breast cancer (PANACEA): a single-arm, multicentre, phase 1b–2 trial. *The Lancet Oncology*. 2019, 20(3), 371-382
91. CLIFTON, G. Travis, Diane HALE, Timothy J. VREELAND, et al. Results of a Randomized Phase IIb Trial of Neli pepimut-S + Trastuzumab versus Trastuzumab to Prevent Recurrences in Patients with High-Risk HER2 Low-Expressing Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2020, 26(11), 2515-2523
92. SCHMID, Peter, Sylvia ADAMS, Hope S. RUGO, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018, 379(22), 2108-2121
93. LOIBL, S., M. UNTCH, N. BURCHARDI, et al. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. *Annals of Oncology*. 2019, 30(8), 1279-1288
94. LI, Zehuan, Yiran QIU, Weiqi LU, Ying JIANG a Jin WANG. Immunotherapeutic interventions of Triple Negative Breast Cancer. *Journal of Translational Medicine*. 2018, 16(1)
95. FERZOCO, Raina M. a Kathryn J. RUDDY. The Epidemiology of Male Breast Cancer. *Current Oncology Reports*. 2016, 18(1)

96. CARDOSO, F., J.M.S. BARTLETT, L. SLAETS, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Annals of Oncology*. 2018, 29(2), 405-417
97. BIELČIKOVÁ, Zuzana. Male breast cancer. *Onkologie*. 2016, 10(4), 170-174
98. BAGSHAW, Hilary P, Jordan M CLOYD, Matthew M POPPE a Irene L WAPNIR. Radiation Therapy in Male Breast Cancer. *Oncology & Hematology Review (US)*. 2014, 10(01)
99. DI LAURO, Luigi, Laura PIZZUTI, Maddalena BARBA, et al. Efficacy of chemotherapy in metastatic male breast cancer patients: a retrospective study. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2015, 34(1)
100. EGGEMANN, Holm, Atanas IGNATOV, Bobbie J. SMITH, Udo ALTMANN, Gunter VON MINCKWITZ, Freidrich W. RÖHL, Mark JAHN a Serban-Dan COSTA. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2013, 137(2), 465-470
101. OTTINI L, CAPALBO C, RIZZOLO P, et al. HER2-positive male breast cancer: an update. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2010, 2, 45-58
102. WALSER, T., X. CUI, J. YANAGAWA, J. M. LEE, E. HEINRICH, G. LEE, S. SHARMA a S. M. DUBINETT. Smoking and Lung Cancer: The Role of Inflammation. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008, 5(8), 811-815
103. Al-Amri AM. Prevention of breast cancer. *J Family Community Med*. 2005, 12(2), 71-74
104. LØBERG, Magnus, Mette Lise LOUSDAL, Michael BRETTHAUER a Mette KALAGER. Benefits and harms of mammography screening. *Breast Cancer Research*. 2015, 17(1)
105. CAZZANIGA, Massimiliano a Bernardo BONANNI. Breast Cancer Chemoprevention: Old and New Approaches. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2012, 2012, 1-15
106. FISHER, Bernard, Joseph P. COSTANTINO, D. Lawrence WICKERHAM, et al. Tamoxifen for Prevention of Breast Cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1998, 90(18), 1371-1388
107. BÜCHLER, Tomáš. *Obecná onkologie*. Praha: Maxdorf, [2019]. Jessenius
108. HALF, Elizabeth, Dani BERCOVICH a Paul ROZEN. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2009, 4(1)
109. OWENS, Douglas K., Karina W. DAVIDSON, Alex H. KRIST, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA -Related Cancer. *JAMA*. 2019, 322(7)
110. NYBERG, Tommy, Debra FROST, Daniel BARROWDALE, et al. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *European Urology*. 2020, 77(1), 24-35
111. ATCHLEY, Deann P., Constance T. ALBARRACIN, Adriana LOPEZ, Vicente VALERO, Christopher I. AMOS, Ana Maria GONZALEZ-ANGULO, Gabriel N. HORTOBAGYI a Banu K. ARUN. Clinical and Pathologic Characteristics of Patients

