

HOGYAN BEFOLYÁSOLJA A BRCA-STÁTUSZ AZ EMLŐRÁK ELLÁTÁSÁT 2019-BEN?

Practical use of meta-analyses in predicting disease risk, outcome, and therapy response in breast cancer

Kahán Zsuzsanna¹, Tari Gergely², Enyedi Márton^{3,4}, Haracska Lajos^{3,4}

¹Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkoterápiás Klinika, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Magatartástudományi Intézet, Szeged

³Delta Bio 2000 Kft., Szeged

⁴Magyar Tudományos Akadémia, Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Genetikai Intézet, Szeged

ÖSSZEFOGLALÓ – A germinális BRCA-státusz korai vagy előrehaladott/áttétes emlőrákban egyaránt befolyásolja az ellátás menetét. Így ideális esetben a beteg informáltan dönthet a műtét típusáról, a sugárkezelés elkerüléséről; a BRCA-státusz a legújabb eredmények alapján befolyásolja a neoadjuváns, adjuváns, palliatív kemoterápia megválasztását, továbbá új, hatékony célzott (target) terápia alkalmazását veheti fel. Szpecifikus terápiának számítanak a DNS-támadáspontú citosztatikumok, mindenekelőtt a platinakészítmények és a szintetikus letalitás elve alapján ható PARP-inhibitorok. E speciális gyógyszercsoportok optimális helye és sorrendje egyelőre nem ismert. A nemzetközi ajánlások valamennyi HER2-negatív (NCCN) vagy legalább a mutatók alapján valószínű BRCA-mutációt hordozó (ESMO) előrehaladott/áttétes emlőrákos esetben sürgetik a BRCA-státusz-vizsgálatot a megfelelő terápiás stratégia meghatározása érdekében. Az elmúlt időszakban a BRCA-státusz meghatározására szolgáló módszerek óriási fejlődésen mentek át, és egyre szélesebb körben elérhetőek különféle szolgáltatók kínálatában. A mutáció azonosításához a teljes gének szekvenálása szükséges, amelyre a korábbi módszereknél gyorsabb és költséghatékonyabb megoldást nyújt az új generációs szekvenálóplatformok (next generation sequencing – NGS) alkalmazása. A kezelőorvos felelőssége, hogy amennyiben a részletes családi anamnézis, a beteg életkora, esetleges megelőző daganatos betegsége és nem utolsósorban a daganatjellemzők alapján felmerül, gondoljon patogén BRCA-mutáció jelenlétére, mérlegelje a teszt indokoltságát, illetve vesse fel a beteg számára a lehetőséget.

Kulcsszavak: bioetika, BRCA-mutáció, diagnosztika, platinaalapú kemoterápia, PARP-inhibitorok

SUMMARY – Germinal BRCA status influences patient care both in early and advanced/metastatic breast cancer. Ideally, the patient should make the decision on the type of surgery or the avoidance of radiotherapy being aware of the BRCA status; based on the most recent clinical studies, this knowledge may influence the type of chemotherapy in the neoadjuvant, adjuvant, or metastatic setting or may raise the use of emerging targeted therapies. DNA-targeting cytostatic agents, mostly platinum agents and PARP inhibitors that act by inducing synthetic lethality, provide specific therapies in BRCA-mutant cases. The optimum place and sequence of these specific agents in treatment, however, are not known yet. International guidelines promote BRCA testing for the specification of treatment strategy in all HER2-negative advanced/metastatic breast cancer cases (NCCN) or at least in all cases when, based on certain predictors, the presence of mutations is likely (ESMO). Recently, the methods employed for BRCA testing have improved immensely and are widely available through the services of various providers. For the identification of the mutation, sequencing of the whole genes is needed, which can be achieved faster and more cost-efficiently using next-generation sequencing (NGS) platforms compared to previous methods. It is the responsibility of the physician to consider the possibility of BRCA mutations and to raise the issue of BRCA testing to the patient if the family history, the age, previous malignant disease(s) of the patient, or the cancer features are suggestive of genetic risk.

Key words: bioethics, BRCA mutation, diagnostics, platinum-based chemotherapy, PARP inhibitors

Levelező szerző:

Dr. Kahán Zsuzsanna,
Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika,
6720 Szeged, Korányi fasor 12.
Tel.: 62/546122, fax: 62/545922.
E-mail: kahan.zsuzsanna@med.u-szeged.hu

A *BRCA1* és *BRCA2* tumorszuppresszor gének a genomstabilitásért felelős BRCA fehérjéket kódolják, amelyek a DNS-hibák kijavításában fontos homológ rekombináció (HR) mellett a sejtnövekedés és sejtosztódás szabályozásában is részt vesznek (1). Azoknál az egyéneknél, akiknél a *BRCA* gének patogén mutációja

mutatható ki, vagyis örökletes *BRCA*-mutáció-hordozók (g*BRCA*m1-2), egy sor daganat, ezek között is leggyakrabban az emlőrák és a petefészekrák előfordulásának jelentős emelkedését észlelték: örökletes emlő- és petefészekrák-szindróma (hereditary breast and ovarian cancer syndrome – HBOC) [2–10] (1. táblázat). Egy 10 vizsgálatot elemző metaanalízis szerint g*BRCA*m1 esetén 57% [95%-os CI: 47–66%], g*BRCA*m2 esetén 49% [95%-os CI: 40–57%] a valószínűsége annak, hogy az egyén 70 éves koráig emlőrákban megbetegedjék, míg a petefészekrák kockázata ugyanígy 40% [95%-os CI: 35–46%], illetve 18% [95%-os CI: 13–23%] [11].

Az elmúlt időszakban a *BRCA*-státusz meghatározására szolgáló módszerek óriási fejlődésen mentek át, és egyre szélesebb körben elérhetőek különféle szolgáltatások kínálatában [12]. Korábban ezeket elsősorban családi daganathalmozódás esetén alkalmazták a jelenség hátterének tisztázása céljából az egyén veszélyeztetettségének felmérésére és a szükséges prevenciók lehetőségei kihasználása érdekében, úgynevezett prediktív tesztként [13–17]. Mára nyilvánvalóvá vált, hogy a *BRCA*-státusz emlőrák-megbetegedés esetén nagymértékben befolyásolja a prognózist, az ellátás mene-

tét, és nem utolsósorban a további hatékony prevenciót. Így ideális esetben az emlőrákkal diagnosztizált beteg informáltan dönthet emlőmegtartó műtét, mastectomia vagy kétoldali mastectomia végzéséről, a sugárkezelés elkerüléséről; a *BRCA*-státusz a legújabb eredmények alapján befolyásolja a neoadjuváns, adjuváns, palliatív kemoterápia megválasztását, továbbá a szokványos kezelési lehetőségeken túlmenően új, modern és hatékony célzott (target) terápia alkalmazását veheti fel, vagy akár a beteg klinikai vizsgálatban történő részvételét [12, 18–23]. Míg a lokális terápia (műtét, sugárkezelés) megválasztása esetében a tét a betegpreferencia kiszolgálása (tartósan elfogadható műtéti megoldás), a szisztémás terápiás stratégia a beteg gyógyulási esélyét, illetve túlélését befolyásolja korai és áttétes emlőrákban egyaránt, vagyis „élet-halál” kérdés. Nagy tehát az emlőrákos beteget ellátó szakemberek felelőssége abban, hogy a *BRCA*-mutációt hordozó eseteket felismerve, a beteg érdekében éljenek az eltérés miatt szükséges szakmai megoldásokkal.

