

Karcinom prsu u nosiček mutací v genu *BRCA1/2* – léčíme ho jinak? Zaměřeno na systémovou terapii u mutací v genu *BRCA1/2*

Breast Cancer in *BRCA1/2* Mutation Carriers – Do We Treat It Differently? Focus on Systemic Therapy for *BRCA1/2* Associated Breast Cancer

Palácová M.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Hereditární syndrom karcinomu prsu je spojen s vyšším rizikem vzniku karcinomu prsu a tvoří 5–10 % všech nádorů prsu. Je možné mutace v genech *BRCA1/2*, které jsou reparačními geny, využít cíleně v systémové terapii rozdílné od sporadického karcinomu prsu? Kromě antracyklinů byl prokázán benefit taxanů, především u nádorů s *BRCA2* mutací. Výrazný efekt platino-vých derivátů byl prokázán především u metastatického karcinomu prsu ve studii TNT. Data z neadjuvantních klinických studií u triple negativních nádorů potvrzují větší efekt neadjuvantní chemoterapie ve srovnání se sporadickými nádory, ale efekt karboplatiny nebyl na rozdíl od sporadického karcinomu statisticky signifikantní. Novou léčebnou skupinou, speciálně u nádorů s mutací v genu *BRCA1/2*, jsou PARP inhibitory, u nichž byl prokázán efekt nejenom u triple negativních nádorů, ale i u luminálních nádorů.

Klíčová slova

karcinom prsu – mutace *BRCA1/2* – genomické testy – platinové deriváty – PARP inhibitory

Summary

Hereditary breast cancer syndrome is associated with a higher risk of developing breast cancer and accounts for 5–10% of all breast tumors. Is it possible that mutations in *BRCA1/2* genes (which are involved in DNA repair genes) should be treated differently from sporadic breast cancer? In addition to anthracyclines, taxanes are effective against tumors with a *BRCA2* mutation. A TNT trial showed that platinum derivatives have marked effects against metastatic breast cancer. Data from neoadjuvant trials testing efficacy in triple negative cancer confirm that neoadjuvant chemotherapy is more effective against sporadic tumors, whereas the effect of carboplatin is not statistically significant, as opposed to sporadic cancer. A new group of therapeutics, particularly for tumors with mutations in *BRCA1/2* genes, is PARP inhibitors. These treatments were effective not only against triple negative tumors but also against luminal tumors.

Key words

breast cancer – *BRCA1/2* mutation – genomic tests – platinum salts – PARP inhibitors

Autorka deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares she has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Markéta Palácová
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: palacova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 5. 6. 2019

Přijato/Accepted: 12. 6. 2019

doi: 10.14735/amko2019S24

Úvod

Mutace genů *BRCA1/2* způsobují zvýšené riziko vzniku různých malignit, především karcinomu prsu a ovarií. Celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu u nosiček mutací genu *BRCA1* je 40–87 % a u nosiček mutací genu *BRCA2* 18–88 %. Celoživotní riziko vzniku ovariálního karcinomu u nosiček mutací genu *BRCA1* je 22–65 % a u nosiček mutací *BRCA2* 10–35 %. Riziko vzniku kontralaterálního karcinomu prsu u nosiček mutací je také vysoké. Kumulativní riziko vzniku kontralaterálního karcinomu prsu u pacientek s diagnózou jednostranného karcinomu prsu ve věku 70 let je 83 % pro nosičky mutací *BRCA1* a 62 % pro nosičky mutací *BRCA2* genu [1].

Histopatologická charakteristika karcinomů prsu spojených s mutací v genu *BRCA1/2*

Histopatologie je u nádorů s mutací v genu *BRCA1* rozdílná ve srovnání se sporadickými karcinomy. Většina nádorů jsou invazivní adenokarcinomy (74 %). Častěji se vyskytují nádory medulární (9 vs. 2 %) [2]. Lobulární karcinomy se vyskytují u nádorů s *BRCA1* mutací výjimečně (0,58 %), u nádorů s mutací v genu *BRCA2* u 10 % a u nádorů sporadických se jejich výskyt popisuje v 5–10 % [3]. Ostatní histologické typy se vyskytují přibližně srovnatelně se sporadickými nádory. U nádorů s mutací v genu *BRCA1* je často popisován vysoký grade, vysoká mitotická aktivita, nízká exprese ER, PR a HER2 neu. U nádorů s *BRCA2* mutací je nejčastějším histologickým typem také invazivní duktální karcinom. Častěji se vyskytují i nádory kribriiformní, pleomorfní lobulární a tubulární ve srovnání se sporadickými nádory. Nádory jsou častěji s vyšším gradem – 2 nebo 3. Imunofenotyp nádorů u *BRCA2* mutací je podobný sporadickému imunofenotypu. Dle dat velké epidemiologické studie zahrnující téměř 6 000 pacientek s germinální *BRCA1/2* mutací je u nosiček *BRCA1* mutace 78 % nádorů ER (estrogenový receptor) negativních, 79 % PR (progesteronový receptor) negativních, 90 % HER2 negativních a triple negativní imunofenotyp byl popsán u 69 % nádorů. U nosiček *BRCA2* mutace je pouze 23 %