- With BRCA -Positive and BRCA -Negative Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008, 26(26), 4282-4288
112. LEE, Anbok, Byung-In MOON a Tae Hyun KIM. BRCA1/BRCA2 Pathogenic Variant Breast Cancer: Treatment and Prevention Strategies. *Annals of Laboratory Medicine*. 2020, 40(2), 114-121
  113. HARTMANN, L. C., T. A. SELLERS, D. J. SCHAID, et al. Efficacy of Bilateral Prophylactic Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Gene Mutation Carriers. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2001, 93(21), 1633-1637
  114. PUCHMAJEROVÁ A, TORNIKIDIS J, MRŇA L, et al. Hereditární formy karcinomu prsu: genetická etiologie a současné možnosti prevence a chirurgické léčby [Hereditary breast cancer: genetic etiology and current possibilities of prevention and surgical treatment]. *Cas Lek Cesk*. 2018, 157(2), 90-95
  115. SMITH, A, A MORAN, M C BOYD, et al. Phenocopies in BRCA1 and BRCA2 families: evidence for modifier genes and implications for screening. *Journal of Medical Genetics*. 2006, 44(1), 10-15
  116. SEDLACEK, Z. A database of germline p53 mutations in cancer-prone families. *Nucleic Acids Research*. 26(1), 214-215
  117. RUIJS, Marielle WG, Annegien BROEKS, Fred H MENKO, et al. The contribution of CHEK2 to the TP53-negative Li-Fraumeni phenotype. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2009, 7(1)
  118. SCHNEIDER K, ZELLEY K, NICHOLS KE, GARBER J. Li-Fraumeni Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; January 19, 1999
  119. LI FP, FRAUMENI JF Jr, MULVIHILI JJ, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res*. 1988, 48(18), 5358-5362
  120. CHOMPRET, A., A. ABEL, D. STOPPA-LYONNET, L. BRUGIERES, S. PAGES, J. FEUNTEUN a C. BONAITI-PELLIE. Sensitivity and predictive value of criteria for p53germline mutation screening. *Journal of Medical Genetics*. 2001, 38(1), 43-47
  121. FORETOVÁ L, STĚRBA J, OPLETAL P, et al. Li-Fraumeni syndrom - návrh komplexní preventivní péče o nosiče TP53 mutace s použitím celotělové magnetické rezonance [Li-Fraumeni syndrome - a proposal of complex prevention care for carriers of TP53 mutation with total-body MRI]. *Klin Onkol*. 2012, 25 Suppl, S49-S54
  122. NANDIKOLLA, Amara, Sangeetha VENUGOPAL a Jesus ANAMPA. Breast cancer in patients with Li-Fraumeni syndrome – a case-series study and review of literature. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2017, 9, 207-215
  123. HISADA, Michie, Judy E. GARBER, Frederick P. LI, Claire Y. FUNG a Joseph F. FRAUMENI. Multiple Primary Cancers in Families With Li-Fraumeni Syndrome. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1998, 90(8), 606-611
  124. KANDIOLER-ECKERSBERGER D, LUDWIG C, RUDAS M, et al. TP53 mutation and p53 overexpression for prediction of response to neoadjuvant treatment in breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2000, 6(1), 50-56
  125. PILARSKI, R., R. BURT, W. KOHLMAN, L. PHO, K. M. SHANNON a E. SWISHER. Cowden Syndrome and the PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: Systematic Review