A betegek molekuláris tesztekhez való hozzáférése nagy különbséget mutat az egész világon, és ez igaz Magyarországra is [12, 24]. Egyes esetekben (ez lehet betegcsoport vagy akár földrajzi régió) a rászorulóknak sem jutnak a fontos, sorsukat nagymértékben befolyásoló lehetőséghez, míg más esetekben indokolatlanul vagy akár kárt okozva, a megfelelő betegszelekcióra vonatkozó szabályokat figyelmen kívül hagyva történik a vizsgálat. Örökletes daganathajlamot vizsgáló teszteknel különösen fontos, hogy a betegek és orvosok hiteles, illetve megfelelően interpretált eredményt kapjanak, másrészt, hogy ezek a vizsgálatok olyan egyéneknél történjenek, akiknél nagy eséllyel közvetlenül és nagymértékben hasznosítható a vizsgálat adta információ. Amennyiben ez nem teljesül, nagy a veszélye a helytelen orvosi döntésnek, a betegek kárára történő orvosi beavatkozásnak, a beteg indokolatlan pszichés terhelésének, nem beszélve az egészségügyi kiadások inadekvát hasznosításának következményéről. Mivel a felhasználók (orvosok, betegek) tájékozottsága, az orvosgenetikai ellátási hálózat kapacitása (orvosgenetikus, genetikai tanácsadó), illetve az ez irányú kultúra egyelőre elégtelen a diagnosztikus és ellátási lehetőségek iránti igény olykor piaci alapon is felfokozott keresletének kielégítésére, jelentős problémát jelent a molekuláris vizsgálatok alkalmazásában tapasztalható egyenlőtlenség. A közeljövőben várhatóan tovább nő a genetikai vizsgálatok jelentősége a betegellátásban, és megoldandó problémát jelent majd az ellátóhálózat hiányossága. Ezért vált szükségessé, hogy a European Breast Cancer Council (<http://www.ebccouncil.com/>) a 11. Európai Emlőrák Konferencián szokásos, az emlőrákos betegek ellátásának javítását célzó dekrétumában hangsúlyozza, hogy a beteg önrendelkezési jogának és szabadságának tiszteletben tartása mellett kell informálni a genetikai vizsgálat lehetőségéről, fontos, hogy az alkalmazott teszt megfelelő minőségű legyen, hogy

Legfontosabb megállapítások

- Az emlőrákos betegek *BRCA*-státuszának ismerete a neoadjuváns, adjuváns, palliatív kemoterápia megválasztását befolyásolja, új, hatékony, célzott terápia alkalmazását vagy a beteg klinikai vizsgálatban történő részvételét veheti fel.
- A nemzetközi ajánlások külön kezelik, és nagy hangsúlyt fektetnek mindenképp az előrehaladott/áttétes emlőrákos betegek g*BRCA*-státusz-vizsgálatára, különösen amennyiben a részletes családi anamnézis, a beteg életkora, esetleges megelőző daganatos betegsége és nem utolsósorban a daganatjellemzők alapján felmerül a mutáció lehetősége.
- A szakmai konszenzus szerint a mutáció azonosításához a teljes gének szekvenálása szükséges, amelyre a korábbi módszereknél gyorsabb és költséghatékonyabb megoldást nyújt az új generációs szekvenálóplatformok (next generation sequencing – NGS) alkalmazása.
- A betegek megfelelő vizsgálathoz történő hozzáférése különböző; mivel a közeljövőben várhatóan tovább nő a genetikai vizsgálatok iránti igény, az ellátóhálózat hiányossága megoldásra vár.
- A g*BRCA*m emlőrákos betegek gyógyszeres kezelése nagy körültekintést igényel; figyelemmel kell lenni a kiemelten hatékony platina- és PARP-inhibitor szerek alkalmazására, bár a kezelési algoritmusban elfoglalt optimális helyük és sorrendjük egyelőre nem ismert.

1. táblázat. Kumulatív rizikó nagy penetranciájú gBRCAm esetén (2–10)

| Ráktípus | Életkor, idő | Kumulatív rizikó (%) | | |
|---------------------|----------------------------|----------------------|------------|-------------|
| | | Átlagpopuláció | gBRCAm1 | gBRCAm2 |
| Női emlőrák | élethosszra vonatkozóan | 12,4 | 65 (44–78) | 45 (31–56) |
| | 50 éves korig | 1,9 | 51 | 28 |
| | 70 éves korig | 7,3 | 57–60 | 49–55 |
| Ellenoldali emlőrák | 5 éven belül | 2,0 | 20 | 12 |
| Petefészekrák | élethosszra | 1,3 | 39 (18–54) | 11 (2,4–19) |
| | 50 éves korig | 0,2 | 23 | – |
| | 70 éves korig | 0,7 | 40–59 | 16,5–18 |
| | emlőrák után 10 éven belül | <1 | 12,7 | 6,8 |
| Hasnyálmirigyrák | 80 éves korig | 1 | > | 7 |
| Prostatarák | 70 éves korig | 8,2 | 16 | 20 |
| Férfi emlőrák | 70 éves korig | < 0,1 | 1,2 | 6,8 |
| Melanoma | 80 éves korig | 1,6 | – | > |

megfelelő szakembergárda szakszerűen alkalmazza, és alapvető a megfelelő tömegtájékoztatás (12). A felhívást a politikai döntéshozóknak és civil szervezeteknek címezték (2. táblázat) (12).

A gBRCA-mutáns emlőrák kezelésével kapcsolatos később tárgyalt új fejlemények alapján égető szükség van a BRCA-tesztekhez való hozzáférés biztosítására, illetve ennek megfelelően országos diagnosztikus háttér biztosítására. A legújabb nemzetközi és nemzeti ajánlások külön kezelik és nagy hangsúlyt fektetnek az emlőrákban már megbetegedettek gBRCA-státuszvizsgálatára (12–14, 21, 24–26). Ez ideálisan legkésőbb a kezeléssel kapcsolatos döntés időpontjában történik, és éppen ezért nagyon fontos a könnyű, de megfelelően szabályozott hozzáférés. Fontos számotartani azokat az állapotokat és daganatjellemzőket („vörös zászló” indikációkat), amelyek esetleges veleszületett rákhajlamra utalnak, és ezért felmerül a gBRCAm lehetősége (3. táblázat).