nádorů ER negativních, 36 % PR negativních, 87 % HER2 negativních a 16 % triple negativních. U nádorů s mutací v genu *BRCA1* převažuje vysoký grade, který ale klesá s narůstajícím věkem. Tento trend nebyl pozorován u nádorů s mutací v genu *BRCA2*. Frekvence ER negativních nádorů klesá u nosiček mutace v genu *BRCA1* s věkem, a naopak stoupá s věkem u nosiček s mutací v genu *BRCA2*. Tento efekt nebyl pozorován u HER2 statusu. Výskyt triple negativních nádorů (triple negative breast cancer – TNBC) klesá s věkem u nosiček *BRCA1*, narůstá u nosiček *BRCA2*. Při srovnání věku – u žen mladších 50 let se jednoznačně vyskytuje vyšší grade, vyšší je i výskyt medulárního histologického typu [2]. Letos byla publikována práce dánských autorů, kteří zkoumali rozložení subtypů u geneticky podmíněných karcinomů prsu. Z celkového počtu 413 nádorů bylo 20 % luminal-A, 28 % luminal-B, 6 % HER2 pozitivních a 46 % basal-like. Většina nádorů u nosiček mutace v genu *BRCA1* měla basal-like podtyp (65 %), zatímco většina nádorů u nosiček mutace v genu *BRCA2* patřila mezi lumenální nádory (75 %). Nádory luminal-A se vyskytovaly u mutace v genu *BRCA1* pouze v 9 vs. 35 % u mutace v genu *BRCA2*. Většina luminal-B nádorů byla grade 3 [4].

Genomické testy

Nádory spojené s mutací v genu *BRCA1* a *BRCA2* mají rozdílný profil genové exprese ve srovnání se sporadickými nádory. Doposud existují limitovaná data týkající se genomických vyšetření u nádorů spojených s těmito mutacemi. Až v posledních 3 letech byly publikovány tři práce srovnávající výsledky genomického testu Oncotype DX u geneticky podmíněného a sporadického karcinomu prsu. Všechny tři soubory byly s limitovaným počtem pacientek. Ve všech třech byly výsledky recurrence score (RS) srovnatelné – podstatně nižší procento nízkého RS u mutací v obou genech (kolem 15 % ve srovnání s 50–53 % u sporadického), naopak vyšší výskyt vysokého rizika RS – kolem 28 % – ve srovnání s nízkým rizikem (7–9 %) u sporadického karcinomu. V jedné z prací byly samostatně vyšet-

řeny pacientky s *BRCA1* mutací, kde byl nález vysokého RS 50 %. Všechny práce jednoznačně prokázaly u nádorů geneticky podmíněných horší biologické vlastnosti ve srovnání se sporadickým karcinomem [5–7].

Lokální terapie a role profylaktických operací

Riziko lokální recidivy karcinomu prsu u nádorů nosiček mutace *BRCA1/2* je po konzervativním operačním výkonu a následné radioterapii (RT) podobné jako u sporadických karcinomů prsu [8–10]. Na základě informací o schopnosti ionizujícího záření indukovat zlomy v DNA a zapojení *BRCA1* a *BRCA2* genu do reparace dvojšroubovice DNA byla diskutována náchylnost nádorů s *BRCA1/2* mutací k vyšší toxicitě RT. V klinické praxi nebyla potvrzena vyšší lokální toxicita u nádorů prsu u nosiček mutací v genu *BRCA1/2*. V současné době by neměla být u těchto pacientek indikována akcelerovaná parciální RT prsu, a to především kvůli chybějícím datům než z důvodu vyšší toxicity RT. Jediná práce na toto téma byla publikována nedávno. Nebyl prokázán nižší efekt akcelerované parciální RT prsu v parametru lokální rekurence ani sekundární malignity, ale práce zahrnovala pouze 11 žen s mutací v *BRCA1/2* genech (z celkového počtu 341) [11].

Efekt preventivní salpingo-oophorektomie (SOE) na prevenci vzniku karcinomu prsu u premenopauzálních pacientek s mutací v genu *BRCA1* zůstává kontroverzní [12,13]. U premenopauzálních pacientek s karcinomem prsu a mutací v genu *BRCA1/2* bylo několika velkými studii prokázáno, že provedení oophorektomie výrazně redukuje vznik karcinomu prsu i mortalitu [14–16]. V práci, kde zkoumali efekt brzy provedené SOE po diagnóze karcinomu prsu, prokázali redukcii rizika úmrtí spojeného s karcinomem prsu. Větší efekt byl překvapivě prokázán u žen se SR negativním karcinomem prsu než u žen se SR pozitivním nádorem. Na základě těchto výsledků autoři doporučují, že by v případě nově diagnostikovaného karcinomu prsu u žen s mutací v genu *BRCA1/2* měla být provedena následně SOE jako část jejich léčebného plánu,

nicméně tento přístup je kontroverzní a doposud není široce akceptován [17].

Systémová terapie

Je potřeba se na geneticky podmíněný karcinom prsu dívat z hlediska systémové terapie jinak než na sporadický karcinom prsu? Prognostická informace spojená s přítomností mutace v genu *BRCA1/2* je doposud nejasná. Bylo publikováno velké množství prací, které srovnávají výsledky terapie sporadického a geneticky podmíněného karcinomu prsu a ty jsou rozporuplné [18–21]. Systematické review a metaanalýza 60 studií prokázala lepší celkové přežití pouze u nádorů TNBC u nosiček mutace ve srovnání se sporadickými nádory. Pro všechny podtypy nádorů u mutace v genu *BRCA1* bylo horší nejenom celkové přežití (overall survival – OS), ale i specifické přežití karcinomu prsu u klinického stadia I–III, u *BRCA2* mutace byly horší výsledky pouze v parametru specifického přežití karcinomu prsu, celkové přežití bylo srovnatelné se sporadickými nádory [22]. V loňském roce byly publikovány výsledky prospektivní práce anglických autorů u mladých patientek do 40 let. Při mediánu sledování 8,2 roku nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl v parametru celkového přežití mezi nosičkami mutace a pacientkami se sporadickým karcinodem prsu. Hodnocení proběhlo po 2, 5 a 10 letech. Při srovnání pouze triple negativního imunofenotypu nádoru měly nosičky mutace lepší přežití ve 2 letech, ale ne v 5 a 10 letech sledování [23].

