

**Univerzita Karlova**

**Lékařská fakulta v Plzni**



**Autoreferát disertační práce**

**Význam genetických mutací u karcinomu prsu  
The role of genetic mutations in breast cancer**

**MUDr. Jan Šustr**

**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.

## Obsah

Místo obhajoby: Plzeň.....	2
Úvod: .....	6
Cíle práce:.....	7
Metodika výzkumu:.....	7
Výsledky:.....	8
Diskuze:.....	24
Závěr:.....	27
Zdroje: .....	27
Publikační činnost:.....	30

## 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 modalit 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.

## 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.

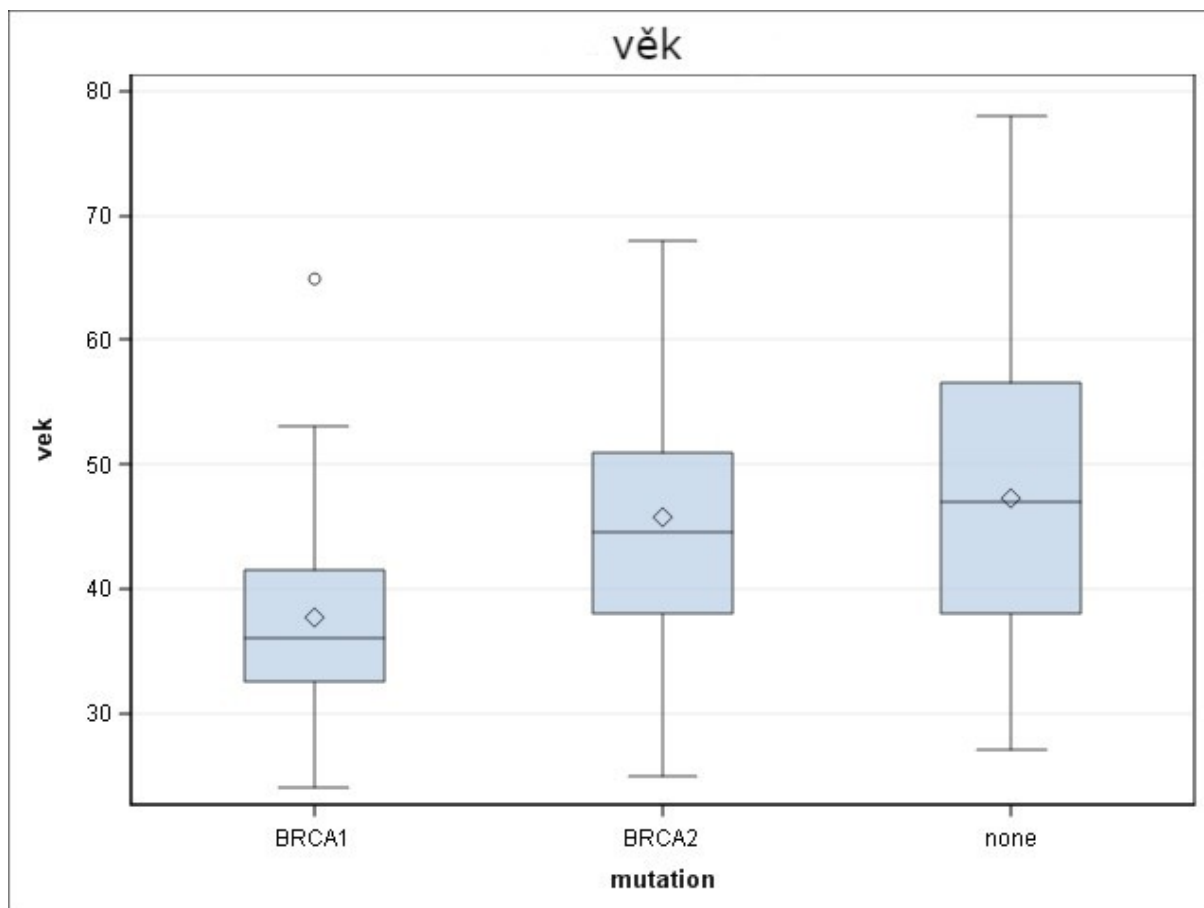
Pomocí informačního systému Winmedicalc jsme vyhledali informace o pacientkách, o způsobu léčby a o průběhu onemocnění. Získaná data jsme porovnali mezi skupinami pacientek BRCA1 mutovaných, BRCA2 mutovaných a nemutovaných. Doba sledování byla stanovena od data operace do ledna 2020, medián doby sledování 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. 1 a tabulka č. 1.





**Graf č. 1** - 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. 1** - 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. 2**.

