

Možnosti a následné souvislosti vyplývající z genetického testování pacientek s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu a ovaria vlivem mutace BRCA1 a BRCA2

Ivan Šubrt¹, Jiří Presl², Tomáš Svoboda³

¹Ústav lékařské genetiky FN Plzeň

²Gynekologicko-porodnická klinika FN Plzeň

³Onkologická a radioterapeutická klinika FN Plzeň

Přestože je výskyt BRCA pozitivita v populaci dlouhodobě stabilní, je význam tohoto nálezu především u žen stále častěji diskutován. Důvodem je velmi vysoké celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu a ovaria. Postižení pacienti musejí být pečlivě sledováni onkology a gynekology a naopak při podezření na možnost hereditárně podmíněného tumoru je nutné doplnit genetické vyšetření k určení možné přítomnosti mutace BRCA. Je však důležité neredukovat tento problém pouze na otázku profylaktické oboustranné mastektomie. Pro karcinom prsu i v této situaci lze využít modifikovaného screeningového programu a prognóza i léčba tohoto onemocnění je téměř shodná s nádory u ostatních žen, u karcinomu ovaria neexistují možnosti jeho časnějšího zachytu a většina nemocných na něj zemře. V tomto článku je zmíněna potřeba většího uvědomění u gynekologů vedoucí ke změně trendu upřednostnit profylaktickou chirurgii gynekologickou před výše zmíněnou mastektomií.

Klíčová slova: BRCA pozitivita, hereditární karcinom prsu a ovaria, sekvenování nové generace, profylaktická mastektomie, oboustranná adnexektomie a hysterektomie, nádorový marker CA125, PARP inhibitory.

Options and consequences of genetic testing in patients with high risk of breast and ovarian cancer due to BRCA1 and BRCA2 mutations

Although incidence of BRCA positivity in population seems to be long-term stable this finding is especially in women discussed more and more often. The reason is extremely high lifelong risk of breast and ovarian cancer development. Affected patients have to be precisely followed by oncologists and gynecologists and on the contrary it is necessary to provide genetic testing for BRCA mutation positivity if some possibility of hereditary conditioned tumor exists. However, it is important not to reduce this problem on the question of prophylactic bilateral mastectomy only. Even in this situation we can use some modified screening program for breast cancer but there are no possibilities for earlier detection of ovarian cancer and the majority of patients will die because of this disease. There is a need of greater awareness by gynecologists leading to the trend change of preferring prophylactic gynecological surgery over mastectomy mentioned above.

Key words: BRCA positivity, hereditary breast and ovarian carcinoma, new generation sequencing, prophylactic mastectomy, bilateral salpingo-oophorectomy and hysterectomy, CA125 tumor marker, PARP inhibitors.

Onkologie 2015; 9(2): 58–63

Problematika genetického testování BRCA1 a BRCA2

Pacienti s hereditárními nádorovými syndromy potřebují integrovaný systém vyhledávání genetické predispozice a lékařské podpory. Tento systém musí zahrnovat gynekology, chirurgy, onkology, pathology a lékařské genetiky. Zdá se, že přirozenou centrální roli v tomto systému by měl hrát registrující gynekolog, který ženu dlouhodobě sleduje, měl by znát podrobně její rodinnou anamnézu a preventivní onkologická vyšetření u ní přímo provádí, případně je zajišťuje u jiných odborností (screening karcinomu prsu).

Na některých pracovištích byl vyzkoušen systém pacientkou vyplňovaného dotazníku, zaměřeného na anamnézu karcinomů prsu, ovaria, endometria, případně dalších mnohočetných nádorových onemocnění (1). Pacientky splňující

indikaci ke genetickému poradenství jsou potom odesláni na pracoviště lékařské genetiky. Takový postup vede k významnému zvýšení počtu osob, u nichž je potřeba genetického poradenství správně identifikována. U pacientů mužského pohlaví by obdobnou roli měl sehrát praktický lékař.

Moderní příklad takových indikačních kritérií uvádějí guidelines National Comprehensive Cancer Network (tabulka 1). Také indikační kritéria v České republice jsou v současnosti přezkoumávána a budou v průběhu roku 2015 publikována v Modré knize České onkologické společnosti.

Nezbytnými součástmi genetické konzultace u jedince se zvýšeným genetickým rizikem jsou:

- detailní genealogické vyšetření
- detailní osobní anamnéza
- posouzení výsledků cílených vyšetření
- posouzení potřeb a obav pacienta

- posouzení kritérií pro cílené testování:
 - hereditárního karcinomu prsu a ovaria (HBOC)
 - Lynchova syndromu
 - Li-Fraumeniho syndromu
 - Cowdenova syndromu

Na základě výsledků genetické konzultace indikuje lékařský genetik genetické testování podle kritérií, která jsou restriktivnější než kritéria pro genetickou konzultaci. Vždy přitom respektuje i právo pacientky nevědět, ale v případě odmítnutí testu je vhodné, aby pacientka předala informaci o potřebě genetického poradenství i další osobám v riziku ve své rodině.

Pokud testování proběhne, je nezbytná další následná genetická konzultace v případě jak pozitivního, tak i negativního nebo neinformativního

Tabulka 1. Kritéria ke zhodnocení genetického rizika – indikace ke genetické konzultaci (NCCN 2. 2014)