Egy, a BRCA-tesztek alkalmazásával kapcsolatos európai konszenzustalálkozón a részt vevő szakemberek 60%-a voksolt amellett, hogy valamennyi áttétes emlőrákos esetben meg kell vizsgálni a BRCA-státuszt (21), míg az NCCN-ajánlás minden áttétes HER2-negatív esetben javasolja a vizsgálatot (26), és az Egyesült Államokban rutinszerűen el is végzik ebben az indikációban. Talán ez a stratégia ma még hazánkban nem megvalósítható, de az lényeges, hogy amennyiben a részletes családi anamnézis, a beteg életkora, esetleges megelőző daganatos betegsége és nem utolsósorban a daganatjellemzők alapján felmerül gBRCAm lehetősége, gondoljunk patogén BRCA-mutáció jelenlétére, és mérlegeljük a teszt indokoltságát, illetve vessük fel a beteg számára is a lehetőséget (3.

2. táblázat. A European Breast Cancer Council (<http://www.ebccouncil.com/>) felhívása az emlőrákos betegek genetikai vizsgálatának szabályozására (12)

Legyen biztosítva, hogy a nemzeti egészségbiztosítás keretében nyújtott örökletes rákkockázat-vizsgálat bizonyítékon alapuló ajánlás szerint történik, mindig orvosi felügyelet mellett, és a beteg klinikai genetikussal, illetve genetikai tanácsadóval történt konzultációja után adott tájékozott beleegyezésével; a szolgáltatás legyen hozzáférhető az emlőcentrumokban.

A kereskedelmi forgalomban lévő tesztek alkalmazását megbízhatóságuk és teljesítményük alapján kell szabályozni; védelmet kell nyújtani a félreérthető, félrevezető reklámozás ellen, és megfelelő hozzáférést kell biztosítani a nemzeti és európai testületek által közzétett információkhoz.

Biztosítani kell, hogy valamennyi magas rákkockázatot érintő genetikai vizsgálat orvos genetikus, illetve orvos felügyelete mellett történjék.

A betegellátásban részt vevő valamennyi szakembert, így a háziorvosokat is, tájékoztatni kell a genetikai vizsgálatok, illetve az örökletes emlőrák-rizikó jelentőségéről, továbbá ismertetni kell az orvosgenetikai tanácsadáshoz való hozzáférés lehetőségeit.

Biztosítani kell az emlőrákban megbetegedettek számára a jelenleg ellátási standardként elfogadott genetikai tanácsadás, illetve genomikai vizsgálatok emlőcentrumban való hozzáférését, alkalmazását.

Elő kell segíteni, hogy az egészségügyi ellátásban tevékenykedő szakemberek, illetve szolgáltatók vegyenek részt az európai hálózatokban és kutatási programokban valamennyi speciális területen (metodikai, klinikai és pszichológiai kérdések stb.).

3. táblázat. BRCA-mutáció előfordulása különböző populációkban (27) (<https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-ovarian-genetics-pdq>)

| Populáció | gBRCAm előfordulás/ prevalencia |
|--|------------------------------------|
| Átlagpopuláció | 1/400 |
| Emlőrákos betegek | 1/50 |
| Fiatal (< 40 éves) emlőrákos betegek | 1/10 |
| Askenázi zsidó populáció | 1/40 |
| Askenázi zsidó emlőrákos betegek | 1/10 |
| Férfi emlőrákos betegek | 1/20 |
| Petefészekrákos betegek | 1/8-10 |
| ≥ 1 petefészek és 1 emlőrákos családtag | 41,9% (95%-os CI: 36,1–48,0) |
| ≥ 2 petefészekrákos családtag | 41,6% (95%-os CI: 40,3–43,0) |
| ≥ 1 férfi emlőrákos és 1 emlő/petefészek rákos családtag | 35,8% (95%-os CI: 32,9–39,6) |
| Ugyanannak a családtagnak petefészek- és emlőrák | 49,0% (95%-os CI: 41,0–57,0) |

táblázat) (26–28). Ehhez tájékozódni kell az első- és másodfokú rokonságról anyai és apai ágon, az esetleg előfordult daganat típusáról, az érintett családtag életkoráról a daganat megjelenésekor, esetleges korábbi genetikai teszt eredményéről. BRCA1-mutáció esetén a daganat szinte mindig ductalis, magas grade-ű, az esetek többségében (80–85%) triple negatív, illetve bazális típusú. Ezzel szemben a BRCA2-mutáns daganatok között előfordulhat lobularis rák, gyakran magas a grade, és tipikusan hormonreceptor- vagy legalább ösztrogénreceptor-pozitív. Mindkét esetben viszonylag agresszív lefolyás és előrehaladott stádium észlelhető (29), valamint a sporadikus emlőrákokhoz képest gyakoribb a TP53-mutáció és c-MYC-amplifikáció (30). A jelenleg elérhető NCCN-ajánlás (26) úgy foglal állást, hogy BRCA-státusz vizsgálata akkor szükséges, ha gBRCAm felmerül, így indokolt az előzőekben tárgyalt valamennyi eltérés esetén (4. táblázat).

A BRCA-státusz meghatározásával kapcsolatos alapismeretek

A BRCA1-2 gének mutációinak azonosítására már az 1990-es évek elején történt felfedezésük után nagy igény mutatkozott. A klinikai jelentőségű, patogén mutációk döntő többségét a pontmutációk és néhány nukleotidos inszerciók/deletiók alkotják, ugyanakkor a BRCA1-2 génekben egy vagy több exont érintő deletiók és duplikációk is előfordulnak (copy number variation – CNV). A patogén mutációk a BRCA1 és a BRCA2 génben elszórtan bárhol jelentkezhetnek, ugyanakkor megfigyelhetünk viszonylag gyakori, de földrajzi populációként eltérő,

4. táblázat. NCCN ajánlása emlőrákban megbetegedettek BRCA-vizsgálatára (25)

| |
|---|
| A beteg már ismert patogén/valószínűleg patogén BRCA-mutációt hordozó családból származik. |
| A beteg < 45 éves. |
| A beteg 46–50 éves, és legalább egy teljesül az alábbiak közül: |
| <ul style="list-style-type: none"> – volt már egy másik emlőrákja is; – ≥ 1 közeli emlőrákos családtagja van; – ≥ 1 közeli rokonnak magas grade-ű (Gleason-score > 7) vagy áttétes prosztatarákja volt; – nem ismert a családi anamnézise. |
| Triple negatív emlőrákja van és < 60 éves. |
| Családjában ≥ 1 közeli családtagnak < 50 éves életkorban volt emlőrákja. |
| Családjában ≥ 2 közeli családtagnál előfordult emlőrák, petefészekrák, férfi emlőrák, áttétes vagy Gleason-score > 7 prosztatarák, hasnyálmirigyrák. |
| Askenázi zsidó eredet. |

