

# Systémová léčba karcinomu prsu u mladých patientek se zárodečnou mutací v genech BRCA1 a BRCA2

**Markéta Palácová**

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

U nádorů s germinální mutací BRCA1/2 (gBRCA1/2) se vyskytují všechny fenotypy karcinomu prsu. Mutace v genu BRCA1/2 s sebou přináší s ohledem na funkci reparačních genů, vyšší chemosenzitivitu na cytostatika působící porušení DNA. Známá je vyšší citlivost na platinové deriváty a antracykliny. Nově je k podání i skupina PARP inhibitorů nejenom u metastatického onemocnění, ale nově jsou k dispozici data o efektivitě i v adjuvantním podání. U imunoterapie dle limitovaných dat není rozdíl v efektivitě u germinálního nebo sporadického karcinomu prsu. U hormonoterapie jsou data pouze na snížení rizika kontralaterálního karcinomu; tam je efektivnější inhibitor aromatáz. Efektivita HT pro léčbu karcinomu prsu data nemá. Menší efekt u gBRCA1/2 nádorů je při použití inhibitorů CDK 4/6. V zásadě se léčí nádory spojené s gBRCA1/2 podle fenotypu nádoru.

**Klíčová slova:** germinální mutace, BRCA1/2 geny, PARP inhibitory, chemoterapie, imunoterapie.

## Systemic treatment of breast cancer in young patients with a germline mutation in the BRCA1 and BRCA2 genes

All breast cancer phenotypes occur in tumors with a germline BRCA1/2 (gBRCA1/2) mutation. A mutation in the BRCA1/2 gene brings with it, with regard to the function of repair genes, a higher chemosensitivity to cytostatics causing DNA damage. A higher sensitivity to platinum derivatives and anthracyclines is known. A group of PARP inhibitors can now be administered not only in metastatic disease, but data on effectiveness are now also available in adjuvant setting. According to the limited data, there is no difference in the effectiveness of immunotherapy in germinal or sporadic breast cancer. For endocrine therapy, there are only data on the risk reduction of contralateral cancer; there is a more effective aromatase inhibitor. The effectiveness of HT for the treatment of breast cancer has no data. There is a smaller effect in gBRCA1/2 tumors when using CDK 4/6 inhibitors. In principle, gBRCA1/2-associated tumors are treated according to the tumor phenotype.

**Key words:** germinální mutace, BRCA1/2 geny, PARP inhibitory, chemoterapie, imunoterapie.

Karcinom prsu je nejčastěji se vyskytující malignitou u žen do 40 let. Z celkového počtu patientek s karcinomem prsu je asi 6 % diagnostikováno u mladých žen do 40 let. Karcinom prsu je také asi ve 20 % spojován s familiárním výskytem, asi 5–10 % se vyvíjí v souvislosti s mutacemi v genu BRCA1 a BRCA2 jako součást hereditárního syndromu karcinomu prsu a karcinomu ovarí (HBOC). Přítomnost mutace v genu BRCA1/2 zvyšuje celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu až na 70 % a karcinomu ovaria na 45 % (1–3).

Karcinom prsu u mladých patientek je spojován s horší prognózou. Konzistentně data z klinických studií říkají, že karcinom prsu u mladých patientek má agresivní klinicko-patologické charakteristiky, jako jsou větší nádory, vyšší grade, větší počet pozitivních axilárních uzlin, nižší exprese hormonálních receptorů (HR), vyšší výskyt HER2 pozitivních nádorů a vyšší výskyt i triple negativních nádorů (TNBC) (4). Jak je tomu u mladých patientek s germinálními mutacemi v genu BRCA1/2? Před 2 lety byla publikována práce

Lambertiniho a spol., která retrospektivně zkoumala 1236 mladých žen do 40 let ze 30 center z let 2000–2012. Zařazeny byly patientky klinického stadia I–III, medián sledování byl 7,9 roku. Bez ohledu na stav HR měly patientky s mutací v BRCA1 genu kratší bezpříznakové období, ale nebyl rozdíl v celkovém přežití. U nádorů hormonálně pozitivních byl častější výskyt vzdálených relapsů onemocnění, ale nebyl zaznamenán rozdíl v DFS a OS při posuzování HR statutu. Typ BRCA mutace a stav HR měly zásadní vliv na léčebný výsledek.