Geny *BRCA1* a *BRCA2* hrají roli v procesu reparace DNA, proto germinální mutace v těchto genech vede k poškození homologní reparace zlomů dvojitě šroubovice DNA. Toto predisponuje pacientky k chromozomální instabilitě a současně to umožňuje využít v terapii cytostatika poškozující DNA, ionizující záření a PARP (poly(ADP-ribóza)) inhibitory [24–25].

Systémová terapie u nádorů s mutací v genu *BRCA1/2*

Platinové deriváty a časný karcinom prsu

Platinové deriváty cisplatina (cDDP) a karboplatina (CBDCA) se v terapii kar-

cinomu prsu používají limitovaně vzhledem k jejich minimálnímu efektu u SR pozitivních nádorů [26]. Jejich mechanismem účinku je poškození šroubovice DNA a tím indukce vzniku apoptózy. Proto se předpokládá, že právě u onemocnění, kde je porucha reparace DNA – u genů *BRCA1* a *BRCA2* – mohou být tyto látky neefektivnější. První data o možné efektivitě platinových derivátů u nádorů spojených s mutací v genu *BRCA1/2* z *in vitro* prací byla publikována v roce 2000 a následně v dalších letech. Prokázán byl právě benefit platinových derivátů a antracyklinů, nebyl prokázán benefit inhibitorů mikrotubulů (taxany) [27–29]. První studií, která se zabývala podáním platiny – konkrétně cDDP u patientek s mutací v genu *BRCA1* – byla studie polských autorů. Jednalo se o velmi selektovanou populaci 107 patientek s časným karcinodem prsu s mutací pouze v genu *BRCA1*, které byly léčeny neoadjuvantní chemoterapií, kromě jiných režimů i pouze čtyřmi sériemi cDDP s následným operačním řešením. Patologické komplexní remise (pathological complete remission – pCR) bylo dosaženo u 61 % žen. Studie je bohužel pouze jednoramenná, s velmi limitovaným počtem patientek léčených pouze cDDP, bez srovnání se standardním režimem [30]. Ve velké retrospektivní analýze kohorty čínských patientek s TNBC byl prokázán větší výskyt pCR u nosiček mutace v genu *BRCA1* ve srovnání se sporadickým karcinodem (53,8 vs. 29,7 %); *BRCA1* status byl příznivým nezávislým prediktorem pCR. Patientky s mutací v genu *BRCA1* dosáhly lepší odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii založenou na antracyklinech ve srovnání se sporadickými nádory. V rameni taxan/karboplatina bylo dosaženo nižšího procenta pCR ve srovnání s chemoterapií (CHT) založenou na antracyklinech (40 vs. 57 %), ale efektivita CBDCA u nosiček mutace *BRCA1* vs. patientek se sporadickým karcinodem byla bez rozdílu [31]. Dále byla efektivita platiny u patientek s mutací v genu *BRCA1/2* zkoumána také v randomizované studii GeparSixto. Z celkového počtu 291 hodnocených patientek s TNBC byla mutace v jednom z genů nalezena u 50 z nich. Patientky byly lé-

čeny kombinací paclitaxelu a lipozomálního doxorubicinu podávaných jednou týdně spolu s bevacizumabem, s randomizací do ramene s CBDCA v týdenním podání. Při srovnání bylo překvapující, že větší benefit přidání CBDCA byl prokázán u patientek se sporadickým karcinodem ve srovnání s nádory s přítomností mutace – u sporadického karcinomu byl nalezen rozdíl v pCR 19 %, u nádorů geneticky podmíněných pouze 2 %. V roce 2017 byla publikována již i data týkající se přežití bez nemoci (disease-free survival – DFS). U nádorů s mutací v genu *BRCA1* a *BRCA2* nebyl přidáním CBDCA nalezen statisticky signifikantní rozdíl (82,5 vs. 86,3 % při mediánu sledování 35 měsíců). Výsledek se nejčastěji vysvětluje vyšší chemosenzitivitou geneticky podmíněných nádorů [32]. Rozdílných výsledků efektivity CBDCA v neoadjuvantním podání bylo dosaženo ve dvou velkých randomizovaných klinických studiích – CALGB 40603 a GEICAM 2006-03. Ve studii CALGB 40603 bylo 433 patientek randomizováno do čtyř ramen – paclitaxel jednou týdně v monoterapii, paclitaxel jednou týdně v kombinaci s bevacizumabem, dále kombinace paclitaxel jednou týdně a CBDCA AUC6 a kombinace paclitaxel + CBDCA AUC 6 + bevacizumab. Následně byla všem pacientkám podána dose dense kombinace AC (doxorubicin/cyklofosfamid). Po dokončení CHT následovalo operační řešení a dále adjuvantní RT. Přidání CBDCA zvýšilo množství dosažených pCR ze 41 na 54 %. Ve studii CALGB 40603 nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl v parametru DFS (71 vs. 76 %) na rozdíl od studie GeparSixto, kde byl potvrzen 3letý benefit v parametru DFS ve skupině patientek léčených i CBDCA ze 76,1 na 85,8 % [33]. Ve studii GEICAM nebyl potvrzen benefit přidání CBDCA [34]. Bohužel v žádné z těchto studií nejsou data specifická pro nosičky mutací *BRCA1/2* genu. Efektivita platiny spolu s PARP inhibitorem u TNBC s mutací v genu *BRCA1/2* byla zkoumána také ve studii BrighTNess, kde byla mutace nalezena u 46 žen. Taktéž v této studii nebyl prokázán statisticky signifikantní benefit přidání CBDCA do kombinace. Rozdíl v parametru pCR byl 23 % ve prospěch CBDCA u sporadického TNBC,

u geneticky podmíněného nádoru rozdíl činil pouze 9 % [35,36].