úgynevezett alapító mutációkat. A magyar populációban öt ilyen gyakoribb elváltozást sikerült eddig azonosítani: hármát a BRCA1-ben (c.66_67delAG, c.181T>G és c.5263_5264insC), kettőt a BRCA2-ben (c.5946_5946delT és c.9098_9099insA). A magyarországi HBOC-betegek esetében a BRCA1-2 génekben azonosított mutációk 50–60%-át ez az öt elváltozás adja (31). Míg régebben elfogadott volt, hogy sok esetben csak ezt az öt pontot vizsgálták a BRCA1-2 géneken belül, ma már a szakmai konszenzusnak megfelelően a teljes gének szekvenálása szükséges (21). A mutációk azonosításának gold standard módszerét hosszú ideig a kapilláris szekvenálás (más néven Sanger-szekvenálás) jelentette, amely kiválóan alkalmas báziscserék, illetve kisebb inszerciók és deletiók kimutatására csírvonal-mutációk esetén. A CNV-k azonosításának korábban legelterjedtebb módszere pedig az MLPA (multiplex ligálásos próbaamplifikálás) analízis volt (32, 33). Mivel a BRCA1-2 gének viszonylag nagyméretűek és a bennük előforduló mutációk a génen belül bárhol lehetnek, az MLPA-val kombinált Sanger-szekvenálás költséges és időigényes diagnosztikai eljárást eredményez, ezért a diagnosztikára jelölt betegek számára erős korlátozásra volt szükség. Az új generációs szekvenálóplatformok (next generation sequencing – NGS) ennél jóval gyorsabb és költséghatékonyabb megoldást nyújtanak a mutációk azonosítására (34, 35). Az NGS-technológia pontossága és megbízhatósága ma már túlszárnyalja a hagyományos, Sanger-típusú szekvenálási eljárást, amelynek köszönhetően már nemcsak a kisebb szekvenanciaeltéréseket lehet nagy biztonsággal azonosítani a BRCA1-2 génekben, hanem az MLPA kiváltásaként a teljes exonokat érintő nagy átrendeződéseket és a teljes géneket érintő deletiákat is (36). A BRCA-diagnosztika egyik legfontosabb lépése az NGS során azonosított szekvenanciaeltérések klinikai jelentőségének az el-

döntése, amelyet a bioinformatikai szoftverek már automatikusan elvégeznek, és amihez számos adatbázis áll rendelkezésre (BIC, ClinVar, BRCA Exchange stb.). Ugyanakkor előfordulhat, hogy az adatbázisokban az egyes mutációk klinikai besorolása nem pontos/elavult, ezért sok esetben csak a szakirodalom alapos áttekintése után válik lehetségessé a talált eltérés egyértelmű besorolása patogén vagy semleges kategóriába. Diagnosztikai szempontból a legnagyobb kihívást az ismeretlen hatású variánsok jelentik (variant of unknown significance – VUS). A *BRCA1* génben jelenleg több mint 500 ilyen ismeretlen hatású variánst tart nyilván a BIC adatbázis [37]. Azok esetében, akiknél ismeretlen hatású eltérést diagnosztizálnak, mindenképpen szükséges a talált eltérés besorolásának félfévente történő felülvizsgálata az új tudományos eredmények figyelembevételével.

Laboratóriumunk több éve végez *BRCA1-2* géndiagnosztikát perifériás vér, szájnyalvákahártya-kenet és FFPE (formalinál fixált és paraffinba ágyazott) szövetminta felhasználásával. Fejlesztéseink során lehetőségünk nyílt összevetni több NGS-platformot és minta-előkészítő módszert. Ezek alapján elmondható, hogy az Illumina-technológiával szemben más platformoknak nehézséget okoz az ismétlődő bázisok (homopolimerek) pozíciójában a mutációk felismerése, illetve a hibridizálásalapú módszerből adódó CNV-analízis nyújtotta előny felülmúlja a PCR-alapú technikával nyert költségsökkenést [38]. Tapasztalataink szerint a vérmintából történő *BRCA*-diagnosztika a legrobosztusabb, míg tumorminták esetén az alacsony tumorarány mellett további kihívást jelent az FFPE szövetből izolált DNS limitált mennyisége és minősége [39]. Az örökletes és szomatikus *BRCA*-mutációk kimutatása esetén is lehetősége van a diagnosztikai laboratóriumoknak nemzetközi validációs körökben való részvételre (például EMQN – The European Molecular Genetics Quality Network), amelyet évenként sikeresen abszolváltunk, és ez garanciát nyújt teljesítményünk megbízhatóságára. Bár egyes tanulmányok szerint az emlődaganatokban talált *BRCA*-mutációk közel harmada szomatikus eredetű, a szakmai konszenzus jelenleg elsősorban a *gBRCAm* kimutatását támogatja, ugyanakkor előrevetíti a jövőbeli potenciális fontosságát a tumorból történő *BRCA*-meghatározásnak is [28]. A szakma abban a kérdésben is egységes álláspontot képvisel, hogy az NGS által biztosított lehetőségeket kihasználva, a jövőben a *BRCA1-2* géneken kívül további gének (*TP53*, *PALB2* stb.) diagnosztikája is indokolt lehet a családi halmozódást mutató emlődaganatos betegek esetében [21].

Bioetikai és jogi szempontok

Azoknál az emlőrákos betegeknél, akiknél az ellátás során felmerül a *BRCA*-diagnosztika szükségessége, alapvető szem előtt tartani a bioetikai alapelveket (jótékonyág, igazságosság, autonómia tisztelete), és a törvényi vonatkozásokat (1997. évi CLIV. egészségügyi törvény és 2008. évi „genetikai törvény”). Ezeknek az

elveknek az érvényesítése a teljes ellátó teamet, illetve az ellátórendszert is kötelezi.

Az 1997. évi CLIV. egészségügyi törvény a betegek jogai közül elsőként definiálja a betegek *egészségügyi ellátáshoz való jogát*. E szerint mindenkinek joga van „*az egészségi állapota által indokolt, megfelelő és folyamatosan hozzáférhető és az egyenlő bánásmód követelményének megfelelő egészségügyi ellátáshoz*”. Az egészségügyi ellátáshoz való jog az igazságosság, amely mint az egyenlő hozzáférés etikai eszménye kell, hogy teljesüljön. A kezelőorvosban természetesen minden beteg esetében felmerül, hogy a legmegfelelőbb ellátást nyújtsa (jótékonyág alapelve), és az ellátórendszer feladata, hogy új szakmai elvek megjelenése esetén az igazságosságbeli kérdéseket (jogosultsági és társadalombiztosítási finanszírozási rendszer) megnyugtatóan rendezze, hiszen ez a minőségi ellátás esszenciális feltétele. Mint írtuk, sajnos, a beteg ma még számos országban anyagi helyzetétől függően jut klinikai genetikai teszt lehetőségéhez, így a modern orvosi etika alapvető elvei sérülhetnek.