MUDr. Markéta Palácová

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno  
palacova@mou.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(3):145-149

Článek přijat redakcí: 24. 5. 2023

Článek přijat k publikaci: 5. 6. 2023

Sekundární primární karcinom prsu a jiné malignity byly nalezeny častěji u žen s mutací v genu BRCA1 (5).

Karcinom prsu spojený s mutací v genu BRCA1 má často vysoký grade, negativní estrogenový receptor (ER), progesteronový receptor (PR) a receptor pro lidský epidermální růstový faktor (HER2). Popisovaný TNBC se vyskytuje u BRCA1 nádorů až v 70 %. Karcinomy prsu s mutací v genu BRCA1 jsou často invazivní duktální karcinomy s vysokou mitotickou aktivitou. Karcinom prsu spojený s mutací v genu BRCA2 není tak přesně popsán – častěji jsou pozitivní HR, má nižší grade a nižší mitotickou aktivitu ve srovnání s nádory spojenými s mutací v genu BRCA1. Často se popisuje jeho fenotyp podobný sporadickému lumenálnímu karcinomu prsu. U žen s mutací v genu BRCA2 je popisován vyšší výskyt lobulárních karcinomů ve srovnání s mutací v BRCA1 genu (6).

### Karcinom prsu s mutací v genu BRCA1/2 a multigenomické testy

Data pro nádory spojené s mutací v genu BRCA1/2 týkající se multigenomických testů jsou limitovaná. Nejvíce dat je u testu Oncotype DX, kde je vyšší recurrence score (RS) spojeno s horší prognózou a větším efektem adjuvantní chemoterapie (CHT). Data, která jsou k dispozici, se týkají pacientek s BRCA mutacemi ve všech věkových skupinách. Ve všech publikovaných pracích byl nalezeno vyšší RS ve srovnání se sporadickým karcinomem prsu. U mladých pacientek data k dispozici nejsou. Medián věku ve skupině nádorů s mutací BRCA1/2, u kterých byl Oncotype DX vyšetřován, byl opakovaně nižší při srovnání s ženami se sporadickým karcinomem prsu (7–8). Výsledky testování Oncotype DX u nádorů s mutací v genu BRCA1/2 shrnuje publikovaná meta-analýza z roku 2021. Zahrnovala 5 studií, celkem 4 286 pacientek, z nichž 333 (7,8 %) mělo prokázanou mutaci v genu BRCA1/2. Průměr RS byl 18 u nádorů sporadických a 25 u nádorů s mutacemi. U nádorů s mutací v genu BRCA1/2 byl nejčastěji RS v rozmezí 18–30 (OR 1,74, 95% CI 1,28–2,37,  $P < 0,001$ ) a RS  $> 30$  (OR 3,71, 95% CI 2,55–5,40,  $P < 0,001$ ) (9). U nádorů s mutací v genu BRCA1/2 lze očekávat vyšší RS, stejně tak

lze předpokládat vyšší RS i u mladých žen s geneticky podmíněným karcinomem prsu, ačkoliv data pro tuto specifickou skupinu v literatuře nelze dohledat.

### Drobné nádory prsu a mutace v genu BRCA1

Už v roce 2014 byla publikována retrospektivní analýza souboru 379 pacientek s mutací BRCA1 s nádorem do 2 cm. CHT bylo léčeno 267 z nich (70 %). Chemoterapií bylo léčeno 60 % pacientek s nádorem ER negativním a 40 % pacientek s ER +. Ostatní pacientky CHT neměly. Při hodnocení 15letého přežití přežívalo 73 % bez podání CHT vs. 89 % léčených CHT. Velikost tumoru, ER status nebo věk nebyly prediktory celkového přežití (10). Tato data potvrzují informace o vyšší agresivitě nádorů spojených s germinální mutací v genu BRCA1/2. V loňském roce byla publikována další práce zaměřující se na přežití pacientek s drobnými nádory do velikosti 2 cm. Autoři retrospektivně analyzovali 679 pacientek I. klinického stadia během let 1990–2017. Při sledování 10,5 roku měly pacientky celkové přežití 77,1 % u pT1c ve srovnání 91,4 % přežití u pT1a a 90,8 % u pT1b. Celkové přežití v 10,5 letech sledování bylo lepší u pacientek s tumorem pT1c, které podstoupily podání adjuvantní chemoterapie – 91,6 % vs. 77,1 %; HR 0,56, 95% CI: 0,21–1,48. I tato data podporují podání systémové léčby včetně CHT u drobných nádorů klinického stadia I u germinální mutace BRCA1/2 (11).