- and Revised Diagnostic Criteria. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* [online]. 2013, 105(21), 1607-1616
126. GAROFOLA C, JAMAL Z, GROSS GP. Cowden Disease. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 17, 2021
  127. PUCHMAJEROVÁ A, VASOVČÁK P, KREPELOVÁ A, PLEVOVÁ P. Cowdenův syndrom [Cowden syndrome] *Klin Onkol*. 2009, 22 Suppl, S56-S57
  128. SEO, Mirinae, Nariya CHO, Hye Shin AHN a Hyeong-Gon MOON. Cowden Syndrome Presenting as Breast Cancer: Imaging and Clinical Features. *Korean Journal of Radiology*. 2014, 15(5)
  129. TATEBE, Ken, Steven J. CHMURA a Philip P. CONNELL. Elevated Radiation Therapy Toxicity in the Setting of Germline PTEN Mutation. *Practical Radiation Oncology*. 2019, 9(6), 492-495
  130. KINGSTON, Belinda, Caroline BAILLEUX, Suzette DELALOGUE, et al. Exceptional Response to AKT Inhibition in Patients With Breast Cancer and Germline PTEN Mutations. *JCO Precision Oncology*. 2019, (3), 1-7
  131. DILLON, Lloye a Todd MILLER. Therapeutic Targeting of Cancers with Loss of PTEN Function. *Current Drug Targets*. 2014, 15(1), 65-79
  132. FITZGERALD, R. C., R. HARDWICK, D. HUNTSMAN, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *Journal of Medical Genetics*. 2010, 47(7), 436-444
  133. HANSFORD, Samantha, Pardeep KAURAH, Hector LI-CHANG, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome. *JAMA Oncology*. 2015, 1(1)
  134. MOLL R, MITZE M, FRIXEN UH, BIRCHMEIER W. Differential loss of E-cadherin expression in infiltrating ductal and lobular breast carcinomas. *Am J Pathol*. 1993, 143(6), 1731-1742
  135. GULLO, Irene, Vitor DEVEZAS, Manuela BAPTISTA, et al. Phenotypic heterogeneity of hereditary diffuse gastric cancer: report of a family with early-onset disease. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018, 87(6), 1566-1575
  136. PUCHMAJEROVÁ A, VASOVČÁK P, MACHÁČKOVÁ E, FORETOVÁ L, KŘEPELOVÁ A. Hereditární difuzní karcinom žaludku. *Klin Onkol*. 2012, 25 Suppl, S30-S33
  137. ZHANG, Shiyu, Catherine M. PHELAN, Phil ZHANG, et al. Frequency of the CHEK2 1100delC Mutation among Women with Breast Cancer: An International Study. *Cancer Research*. 2008, 68(7), 2154-2157
  138. FRIEDRICHSEN, Danielle M, Kathleen E MALONE, David R DOODY, Janet R DALING a Elaine A OSTRANDER. Frequency of CHEK2 mutations in a population based, case-control study of breast cancer in young women. *Breast Cancer Research*. 2004, 6(6)
  139. WEISCHER, Maren, Stig Egil BOJESEN, Christina ELLERVIK, Anne TYBJÆRG-HANSEN a Børge Grønne NORDESTGAARD. CHEK2 \*1100delC Genotyping for Clinical Assessment of Breast Cancer Risk: Meta-Analyses of 26,000 Patient Cases and 27,000 Controls. *Journal of Clinical Oncology*. 2008, 26(4), 542-548

140. BELL, D. W. Heterozygous Germ Line hCHK2 Mutations in Li-Fraumeni Syndrome. *Science*. 1999, 286(5449), 2528-2531
141. CYBULSKI, C., B. GÓRSKI, T. HUZARSKI, et al. CHEK2 Is a Multiorgan Cancer Susceptibility Gene. *The American Journal of Human Genetics*. 2004, 75(6), 1131-1135
142. HAVRANEK, Ondrej, Petra KLEIBLOVA, Jan HOJNY, Filip LHOTA, Pavel SOUCEK, Marek TRNENY, Zdenek KLEIBL a Alvaro GALLI. Association of Germline CHEK2 Gene Variants with Risk and Prognosis of Non-Hodgkin Lymphoma. *PLOS ONE*. 2015, 10(10)
143. KNAPPSKOG, Stian, Ranjan CHRISANTHAR, Erik LØKKEVIK, et al. Low expression levels of ATM may substitute for CHEK2 /TP53 mutations predicting resistance towards anthracycline and mitomycin chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2012, 14(2)
144. BAEYENS, A, K CLAES, P WILLEMS, K DERUYCK, H THIERENS a A VRAL. Chromosomal radiosensitivity of breast cancer with a mutation. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 2005, 163(2), 106-112
145. KRIEGE, Mieke, Agnes JAGER, Antoinette HOLLESTELLE, et al. Sensitivity to systemic therapy for metastatic breast cancer in CHEK2 1100delC mutation carriers. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2015, 141(10), 1879-1887
146. LADERIAN, Bahar, Prabhjot MUNDI, Tito FOJO a Susan E. BATES. Emerging Therapeutic Implications of STK11 Mutation: Case Series. *The Oncologist*. 2020, 25(9), 733-737
147. KARUMAN, Philip, Or GOZANI, Robert D. ODZE, et al. The Peutz-Jegher Gene Product LKB1 Is a Mediator of p53-Dependent Cell Death. *Molecular Cell* [online]. 2001, 7(6), 1307-1319
148. BEGGS, A. D., A. R. LATCHFORD, H. F. A. VASEN, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010, 59(7), 975-986
149. MCGARRITY TJ, AMOS CI, BAKER MJ. Peutz-Jeghers Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; February 23, 2001
150. PARACHONIAK, Christine A., Andrew RANKIN, Bernadette GAFFNEY, et al. Exceptional durable response to everolimus in a patient with biphenotypic breast cancer harboring an STK11 variant. *Molecular Case Studies*. 2017, 3(5)
151. MOMCILOVIC, M a D B SHACKELFORD. Targeting LKB1 in cancer – exposing and exploiting vulnerabilities. *British Journal of Cancer*. 2015, 113(4), 574-584
152. INGE, Landon J., Jacqueline M. FRIEL, Amanda L. RICHER, Aaron J. FOWLER, Timothy WHITSETT, Michael A. SMITH, Nhan L. TRAN a Ross M. BREMNER. LKB1 inactivation sensitizes non-small cell lung cancer to pharmacological aggravation of ER stress. *Cancer Letters*. 2014, 352(2), 187-195
153. EVANS, Michele K. a Dan L. LONGO. PALB2 Mutations and Breast-Cancer Risk. *New England Journal of Medicine*. 2014, 371(6), 566-568