Nemocný se:
známou genovou mutací zvyšující vnímavost ke karcinomu prsu/ovaria v rodinné anamnéze
karcinomem prsu s časným nástupem (pod 50 let)
triple negativním karcinomem prsu (ER-, PR-, HER2-)
dvěma primárními karcinomy
karcinomem prsu v kterémkoli věku a zároveň:
>=1 blízkým příbuzným s karcinomem prsu pod <=50 let věku nebo
>=1 blízkým příbuzným s epitelálním karcinomem ovaria v kterémkoli věku nebo
>=2 blízkými příbuznými s karcinomem prsu nebo karcinomem pankreatu v kterémkoli věku nebo
příslušník rizikové populace
>=1 rodinný příslušník ze stejné strany rodiny s kombinací karcinomu prsu a >=1 z následujících onemocnění (zejména s časným nástupem): karcinom pankreatu, karcinom prostaty (Gleason score >=7, sarkom, karcinom nadledviny, tumor CNS, karcinom endometria, leukemie/lymfom, karcinom štítné žlázy, dermatologické projevy suspektní z Cowdenova syndromu, a/nebo makrocefalie, hamartomy GIT, difusní karcinom žaludku
karcinom ovaria (pro účely guidelines i karcinomy vejcovodu a primární karcinomy peritonea)
karcinom prsu u muže
Zdravý jedinec s rodinnou anamnézou se:
známou genovou mutací zvyšující vnímavost ke karcinomu prsu/ovaria v rodinné anamnéze
dvěma primárními karcinomy u jednoho jedince
>=2 příbuznými s karcinomem prsu na stejné straně rodiny
>=1 příbuzným s karcinomem ovaria (pro účely guidelines i karcinomy vejcovodu a primární karcinomy peritonea)
příbuzným 1. nebo 2. stupně s karcinomem prsu <=50 let věku
>=1 rodinný příslušník ze stejné strany rodiny s kombinací karcinomu prsu a >=1 z následujících onemocnění (zejména s časným nástupem): karcinom pankreatu, karcinom prostaty (Gleason score >=7, sarkom, karcinom nadledviny, tumor CNS, karcinom endometria, leukemie/lymfom, karcinom štítné žlázy, dermatologické projevy suspektní z Cowdenova syndromu, a/nebo makrocefalie, hamartomy GIT, difusní karcinom žaludku
karcinomem prsu u muže

výsledku. Součástí této konzultace je podrobná diskuze o významu výsledku testu pro pacientku i její příbuzné, posouzení psychologického dopadu výsledku a nabídka další podpory. V případě, že pacientka testování odmítne, zůstává osobou v riziku a měla by být zapojena do dalšího preventivního sledování i opakovaného posuzování potřeby případných profylaktických zákroků či preventivní terapie jako pacientky testované jako pozitivní (2).

Potřeba podrobného genetického poradenství a dlouhodobé podpory zvláště výrazně vystupuje do popředí u mladých pacientek s karcinomem prsu. Tyto ženy jsou zvláště ohroženy rizikem rekurence jak lokální, tak systémové. Jejich onemocnění často vyžaduje agresivní multimodální léčbu (tj. léčbu chirurgickou, radiační, chemoterapií, biologickou a endokrinní), která vede k významným vedlejším účinkům a nepříznivě ovlivňuje kvalitu života. V době diagnózy se jedná většinou o premenopauzální pacientky a uvedená léčba vede často k dočasné či trvalé amenoree a infertilitě. Také vývojové stadium jejich psychiky a nedostatek podpory od žen srovnatelné věkové skupiny zvyšuje významně

psychický stres po celou dobu onemocnění. Z těchto důvodů existuje snaha o vytvoření specifických guidelines pro poskytování zdravotní péče pacientkám uvedené skupiny. Management pacientek, u nichž byl karcinom prsu diagnostikován v těhotenství, pod zmiňované guidelines nespádá. Obecně by se měla léčba těhotných pacientek co nejvíce přibližovat obecným pravidlům pro léčbu karcinomu prsu (3).

V zájmu pacientek s vysokým rizikem positivity mutací BRCA1 nebo BRCA2 je podstoupit genetické poradenství a kompletní genetické testování, a to co nejdříve po stanovení diagnózy některé ze specifických malignit. Technicky je možné, aby pacientky byly odeslány ke genetické konzultaci a případnému genetickému testování ihned po stanovení diagnózy, a výsledek genetického testování může být znám v řádu týdnů, tj. ještě před chirurgickou léčbou. Znalost genetického statutu přináší pacientce výhody při plánování léčby, zejména při rozhodování o provedení mastektomie, případné profylaktické kontralaterální mastektomii či dalších zákroců (4). V současnosti je však genetické poradenství nabí-

zeno pacientkám obvykle až poté, co proběhne primární léčba. Důsledkem tohoto postupu je, že dodatečné profylaktické chirurgické zákroky jsou prováděny ve druhé době s časovým odstupem. Vytváření systémů rychlého genetického poradenství a testování (RGCT) má pro pacientky velký význam, naráží však na kapacitní omezení příslušných genetických pracovišť a limity úhrad za strany plátců zdravotní péče (4).

Genetické testování germinálních mutací BRCA1 a BRCA2 se provádí na genomické DNA, obvykle izolované z lymfocytů periferní krve. Mělo by zahrnovat úplnou mutační analýzu všech exonů a exon-intronových spojení obou genů metodou přímého sekvenování nebo jinou vysoce senzitivní analytickou metodou s prokázanou účinností. V případě genu BRCA1 se jedná o vyšetření 24 exonů, u genu BRCA2 27 exonů. Analýza je obvykle doplněna další metodou k detekci velkých genových přestavb alespoň u genu BRCA1 (např. MLPA).

S nástupem technologie masivně paralelní sekvenace (sekvenování nové generace; NGS) je pozornost zaměřena i na využití této techniky k cílené resekvenaci rozsáhlých genů. Publikované práce potvrzují, že cílená resekvenace genů BRCA1 a BRCA2 může splňovat velmi přísná kritéria senzitivity a specifity pro diagnostické testování a nahradit tak tradiční sekvenování podle Sanger, s jasným přínosem zkrácení doby do obdržení výsledku a nižších nákladů na jedno vyšetření (5).

Patogenní germinální mutace genů BRCA1 a BRCA2 jsou nalézány pouze asi v 27% rodin se silnou zátěží karcinomu prsu a ovaria. Kromě možnosti mutací jiných genů je třeba předpokládat, že část mutací dosud uniká používaným detekčním metodám. V genech BRCA1 a BRCA2 jsou také často nalézány sekvenční varianty s nejasnou patogenicitou (např. missense mutace, malé inserce a delece bez posunu čtecího rámce a mutace sestřihových míst). Počet těchto variant prudce narůstá se zaváděním NGS. Ke stanovení rizika přítomnosti nezjištěné BRCA1/2 mutace či k posouzení patogenicity sekvenční varianty nejasného významu je proto snaha využívat i expresního profilování tumoru. Průkaz zapojení genů BRCA1/2 na základě poruchy exprese by se mohl stát dalším nástrojem pro výběr pacientek vhodných pro léčbu PARP inhibitory, pro vyhledávání nosiček nezjištěných mutací a pro odlišení benigních a patogenních variant (6).