### Systémová léčba u nádorů s mutací v genu BRCA1 a BRCA2

V současnosti se systémová terapie sporadického a germinálně podmíněného karcinomu prsu řídí fenotypem nádoru. Geny BRCA1 a BRCA2 hrají roli v procesu reparace DNA, proto germinální mutace v těchto genech vede k poškození homologní reparace zlomů dvojité šroubovice DNA. Tato predisponuje nádory k chromozomální instabilitě a tohoto lze využít v terapii cytostatiky poškozující DNA (platinové deriváty, antracykliny) a PARP inhibitory. Cílenou terapií u nádorů při mutaci v genu BRCA1/2 jsou dnes PARP inhibitory. Ostatní cílená terapie se u germinálně podmíněného a sporadického karcinomu prsu neliší.

### Platinové deriváty u časného karcinomu prsu s mutací v genu BRCA1/2

Platinové deriváty (cisplatina – cDDP a carboplatina – CBDCA) se v terapii karcinomu prsu používají limitovaně vzhledem k jejich minimálnímu efektu u SR pozitivních nádorů. 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.

Efektivita platiny byla u pacientek s mutací v genu BRCA1/2 zkoumána ve studii GeparSixto v neoadjuvantním podání. Z celkového počtu 291 hodnocených pacientek s TNBC byla mutace v jednom z genů nalezena u 50 z nich. Pacientky byly léčeny kombinací paclitaxelu a lipozomálního doxorubicinu a bevacizumabu s randomizací do ramene s CBDCA. Při srovnání bylo překvapující, že větší benefit přidání CBDCA byl prokázán u pacientek se sporadickým karcinomem, kde byl nalezen rozdíl v pCR 19%, u nádorů germinálních pouze 2 % (12). U nádorů s mutací v genu BRCA1/2 nebyl přidáním CBDCA nalezen statisticky signifikantní rozdíl v délce bezpříznakového období (DFS) (82,5 % vs. 86,3 % při mediánu sledování 35 měsíců). Výsledek se nejčastěji vysvětluje vyšší chemosenzitivitou geneticky podmíněných nádorů. Efekt platiny a PARP inhibitoru u TNBC s mutací v genu BRCA1/2 v neoadjuvanci byl zkoumán u 46 žen ve studii BrightNess. Taktéž v této studii nebyl prokázán statisticky signifikantní benefit přidání carboplatiny do kombinace. Ve studii INFORM porovnávali v neoadjuvanci režim AC s monoterapií cisplatinou (cDDP) u pacientek s BRCA1/2 mutací. Nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl mezi cDDP a AC u nádorů spojených s mutací v genu BRCA1/2 a to nejen u nádorů TNBC, ale i u lumenálního fenotypu (14).

### Platinové deriváty u metastatického karcinomu prsu s mutací v genu BRCA1/2

Efektivita platiny u metastatického karcinomu prsu je podstatně méně prozkoumána ve srovnání s časným karcinomem prsu. Největší studie, věnovaná metastatickému

**INZERCE**

karcinomu prsu, byla studie TNT, kde bylo 376 patientek s TNBC randomizováno do ramene s CBDCA nebo s docetaxelem; v případě progresu byl povolen crossover. Patientky s mutací v genu BRCA1/2 dosáhly v rameni s CBDCA vyšší odpovědi (68 % vs. 33 %) a delšího PFS (6,8 vs. 4,4 měsíce), ale rozdíl v přežití nebyl zaznamenán (16).

## PARP inhibitory a nádory s mutací v genu BRCA1/2

Další z léků, které jsou nově u nádorů spojených s mutací v genu BRCA1/2, využívány, patří do skupiny cílených preparátů – jedná se o PARP inhibitory. Schválení FDA a EMA pro klinickou praxi u karcinomu prsu mají zatím pouze olaparib a talazoparib (17).