**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>					

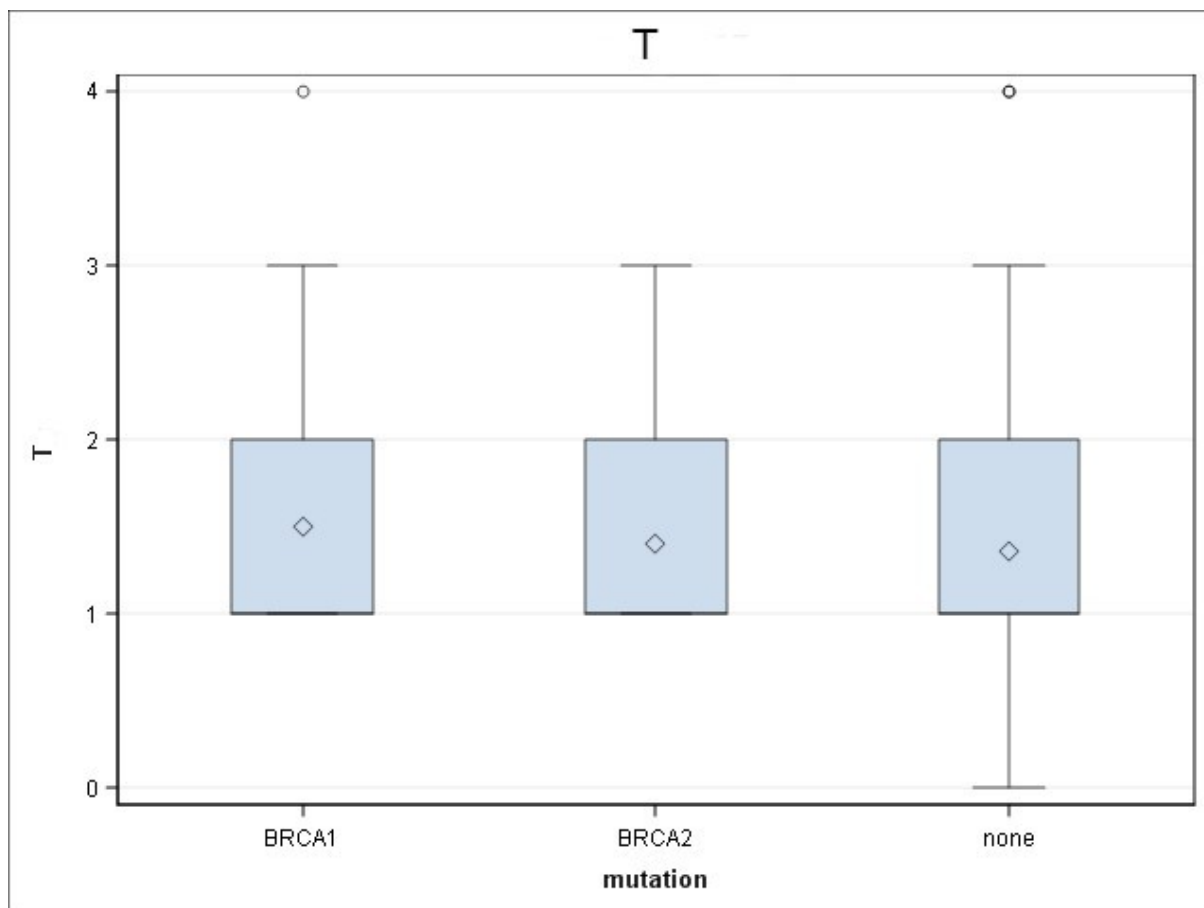
**Tabulka č. 2** - Rozložení jednotlivých molekulárních profilů karcinomu prsu v jednotlivých skupinách

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. 3 a graf č. 2**.

Velikost tumoru (T)					
	Počet	$\bar{x}$	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.3** - Velikost nádoru v jednotlivých skupinách, Tis hodnoceno jako ve statistické analýze jako T0