S nárůstem počtu testovaných pacientek i počtu zjišťovaných variant roste nejen význam mezioborové spolupráce kliniků, epidemiologů, bioinformatiků, statistiků a biologů v oblasti vý-

zkumu, ale i význam výměny informací mezi testujícími pracovišti. Tradičně jsou pacienti geneticky testováni v rámci jednotlivých pracovišť a fenotypová data nejsou dostupná jiným pracovištím. Jednotná databáze či registr anonymizovaných genotypů a fenotypů by nejen u pacientek testovaných na mutace BRCA genů mohla poskytnout zásadní poznatky o predikto-rech nádorového onemocnění, léčebné odpovědi a případných modifikujících faktorech (7).

BRCA pozitivita z pohledu gynekologa

Podle údajů Národního onkologického registru (NOR) vykazuje incidence zhoubných nádorů vaječníku v České republice mírně klesající trend. Poslední data jsou dostupná za rok 2011, kdy byla incidence 20,2 případů na 100 000 žen za rok (8). V zemích západní Evropy, kde je masivně používána hormonální antikoncepce déle než 20 let, klesá incidence znatelněji. V celosvětovém měřítku nám, při srovnání incidence České republiky s ostatními zeměmi světa, náleží 11. příčka. Mortalita je i přes pokles incidence (za poslední 10 let poklesla incidence cca o 10%) stále vysoká hlavně proto, že většina ovariálních nádorů (75–80%) se diagnostikuje v pokročilých stádiích (FIGO III a IV). Podle NOR byla mortalita v roce 2011 – 13,13/100 000 žen (8).

Zhoubné nádory vaječníku nejsou pravděpodobně primárně ovariální, ale ovaria jsou postižena sekundárně (9). Na základě znalosti molekulárních změn můžeme nádory vaječníku rozdělit na dva typy. Malignity řadící se pod typ I mají poměrně dobře identifikované prekursorzy a jejich progresi jde po krocích od benigního, zpravidla cystického tumoru přes borderline tumory k invazivnímu karcinomu. V době projevení bývají spíše omezené na vaječníky, chovají se jako „pomalé“ nádory, jsou charakterizovány vyšším pětiletým přežitím ve srovnání s typem II a sdílejí společně mnohé molekulárně genetické alterace, které nelze najít u typu II. Jsou poměrně geneticky stabilní a vznikají obvykle kumulací somatických mutací v genech KRAS, BRAF a ERBB2, či PTEN, PIK3CA a CTNNB1, ale jen velmi zřídka TP53. Inaktivace BRCA nebyla u typu I nalezena. Zahrnují low-grade serozní a low-grade endometroidní karcinomy, clear-cell a mucinózní karcinomy a maligní Brennerův tumor.

Nádory řadící se pod typ II bývají, proti nádorům typu I, zachyceny v pokročilých stádiích, vznikají de novo, chovají se agresivně, typická je pro ně mutace genu TP53 (ve více než 80% případů) a jsou velice geneticky nestabilní. Jsou charakterizovány horší prognózou a vyšším gra-

dingem. Inaktivace BRCA, mutací či metylací promotoru, se nachází u 40–50% high-grade serozních karcinomů. Hlavními tumory typu II jsou high-grade serozní karcinom, karcinosarkom a nediferencovaný karcinom.

High-grade serozní karcinom představuje téměř 75% všech epitelálních ovariálních karcinomů a sám se podílí cca 90% na mortalitě pro ovariální karcinom. Hledání etiopatogenetické cesty vzniku tohoto závažného tumoru je proto náplní řady výzkumů posledních desetiletí. Dosud se předpokládalo, že nádor vzniká maligní transformací povrchového epitelu vaječníku. Nový pohled spatřuje původ ve vejcovodu, konkrétně v lézi nazývané STIC – serous tubal intraepithelial carcinoma, kterou se prezentuje zhruba 70% případů a kterou je možné při pečlivém histologickém zpracování sekčního materiálu nalézt vedle invazivního karcinomu. Prakticky všechny tyto léze vykazují stejnou p53 pozitivitu jako high-grade serozní karcinom. Buňky této léze po exfoliaci dosáhnou povrchu vaječníku, implantují se a dají vznik high-grade seroznímu karcinomu. Druhou možností vzniku tohoto závažného nádoru je již výše zmíněný mechanismus vzniku inkluzní cysty a mutace v genu TP53 (9).

Koncept, že velká část ovariálních karcinomů má původ mimo vaječník, je velkým odklonem od původního smýšlení a otvírá možnosti pro nové postupy včasné detekce, léčby a možné prevence tohoto závažného a devastujícího onemocnění.

Dosud neexistuje funkční screening ovariálního karcinomu. Cílem je najít takový test či kombinaci metod, které zachytí onemocnění v časném stadiu, nejlépe stále omezené na vaječníky, a je tedy vysoká šance na jeho vyléčení a redukci mortality. U skupiny rizikových pacientek se ukazuje, že preventivní zákroky mohou zajistit významnou redukci jejich onkologického rizika. Dalším nezbytným krokem péči o tyto pacientky je individualizace léčby.

Příkladem preventivního postupu je profylaktická oboustranná adnexektomie u BRCA pozitivních žen. Okultní karcinom byl nalezen při histologickém vyšetření těchto tkání ve 4–17% případů a 57–100% jich bylo lokalizováno v distální části vejcovodů a fimbriích (10–12).

BRCA mutace, mutace tumor supresorových genů BRCA, mají prevalenci v běžné populaci 1 na 600–800, u Ashkenazi židů je to pak 1 na 40. Jedná se o geny s vysokou penetrací, tedy jejich mutace znamená 10x a více zvýšené riziko vzniku nádoru. Celoživotní riziko vývoje ovariálního karcinomu je pro nosičky BRCA1 mutace 40–60%, pro nosičky BRCA2 mutace

11–27%. V běžné populaci je toto celoživotní riziko kolem 1,8%. Věkový medián v době diagnózy hereditárního ovariálního karcinomu je u BRCA1 nosiček 51 let, u BRCA2 57 let.

Co se týká celoživotního rizika karcinomu prsu, pak nosičky jak BRCA1 mutace, tak BRCA2 mutace, mají celoživotní riziko prakticky identické, až 87%. Celoživotní riziko v nezatížené populaci je u karcinomu prsu 8–10%. Pro nosičky BRCA mutací je typická tendence k časnému vzniku nádoru (early onset cancer), tj. zhruba o 10 let dříve, než je v běžné populaci (13).