154. TISCHKOWITZ, Marc a Bing XIA. PALB2/FANCN: Recombining Cancer and Fanconi Anemia. *Cancer Research*. 2010, 70(19), 7353-7359
155. HOFSTATTER, Erin W., Susan M. DOMCHEK, Alexander MIRON, et al. PALB2 mutations in familial breast and pancreatic cancer. *Familial Cancer*. 2011, 10(2), 225-231
156. ZHOU, Jiaojiao, Honglian WANG, Fangmeng FU, et al. Spectrum of PALB2 germline mutations and characteristics of PALB2 -related breast cancer: Screening of 16,501 unselected patients with breast cancer and 5890 controls by next-generation sequencing. *Cancer*. 2020, 126(14), 3202-3208
157. THOMPSON, Ella R., Kylie L. GORRINGE, Simone M. ROWLEY, et al. Prevalence of PALB2 mutations in Australian familial breast cancer cases and controls. *Breast Cancer Research*. 2015, 17(1)
158. WU, Shijie, Jiaojiao ZHOU, Kun ZHANG, Huihui CHEN, Meng LUO, Yuexin LU, Yuting SUN a Yiding CHEN. Molecular Mechanisms of PALB2 Function and Its Role in Breast Cancer Management. *Frontiers in Oncology*. 2020, 10
159. JERZAK, K.J., T. MANCUSO a A. EISEN. Ataxia–Telangiectasia Gene (ATM) Mutation Heterozygosity in Breast Cancer: A Narrative Review. *Current Oncology*. 2018, 25(2), 176-180
160. MOSLEMI, Masoumeh, Yousef MORADI, Hojat DEHGHANBANADAKI, Hamed AFKHAMI, Mansoor KHALEDI, Najmeh SEDIGHIMEHR, Javad FATHI a Ehsan SOHRABI. The association between ATM variants and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021, 21(1)
161. KONDE, Anish S, Kristina IVAN, Jeannie KLAVANIAN, Tara RANGARAJAN, Ishmael A. JAIYESIMI a Dana ZAKALIK. Heterozygous germline ATM mutations in breast cancer: A single academic center experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2020, 38(15\_suppl), 1537-1537
162. BERNSTEIN, Jonine L., Robert W. HAILE, Marilyn STOVALL, et al. Radiation Exposure, the ATM Gene, and Contralateral Breast Cancer in the Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2010, 102(7), 475-483
163. HAN, Sang-Ah, Sung-Won KIM, Eunyoung KANG, et al. The prevalence of BRCA mutations among familial breast cancer patients in Korea: results of the Korean Hereditary Breast Cancer study. *Familial Cancer*. 2013, 12(1), 75-81
164. KWONG, Ava, L. P. WONG, H. N. WONG, et al. Clinical and pathological characteristics of Chinese patients with BRCA related breast cancer. *The HUGO Journal*. 2009, 3(1-4), 63-76
165. VAN DER GROEP, P. Distinction between hereditary and sporadic breast cancer on the basis of clinicopathological data. *Journal of Clinical Pathology*. 2006, 59(6), 611-617
166. ARPINO, G., M. PENSABENE, C. CONDELLO, et al. Tumor characteristics and prognosis in familial breast cancer. *BMC Cancer*. 2016, 16(1)