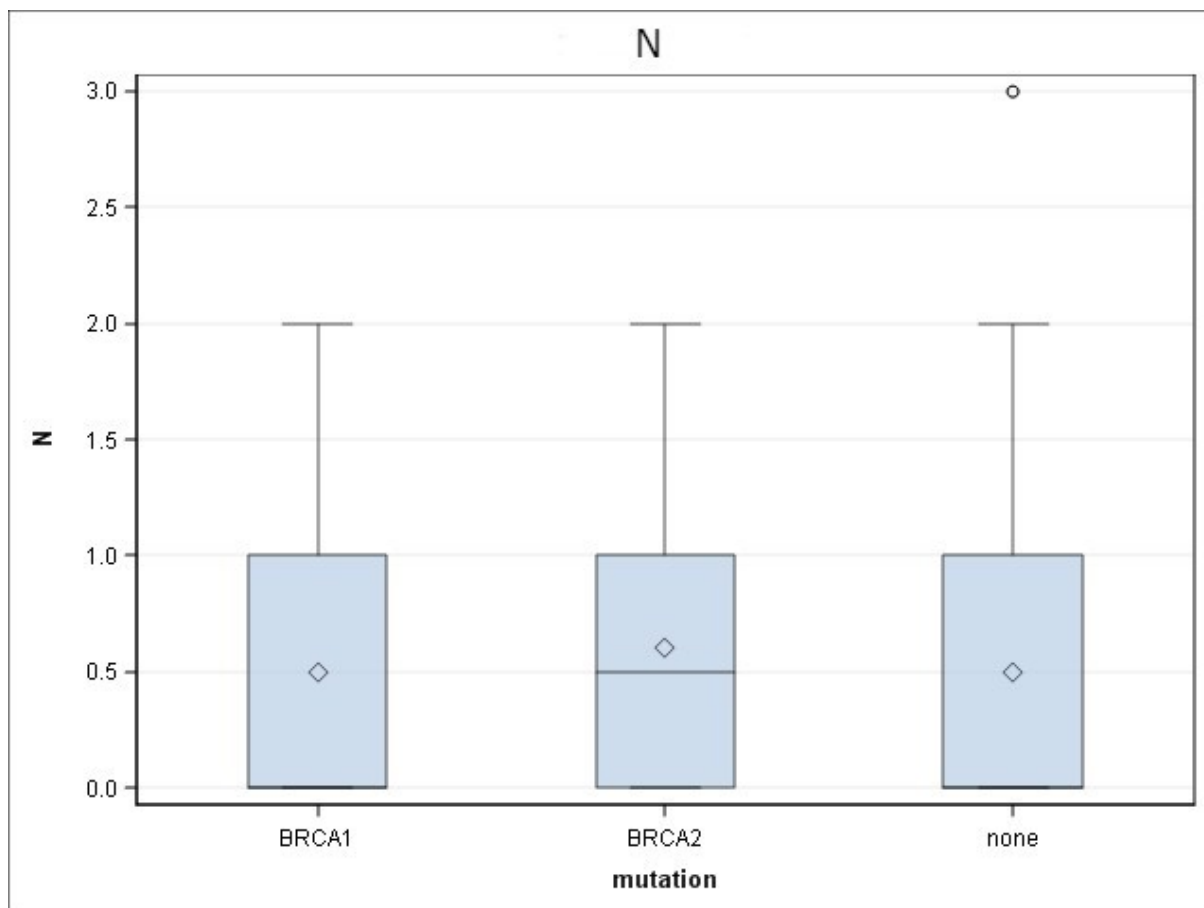


**Graf č. 2** - Velikost nádoru v jednotlivých skupinách

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. 4 a graf č. 3.**

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><math>p = 0,8162</math></b>					

**Tabulka č. 4** - Pozitivita lymfatických uzlin v jednotlivých skupinách



**Graf. č. 3** - 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. 5.

		Celkem	BRCA1	BRCA2	nemut
<b>Množství</b>		<b>134</b>	<b>32</b>	<b>10</b>	<b>92</b>
T	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%
N	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%
G	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%

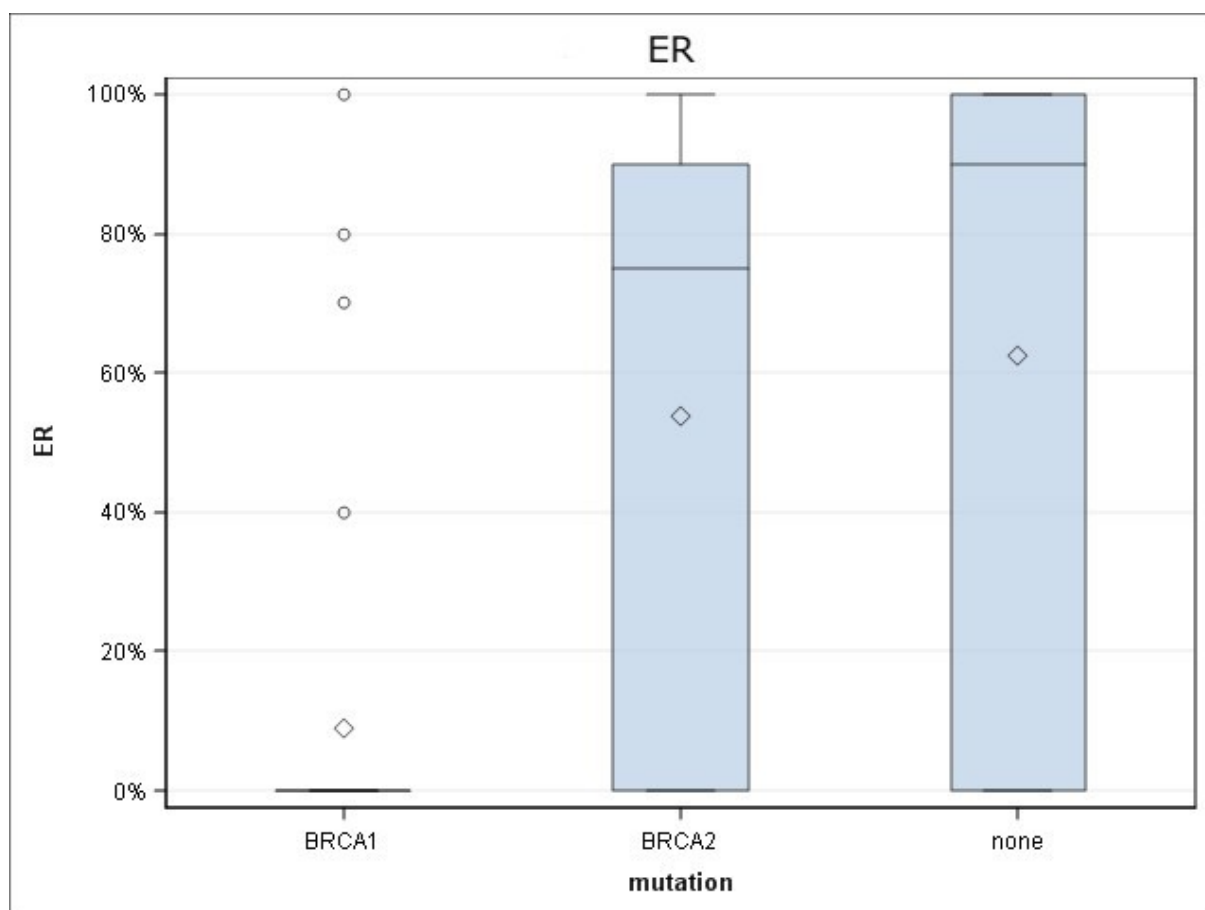
**Tabulka č. 5** – Podrobné rozložení T, N a G v jednotlivých skupinách

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. 6 a graf č. 4**.