Abychom mohli vyselektovat skupinu žen, kterou necháme geneticky testovat na přítomnost zárodečné BRCA mutace, je třeba v první řadě věnovat velkou pozornost anamnéze. Po odebrání rodinné, gynekologické, chirurgické, onkologické anamnézy a anamnézy nynějšího onemocnění identifikujeme ženy s vysokým rizikem ovariálního karcinomu a karcinomu prsu a odešleme je ke genetické konzultaci. Genetik na základě kritérií pro testování dále zúží konzultovanou skupinu žen a tyto podrobí genetickému testování. Nález mutace přináší, kromě možnosti prediktivního testování v rodině, také odlišný management pacientek, a to možnost provedení profylaktické bilaterální adnexektomie, profylaktické bilaterální mastektomie a do budoucna možnost onkologické léčby novými léky (PARP-1 inhibitory).

Otázkou je, ve kterém roce života přistoupit k profylaktickému výkonu. V současnosti je akceptováno podle NCCN guidelines pro provedení profylaktické adnexektomie věkové rozmezí 35–40 let a po ukončení reprodukčních plánů ženy. Do té doby by měla být riziková žena zařazena do pravidelného sledování pomocí ultrazvuku a nádorových markerů v intervalech kratších než 1 rok, pravděpodobně á 4 měsíce.

Provedením profylaktické bilaterální adnexektomie snížíme riziko vzniku ovariálního karcinomu o 90–97% a riziko vzniku karcinomu prsu u premenopauzálních žen o 50%. Otázkou zůstává, zda by měla být součástí profylaktického výkonu také hysterektomie (odstranění dělohy). V odborné veřejnosti však nepanuje jasná shoda v této indikaci. Pro provedení svědčí snížení rizika karcinomu děložního hrdla, jehož relativní riziko při BRCA1 mutaci je 3,3, dále při hysterektomii odstraníme i intramurální části vejcovodů, u BRCA2 pozitivních žen je možnost užívat tamoxifen v rámci chemoprevence i event. léčby karcinomu prsu atd. Proti tomuto výkonu hovoří možné operační komplikace, prodloužení operačního času atd. Provedením bilaterální profylaktické mastektomie snižujeme incidenci karcinomu prsu o 90–95%.

Celosvětově diskutovaným tématem je možnost redukce rizika nejčastějšího histotypu ovariálního karcinomu spojeného i s BRCA pozitivitou, high-grade serózního karcinomu, provedením samotné bilaterální salpingektomie v první době a následné doplnění oboustranné ovariectomie s odstupem, na místo v současnosti prováděné profylaktické adnexektomie (14). Tímto přístupem by bylo možné redukovat rizika hormonální deplece plynoucí z tohoto výkonu u premenopauzální populace žen. Jedná se zejména o kardiovaskulární morbiditu a mortalitu, osteoporózu se svými důsledky, plicní karcinom atd. (15). Problémem je, že původ ve vejcovodu však nemá 100% ovariálních malignit, a proto redukce rizika by nedosáhla ani výše zmíněných 90–97%. Reziduální riziko pro BRCA pozitivní pacientky by poté nebylo pouze v možném primárním peritoneálním karcinomu, ale též v ovariálním karcinomu primárně vzniklém v ovariu. Je proto potřeba dalších studií, které ověří platné možnosti preventivních zákroků.

Pokud již žena onemocní hereditárním ovariálním karcinomem na podkladě BRCA mutace, pak je možné očekávat dobrou citlivost těchto nádorů k platinovým derivátům, což rezultuje v delší DFI (disease-free interval) – medián 14 měsíců proti 7 měsícům u sporadického karcinomu. Pacientky s hereditární formou ovariálního karcinomu mají lepší celkové přežití, pro stadium FIGO III je mutační status nezávislým prognostickým faktorem. Jedná se pravděpodobně o sekundární efekt způsobený lepší citlivostí na chemoterapii, což je dáno narušenou schopností opravy buněčné DNA při BRCA mutaci.

BRCA pozitivita z pohledu onkologa

Díky zvýšené medializaci je o genetické testování stále větší zájem. Nejčastějším důvodem je obava z rizika vývoje zhoubného nádoru u osob, které si uvědomily přítomnost tohoto typu zátěže ve své anamnéze a po vzoru Angeliny Jolie se snaží u sebe tuto skutečnost potvrdit nebo raději vyvrátit. Mimochodem, efekt související s medializací kroku této herečky vedl k mnohonásobnému zvýšení zájmu o genetické testování, které bohužel k financování na základě nezvyšujících se budgetů nelze časněji provést. Stejnou měrou pak došlo ke zvýšení počtu žádostí o provedení profylaktické oboustranné mastektomie, které zase nejsou schopna v dostupném termínu provádět pracoviště plastických chirurgií a kde tedy i v těchto případech narostly často čekací doby do řádu několika let. Incidence nádorů souvisejících s BRCA mutací nebo deficiencí – ztrá-

tou exprese – je u karcinomu prsu odhadována na 5–10% a u rovněž neselektované populace s karcinomem ovaria na 11–15,3%.

Nemocní (samozřejmě dominují ženy, ale v ambulancích onkologů a dalších specialistů se množí též případy mužů s BRCA pozitivitou) se tak dozvídají velké množství informací, na které nejsou vždy připraveni, ale které jim mohou pomoci nalézt nejvhodnější formu sledování. V případě positivity mutace BRCA1/2 u žen vstupuje do absolutního popředí problematika karcinomu prsu a ovaria. U takto charakterizované zátěže je riziko vývoje obou těchto malignit již v mladším věku velmi vysoké, nádorů ostatních (karcinomu pankreatu nebo prostaty u mužů) pak výrazně nižší, byť stále nezanedbatelné. Na místě je tedy velmi pečlivá dispenzarizace těchto osob.

