

## **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.