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%
$p < 0,0001$					

**Tabulka č. 6** - Pozitivita estrogenových receptorů (ER) v jednotlivých skupinách

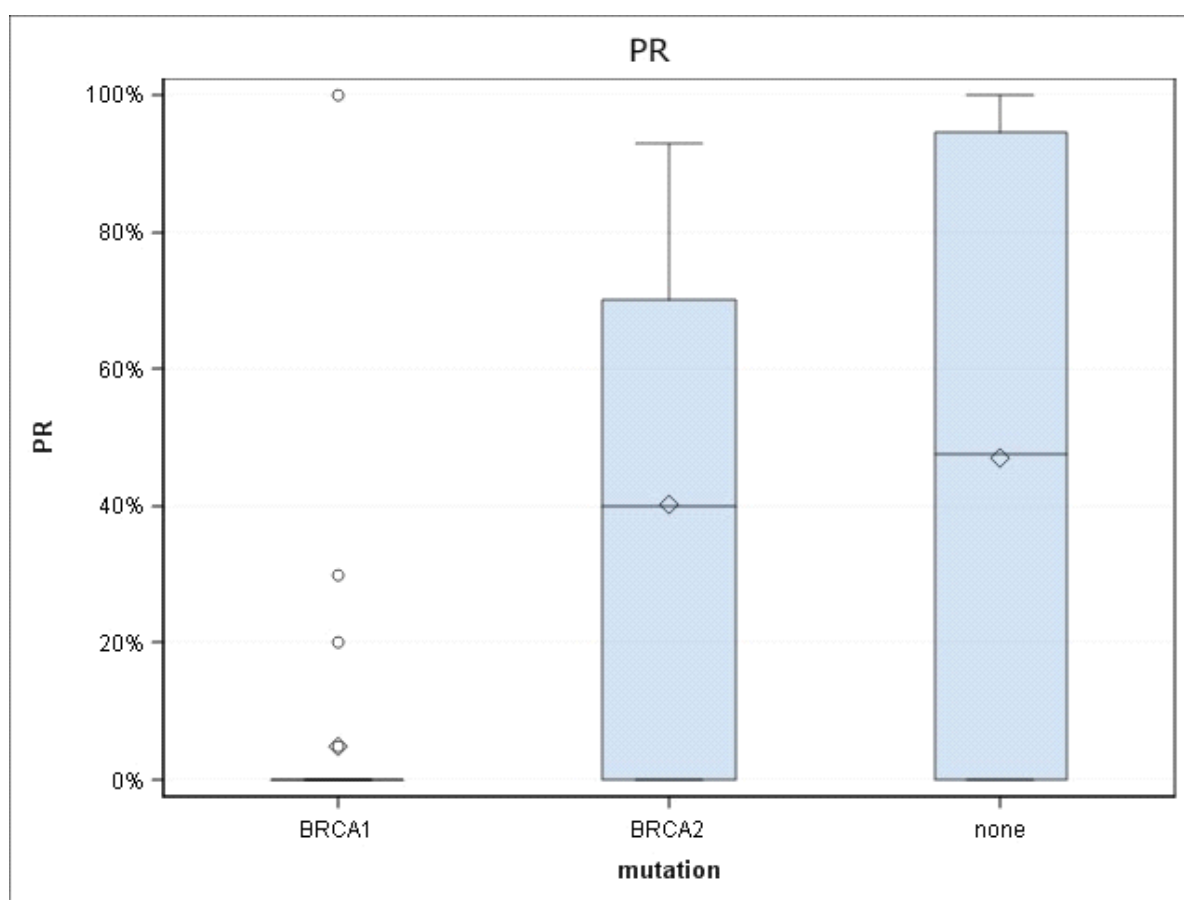


**Graf č. 4** - Pozitivita estrogenových receptorů (ER) v jednotlivých skupinách

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. 7 a graf č. 5.

Pozitivita progesteronových receptorů (PR)					
	Počet	$\bar{x}$	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. 7 - Pozitivita progesteronových receptorů (PR) v jednotlivých skupinách