Pokud jde o karcinom prsu, ten bývá v případě BRCA1 positivity proti ostatním pacientkám častěji triple negativní (ER negat., PgR negat. a současně HER2/neu negat.) a objevuje se v časnějším věku, reaguje však na klasicky podávanou chemoterapii. Lépe jsou na tom nemocné s pozitivitou BRCA2, u kterých lze terapeuticky postupovat zcela obvyklým způsobem a zejména jejich prognóza není horší proti pacientkám bez této genetické zátěže. BRCA pozitivní karcinom prsu lze léčit podáváním anthracyklinů – dokonce je udáváno, že dosažená léčebná odpověď je vyšší, než jaká bývá dosažena u běžné populace. Naopak není jisté, že stejně dobrý bude efekt taxanů a není-li k jejich podání jiný důvod (nejčastěji jde o rozsah uzlinového postižení), lze si vystačit s běžnými anthracyklinovými režimy. Velmi nejasná je pozice platinových derivátů. Některé publikované práce hovoří o velkém benefitu této léčby u BRCA pozitivního karcinomu prsu, byly založeny na prezentaci menších souborů nemocných a zejména polská studie s extrémně vysokým počtem odpovědí (téměř 85% v neoadjuvanci) je třeba jinými polskými kolegy zpochybňována. Ale i další a možná důvěryhodnější současné práce zaměřené na tuto problematiku udávají počet dosažených pCR až 61%, avšak i zde se jedná převážně o studie 2. fáze. Nelze tedy jednoznačně přínos platinových derivátů prokázat a tak je tato léčba rezervována spíše pro následné linie v paliativním podání nebo relaps onemocnění, než do léčby primární či adjuvantní.

Rozdíly u nádorů prsu vzniklých na podkladě BRCA positivity nelze prokázat ani z pohledu chirurgického přístupu, i v těchto případech lze tedy bez problémů provádět parciální resekční výkony, neboť není uváděno vyšší riziko recidivy. V případě nového patologického nálezu se totiž mnohem častěji jedná o nový primární

tumor, který může mít i dosti odlišnou charakteristiku. Především však nedochází k žádnému zhoršení přežití. Velkým tématem také zůstává význam doplnění kontralaterální mastektomie zejména u mladých žen. Ten je však poměrně omezený a tak potřeba tohoto přístupu zůstává kontroverzní, zejména s přihlédnutím k tomu, že stejně jako při předchozím nádoru by nedošlo ke změně léčebných postupů a pravděpodobně ani prognózy onemocnění. Také léčbu zářením může řada faktorů souvisejících se základním onemocněním modifikovat, nejčastěji ve smyslu úpravy celkové dávky nebo frakcionačního režimu, BRCA pozitivita však mezi ně nepatří, neboť efekt radioterapie je shodný, jako u pacientek ostatních.

Zatímco u karcinomu prsu se zdá, že onemocnění není spojeno s jiným průběhem, než u populace BRCA negativní, nevyžaduje ani příliš změněný léčebný postup a navíc se do popředí dostávají i nové léčebné možnosti přímo cílené na tuto skupinu (např. uvedené PARP inhibitory), možnosti časnějšího zachytu karcinomu ovarií stále k dispozici nemáme – screening není dostupný ani pro obecnou populaci, ani pro specifické rizikové skupiny, mezi něž BRCA pozitivní pacientky bezpochyby patří. Jelikož je naprostá většina pacientek zachycena s nádorem již pokročilým (je udáváno, že až 75% z nich je v době stanovení diagnózy ve stadiu T2c a vyšším), jsou jejich vyhlídky na dlouhodobé přežití velmi omezené, a to i přes radikální operační výkon s dosažením R0, tzn. že na toto onemocnění v průběhu několika let zemřou. O reálných možnostech screeningu ovariálního karcinomu nejlépe vypovídá skutečnost, že při provádění odběru CA125 s doplněním ultrasonografie každých 12 měsíců je zachyt tohoto onemocnění v pokročilých stádiích 70% a jsou-li tato vyšetření opakována po 4 měsících, pak stále ještě v 60%, takže nelze o benefitu spojeném s tímto aktivním přístupem hovořit.

Zajímavé je, že profylaktická adnexektomie, jak je uvedeno výše, vede ke snížení rizika vzniku ovariálního karcinomu o 96% (zbývá riziko např. karcinomu peritoneálního), současně však u pacientek s mutací BRCA1 karcinomu prsu o 53% a u mutace BRCA2 o 73%. Gynekologický preventivní výkon je tedy více než žádoucí a měl by být proveden u nosiček BRCA1 nejlépe nedlouho po 35. roce věku, u BRCA2 pozitivních pak kolem 45. roku. O jeho významu svědčí také skutečnost, že i při všech negativních výsledcích vyšetření a profylaktické operaci bývá v 5–9% již zachyceno postižení okultním ovariálním karcinomem. Z toho rovněž plyne nutnost prove-

dení velmi pečlivé histologické revize preparátu, která je v rukách zkušeného patologa. Jestliže po operaci zůstává riziko vzniku nádoru ovaria cca 4–5 %, není jasné, proč v případě doplnění oboustranné adnexektomie o současnou hysterektomii klesne až na pouhých 0,5–1 %. Je jasné, že příznaky předčasné menopauzy u operovaných pacientek je nutno eliminovat podáváním HRT. Z pohledu léčebných možností však bohužel také platí, že jsou stejně jako u pokročilého ovariálního karcinomu extrémně omezené a prognóza těchto nemocných je velmi závažná. Lze použít standardní režimy chemoterapie, význam radioterapie není doložitelný, neboť z algoritmu terapie těchto nádorů bohužel před mnoha lety vymizela. I při možné aplikaci nových látek typu PARP inhibitorů zůstává charakter léčby pouze paliativní.

Možnosti onkologické léčby v případě BRCA pozitivity

Odlišnosti v aplikaci CHT a léčby hormonální u pacientek s tumory prsu nebo ovaria vzniklými na tomto hereditárním podkladě lze hledat jen velmi obtížně, víceméně máme k dispozici stejné armamentarium, jaké je používáno u ostatní populace. Z cílených léčiv není důvod pominout aplikaci trastuzumabu jako jednoho z mála cílených léčiv s prokazatelnou a jasnou účinností u HER2 pozitivních nádorů, u mladých žen se však často jedná o nádory triple (ER-, PgR- a HER2-) negativní. V těchto případech je význam antiangiogenně působícího bevacizumabu minimální a ve studiích nebyla prokázána prakticky jakákoliv efektivita sunitinibu, cetuximabu, ale i sorafenibu. Jedinou nadějí se tak v blízké budoucnosti stanou PARP inhibitory. PARP je výrazně upregulována u velké části invazivních duktálních karcinomů, především ve skupině nádorů triple negativních (TNBC).