Platinové deriváty u metastatického karcinomu prsu

Efektivita platiny u metastatického karcinomu prsu (metastatic breast cancer – MBC) je podstatně méně prozkoumána ve srovnání s časným karcinomem prsu. Jedna z prvních prací byla Byrskim publikována v roce 2012. Jednalo se o skupinu 20 pacientek s *BRCA1* mutací, které byly léčeny cDDP v monoterapii. Objektivní odpověď byla zaznamenána u 80 % žen, 45 % dosáhlo kompletní remise, 35 % parciální remise; nebyl pozorován rozdíl mezi 1. a dalšími liniemi léčby (89 vs. 73 %), stejně tak jako nebyl rozdíl v efektivitě mezi TNBC a lumenálními typy nádorů (80 % u obou), ačkoliv počet kompletních remisí byl vyšší u TNBC. Podáno bylo šest cyklů CHT a doba do progresu byla 12 měsíců; 17 měsíců u pacientek, které dosáhly kompletní remise. Medián OS byl 30 měsíců a u 4 pacientek bylo dosaženo 4 let přežití [37]. Nicméně tato data je nutno brát s rezervou s ohledem na velmi malý soubor pacientek a nemožnost oddělit efekt platiny od jiných preparátů, kterými byly pacientky léčeny následně. V roce 2015 byly publikovány výsledky další studie fáze II, ve které bylo 86 pacientek léčeno cDDP nebo CBDCA v 1. nebo 2. linii pro MBC. Odpovědi bylo dosaženo ve 29 % v 1. linii a pouze u 12 % pacientek ve 2. linii. Efektivita cDDP byla téměř dvojnásobná (32,6 vs. 18,6 %). Pouze 11 pacientek mělo mutaci v genu *BRCA1/2*, u nich byla objektivní odpověď 54 %. Nebyl bohužel zaznamenán signifikantní zásadní rozdíl v parametru přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) (3,3 vs. 2,8 měsíce) a OS (13,7 vs. 10,9 měsíce) mezi geneticky podmíněným a sporadickým karcinomem [38]. Největší studie věnovaná MBC byla studie TNT, kde byly pacientky s TNBC randomizovány do ramene s CBDCA nebo s docetaxelem; v případě progresu byl povolený crossover. Pacientky s mutací v genu *BRCA1/2* dosáhly v rameni s CBDCA vyšší léčebné odpovědi (68 vs. 33 %) a delšího PFS (6,8 vs. 4,4 měsíce), benefit v přežití ale tato studie neprokázala [39].

Látky ovlivňující mikrotubuly

Do této skupiny léků patří především taxany – paclitaxel a docetaxel, které se reverzibilně vážou na mikrotubuly, tím je stabilizují, interferují s normálním procesem reorganizace a vedou k disrupci mitózy. Několik studií zkoumalo efektivitu taxanů u pacientek s mutací genu *BRCA1/2* a jejich efekt byl u této skupiny pacientek menší. Tento nižší efekt byl také prokázán v již zmiňované studii TNT. Některé studie prokazují, že nižší efekt taxanů je vázán pouze na mutace v genu *BRCA1*. V roce 2010 byly na ASCO publikovány výsledky efektivitu taxanů u pacientek s *BRCA2* mutací, kde bylo dosaženo většího efektu ve srovnání se sporadickým karcinomem (léčebná odpověď (response rate – RR) – 75 vs. 36 %), PFS bylo ale stejné (4,6 vs. 4,7 měsíce) [40]. V San Antoniu 2015 byla prezentována práce, ve které byly pacientky léčeny v neoadjuvanci v úvodu taxanem, následně režimem AC nebo FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid). Po úvodním podání taxanu byly přešetřeny pomocí magnetické rezonance a dosáhly následujících výsledků – ve skupině 4 pacientek s mutací *BRCA1* nebyl zaznamenán žádný efekt, ve skupině 8 žen s *BRCA2* mutací byl efekt 25 % a u sporadického karcinomu prsu 16 % [41]. Tato data naznačují, že *BRCA* status predikuje rezistenci na taxany, ale je rozdíl v efektivitě mezi mutací v genech *BRCA1* a *BRCA2*.

PARP inhibitory v monoterapii, kombinaci

Další z léků, které jsou zkoumány u nádorů prsu spojených s mutací v genu *BRCA1/2*, jsou PARP inhibitory. Proteiny rodiny PARP polymerázy, především PARP1 a PARP2 hrají významnou roli v opravě jednovláknových zlomů DNA mechanismem nahrazování jednotlivých bází (base excision repair). S největší pravděpodobností se podílejí i na regulaci dalších druhů reparace, především homologní rekombinace. Inhibice PARP vede ke kumulaci jednovláknových zlomů DNA a v důsledku kolapsu replikační vidlice k nahromadění dvouvláknových zlomů DNA. Tyto zlomy jsou standardně opravovány jiným reparačním mechanismem – ho-

mologní rekombinací, kde hrají významnou roli právě geny *BRCA1* a *BRCA2*. Klinické využití PARP inhibitorů v monoterapii u nádorů spojených s mutací v genu *BRCA1/2* bylo založeno na principu buněčné letality, kde pouze kombinace uvedené mutace a inhibice PARP vede k buněčné smrti [42]. Tento koncept není ale jediný. Při kombinaci PARP inhibitoru s CHT zvyšuje PARP inhibitor efektivitu konvenční terapie tím, že zabrání reparaci poškozené DNA, která vznikla v důsledku podané terapie (nejčastěji platinových derivátů) [43]. Nově jsou k dispozici již data na buněčných modelech, která prokazují synergistický účinek PARP inhibitoru s inhibitorem PI3K nejenom u nádorů s mutací v genu *BRCA1/2*, ale i u sporadických TNBC [44]. Zkoumáno je pět PARP inhibitorů – olaparib, rucaparib, niraparib, talazoparib a velaparib. Klinické studie probíhají nejenom v monoterapii, ale i v léčebných kombinacích.