Graf č. 5 - Pozitivita progesteronových receptorů (PR) v jednotlivých skupinách

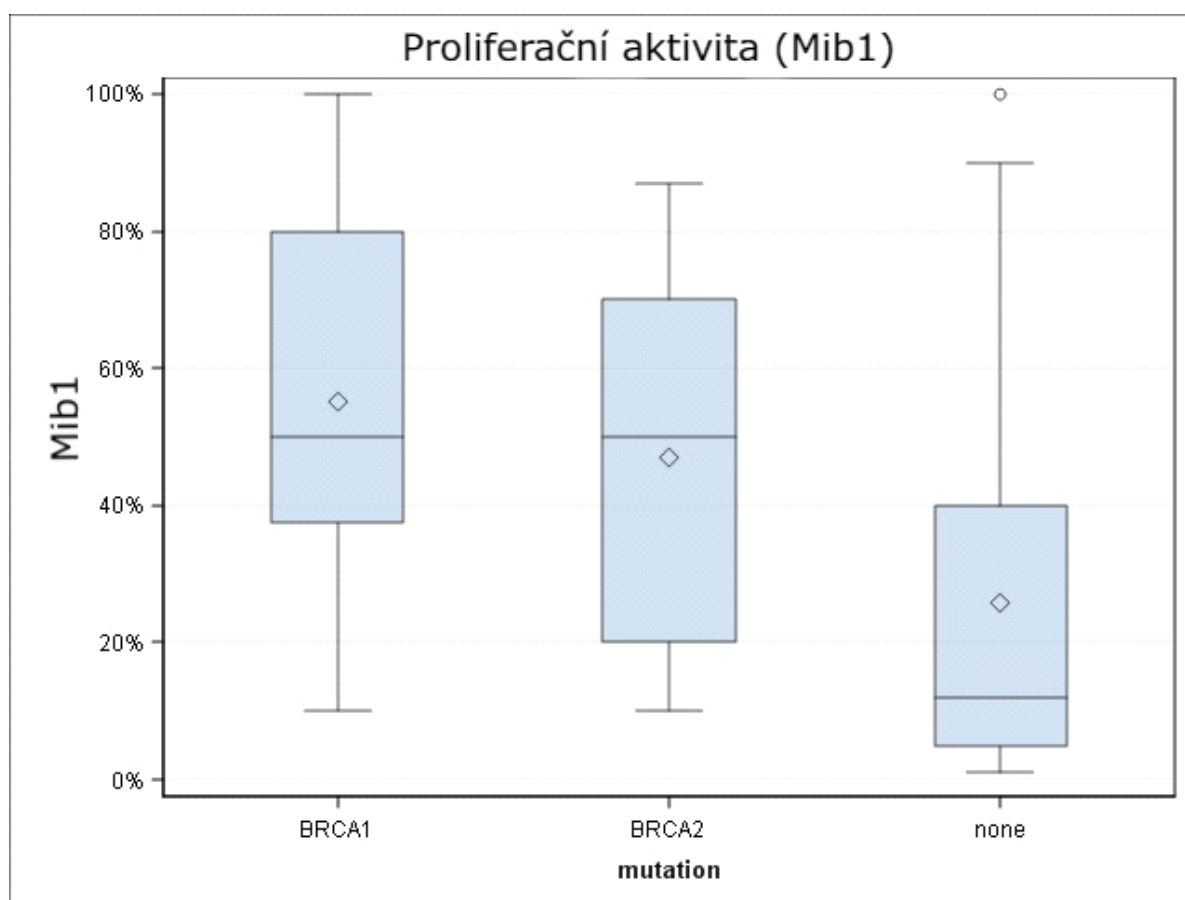
Největší zastoupení HER2+ nádorů bylo ve skupině BRCA2 mutovaných pacientek (40%), ve skupině pacientek nemutovaných to bylo 19,57% a nejméně ve skupině pacientek BRCA1 mutovaných, kde nádor vykazoval HER2+ pouze u 2 pacientek (6,25%). Zde výsledky nebyly statisticky signifikantní ( $p = 0,127$ ).

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. 8 a graf č. 6**.

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. 8** - Míra proliferační aktivity v jednotlivých skupinách

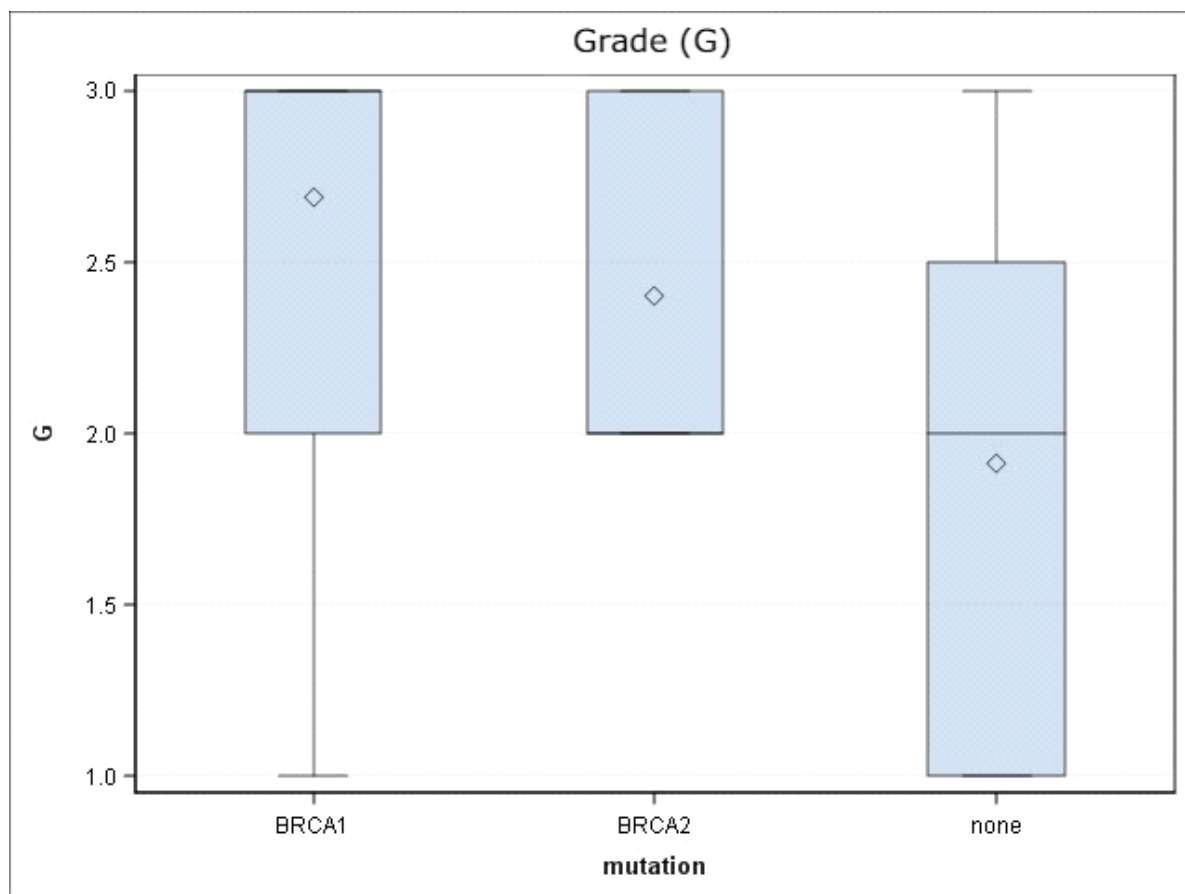


**Graf č. 6** - Míra proliferační aktivity (Mib1) v jednotlivých skupinách

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. 9 a graf č. 7**.