Jedná se o superrodinu 17 PARP [poly (ADP-riboso) polymerázy] enzymů, nízkomolekulárních látek, z nichž nejvýznamnější jsou PARP 1 a 2, přičemž oba jsou aktivovány poškozením DNA. Ve zdravých tkáních se BRCA1/2 a PARP1 podílejí na opravě poškození DNA, když oprava DNA buněk nádoru s mutací BRCA1/2 závisí především na PARP (účastní se její opravy excizí bazí a indukují v BRCA deficientních tkáních vznik chromozomálních aberací) a jejich inhibice tedy vede k buněčné smrti (17). Dochází totiž ke konverzi z jedno- na dvouvláknové zlomy během replikace, která tak kolabuje. PARP inhibice hraje také roli v organizaci chromatiny, modulaci transkripce a kontrole buněčného dělení a bývá spojena se zvýšením

antiproliferativního efektu dalších léků (temozolomidu, irinotecanu, topotecanu, gemcitabinu, karboplatiny) a radioterapie, kde by mohla mít význam silného radiosenzibilizátoru (16). Inhibice PARP je interakcí vedoucí k úmrtí buněk na základě většího množství onkogenů a nádorově supresorických genů, mezi které u karcinomu prsu patří např. zmíněné BRCA1/2, PTEN, ATM, PALB2 nebo CHEK2.

Iniparib (BSI 201) byl představen na konferenci ASCO 2009 ve studii II. fáze u triple negativních karcinomů prsu, kdy byl podáván v kombinaci s režimem karboplatina (v léčbě této skupiny je předpokládán velký význam platinového derivátu) + gemcitabin, neboť mezi oběma cytostatiky je znám synergistický efekt. V americké studii II. fáze se shodným designem (22) bylo zařazeno 123 pacientek s metastatickým TNBC, z nichž bylo kolem 60 % léčeno v první linii a přibližně 70 %, resp. 77 % jich v předchozí době absolvovalo léčbu obsahující anthracykliny, resp. taxany. Vždy došlo ke zlepšení RR, PFS i OS, lék byl tedy následně zkoušen v otevřené studii III. fáze (n = 519). Výsledky prezentované na ASCO 2011 však zůstaly poněkud za očekáváním, bez významnějšího prodloužení PFS a OS. Zůstává otázka, zda lze iniparib řadit mezi skutečné PARP inhibitory – jeho účinnost je totiž až 1 000x menší než v případě ostatních ze skupiny (olaparib, veliparib). Nemá ani jejich typické nežádoucí účinky (tolerance léku je výborná) a již v preklinických studiích fungoval spíše odlišným mechanismem (ten přesný není dosud znám), než prostřednictvím PARP inhibice. V současnosti je tak jeho pozice v léčbě BRCA pozitivních nádorů nadále nejasná.

Ohledně **veliparibu** a dalších studijních látek ze skupiny PARP inhibitorů a jejich efektivit a tolerability je zatím dostupných jen minimum informací. Spíše jen na základě preklinického zkoušení a studií I.-II. fáze se zdají být perspektivní, zatím ale k širšímu klinickému zkoušení nejsou dostupné a na dosavadní výsledky čekáme.

Nejdále tak postoupily studie zaměřené na **olaparib (AZD2281)**. Ten je tvořen malou molekulou a jeho předností je p.o. způsob aplikace. Zkoumán byl v multicentrické nerandomizované studii II. fáze v dávce 400 mg 2x denně u serózního a nediferencovaného karcinomu ovarii (n = 65) (24, 26) a TNBC bez přítomnosti BRCA mutace (n = 26) (19–21). Ve druhé uvedené skupině však k žádné léčebné odpovědi nedošlo, proto bylo s ohledem na mechanismus účinku rozhodnuto zaměřit se dále na nemocné s nádorem prsu při BRCA pozitivitě. Ve studii II. fáze (23) bylo jeho použitím dosaženo u pokročilých

nádorů spojených s mutací BRCA1/2 (ovarií s rezistencí na platinu; prsu po nejméně 3 liniích léčby metastatického onemocnění; pankreatu po předchozím gemcitabinu a prostaty po selhání hormonální manipulace a dalšího režimu systémové léčby) odpovědi v 26,2 % a přinejmenším stabilizace po dobu alespoň 8 týdnů v dalších 42 %. Mediány počtu přežívajících v 1 roce činily za těchto okolností 64 % u karcinomu ovaria, 45 % u prsu, 41 % u pankreatu a 50 % u nádoru prostaty, což jsou výsledky převyšující očekávání i u BRCA nezatížené populace. Toxicita přitom byla jen nevýrazná, nejčastějším nežádoucím účinkem byla anémie (17 %), dále se vyskytovaly únava, nauzea a zvracení, vše zvládnutelné krátkodobým přerušáním léčby nebo mírnou redukcí dávky. Pacientky bez BRCA mutace, které odpověděly na léčbu, mohly mít tento gen epigeneticky umlčen nebo mít mutován některý z homologních rekombinačních genů RAD51D, ATM, PALB2, RAD51C, BRIP1 či dalších.

Ledermann a kol. rovněž prokázali, že udržovací terapie olaparibem má význam u pacientek s relabujícím ovariálním karcinom po 2 liniích léčby založených na platině (25). Medián PFS byl 8,4 vs. 4,8 měsíce (p < 0,001), OS nebyl zlepšen zřejmě vlivem menšího počtu událostí nebo použitím následné léčby. I v těchto případech však interval do zahájení další linie léčby dosáhl 8,6 měsíce u pacientek s mutací, zatímco pouze 2,4 měsíce u nemutovaných. Zdá se tedy, že tento způsob blokady bude hrát důležitou roli, o čemž svědčí narůstající počet klinických studií a postupné rozšiřování možnosti podat olaparib v klinické praxi, díky čemuž budeme mít brzy dostatek informací na mnohonásobně větších souborech nemocných.

Diskuze

Jednou z otázek, nad jejímž řešením se mnoho lidí nezamýšlí, je způsob dispenzarizace. Patří tyto dosud zdravé osoby skutečně do onkologických ambulancí, jak ustanovují současné zákonné normy? Na jednu stranu je jistě snahou a možná i jistou povinností komplexních onkologických center mj. vytvořit ambulanci preventivní onkologie, ve skutečnosti to však při snaze o maximální dodržení vyšetřovacích algoritmů znamená při narůstajícím počtu sledovaných jedinců značnou zátěž. Možná by stálo za úvahu převedení těchto žen do podobných ambulancí gynekologických, neboť právě gynekologické vyšetření spolu s expertní ultrasonografií je jedním ze základů sledování a jsou to rovněž gynekologové, kteří nemocné odesílají na preventivní mammografická vyšetření.