Schválení Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) a Evropskou lékovou agenturou (EMA) pro klinickou praxi u karcinomu prsu má zatím pouze olaparib na základě registrační studie OlympiAD. Jednalo se o randomizovanou, nezaslepenou klinickou studii fáze III, kde byl olaparib srovnáván s CHT. Dvě třetiny pacientek s mutací v genu *BRCA*, *HER2* negativních, byly předléčeny 1 nebo 2 liniemi CHT. Ve studii byly pacientky léčeny olaparibem v dávce 300 mg 2krát denně nebo standardní CHT (monoterapii) dle výběru ošetřujícího lékaře (kapecitabin, eribulin nebo vinorelbin). Olaparib byl ve srovnání se standardní CHT efektivnější v parametru PFS (7,0 vs. 4,2 měsíce; $p < 0,001$) a v procentu dosažených léčebných odpovědí (RR – 59,9 vs. 28,8 %) [45].

Nově byla v letošním roce publikována již data týkající se celkového přežití, kde nebylo v rameni s olaparibem dosaženo statisticky významného rozdílu oproti standardní CHT v monoterapii; medián OS byl 19,3 měsíce ve skupině s olaparibem vs. 17,1 měsíce ve skupině léčené CHT (HR 0,90; 95% CI 0,66–1,23; $p = 0,513$) [46]. Vliv předchozího podání platinových derivátů na efektivitu PARP inhibitorů zůstává doposud nejasný (PARP inhibitory mohou indukovat zkří-

ženou rezistenci k předchozí CHT u látek ovlivňujících poškození DNA).

Dalším z PARP inhibitorů je talazoparib, u kterého byla také prokázána efektivita u MBC u pacientek s *BRCA1/2* mutací. V podobně designované studii fáze III EMBRACA byla srovnávána efektivita talazoparibu s terapií dle volby lékaře (kapecitabin, eribulin, gemcitabin nebo vinorelbin) u 431 pacientek s *BRCA1* nebo *BRCA2* mutací. Talazoparib signifikantně prodloužil PFS – 8,6 vs. 5,6 měsíce (HR 0,542; $p < 0,001$) [47].

Veliparib (inhibitor PARP1/2) byl zkoumán jak ve studiích pro metastatické onemocnění, tak ve studiích u časného karcinomu prsu, nejčastěji v kombinaci s CHT. U metastatického onemocnění ve studii fáze II BROCADE II byl podáván v kombinaci s CBDCA a paclitaxelem, v jednom z ramen byl kombinován s temozolomidem. V rameni s temozolomidem benefit prokázán nebyl (PFS 7,4, měsíce; OS 19,1 měsíce), v rameni s kombinovanou CHT byl prokázán statisticky nesignifikantní benefit pro kombinaci s veliparibem – medián PFS 14,1 vs. 12,3 měsíce (HR 0,789; $p = 0,227$), medián OS 28,3 vs. 25,9 měsíce (HR 0,71; $p = 0,156$) [48]. Studie fáze III BROCADE III probíhala také u metastatického onemocnění; pacientky byly léčeny kombinací paclitaxel týdně / CBDCA ± veliparib, data doposud nejsou k dispozici. Veliparib byl zkoumán i v neadjuvantním podání – ve studii I-SPY2, kde byly léčeny pacientky s klinickým stadiem II a III. Jedno z experimentálních ramen zahrnovalo veliparib a CHT (CBDCA s paclitaxelem, následně kombinaci AC) nebo pouze standardní CHT (paclitaxel v monoterapii, následně kombinace AC). V rameni s CBDCA a veliparibem bylo dosaženo pCR 51 % ve srovnání s pCR 26 % ve standardním léčebném rameni. U pacientek s mutací v genu *BRCA* bylo dosaženo v experimentálním rameni pCR 17 vs. 5 % ve standardním léčebném rameni [49].

Rucaparib je zkoumán v monoterapii nebo v kombinaci s cDDP u pacientek s TNBC nebo s mutací v genu *BRCA1/2*, HER2 negativních, po předchozí neadjuvantní CHT založené na antracyclinech a taxanech (studie BRE09-146). Primární cíl, 2letý DFS, byl srovnatelný v obou

ramenech – 28,3 % s cDDP vs. 63,1 % u kombinace cDDP/rucaparib. *BRCA* status neměl vliv na výsledky v jednotlivých ramenech (pouze 22 pacientek s *BRCA* mutací ze 128 všech TNBC) [50].