167. LANG, Guan-Tian, Jin-Xiu SHI, Xin HU, et al. The spectrum of BRCA mutations and characteristics of BRCA-associated breast cancers in China: Screening of 2,991 patients and 1,043 controls by next-generation sequencing. *International Journal of Cancer*. 2017, 141(1), 129-142
168. SUGANO, Kokichi, Seigo NAKAMURA, Jiro ANDO, et al. Cross-sectional analysis of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in Japanese patients suspected to have hereditary breast/ovarian cancer. *Cancer Science*. 2008, 99(10), 1967-1976
169. GONZALEZ-ANGULO, Ana M., Kirsten M. TIMMS, Shuying LIU, et al. Incidence and Outcome of BRCA Mutations in Unselected Patients with Triple Receptor-Negative Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2011, 17(5), 1082-1089
170. FOULKES, William D., Ian E. SMITH a Jorge S. REIS-FILHO. Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010, 363(20), 1938-1948
171. MAVADDAT N, BARROWDALE D, ANDRULIS IL, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012, 21(1), 134-147
172. ARMES JE, EGAN AJ, SOUTHEY MC, et al. The histologic phenotypes of breast carcinoma occurring before age 40 years in women with and without BRCA1 or BRCA2 germline mutations: a population-based study. *Cancer*. 1998, 83(11), 2335-2345
173. LAKHANI SR, VAN DE VIJVER MJ, JACQUEMIER J, et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol*. 2002, 20(9), 2310-2318
174. PALACIOS J, HONRADO E, OSORIO A, et al. Immunohistochemical characteristics defined by tissue microarray of hereditary breast cancer not attributable to BRCA1 or BRCA2 mutations: differences from breast carcinomas arising in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Clin Cancer Res*. 2003, 9(10), 3606-3614
175. FOUNTZILAS, Elena, Irene KONSTANTOPOULOU, Andromahi VAGENA, et al. Pathology of BRCA1- and BRCA2-associated Breast Cancers: Known and Less Known Connections. *Clinical Breast Cancer*. 2020, 20(2), 152-159
176. HASSANEIN, Mohamed, Laetitia HUIART, Violaine BOURDON, et al. Prediction of BRCA1 Germ-Line Mutation Status in Patients with Breast Cancer Using Histoprognosis Grade, MS110, Lys27H3, Vimentin, and KI67. *Pathobiology*. 2013, 80(5), 219-227
177. Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet*. 1997, 349(9064), 1505-1510
178. HONRADO, Emiliano, Javier BENÍTEZ a José PALACIOS. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications. *Modern Pathology*. 2005, 18(10), 1305-1320
179. ATCHLEY, Deann P., Constance T. ALBARRACIN, Adriana LOPEZ, Vicente VALERO, Christopher I. AMOS, Ana Maria GONZALEZ-ANGULO, Gabriel N. HORTOBAGYI a Banu K. ARUN. Clinical and Pathologic Characteristics of Patients