Randomizovaná studie fáze III OlympiAD srovnávala olaparib s CHT dle výběru ošetřujícího lékaře (kapecitabin, vinorelbin, nebo eribulin) u HER2 negativních patientek s BRCA1/2 mutací, které byly předlčeny 1–2 liniemi CHT. Olaparib byl efektivnější v PFS (7,0 vs. 4,2 měsíce;  $p < 0,001$ ). V celkovém přežití nebyl rozdíl statisticky významný: medián OS 19,3 měsíců ve skupině s olaparibem versus 17,1 měsíců ve skupině s CHT (HR 0,90; 95% CI 0,66–1,23;  $p = 0,513$ ) (18).

U talazoparibu byla také prokázána efektivita u metastatického HER2 – karcinomu prsu u patientek s BRCA1/2 mutací. V podobně designované studii fáze III EMBRACA byla srovnávána efektivita talazoparibu s CHT dle volby lékaře (capecitabin, eribulin, gemcitabin nebo vinorelbin) u 431 patientek. Talazoparib signifikantně prodloužil PFS – 8,6 měsíce vs. 5,6 měsíce, (HR 0,542;  $p < 0,001$ ). Stejně jako ve studii OlympiAD, nebylo ani ve studii EMBRACA prokázáno delší přežití v rameni s talazoparibem – medián byl 19,3 měsíců versus 19,5 měsíců (19).

Nově lze v klinické praxi uplatnit podání olaparibu i v adjuvanci na základě klinické studie OlympiA, kde bylo 1 836 patientek po ukončení standardní adjuvanční terapie randomizováno do ramene s placebem nebo do ramene s olaparibem. Prokázán byl benefit 3letého přežití bez přítomnosti invazivní nemoci (iDFS) 85,9 % vs. 77,1 % (HR 0,58;  $p < 0,001$ ) a přežití bez vzdáleného relapsu (DDFS) 87,5 % vs. 80,4 %,  $p < 0,001$ . U patientek v úvodu léčených chirurgií u TNBC mohly být

zařazeny patientky s nádorem větším než 2 cm nebo s pozitivními axilárními uzlinami; u luminálních nádorů musely mít více než 4 pozitivní axilární uzliny. U žen léčených v neoadjuvanci musely mít u TNBC reziduální nález onemocnění u TNBC; u HR pozitivního nádoru musely mít reziduální onemocnění s CPS + EG skóre  $\geq 3$  (20).

## Hormonoterapie a germinální mutace BRCA1/2 genu

Přítomnost mutace BRCA1/2 genu je spojena s vyšším rizikem vzniku karcinomu prsu stejně tak i vzniku kontralaterálního karcinomu prsu (CRC). Předchozí práce naznačují, že Tamoxifen redukuje riziko vzniku CRC u nosiček mutací v genu BRCA1/2. Jestli lze prokázat efekt i u inhibitorů aromatáz, na to se snažili najít odpověď američtí autoři, kteří retrospektivně zpracovali soubor 935 žen (53 žen s BRCA1 a 94 s BRCA2 mutací) z let 2004–2014, které byly léčeny hormonoterapií (HT) pro HR pozitivní karcinom prsu. 72 % patientek bylo léčeno tamoxifenem a 43 % inhibitorem aromatázy. Kontralaterální karcinom prsu se objevil u 10 % žen s mutací v BRCA1/2 genu a u 6,5 % žen se sporadickým karcinomem prsu. U inhibitorů aromatázy byla prokázána statisticky signifikantní redukce rizika CRC (HR 0,44,  $p = 0,004$ ) bez ohledu na BRCA status. Tamoxifen neredukoval riziko vzniku kontralaterálního karcinomu prsu (21).