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. 9** - Nádorový grade v jednotlivých skupinách



**Graf. č. 7** - 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. 10**.

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. 10** - 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. 11**.

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. 11** - Množství generalizací v jednotlivých skupinách

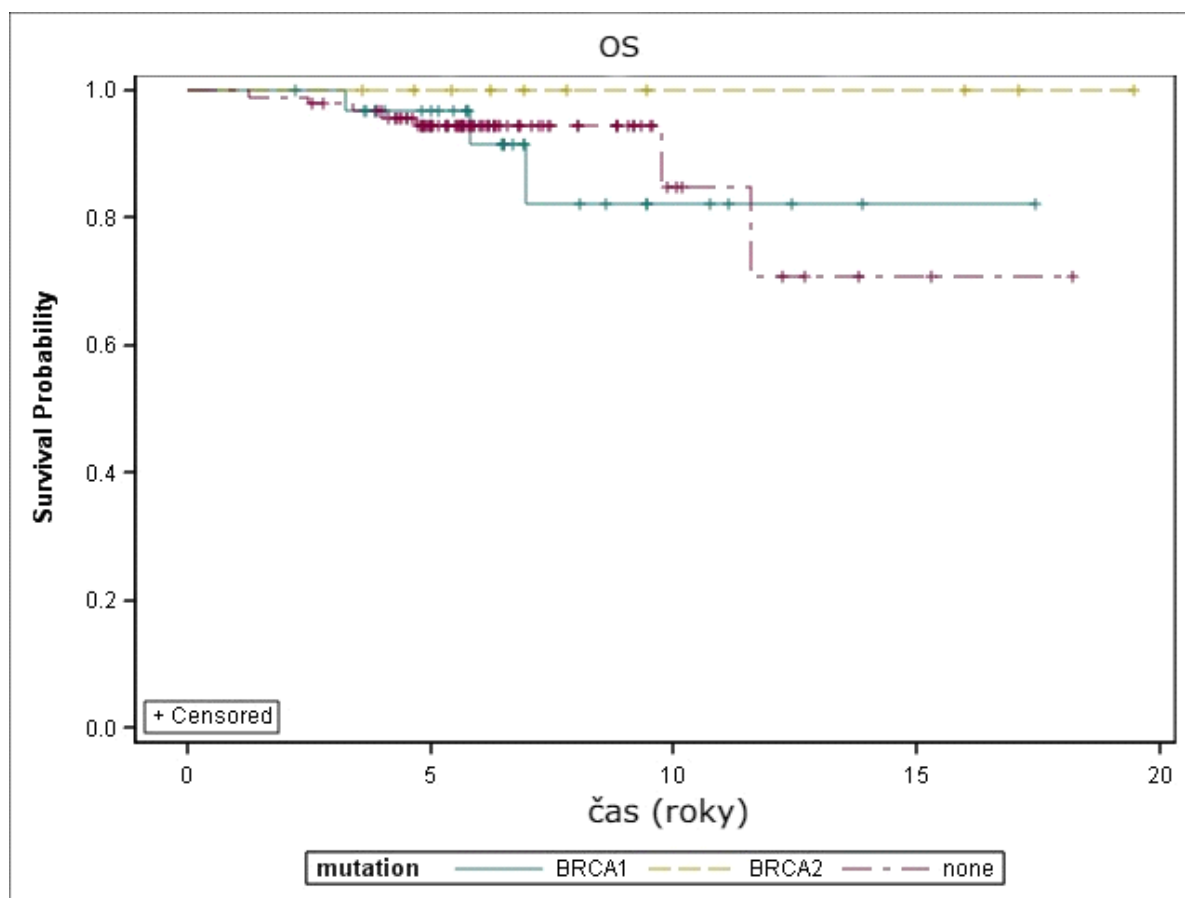
Ve skupině BRCA1 mutovaných patientek zemřely 3 ženy (9,38%), ve skupině BRCA nemutovaných 7 žen (7,61%). Ve skupině BRCA2 mutovaných nezemřela žádná žena ( $p = 0,613$ ) – viz. **tabulka č. 12**.