- With BRCA -Positive and BRCA -Negative Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008, 26(26), 4282-4288
180. STOPPA-LYONNET, Dominique, Yan ANSQUER, Hélène DREYFUS, et al. Familial Invasive Breast Cancers: Worse Outcome Related to BRCA1 Mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2000, 18(24), 4053-4059
  181. ROBSON, Mark E, Pierre O CHAPPUIS, Jaya SATAGOPAN, et al. A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment. *Breast Cancer Research*. 2003, 6(1)
  182. ANSQUER, Yan, Chantal GAUTIER, Alain FOURQUET, Bernard ASSELAIN a Dominique STOPPA-LYONNET. Survival in early-onset BRCA1 breast-cancer patients. *The Lancet*. 1998, 352(9127)
  183. NICOLETTO, M.O., M. DONACH, A. DE NICOLO, G. ARTIOLI, G. BANNA a S. MONFARDINI. BRCA-1 and BRCA-2 mutations as prognostic factors in clinical practice and genetic counselling. *Cancer Treatment Reviews*. 2001, 27(5), 295-304
  184. DE TALHOUET, Solene, Julien PERON, Aurelie VUILLEUMIER, et al. Clinical outcome of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations according to molecular subtypes. *Scientific Reports*. 2020, 10(1)
  185. FASCHING, Peter A. Breast cancer in young women: do BRCA1 or BRCA2 mutations matter? *The Lancet Oncology*. 2018, 19(2), 150-151
  186. LEE, Eun-Ha, Sue K. PARK, Boyoung PARK, et al. Effect of BRCA1/2 mutation on short-term and long-term breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2010, 122(1), 11-25
  187. POUPTSIS, Athanasios, Leyla SWAFE, Maneesha PATWARDHAN a Chara STAVRAKA. Surgical and Systemic Treatment of Hereditary Breast Cancer: A Mini-Review With a Focus on BRCA1 and BRCA2 Mutations. *Frontiers in Oncology*. 2020, 10
  188. MOLLER, Pal, D. Gareth EVANS, Marta M. REIS, et al. Surveillance for familial breast cancer: Differences in outcome according to BRCA mutation status. *International Journal of Cancer*. 2007, 121(5), 1017-1020
  189. RENNERT, Gad, Shantih BISLAND-NAGGAN, Ofra BARNETT-GRINNESS, Naomi BAR-JOSEPH, Shiyu ZHANG, Hedy S. RENNERT a Steven A. NAROD. Clinical Outcomes of Breast Cancer in Carriers of BRCA1 and BRCA2 Mutations. *New England Journal of Medicine*. 2007, 357(2), 115-123
  190. VENCKEN, P.M.L.H., M. KRIEGE, D. HOOGWERF, et al. Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients. *Annals of Oncology*. 2011, 22(6), 1346-1352
  191. EL-TAMER, Mahmoud, Donna RUSSO, Andrea TROXEL, et al. Survival and Recurrence After Breast Cancer in BRCA1/2 Mutation Carriers. *Annals of Surgical Oncology*. 2004, 11(2), 157-164

192. BASU, N. N., L. BARR, G. L. ROSS a D. G. EVANS. Contralateral Risk-Reducing Mastectomy: Review of Risk Factors and Risk-Reducing Strategies. *International Journal of Surgical Oncology*. 2015, 2015, 1-7
193. HEEMSKERK-GERRITSEN, Bernadette A. M., Agnes JAGER, Linetta B. KOPPERT, et al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019, 177(3), 723-733
194. KIM, Eun-Kyu, So Yeon PARK a Sung-Won KIM. Clinicopathological characteristics of BRCA-associated breast cancer in Asian patients. *Journal of Pathology and Translational Medicine*. 2020, 54(4), 265-275

## Publikační činnost:

### Publikace v časopisech s impakt faktorem:

FIALA, O., SOREJS O., **SUSTR J.**, KUCERA R., TOPOLCAN O. a FINEK J. Immune-related Adverse Effects and Outcome of Patients With Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Anticancer Research*. 2020, 40(3), 1219-1227

FIALA, O., OSTASOV, P., HOSEK, P., SOREJS, O., LISKA, V., BUCHLER, T., POPRACH, A., KUCERA, R., TOPOLCAN, O., **SUSTR, J.**, SEDIVCOVA, M., & FINEK, J. The Predictive Role of Primary Tumour Sidedness in Metastatic Colorectal Cancer Treated With Targeted Agents. *Anticancer research*. 2019, 39(10), 5645–5652

### Publikace v recenzovaných časopich bez impakt faktoru:

**ŠUSTR, J.**, FIALA O., VOKURKA S., FÍNEK J., KULHÁNKOVÁ J., BALIHAR K. a KIELBERGER L. Nivolumab-induced hepatitis in a patient treated for malignant melanoma. *Onkologie*. 2020, 14(Suppl.B), 34-36

FIALA, O., ŠOREJS O., **ŠUSTR J.** a FÍNEK J. Side Effects and Efficacy of Immunotherapy. *Klinická Onkologie* [online]. 2020, 33(1)