V současnosti zůstává nejasné, jak nejlépe identifikovat pacientky s karcinomem prsu, které budou nejlépe profitovat z terapie s PARP inhibitory kromě vyšetření *BRCA* mutace. Jedním z prediktivních faktorů může být samotný fenotyp nádoru, vzhledem k efektivitě i u sporadických TNBC, ale celková odpověď je menší ve srovnání s nádory, které mají mutaci v genu *BRCA1/2*. Do některých studií s PARP inhibitory již byly zařazeny i pacientky s pozitivitou hormonálních receptorů (studie ICEBERG 1, Study 42, OlympiAD) a ve všech byl nalezen benefit PARP inhibitorů i u nádorů SR pozitivních. Stejně tak i ve studii ABRAZO s talazoparibem byla prokázána téměř srovnatelná efektivita u SR pozitivních nádorů a TNBC – 29 vs. 26 % [51]. Je určitě potřeba ještě dalších dat, nicméně již teď lze říci, že PARP inhibitory jsou efektivní i u SR pozitivních nádorů s mutací *BRCA1/2* genu. Perspektivní se mohou jevit i v terapii mozkových metastáz, především u TNBC vzhledem k jejich průniku hemato-encefalickou bariérou [52]. Ač jsme se zatím v klinické praxi setkali s PARP inhibitory pouze v rámci klinických studií, jsou již známé i mechanismy rezistence. Jedním z nich je reverzní mutace v genu *BRCA1/2*, dále inaktivace DNA reparačních proteinů (53 BP1 a REV7) nebo zvýšená aktivita RAD51, což jsou všechny, které obnovují funkci homologní rekombinace.

Jednou z možností překonání rezistence bude volba léčebných kombinací, např. s imunoterapií (durvalumabem) a dalšími [53].

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

Současné studie prokazují vysokou chemosenzitivitu nádorů spojených s mutací v genu *BRCA1/2*. Byla zde prokázána vysoká efektivita platinových derivátů především v neadjuvantním podání a u MBC, především u TNBC spojeného

s mutací v genu *BRCA1/2*. U metastatického onemocnění lze na základě klinické studie TNT podávat platinový derivát u TNBC hned v 1. linii onemocnění, v dalších liniích pak taxany a jiná cytostatika. V neoadjuvanci jsou překvapivá data, kde benefit CBDCA zásadně nezvyšil dosažení pCR u nádorů spojených s mutací. Tudíž lze TNBC u *BRCA1/2* nosiček léčit stejně jako sporadický TNBC chemoterapií založenou na antracyclinech a taxanech v sekvenčním podání u pacientek s výbornou odpovědí na CHT. Při nevýrazné odpovědi lze stejně jako u sporadického nádoru volit po antracyclinech kombinaci taxanu s platinovým derivátem. Dále lze primárně přidání platinového derivátu v neoadjuvanci zvažovat u pacientek s pozitivními axilárními uzlinami, stejně jako je současné doporučení pro pacientky se sporadickým TNBC. Zda existuje skupina pacientek, u kterých bude dostačující pouze podání platinového derivátu, popř. jeho kombinace s PARP inhibitorem, zatím není jasné. To nám ukážou výsledky právě probíhajících klinických studií. V adjuvanci data podporující podání platinového derivátu nejsou, lze jej zvažovat ve výjimečných situacích, např. u pacientek, u kterých nelze podat antracyklin, popř. u pacientek s HER2 pozitivním nádorem, kde lze zvolit režim TCH (docetaxel/CBDCA/trastuzumab). U nádorů s pozitivními SR by měla být zvažována standardní CHT, dokud nebudou k dispozici data, která prokazují benefit platiny i u těchto podtypů nádorů. U drobných nádorů I. klinického stadia při mutaci v genu *BRCA1* je vhodné indikovat CHT již i u velikosti nádorů pT1b (u nádorů nad 5 mm). Podání CHT i u velmi malých nádorů podporují data z retrospektivní analýzy z roku 2014, kde pacientky léčené CHT u pT1b a pT1c – především SR negativní – měly při mediánu sledování téměř 15 let lepší přežití ve srovnání s pacientkami, u kterých CHT nebyla podána [54,55]. Co se týká podání hormonální léčby, nejsou k dispozici specifická data, která by podporovala podání určitého preparátu u určitého subtypu nádoru u geneticky podmíněných nádorů, proto platí pro podání hormonální léčby stejná doporučení jako u sporadického karcinomu.

nomu prsu. PARP inhibitor (olaparib) v monoterapii lze podat u metastatického, HER2 negativního nádoru prsu u pacientek předléčených maximálně 2 liniemi paliativní CHT – na základě dat z klinické studie OlympiAD. Pouze olaparib má v současné době EMA registraci, u nás není doposud schválena úhrada.

Závěr

Než budou zcela zřejmé indikace podání platinového derivátu u nádorů nosiček *BRCA1/2* na základě probíhajících klinických studií, benefit podání platinového derivátu by měl být zvažován ve světle vyšší chemosenzitivity těchto nádorů a vyšší toxicity platinových derivátů. Hledání prediktivních markerů nám snad do budoucna pomůže lépe identifikovat skupinu pacientek, u kterých by podání platinového derivátu zásadně ovlivnilo léčebný efekt i za cenu vyšší toxicity. Dokud nebude k dispozici více informací, přidání platinového derivátu do neadjuvantního CHT režimu by mělo být individualizováno. Taktéž není zcela zřejmé optimální dávkování platinových derivátů, sekvence podávání a CHT režim, kam nejlépe preparát inkorporovat. V současné době je akceptovatelné podání platinového derivátu u pacientek s časným karcinomem prsu s triple negativním fenotypem nádoru u nosiček mutace v genu *BRCA1/2*, u inflamatorního karcinomu, u lokálně pokročilého onemocnění a tam, kde úvodní podání antracyklinů přineslo jen minimální efekt. Současně je ale potřeba brát v úvahu i větší výskyt vedlejších účinků, který byl potvrzen ve všech studiích zkoumajících efekt platinových derivátů. Zatím ještě nenastal čas, kdy by mohl být antracyklin zcela nahrazen platinovým derivátem.