Ještě více nejistot je však spojeno s úhradou těchto vyšetření a vytížením napojených oddělení, především radiodiagnostických. Pravidelné odesílání BRCA pozitivních patientek na MR prsů dokáže z velké části naplnit kapacitu tohoto pracoviště takovou měrou, že na ostatní pacienty a diagnózy mnoho prostoru nezbude. Navíc není MR prsu zrovna u mladých patientek pro horší přehlednost a velké procento falešné pozitivivity nejvhodnější metodou.

Velkým problémem může být také psychická zátěž, se kterou je potvrzená přítomnost mutace spojena. U velké části pacientů totiž přetrvávají v paměti převážně negativní zkušenosti s často nepříliš úspěšnou léčbou podobného nádorového onemocnění u nejbližších příbuzných (které bylo hlavním důvodem pro absolvování genetického testování) a představa podobného osudu je může děsit. Také opakované čekání na výsledky pravidelných vyšetření nikomu nepřidá. To vše může být důvodem rozhodnutí upřednostnit radikálnější postup, tedy v případě BRCA pozitivity v podobě oboustranné mastektomie a minimálně adnexektomie.

Závažnou problematikou dnešní doby je provádění komerčních testů BRCA. Kontakty lze sehnat jak na internetu, tak jsou na provádějící společnosti či zařízení navázáni někteří lékaři různých odborností, nejvíce zřejmě gynekologové. Zatímco zjištění přítomnosti mutace těchto genů je v indikovaných případech hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění, vyšetření komerční nikoliv a zájemkyně si musí připravit značný finanční obnos k jeho úhradě. Mnohem horší je skutečnost, že velká část těchto vyšetření není kompletní, ale zahrnuje testování pouze několika mutací z celkového počtu více než 2 000 mutací genů BRCA1/2, dosud popsaných v literatuře, a zájemkyně nejsou často o této limitaci lékařů dostatečně informovány. I v naší zemi již byly popsány případy, kdy u pacientky došlo po sdělení negativního výsledku komerčního testu s omezeným rozsahem k falešnému uklidnění, naštěstí však byla později odeslána ještě ke klasickému genetickému vyšetření a kompletní testování přítomnost mutace prokázalo.

Přestože se v souvislosti s mutací BRCA1/2 hovoří o rizicích vzniku karcinomu prsu a ovaria (24, 27), nelze opominout ani další, byť méně pravděpodobné malignity. Melanom by mělo včas odhalit kožní a oční vyšetření v ročním intervalu, nádory GIT může pomoci včas zachytit provedení kolonoskopie a EGDF každé 3 roky po dovršení 45. roku věku. Nejasný je význam odběru nádorových markerů. Asi nejvíce využitelným je stanovení CA125, zatímco přínos

CA15–3, CA19–9 a CEA je silně zpochybňován. Často se tedy v rámci doporučení osobám s takto změněnou genetickou informací neobejde me bez klasických rad ve smyslu zákazu kouření, omezení příjmu alkoholu, dostatku fyzické aktivity, úpravy stravy spočívající ve zvýšení příjmu ovoce a zeleniny na úkor červeného masa a uzenin, omezení styku s chemikáliemi nebo neslunění – především v oblasti hrudníku a prsů.

Závěr

Přestože průkaz BRCA pozitivity neznamená absolutní jistotu vzniku zhoubného nádoru (karcinomu prsu a ovaria především) je celoživotní riziko těchto onemocnění natolik významné, že aktivní přístup založený na profylaktické chirurgii lze považovat za naprosto oprávněný. Z uvedeného vyplývá, že jakkoliv v podvědomí nemocných dominuje potřeba řešit riziko karcinomu prsu, je pro jejich dobro, pokud gynekologická a onkologická část jejich sledování zajistí především časný profylaktický výkon v této lokalizaci.

Léčebné možnosti se u BRCA pozitivních patientek se zhoubným nádorem zatím příliš neliší od skupiny nemutovaných, ale minimálně v podobě PARP inhibitorů lze spatřit blýskání na lepší časy. Olaparib (Lynparza) tak je možno použít pro léčbu nemocných s karcinomem ovaria, prsu, pankreatu a prostaty, tedy nádorů souvisejících s BRCA mutací a u nádorů ovaria, tuby nebo peritonea těchto pacientů již obdržel schválení EMA.

Lze předpokládat, že stále většího uplatnění bude nacházet preimplantační diagnostika s cílem zabránění přenosu genetické informace (mutace BRCA1/2) na děti. Tento výkon je jednoznačně indikován a je potěšující, že je již některým centrům asistované reprodukce hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální informaci o vhodném postupu k zajištění preimplantační diagnostiky by měl rodině sdělit lékařský genetik v rámci genetické konzultace.

V některých zemích již přistoupili na testování přítomnosti mutace BRCA1/2 u všech patientek s ovariálním karcinomem. V našich podmínkách zatím vše naráží na úhrady od plátců zdravotní péče. Přesto v systému péče o takto predisponované nemocné došlo v posledních letech k extrémnímu pokroku, jejich zajištění včetně genetického a psychologického poradenství je na vysoké úrovni. Jde o oblast, která je díky medializaci (jako v jednom z mála případů vhodné) středem zájmu onkologické veřejnosti, přestože se jedná často o profylaktická opatření. Jak však z výše uvedeného vyplývá, nesmíme podlehnout zjednodušení této problematiky především na provádění mastektomií, jako dů-

ležitější je vzhledem k závažnosti onemocnění primárně myslet na vznik karcinomu ovariálního. Zapotřebí je tedy především velmi dobré spolupráce onkologů s gynekology a genetiky.