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>		

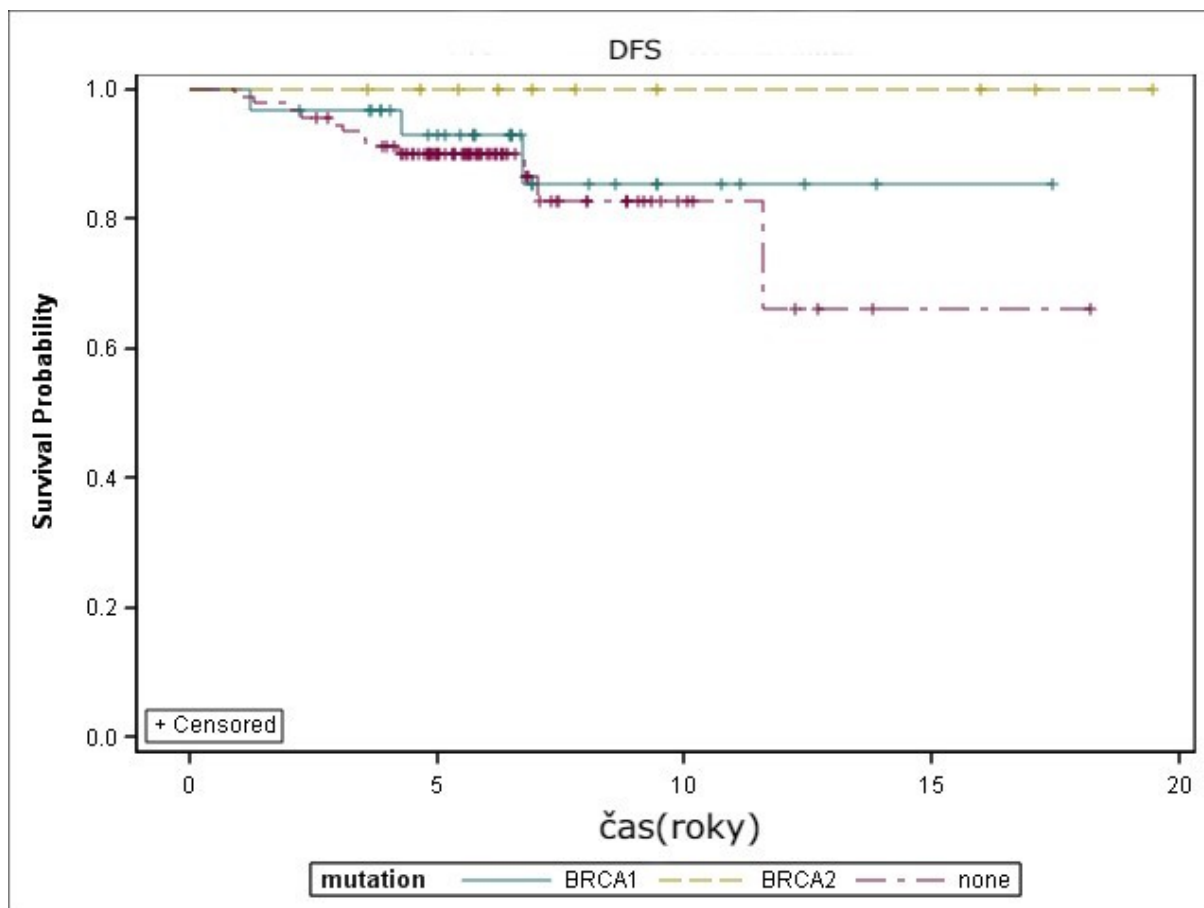
**Tabulka č. 12** - Množství úmrtí v jednotlivých skupinách

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. 8.



**Graf č. 8** - 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. 9.



**Graf č. 9** - 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. 13**.

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. 13** - Poměr totálních a parciálních mastektomií v jednotlivých

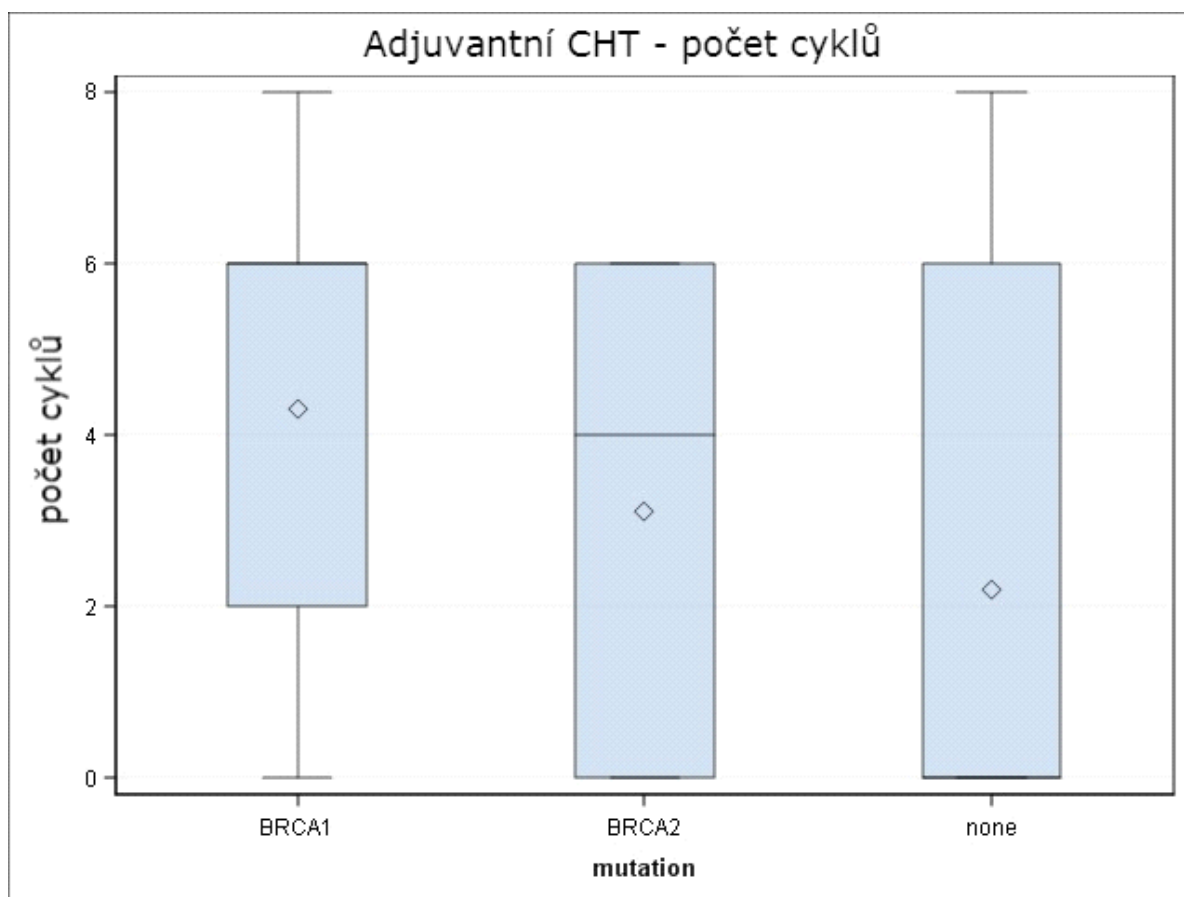
U BRCA1/2 mutovaných pacientek byla častěji aplikována adjuvantní chemoterapie oproti pacientkám bez přítomnosti této mutace, a také v průměru obdržely vyšší počet cyklů. 81% BRCA1 mutovaných pacientek podstoupilo adjuvantní chemoterapii, oproti 60% u BRCA2 mutovaných a 41,3% u nemutovaných ( $p = 0,0004$ ) – viz. **tabulka č. 14**. BRCA1 mutované pacientky podstoupily v průměru 4,31 cyklů CHT, BRCA2 mutované 3,1 a nemutované 2,2 ( $p = 0,0008$ ) – viz. **tabulka č. 15 a graf č. 10**.