A *gBRCAm*-diagnosztika ugyanakkor egyre szélesebb körben elérhető. Az, hogy a klinikai genetikai vizsgálat lehetőségét adekvátan hasznosítsák, vagyis megfelelő indikációban, lehetőleg traumatizáció nélkül és megbízható forrásból, ugyancsak az ellátók felelőssége. Bár a vizsgálat terápiás potenciálja ígéretes, a genetikai diszpozíciót feltáró tesztek elvégzése nem lehet automatikus. A tesztekkel nyert információ alapuló terápiás előny (hosszabb élettartam és/vagy jobb életminőség) az orvosi team számára egyértelműnek tűnhet, a tesztek elvégzésével kapcsolatos végső döntést, a partneri orvos-beteg kapcsolat normáit figyelembe véve, a terápiás szabadsággal bír, autonóm páciensnek kell meghoznia. Az ellátás fókuszpontja nem lehet a pusztán betegség, ez sokkal inkább maga a beteg, aki optimális esetben a kezelés aktív résztvevője és nem passzív elszennvedője. A daganatos betegek ellátásában általában kívánatos a közös döntéshozatal (shared decision making), amely a gyakorlatban az átfogó, érthető nyelvezetű orvosi tájékoztatáson alapuló támogatott döntést jelenti [40]. Irodalmi adatok alapján az emlőkarcinómás betegek esetében a diagnosztikus és terápiás eljárásokkal kapcsolatos önrendelkezési igény még kifejezettebb [41]. A cselekvőképes betegek szabad terápiás döntéshozatalának előfeltétele az érthető nyelvezetű, objektív beteg tájékoztatás, amely jelen vonatkozásban az orvosi team egyik legfőbb erkölcsi kötelezettsége. A humángenetikai vizsgálatokat szabályozó törvény szerint „*a mintavétel előtt az érintettet genetikai tanácsadás keretében tájékoztatni kell a mintavétel céljáról, a vizsgálat elvégzésének vagy elmaradásának előnyeiről és kockázatairól, a lehetséges eredménynek az érintettet és közeli hozzátartozóit érintő esetleges következményeiről, a genetikai minta és adat tárolásának módjairól, a különböző formában tárolt genetikai minták, továbbá adatok azonosíthatóságának lehetőségéről*”, majd a vizsgálati eredményt is hasonló

5. táblázat. Bioetikai elvek érvényesítése klinikai genetikai vizsgálat során

| |
|---|
| Tájékoztatással, döntéshozattal kapcsolatos betegpreferenciák felmérése. |
| Teljes körű, multidiszciplináris betegtájékoztatás és genetikai tanácsadás biztosítása |
| <ul style="list-style-type: none"> - a diagnózis orvosi megítéléséről; - a klinikai genetikai teszt orvosi megítéléséről (elvégzésének/elmaradásának előnye, hátránya); - a diagnosztikus vizsgálatok, terápiás eljárások menetéről. |
| Kérdezés lehetőségének felajánlása. |
| Várakozási idő biztosítása (amennyire az onkológiai státusz lehetővé teszi). |
| Tájékozott beleegyezés a diagnosztikus eljárásról/terápiáról. |

módon kell interpretálni. A törvényi előírás nagy kihívás elé állítja az ellátórendszert az egyre bővülő humán-genetikai vizsgálati igény miatt. Egyes országokban a személyes konzultáció alternatívájaként írásos és telefonos tájékoztatási rendszereket is teszteltek.

Az autonómia tiszteletére épülő tájékozott beleegyezés elve a tájékoztatáshoz és az önrendelkezéshez való jog megfogalmazásával jelenik meg az egészségügyi törvényben, amely hangsúlyozza, hogy átfogó orvosi tájékoztatást követően a cselekvőképes betegeknek joga van szabadon eldönteni, „*mely beavatkozások elvégzésébe egyezik bele, illetve melyeket utasít vissza*”. A tájékozott döntést az orvosgenetikai hálózat bevonásával megvalósuló teamalapú tájékoztatási séma csak erősíti.

Amellett, hogy a tájékoztatás során a beteg számára egyértelművé tesszük, hogy mit nyer a klinikai genetikai vizsgálat, az objektív tájékoztatás részét kell képeznie, hogy a páciens megértse, mitől esik el, ha a molekuláris tesztek elvégzését elutasítja. Amennyiben a beteg elzárkózik a genetikai teszt elvégzésétől, úgy érdemes tisztázni a háttérben meghúzódó okokat (pszichés distressz, a szűrés eredményének családtagokra gyakorolt hatásától való félelem stb.), és feltárni, eloszlatni az esetleges téves elképzeléseket.

Fontos szem előtt tartani, hogy nem minden beteg nyitott a teljes körű orvosi tájékoztatásra és a terápiás döntésben történő részvételre, így az első orvos-beteg találkozások alkalmával érdemes tisztázni a beteg ezzel kapcsolatos preferenciáit. Egyesekre a diagnózis vagy a terápiás részletek ismerete aránytalanul nagy pszichés terhet ró, ezért a beteg igényének megfelelően az információ mennyisége a szükséges mértékben korlátozható. A betegek tájékoztatásáról és az *önrendelkezési jogról* való lemondási lehetőségét az 1997. évi egészségügyi törvény szabályozza.

A diagnózis felállítását követően az autonómia tisztelete a terápia megválasztásának szabadságában csúcspontot ér el. Az indikációnak megfelelő kezelési

alternatívákról történő objektív tájékoztatást követően a terápiaválasztás a beteg akaratának megfelelően kell, hogy történjen (5. táblázat).

Szisztémás terápiás stratégia gBRCAm-hordozóknál

Az örökletes BRCA-mutációval kapcsolatos valamennyi fenotípusú (triple negatív vagy hormonreceptor-pozitív, elvéve HER2-pozitív) emlőrák közös támadáspontjaként szerepelhet a DNS-hibajavító HR deficiens működése (HRD). Minden olyan terápiás törekvés, amely ezt a gyengeséget próbálja kihasználni, tágabb értelemben célzott terápiának tekinthető ebben az entitásban. Így specifikus terápiának számítanak azok a DNS-támadáspontú citosztatikumok, amelyek halmozott DNS-hibát vagy DNS-törést eredményezve teszik életképtelenné a daganatsejtet, és annak számítanak azok a molekuláris célzott terápiák, amelyek egy, a DNS-javításban részt vevő egyéb kompenzáló mechanizmust (ilyen például a polyadenosine 5'-diphosphate-ribose polymerase, PARP enzim), rendszert gyengítenek meg (PARP-inhibitorok). Ez utóbbi jelenség a szintetikus letalitás, amelyet már a 20. század első felében felismertek; lényege, hogy amennyiben egy génfunkció kieséséhez egy azzal kapcsolatban álló másik génfunkció kiesése társul, a sejt életképtelenné válik [42]. A halálos funkciókiesés a daganatterápiában egyelőre általában kémiai szintetikus letalitás előidézésével valósul meg, vagyis a meglévő genetikailag kódolt egyik DNS-hibajavító gyengeség fennállása esetén egy másik DNS-hibajavító mechanizmust kémiai gátolunk. Klasszikus szintetikus letalitás-páros a BRCA1-2 funkció gyengesége mellett alkalmazott PARP-inhibitor terápia. A tapasztalat szerint e törekvés sikerére nagymértékben számíthatunk gBRCAm esetén, míg további vizsgálatot igényel a klinikai jelentőség, ha szomatikus mutációról vagy epigenetikus csendesítésről van szó.