Literatura

- Gronwald J, Robidoux A, Tung N et al. Duration of tamoxifen use and the risk of contralateral breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 146(2): 421–427. doi: 10.1007/s10549-014-3026-3.
- 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. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0775.
- Ditchi Y, Broudin C, El Dakdouki Y et al. Low risk of invasive lobular carcinoma of the breast in carriers of *BRCA1* and *TP53* germline mutations. *Breast J* 2019; 25(1): 16–19. doi: 10.1111/tbj.13154.
- Sønderstrup IM, Jensen MB, Ejlersen B et al. Subtypes in *BRCA*-mutated breast cancer. *Human Pathology* 2019; 84: 192–201. doi: 10.1016/j.humpath.2018.10.005.
- Shah PD, Patil S, Dickler LN et al. Twenty-one-gene recurrence score assay in *BRCA*-associated versus sporadic breast cancers: differences based on germline mutation status. *Cancer* 2016; 122(8): 1178–1184. doi: 10.1002/cncr.29903.
- Lewin R, Sulkes A, Shochat T et al. Oncotype – DX recurrence score distribution in breast cancer patients with *BRCA1/2* mutations. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 157(3): 511–516. doi: 10.1007/s10549-016-3836-6.
- Halpern N, Sonnenblick A, Uziely B et al. Oncotype DX recurrence score among *BRCA1/2* germline carriers with hormone receptors positive breast cancer. *Int J Cancer* 2017; 140(9): 2145–2149. doi: 10.1002/ijc.30616.
- Brekellmans CT, Tilanus-Linthorst MM, Seynaeve C et al. Tumour characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from *BRCA1*, *BRCA2* and non-*BRCA1/2* families as compared to sporadic breast cancer cases. *Eur J Cancer* 2007; 43(5): 867–876. doi: 10.1016/j.ejca.2006.12.009.
- Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck RT et al. Ten-years multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in *BRCA1/2*-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(16): 2437–2443. doi: 10.1200/JCO.2005.02.7888.
- Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA et al. Local therapy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121(2): 389–398. doi: 10.1007/s10549-010-0894-z.
- Ahmed F, Christos PJ, Singh P et al. Analysis of outcomes in patients with *BRCA1/2* breast cancer mutations treated with accelerated partial breast irradiation (APBI). *Am J Clin Oncol* 2019; 42(5): 446–453. doi: 10.1097/COC.0000000000000542.
- Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve C, van Asperen CJ et al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy *BRCA1/2* mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(5): djv033. doi: 10.1093/jnci/djv033.
- Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J et al. Bilateral oophorectomy and breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109(1): 1–7. doi: 10.1093/jnci/djw177.
- Domchek SM, Friebel TM, Singer CF et al. Association of risk-reducing surgery in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010; 304(9): 967–975. doi: 10.1001/jama.2010.1237.
- Finch AP, Lubinski J, Moller P et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *J Clin Oncol* 2014; 32(15): 1547–1553. doi: 10.1200/JCO.2013.53.2820.
- Mavaddat N, Peock S, Frost D et al. Cancer risk for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(11): 812–822. doi: 10.1093/jnci/djt095.
- Metcalfe K, Lynch HT, Foulkes WD et al. Effect of oophorectomy on survival after breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *JAMA Oncol* 2015; 1(3): 306–313. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.0658.
- Cortesi L, Masini C, Cirilli C et al. Favourable ten-year overall survival in a Caucasian population with high probability of hereditary breast cancer. *BMC Cancer* 2010; 10(1): 90. doi: 10.1186/1471-2407-10-90.
- Bordeleau L, Panchal S, Goodwin P et al. Prognosis of *BRCA*-associated breast cancer: a summary of evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119(1): 13–24. doi: 10.1007/s10549-009-0566-z.
- Musulino A, Bella MA, Bortesi B et al. *BRCA* mutations, molecular markers, and clinical variables in early-onset breast cancer: a population-based study. *Breast* 2007; 16(3): 280–292. doi: 10.1016/j.breast.2006.12.003.
- Schmidt MK, van den Broek AJ, Tollenaar RA et al. Breast cancer survival of *BRCA1/BRCA2* mutation carriers in a hospital-based cohort of young women. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109(8). doi: 10.1093/jnci/djw329.
- Baretta Z, Mosellin S, Goldin E et al. Effect of *BRCA* germline mutations on breast cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(40): e4975. doi: 10.1097/MD.0000000000004975.
- Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ et al. Germline *BRCA* mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2018; 19(2): 169–180. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30891-4.
- Welsh PL, Owens KN, King MC et al. Insights into functions of *BRCA1* and *BRCA2*. *Trends Genet* 2000; 16(2): 69–74.
- Patel KJ, Yu VP, Lee H et al. Involvement of *BRCA2* in DNA repair. *Mol Cell* 1998; 1(3): 347–357.
- Decatris MP, Sundar S, O'Byrne KJ et al. Platinum-based chemotherapy in metastatic breast cancer: current status. *Cancer Treat Rev* 2004; 30(1): 53–81. doi: 10.1016/S0305-7372(03)00139-7.
- Tassone P, Tagliaferri P, Perricelli A et al. *BRCA1* expression modulates chemosensitivity of *BRCA1*-defective HCC1937 human breast cancer cells. *Br J Cancer* 2003; 88(8): 1285–1291. doi: 10.1038/sj.bjc.6600859.
- Lafarge S, Sylvain V, Ferrara M et al. Inhibition of *BRCA1* leads to increased chemoresistance to microtubule-interfering agents, an effect that involves the JNK pathway. *Oncogene* 2001; 20(45): 6597–6606. doi: 10.1038/sj.onc.1204812.
- Bhattacharyya A, Ear US, Koller BH et al. The breast cancer susceptibility gene *BRCA1* is required for subnuclear assembly of Rad51 and survival following treatment with the DNA cross-linking agent cisplatin. *J Biol Chem* 2000; 275(31): 23899–23903. doi: 10.1074/jbc.C000276200.
- Byrski T, Huzarski T, Dent R et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in *BRCA1*-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 147(2): 401–405. doi: 10.1007/s10549-014-3100-x.
- Wang C, Zhang J, Wang Y et al. Prevalence of *BRCA1* mutations and responses to neoadjuvant chemotherapy among *BRCA1* carriers and non-carriers with triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2015; 26(3): 523–528. doi: 10.1093/annonc/mdl559.
- Hahnen E, Lederer B, Hauke J et al. Germline mutation status, pathological complete response and disease-free survival in triple-negative breast cancer: secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017; 3(10): 1378–1385. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.1007.
- Sikov WM, Berry DA, Perou CM et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathological complete response rates in stage II to III triple negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015; 33(1): 13–21. doi: 10.1200/JCO.2014.57.0572.
- Alba E, Chacon JI, Lluch A et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEL-CAM/2006-03, multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136(2): 487–493. doi: 10.1007/s10549-012-2100-y.
- Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrightNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(4): 497–509. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30111-6.
- Byrski T, Dent R, Blecharz P et al. Results of a phase II open-label, non-randomized trial of cisplatin