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. 14** - 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. 15** - Počet cyklů podaných v rámci neoadjuvantní CHT v jednotlivých skupinách



**Graf č. 10** - 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. 16 a 17.

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. 16** - Neoadjuvantní CHT v jednotlivých skupinách

Počet cyklů neoadjuvantní CHT

	Počet	σ	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. 17** - Počet cyklů podaných v rámci neoadjuvantní CHT v jednotlivých skupinách

pCR, tedy patologická kompletní remise po neoadjuvantní CHT byla dosažena častěji u BRCA1 mutovaných patientek, než u patientek se sporadickým CA prsu (30% vs 20%). Ve skupině BRCA2 mutovaných patientek 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 patientek (30%), což však souvisí s vyšším procentem HER2+ nádorů v této skupině (40%). U BRCA1 mutovaných patientek byl trastuzumab aplikován v 6,25% a u patientek nemutovaných byl aplikován v 17,39%. Výsledky nebyly statisticky signifikantní ( $p = 0,1417$ ).

Hormonální léčba byla aplikována přibližně ve stejném procentu u BRCA2 mutovaných patientek (70%) a u patientek 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 patientek. Výsledky byly statisticky signifikantní ( $p < 0,0001$ ) – viz. **tabulka č. 18**.

<b>Hormonální léčba</b>		
	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. 18** - 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. 19**.

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. 19** - Množství preventivních kontralaterálních mastektomií v jednotlivých skupinách.

Shrnutí výsledků, včetně statistické významnosti viz. **tabulka č. 20**.

	BRCA1	BRCA2	Bez mutace	p
<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. 20** - 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 (5, 6), což se potvrdilo i v našem souboru. U BRCA2 mutovaných žen je tento rozdíl méně výrazný, což je také ve shodě s našimi výsledky (7). 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 (8, 9, 10). 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. (11). Jeho zastoupení je ale výrazně vyšší u patientek s BRCA1 mutací, kde se jeho frekvence pohybuje mezi 57% až 75% (12, 13). 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 (14), 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 pacientek. Některé studie uváděly výskyt HER2+ CA prsu u BRCA1/2 mutovaných velmi nízký - 0 - 8% (15, 16), 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 (17) V našem souboru to bylo dokonce 40%, což ovšem nelze považovat za signifikantní vzhledem k menšímu počtu pacientek. 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 (8), ale i studie, kde byla prokázána vyšší proliferační aktivita u mutovaných nádorů, ve shodě s našimi výsledky (18).

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 (19, 20). U BRCA2 mutovaných nádorů je grade v průměru také vyšší oproti nemutovaným nádorům, ale rozdíl zde není tak významný, jako u nádorů BRCA1 mutovaných (21). 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 (22, 23, 24), některé studie pak popisují podobné celkové přežití u mutovaných i nemutovaných pacientek (25) a některé popisují dokonce lepší celkové přežití u pacientek s BRCA mutací, než u pacientek se sporadickým karcinomem prsu (26, 27). 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 (28). 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 (8, 29). 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 (30, 31). 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 (32). 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 (8, 33).

Další faktor, který může mít pozitivní vliv na prognózu pacientek s BRCA mutací, je provedení druhostranné profylaktické mastektomie. Dle práce Basu et al. přeživalo 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 ( $p < 0,001$ ) (34). 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 (35).

### Závěr:

V naší práci jsme v souladu s dostupnou literaturou (8, 19, 20, 36) 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 (8, 26, 27).

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 (8, 29, 30, 31). 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 ML, TANG MC, MALONE KE, PORTER P, LI CI. 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. 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
6. 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
7. 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
8. ARPINO, G., M. PENSABENE, C. CONDELLO, et al. Tumor characteristics and prognosis in familial breast cancer. *BMC Cancer*. 2016, 16(1)
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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

17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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)
24. 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)
25. 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
26. 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)
27. FASCHING, Peter A. Breast cancer in young women: do BRCA1 or BRCA2 mutations matter? *The Lancet Oncology*. 2018, 19(2), 150-151
28. 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
29. 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

30. 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
31. 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
32. 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
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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 **IF 2,480**

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 **IF 1,994**

### Publikace v recenzovaných časopisech 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)

## Přednášková činnost:

Novinky v léčbě karcinomu prostaty, Praha, 2017, Indikace RT u starších pacientů

59. Studentská vědecká konference 2019, Plzeň, Význam genetických mutací u karcinomu prsu

Novinky v léčbě TNBC, Plzeň 2021, Management léčby časného TNBC