Kemoterápia

A triple negatív emlőrákok és ezek közül is a gBRCAm emlőrákok különösen érzékenyek a DNS-támadáspontú citosztatikumokra (6. táblázat). Valamennyi indikációban kiemelkedő terápiás választ indukálnak a platina- és antraciklinkészítmények. Triple negatív emlőrákban a CALGB40603 (Alliance) vizsgálat a platinatartalmú neoadjuváns kezelés előnyét mutatta a patológiai teljes regresszió (pCR) arányban [43], amelyet a GeparSixto vizsgálat is megerősített [44]. Míg az első a betegségmentes túlélés (DFS) tekintetében nem igazolt előnyt, utóbbi ennek jelentős javulását is kimutatta. A GeparSixto vizsgálat külön elemezte a BRCA-mutáns, illetve a HRD-eseteket, ezekben még jelentősebb volt a teljes patológiai regresszió (pCR) előnye carboplatin mellett, bár a DFS-különbség csak trendszerű volt [43, 44] (6. táblázat). Byrski és munkatársai korai közlésében

6. táblázat. Platinaalapú kemoterápiás klinikai vizsgálatok triple negatív és BRCA-mutáns emlőrákban

| Vizsgálat | Indikáció, betegszám | Kezelési karok | Eredmények: összes | Eredmények: gBRCAm/ HRD+, gBRCAm |
|--------------------------|--|--|--|---|
| CALGB40603 Alliance (43) | neoadjuváns n = 443 TNBC | pacli → 4AC pacli + beva → 4AC pacli + carbo → 4AC pacli + carbo + beva → 4AC | pCR: 54% (carbo+) vs. 41% (carbo-) (p = 0,029) DFS: NS | |
| GeparSixto (44, 45) | neoadjuváns, n = 588 TNBC + HER2+ (n = 35 gBRCAm, n = 21 sBRCAm) | pacli + carbo + Ldoxo pacli + Ldoxo | pCR: 61,5% (carbo+) vs. 53,2% (carbo-) (p = 0,005) HR (DFS): 0,56 (p = 0,022) OS: NS | pCR: 61,5% vs. 50,8% pCR: 63,5% vs. 39,9% HR (DFS): 0,49 (p = 0,059) |
| Byrski T, et al (46) | neoadjuváns, n = 107 gBRCA1m | 4 × cisplatin 75 mg/m ² | pCR: 61% | |
| Byrski T, et al (47) | MBC n = 20 gBRCA1m n = 14 gBRCA2m n = 6 | 6 × cisplatin 75 mg/m ² | ORR: 80% CR: 45% PR: 35% PFS: 12 hónap OS: 30 hónap | |
| TBCRC009 (48) | TNMBC 1-2. vonal, n = 86 gBRCA1-2, n = 11 HRD, n = 32 | cisplatin 75 mg/m ² vagy carbo AUC6 | ORR: 25,6% | ORR = 54,5% |
| TNT (49) | MBC 1. vonal, n = 376 TNBC, n = 43 gBRCAm, n = 81 HRD+ | docetaxel carboplatin | ORR: NS PFS: NS | ORR: 68% vs. 33% (p = 0,01) PFS: 6,8 vs. 4,4 hónap (p = 0,04) ORR: 42,6% vs. 32% PFS: 4,4 vs. 3,1 hónap (p = 0,40) |

HRD = homológ rekombinációs deficiencia; TNBC = triple negatív emlőrák; pacli = paclitaxel; beva = bevacizumab; carbo = carboplatin; AC = doxorubicin-cyclophosphamid; Ldoxo = liposzómás doxorubicin; HR = kockázati arány; HRD = homológ rekombinációs deficiencia; sBRCAm = szomatikus BRCA-mutáció; pCR = az invazív tumor teljes patológiai regressziója az emlőben és a nyirokcsomókban neoadjuváns kezelés után; DFS = betegségmentes túlélés; MBC = áttétes emlőrák; PFS = progressziómentes túlélés; OS = teljes túlélés; NS = nem szignifikáns; ORR = tumorválaszráta; nabpacli = nabpaclitaxel; gem = gemcitabin

107 gBRCA1m betegnél négy ciklus cisplatinterápia után 61% pCR-arányt észleltek (46), és hasonlóan kitűnő hatékonyságot észleltek áttétes emlőrákban hat ciklus cisplatin-monoterápia alkalmazásával (47). Mindkét vizsgálatban szerepeltek hormonreceptor-negatív és -pozitív esetek egyaránt. Egy fázis 2 multicentrikus áttétes triple negatív emlőrákos vizsgálatban a kisszámú BRCA-mutáns esetenél kedvezőbb válaszrátát észleltek cisplatin- (32,6%), mint carboplatin- (18,7%) monoterápia alkalmazásával (48). A metasztatikus indikációban rendkívül fontos információt nyújt a TNT study, amely szerint míg a triple negatív betegcsoportban első vonalban alkalmazott docetaxel- vagy carboplatin-monoterápia egyforma hatékonyságú, a gBRCAm-esetekben a carboplatin-monoterápia jelentősen jobb eredményt ad a docetaxel-monoterápiánál (49). Az előny a gBRCAm hiánya esetén, de tumor-HRD (szomatikus mutáció/epigenetikus változás) jelenléte mellett nem ilyen kifejezett (5. táblázat).

PARP-inhibitorok

Csaknem 10 éve jelent meg az első sikeres klinikai vizsgálat eredménye a PARP-inhibitor olaparibbal át-

tétes emlőrákban (50). Ez a vizsgálat több vonalban kemoterápiával előkezelt gBRCAm-áttétes emlőrákos esetekben igazolta a törekvés hatékonyságát és tolerálhatóságát. Az elmúlt egy évben két fázis 3 vizsgálat ugyanebben a betegpopulációban nyert rendkívül konzisztens eredménye jelent meg olaparib- (51), illetve talazoparib- (52) monoterápia alkalmazásával, az onkológus által preferált kemoterápiával összehasonlítva (7. táblázat). Mindkét vizsgálatban megengedett volt több vonalbeli előkezelés kemoterápiával vagy endokrin terápival, de a platinarezisztencia (adjuváns platinakezelés után hat hónapon belüli progresszió vagy a metasztatikus indikációban alkalmazott platinakezelés alatti progresszió esete) kizárási kritérium volt.