## Imunoterapie a nádory s mutací v genu BRCA1/2

Data prakticky nejsou k dispozici – nejen pro mladé patientky s mutací, ale pro všechny nádory spojené s mutací v genu BRCA1/2. O pembrolizumabu nelze dohledat žádná data. Velmi limitovaná informace existuje u atezolizumabu ze studie IMPASSION 130, kde bylo zařazeno 89 (14 %) patientek s mutací BRCA1/2, z toho u 45 z nich byla prokázána současně i PD-L1 pozitivita. Patientky s PD-L1 pozitivními nádory mají benefit z podání atezolizumabu (v PFS HR 95% CI 0,45; u OS HR 0,87) (22).

## Inhibitory CDK 4/6 a nádory s mutací BRCA1 a BRCA2

Informace pochází z „real world“ dat, která byla publikována v roce 2021. Jedná

se o zpracování údajů z databáze Flatiron Health z let 2013–2018. Z celkového počtu 2 968 patientek s karcinomem prsu byla BRCA1/2 mutace vyšetřena u 859 a z nich byla u 85 patientek (9,9 %) potvrzena. Patientky s mutací byly léčeny v 1. až 3. linii pro MBC v kombinaci s letrozolem nebo fulvestrantem. Nejvíce z nich bylo léčeno palbociklibem, ale podávány byly i ostatní CDK 4/6 inhibitory. Patientky ve skupině s BRCA1/2 mutací měly statisticky nesignifikantní kratší TFST než patientky s BRCA wt (HR 1,24; 95% CI 0,96–1,59). Celkové přežití bylo signifikantně kratší u germinální BRCA1/2 mutace ve srovnání se sporadickými nádory (HR 1,50; 95% CI 1,06–2,14) (23, 24). Znovu i tady nelze dohledat data s ohledem na věk.

## Jak tedy přistupovat k systémové terapii

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

Studie prokazují vysokou chemosenzitivitu germinálně podmíněných nádorů s mutací v genu BRCA1/2. Byla zde prokázána vysoká efektivita platinových derivátů.

U metastatického TNBC je v současné době potřeba došetření PD-L1 statutu, protože při PD-L1 pozitivitě lze patientkám nabídnout v 1. linii pro metastatické onemocnění kombinaci imunoterapie s CHT nebo olaparib u přítomnosti mutace v genu BRCA1/2. Konkrétní léčba se odvíjí od rozsahu onemocnění a s tím spojených klinických symptomů a PDL-1 statutu. V neoadjuvanci lze TNBC u BRCA1/2 nosiček léčit stejně jako sporadický TNBC tzn. CHT založenou na antracyklinech, taxanech a CBDCA spolu s pembrolizumabem.

V adjuvanci data podporující podání platiny nejsou, lze to zvažovat ve výjimečných situacích, např. u patientek, kde nelze podat antracyklin, popř. u patientek s HER2 pozitivním nádorem, kdy lze zvolit režim TCH (docetaxel/CBDCA/trastuzumab). U nádorů se HR+ by měla být zvažována standardní CHT. U drobných nádorů I. klinického stadia při mutaci v genu BRCA1 je vhodné zvažovat CHT již i u velikosti nádorů pT1b. Podání CHT i u velmi malých nádorů podporují data

z retrospektivních analýz z roku 2014, kde pacientky léčené CHT u pT1b a pT1c především SR – měly při mediánu sledování téměř 15 let – lepší přežití ve srovnání s pacientkami, u kterých CHT nebyla podána.

Co se týká podání HT, nejsou k dispozici specifická data, která by podporovala podání určitého preparátu u určitého subtypu nádoru, proto platí pro podání HT stejná doporučení jako u sporadického karcinomu prsu. U metastatických lumenálních nádorů je terapie v úvodních liniích stejná jako u nádorů bez prokázané mutace BRCA1/2 bez ohledu na kratší celkové přežití u CDK4/6 inhibitorů. Součástí léčebného algoritmu je podání PARP inhibitoru.

PARP inhibitory – olaparib a talazoparib v monoterapii lze podat u metastatického, HER2 negativního nádoru prsu u pacientek předléčených HT, bez předléčení CHT – na základě dat z klinické studie OlympiAD u olaparibu

a na základě klinické studie EMBRACA u talazoparibu. Nově je možno nabídnout olaparib dle výsledků klinické studie OlympiA i pacientkám s HER2 negativním nádorem v adjuvanci po ukončení standardní adjuvantní CHT a RT.