- chemotherapy in patient with BRCA1-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res* 2012; 14(4): 110. doi: 10.1186/bcr3231.
37. Isakoff SJ, Mayer EL, He L et al. TBCRC009: a multi-center phase II clinical trial of platinum monotherapy with biomarker assessment in metastatic triple negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(17): 1902–1909. doi: 10.1200/JCO.2014.57.6660.
38. Tutt A, Tovey H, Cheang MC et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT trial. *Nat Med* 2018; 24(5): 628–637. doi: 10.1038/s41591-018-0009-7.
39. Seynaeve C, Jager A, Hoening M et al. Activity of taxane chemotherapy for metastatic breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers compared to sporadic BC patients. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1020a.
40. Boughney JC, Kalari KR, Suman VJ et al. Role of germline BRCA status and tumor homologous recombination (HR) deficiency in response to neoadjuvant weekly paclitaxel followed by anthracycline-based chemotherapy. *Cancer Res* 2016; 76 (Suppl 4): P3–07–29a.
41. Murai J, Huang S, Das BB et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical inhibitors. *Cancer Res* 2012; 72(21): 5588–5599. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2753.
42. Rottenberg S, Jaspers JE, Kersbergen A et al. High sensitivity of BRCA1-deficient malignant tumors to the PARP inhibitor AZD2281 alone and in combination with platinum drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(44): 17079–17084. doi: 10.1073/pnas.0806092105.
43. Juvekar A, Burga LN, Hu H et al. Combining a PI3K inhibitor with a PARP inhibitor provides an effective therapy for BRCA1-related breast cancer. *Cancer Discov* 2012; 2(11): 1048–1063. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0336.
44. Robson M, Im SA, Senkus E et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2017; 377(6): 523–533. doi: 10.1056/NEJMoa1706450.
45. Robson ME, Tung N, Conte P et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2019; 30(4): 558–566. doi: 10.1093/annonc/mdz012.
46. Litton JK, Rugo HS, Ettl J et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2018; 379(8): 753–763. doi: 10.1056/NEJMoa1802905.
47. Han HS, Dieras V, Robson M et al. Veliparib with temozolomide or carboplatin/paclitaxel versus placebo with carboplatin/paclitaxel in patients with BRCA1/2 locally recurrent/metastatic breast cancer: randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2018; 29(1): 154–161. doi: 10.1093/annonc/mdx505.
48. Rugo HS, Olopade OI, de Michele A et al. Adaptive randomization of veliparib-carboplatin treatment in breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(1): 23–34. doi: 10.1056/NEJMoa1513749.
49. Miller K, Tong Y, Jones DR et al. Cisplatin with or without rucaparib after preoperative chemotherapy in patient with triple-negative breast cancer: final efficacy results of Hoosier oncology group BRE09-146. *J Clin Oncol* 2015; 33(15): 1082a.
50. Turner NC, Telli ML, Rugo HS et al. Final results of a phase 2 study of talazoparib following platinum or multiple cytotoxin regimen in advanced breast cancer patients with germline BRCA1/2 mutations (ABRAZO). *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl 1): abstr. 107.
51. Mehta MP, Wang D, Wang F et al. Veliparib in combination with whole brain radiation therapy in patients with brain metastases: results of a phase 1 study. *J Neurooncol* 2015; 122(2): 409–417. doi: 10.1007/s11060-015-1733-1.
52. Barber LJ, Sandhu S, Chen L et al. Secondary mutations in BRCA2 associated with clinical resistance to a PARP inhibitor. *J Pathol* 2013; 229(3): 422–429. doi: 10.1002/path.4140.
53. Montoni A, Robu M, Pouliot E et al. Resistance to PARP-inhibitors in cancer therapy. *Front Pharmacol* 2013; 4: 18. doi: 10.3389/fphar.2013.00018.
54. Narod SA, Metcalfe K, Lynch HT et al. Should all BRCA1 mutation carriers with stage I breast cancer receive chemotherapy? *Breast Cancer Res Treat* 2013; 138(1): 273–279. doi: 10.1007/s10549-013-2429-x.