Az OlympiAD vizsgálat randomizált, nyílt vizsgálat volt, a beválasztott betegek mintegy felénél triple negatív volt a daganat. A progressziómentes túlélés (PFS) jelentősen kedvezőbb volt a kevésbé toxikus PARP-inhibitor karon a betegek valamennyi alcsoportjában. A túlélés jelentősen, mintegy nyolc hónappal kedvezőbb volt abban az esetben, ha a beteg a beválasztást megelőzően kemoterápiát nem kapott, mint ha kemoterápiával előkezelt volt. A válaszráta is kedvezőbb volt olaparib mellett (tumorválasz: 60% vs. 29%, komplett regresszió:

7. táblázat. PARP-inhibitorral végzett klinikai vizsgálatok triple negatív és BRCA-mutáns emlőrákban

| Vizsgálat | Indikáció, betegszám | Kezelési karok | PFS | OS |
|-----------------------|---|--|--|---|
| OlympiAD fázis 3 [51] | n = 302 HER2- gBRCAm MBC, megelőző antra és taxán, ≤ 2 megelőző KT-vonal, nincs több ET, vagy progrediált ≥ 1 ET-n, nem platinarezisztens | olaparib 300 mg vs. cape/eri/vino | összes: 7,0 vs. 4,2 hónap (HR: 0,58, $p < 0,001$) | 19,3 vs. 17,1 hónap (HR: 0,90, $p = 0,57$) KT-naiv: 22,6 vs. 14,7 hónap (HR 0,51, $p = 0,02$) KT után: 18,8 vs. 17,2 hónap (HR: 1,15, $p = NS$) ORR: 60 vs. 29% |
| ABRAZO fázis 2 [53] | n = 84 gBRCAm MBC, platina-előkezelte (n = 48) vs. ≥ 3 nem platinabázisú KT-val előkezelte (n = 35) | talazoparib 1 mg | 4,0 vs. 5,6 | 12,7 vs. 14,7 hónap ORR: 21 vs. 37% CBR: 38 vs. 66% |
| EMBRACA fázis 3 [52] | n = 431 HER2- gBRCAm MBC, ≤ 3 megelőző KT-vonal | talazoparib 1 mg vs. cape/eri/vino/gem | összes: 8,6 vs. 5,6 hónap (HR: 0,54, $p < 0,001$) | 22,3 vs. 19,5 hónap (HR: 0,76, $p = 0,105$) |

HRD = homológ rekombinációs deficiencia; MBC = áttétes emlőrák; KT = kemoterápia; ET = endokrin terápia; cape = capecitabin; eri = eribulin; vino = vinorelbin; gem = gemcitabin

9% vs. 2%). A válasz időtartama nem különbözött a két kar között, 6,4 vs. 7,1 hónap volt. Az életminőség- (QOL-) romlás olaparib mellett később következett be, mint kemoterápia mellett.

Az EMBRACA randomizált, nyílt fázis 3 vizsgálatban nagyon hasonló hatékonyságot detektáltak a PFS tekintetében (7. táblázat), a tumorválaszarány 62,6% volt a talazoparib karon és 27,2% a kemoterápiás karon (HR: 5,0, $p < 0,001$), a teljes tumorregresszió 5,5 vs. 0% volt. Folyamatban van a különösen hosszú és kedvező választ mutató esetek további vizsgálata prediktív markerek azonosítása céljából. A talazoparib karon ugyancsak jelentősen később jelentkezett a QOL-hanyatlás [52, 54].

Az ABRAZO vizsgálat kérdésfelvetése, hogy a platina-előkezelés hogyan befolyásolja a tumor PARP-inhibitor talazoparib iránti érzékenységet. Ebben a fázis 2 vizsgálatban kemoterápiával masszívan előkezelte gBRCA1-2m áttétes emlőrákos betegeket két kohorszban tanulmányoztak [53]. Az első kohorsz betegek platina-előkezelésben részesültek, és korábbi platinabázisú kemoterápiára jól reagáltak (teljes vagy részleges regresszió). A második betegsorozatban legalább három kemoterápiás rezsimmel előkezelte, de platinanaiv betegeket vizsgáltak. A talazoparibterápia mindkét kohorszban jó eredményt adott, de kedvezőbb PFS-t és tumorválaszarányt észleltek a platina naiv esetekben. Minél hosszabb volt a terápia mentes időszak a megelőző platinakezelés után, annál jobb hatású volt a talazoparib terápia.

Az OlympiAD és EMBRACA fázis 3 vizsgálatok eredményét összehasonlító metaanalízis szerint a PARP-inhibitor monoterápia mellett kedvezőbb a PFS (HR: 0,56, 95%-os CI: 0,45–0,70) és a válaszarány (HR: 4,15, 95%-os CI: 2,82–6,10), de teljes túlélésbeli különbség nem igazolható (HR: 0,82, 95%-os CI: 0,64–1,05) a kemoterápiával összehasonlítva [55]. Mellékhatásként gyakrabban jelentkezik anémia, fejfájás, és ritkábban neutropenia

és kéz-láb szindróma, mint az alkalmazott kemoterápiák mellett; PARP-inhibitor mellett később következik be QOL-hanyatlás. A fenti eredmények alapján az FDA befogadta az olaparib, illetve talazoparib alkalmazását gBRCAm előrehaladott emlőrák indikációban [55]. Az olaparib EMA-regisztrációval rendelkezik, így Európában hozzáférhető, a talazoparib európai befogadási kérelme elbírálás alatt áll.

A PARP-inhibitorok csoportja az első célzott molekuláris terápia lehetőség a triple negatív emlőrák kezelésében. Számos megválaszolatlan kérdés van azonban. Hogyan lehet még eredményesebben alkalmazni, hogyan lehet szélesíteni az indikációs kört? Ígéretes klinikai vizsgálatok vannak folyamatban korai gBRCAm emlőrákban történő [adjuváns, neoadjuváns] alkalmazással, illetve tesztelik együttadását kemoterápiával, immune checkpoint terápiaival és más molekuláris célzott szerekekkel. Igen izgalmas terület a PARP-inhibitorok alkalmazása nem germinális HRD esetén, vagyis szomatikus és epigenetikus HRD-esetekben.

Következtetés

Az nyilvánvaló, hogy speciális gyakorlatot kell követni HRD és ezen belül a gBRCAm emlőrákos betegek gyógyszeres kezelése során. Bár az NCCN-ajánlás említi az ebben a betegcsoportban terápia alternatívaként számon tartott szereket (platina, PARP-inhibitorok), evidencia híján terápia algoritmust nem határoz meg. Bár vannak adatok a megelőző kezelése hatására, e speciális gyógyszer csoportok optimális helye és sorrendje egyelőre nem ismert.