## Závěr

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 platiny zásadně ovlivnilo léčebný efekt i za cenu vyšší toxicity. Novým standardem je podání PARP inhibitorů – olaparibu nejen u metastatického HER2 negativního karcinomu prsu, ale nově i v adjuvantním podání. Nelze opominout u mladých pacientek především s mutací v genu BRCA1

i jejich vyšší riziko vzniku kontralaterálního karcinomu prsu, karcinomu ovaria a jiných malignit. Je vhodné zvážit vždy prognózu pacientky a v tomto kontextu, případně řešit i preventivní operační výkon ve smyslu preventivní bilaterální totální mastektomie a preventivní gynekologické operace. U nádorů spojených s jinými mutacemi jsou pouze limitovaná data pro PARP inhibitory u mutace PALB2, ale běží klinické studie zkoumající PARP inhibitory i u jiných mutací. Snad nám blízká budoucnost přinese podrobnější informace týkající se mladých pacientek s germinálně podmíněným karcinomem prsu, neboť těch je opravdu velmi málo. Pro léčbu mladých pacientek s karcinomem prsu s mutací v genu BRCA1/2 platí stejná doporučení jako pro sporadické nádory u mladých žen. Výjimkou je pouze podání PARP inhibitorů.

## LITERATURA

1. 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.
2. 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):23899-903. doi: 10.1074/jbc.C000276200.
3. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, et al. Germline BRCA station 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.
4. Zhu JW, Charkhchi P, Adekunle S, et al. What is known about breast cancer in young women? *Cancers*. 2023;15:1917.
5. Lambertini M, Ceppi M, Hamy AS, et al. Clinical behavior and outcomes of breast cancer in young women with germline BRCA pathogenic variants *Breast cancer*. 2021;7:16.
6. Guzmán-Arocho YD, Rosenberg SM, Garber JE, et al. Clinicopathological features and BRCA1 and BRCA2 mutation status in a prospective cohort of young women with breast cancer. *Br J Cancer*. 2022;126(2):302-309.
7. Halpern N, Sonnenblick A, Uziely B, et al. Oncotype-DX recurrence score among BRCA1/2 germline station carriers with hormone receptors positive breast cancer. *Int J Cancer*. 2017;140(9):2145-2149. doi: 10.1002/ijc.30616.
8. 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):511-6. doi: 10.1007/s10549-016-3836-6.
9. Davey MG, Richard V, Lowery AJ, et al. Oncotype DX Recurrence Score in BRCA mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2021 Sep;154:209-216. doi: 10.1016/j.ejca.2021.06.032. Epub 2021 Jul 17. PMID: 34284256.
10. 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):273-9. doi: 10.1007/s10549-013-2429-x.
11. van Barele M, Rieborn A, Heemskerk G, et al. Survival of BRCA1/BRCA2 associated pT1 breast cancer patients, a cohort study. *Breast Cancer Res and Treat*. 2022;194:159-170.
12. Hahnen E, Lederer B, Hauke J, et al. Germline station 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.
13. 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.
14. Tung N, Barun E, Hacker MR, et al. TBCRC 031: Randomized phase II study of enoanadjuvant cisplatin versus doxorubicin – cyclophosphamide in germline BRCA carriers with HER-2 negative breast cancer (the INFORM trial). *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1539-1548.
15. 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):R110. doi: 10.1186/bcr3231.
16. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, 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.
17. 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 U S A*. 2008;105(44):17079-84. doi: 10.1073/pnas.0806092105.
18. 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 station and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(4):558-566. doi: 10.1093/annonc/mdz012.
19. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1526-1535. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2098.
20. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2394-2405. doi: 10.1056/NEJMoa2105215.
21. Shafae MN, Goutsouliak K, Lin H, et al. Aromatase inhibitors and contralateral breast cancer in BRCA mutation carriers. *Breast Cancer Res and Treat*. 2022;196:143-152.
22. Emens. SABCS 2018, abstrakt GS1.04.
23. Samstein RM, Krishna Ch, Ma X, et al. Mutations in BRCA1 and BRCA2 differentially affect the tumor environment and response to checkpoint blockade immunotherapy. *Nat Cancer*. 2021;1(12):1188-1203.