Literatura

1. Morii-Kashima M, Tsubamoto H, Sato C, et al. Development of an integrated support system for hereditary cancer and its impact on gynecologic services. *Int J Clin Oncol*. 201; 19(6): 1043–1051.
2. Alexandre Christina, Olivia Pagani. Practical aspects of genetic counseling in breast cancer: Lights and shadows *The Breast* 2013; 22: 375–382.
3. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1) Ann H. Partridge, Olivia Pagani, Omalkhair Abulkhair d, et al. *The Breast* 2014; 23: 209–220.
4. Breast cancer in women at high risk: The role of rapid genetic testing for BRCA1 and -2 mutations and the consequences for treatment strategies. Anne Brecht Francken *, Philip C. Schouten, Eveline M.A. Bleiker, Sabine C. Linn, Emiel J.Th. Rutgers. *The Breast* 2013; 22: 561–568.
5. Genetic Testing in Hereditary Breast and Ovarian Cancer Using Massive Parallel Sequencing. Anna Ruiz, Gemma Llort, Carmen Yagüe, et al. *BioMed Research International Volume* 2014, Article ID 542541, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/542541>
6. Larsen MJ, Kruse TA, Tan Q, et al. (2013) Classifications within Molecular Subtypes Enables Identification of BRCA1/BRCA2. Mutation Carriers by RNA Tumor Profiling. *PLoS ONE* 8(5): -64268.
7. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women: A Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Heidi D. Nelson, Miranda Pappas, Bernadette Zakher, et al. *Ann Intern Med*. 2014; 160: 255–266.
8. Registry NC. Cancer Incidence 2011. Health Statistics. Czech republic, Prague 2014.
9. Kurman RJ, Shih le M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *The American journal of surgical pathology*. 2010; 34(3): 433–443.
10. Powell CB, Kenley E, Chen LM, Crawford B, McLennan J, Zaloudek C, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005; 23(1): 127–132.
11. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW, Elvin JA, Garber JE, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007; 25(25): 3985–3990.
12. Hirst JE, Gard GB, McIlroy K, Nevell D, Field M. High rates of occult fallopian tube cancer diagnosed at prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2009; 19(5): 826–829.
13. Cibula D. *Onkogynéologie*. Praha: Grada Publishing, a.s.; 2009.
14. Holman LL, Friedman S, Daniels MS, Sun CC, Lu KH. Acceptability of prophylactic salpingectomy with delayed oophorectomy as risk-reducing surgery among BRCA mutation carriers. *Gynecol Oncol*. 2014; 133(2): 283–286.
15. Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstetrics and gynecology*. 2009; 113(5): 1027–1037.
16. Ossovskaya V, Li L, Broude EV, et al.: BSI-201 enhances the activity of multiple classes of cytotoxic agents and irradiation in triple negative breast cancer. In: Program and abstracts of the American Association for Cancer Research Annual Meeting, Denver, April 18–22, 2009: 5552. abstract.

- 17.** Rehman, F. L. et al. Nat. Rev. Clin. Oncol. advance online publication 19 October 2010; doi: 10.1038/nrclinonc.2010.172
- 18.** Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: A proof-of-concept trial Tutt A. Robson M. Garber J.E. Domchek S.M. Audeh M.W. Weitzel J.N. Friedlander M. Arun B. Loman N. Schmutzler R.K. Wardley A. Mitchell G. Earl 'H. Wickens M. Carmichael J. The Lancet 2010; 376: 9737 (235–244).
- 19.** Can we define tumors that will respond to PARP inhibitors? A phase II correlative study of olaparib in advanced serous ovarian cancer and triple-negative breast cancer Gelmon K.A. Hirte H.W. Robidoux A. Tonkin K.S. Tischkowitz M. Swenerton K. Huntsman D. Carmichael J. Macpherson E. Oza A.M. Journal of Clinical Oncology 2010; 28: 15 SUPPL. 1.
- 20.** Safety and efficacy of the oral PARP inhibitor olaparib (AZD2281) in combination with paclitaxel for the first- or second-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer: Results from the safety cohort of a phase I/II multicenter trial Dent R.A. Lindeman G.J. Clemons M. Wildiers H. Chan A. McCarthy N.J. Singer C.F. Lowe E.S. Kemsley K. Carmichael J. Journal of Clinical Oncology (2010)28: 15 SUPPL. 1.
- 21.** Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib in BRCA-deficient advanced breast cancer Tutt A. Robson M. Garber J.E. Domchek S. Audeh M.W. Weitzel J.N. Friedlander M.

Carmichael J. Journal of Clinical Oncology (2009) 27:18 SUPPL. 1 (CRA501).

- 22.** A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). J. O'Shaughnessy, L. S. Schwartzberg, M. A. Danso, H. S. Rugo, K. Miller, D. A. Yardley, R. W. Carlson, R. S. Finn, E. Charpentier, M. Freese, S. Gupta, A. Blackwood-Chirchir, E. P. Winer; 2011 ASCO Annual Meeting Abstract No: 1007 Citation: J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 1007)
- 23.** Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib Monotherapy in Patients With Advanced Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation. JCO 2014; Published online before print November 3. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2728
- 24.** Somatic Mutations in BRCA1 and BRCA2 Could Expand the Number of Patients That Benefit From Poly (ADP Ribose) Polymerase Inhibitors in Ovarian Cancer. Bryan T.J. Hennessy, Kirsten M. Timms, Mark S. Carey, Alexander Gutin, Larissa A. Meyer, Darl D. Flake II, Victor Abkevich, Jennifer Potter, Dmitry Pruss, Pat Glenn, Yang Li, Jie Li, Ana Maria Gonzalez-Angulo, Karen Smith McCune, Maurie Markman, Russell R. Broadus, Jerry S. Lanchbury, Karen H. Lu, and Gordon B. Mills. J Clin Oncol 28:3570–3576. © 2010
- 25.** Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. Jonathan Ledermann, M.D., Philipp Harter, M.D., Charlie Gourley, M.B., Ph.D., Michael Friedlander, M.B., Ph.D., Ignace Vergote, M.D., Ph.D., Gordon Rustin, M.D.,

Clare Scott, M.B., Ph.D., Werner Meier, M.D., Ph.D., Ronnie Shapira-Frommer, M.D., Tamar Safran, M.D., Daniela Matei, M.D., Euan Macpherson, M.Sc., Claire Watkins, M.A., M.Sc., James Carmichael, M.D., and Ursula Matulonis, M.D. N Engl J Med 2012; 366: 1382–1392.

26. Olaparib, PARP1 inhibitor in ovarian cancer. Claudia Marchetti, Ludovica Imperiale, Maria Luisa Gasparri, Innocenza Palaia, Sandro Pignata, Terezio Boni, Filippo Bellati & Pierluigi Benedetti Panici. Expert Opin. Investig. Drugs (2012) 21 (10)

27. Made-to-measure medicine: BRCA and gynaecological cancer. Foulkes William D. Lancet Onc., Vol 15 July 2014: 783–784.

Článek přijat redakcí: 17. 2. 2015

Článek přijat k publikaci: 13. 3. 2015

MUDr. Ivan Šubrt, Ph.D.

Ústav lékařské genetiky

Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň – Lochotin

subrt@fnplzen.cz