A triple negatív emlőrákok esetében különösen jó platinaérzékenységre számíthatunk, és ezt az adjuváns, neoadjuváns indikációban érdemes kihasználni a BRCA-mutáns esetek szűkebb csoportjában is. Érdekes adat,

hogy bár az antraciklin-taxán alapú neoadjuváns kemoterápia hatására a gBRCA-mutáció-hordozó emlőrákos betegeknek rendkívül magas pCR-arány jelentkezik, ellentétben a nem mutáns esetekkel, ez nem mutat összefüggést a kedvező prognózissal, túléléssel [56]. Nincs adat arra vonatkozóan, hogy a neoadjuváns platinaterápia mellett jelentkező pCR milyen kapcsolatot mutat a túléléssel ebben a szűkebb betegcsoportban.

A TNT study alapján az első vonalban alkalmazott platinakezelés nagy terápiás előnyt jelent (PFS és tumorválasz) a BRCA-mutáns eseteknél. Ellentmondó adatok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy a platina-előkezelés hogyan befolyásolja a PARP-inhibitor terápia hatékonyságát. A fázis 3 OlympiAD és EMBRACA vizsgálatokban kizárási kritérium volt a platinarezisztencia [51, 52]. Bár az OlympiAD vizsgálatban nem észlelték, hogy a platina-előkezelés az olaparib hatékonyságát befolyásolta volna [51]. Egy különféle szolid tumorokban lefolytatott fázis 2 vizsgálatban azonban az olaparib hatékonysága emlőrákban kedvezőbbnek tűnt platina-előkezelés hiányában, bár a különbség nem volt szignifikáns [56]. Az ABRAZO vizsgálatban, bár a talazoparib terápia platina-előkezelteknél és platina naivoknál egyaránt eredményes volt, a talazoparib hatékonysága erőteljesebb volt a platina naivoknál és a platinára nagy érzékenységet mutató eseteknél [53].

Tekintettel a platina kemoterápia BRCA-mutáns emlőrákban történő egyre terjedő alkalmazására, nagy szükség volna a platina-előkezelés és a platinamentes intervallum hatásának adekvát elemzésére, és mihamarabb erre vonatkozó ajánlások megfogalmazására.

Irodalom

1. Stoppa-Lyonnet D. The biological effects and clinical implications of BRCA mutations: where do we go from here? *Eur J Hum Genet* 2016;24(suppl1):S3-9. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.93>
2. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, et al. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1811-4. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm203>
3. Lynch HT, Detters CA, Snyder CL, et al. BRCA1 and pancreatic cancer: pedigree findings and their causal relationships. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;158:119-25. <https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2004.01.032>
4. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997;336:1401-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM199705153362001>
5. Easton DF, Ford D, Bishop DT, et al. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet* 1995;56:265-71.
6. Ford D, Easton DF, Bishop DT, et al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet* 1994;343:692-5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)91578-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)91578-4)
7. Metcalfe KA, Lynch HT, Ghadirian P, et al. The risk of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol* 2005;96:222-6. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.09.039>
8. SEER Stat Fact Sheets: Breast cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
9. SEER Stat Fact Sheets: Ovary Cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>
10. Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:812-22. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt095>
11. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25:1329-33. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.1066>
12. Rutgers E, Balmana J, Beishon M, et al. European Breast Cancer Council manifesto 2018: Genetic risk prediction testing in breast cancer. *Eur J Cancer* 2019;106:45-53. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.09.019>
13. NICE Clinical Guidelines: NICE Clinical Guidance 164: Familial Breast Cancer. *NICE Clinical Guidelines* 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164>
14. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al. ESMO Guidelines Committee. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl5):v103-10. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw327>
15. Balmaña J, Diez O, Rubio IT, et al. ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl6):vi31-4.
16. Eccles DM, Evans DG, Mackay J. Guidelines for a genetic risk based approach to advising women with a family history of breast cancer. *UK Cancer Family Study Group (UKCFSG). J Med Genet* 2000;37:203-9. <https://doi.org/10.1136/jmg.37.3.203>
17. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003;21:2397-406. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.03.189>
18. Bonache S, Esteban I, Moles-Fernández A, et al. Multigene panel testing beyond BRCA1/2 in breast/ovarian cancer Spanish families and clinical actionability of findings. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144:2495-513. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2763-9>
19. Vos JR, Giepmans L, Röhl C, et al. ERN GENTURIS. Boosting care and knowledge about hereditary cancer: European Reference Network on Genetic Tumour Risk Syndromes. *Fam Cancer*. 2018 Oct 9. <https://doi.org/10.1007/s10689-018-0110-6>
20. Moreno L, Linossi C, Esteban I, et al. Germline BRCA testing is moving from cancer risk assessment to a predictive biomarker for targeting cancer therapeutics. *Clin Transl Oncol* 2016;18:981-7. <https://doi.org/10.1007/s12094-015-1470-0>
21. Singer CF, Balmaña J, Bürki N, et al. Genetic counselling and testing of susceptibility genes for therapeutic decision-making in breast cancer-an European consensus statement and expert recommendations. *Eur J Cancer* 2019;106:54-60. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.10.007>
22. Cruz C, Llop-Guevara A, Garber JE, et al. Multicenter phase II study of lurbectedin in BRCA-mutated and unselected metastatic advanced breast cancer and biomarker assessment substudy. *J Clin Oncol* 2018;36(31):3134-43. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.6558>
23. Capoluongo E. BRCA to the future: towards best testing practice in the era of personalised healthcare. *Eur J Hum Genet* 2016;24(Suppl1):S1-2. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.92>
24. Chun DS, Berse B, Venne VL, et al. BRCA testing within the Department of Veterans Affairs: concordance with clinical practice guidelines. *Fam Cancer* 2017;16:41-9. <https://doi.org/10.1007/s10689-016-9921-5>
25. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Genetic/Familial High-risk Assessment: Breast and Ovarian. V2 2019 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf

26. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Breast Cancer. V3 2018
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
27. Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, et al. Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *J Med Genet* 2016;53:465-71.
<https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103672>
28. Winter C, Nilsson MP, Olsson E, et al. Targeted sequencing of BRCA1 and BRCA2 across a large unselected breast cancer cohort suggests that one-third of mutations are somatic. *Ann Oncol* 2016;27:1532-8.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdw209>
29. 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;21:134-47.
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0775>
30. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Targeting the DNA repair defect of BRCA tumours. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:388-93.
<https://doi.org/10.1016/j.coph.2005.03.006>
31. Van Der Looij M, Szabo C, Besznyak I, et al. Prevalence of founder BRCA1 and BRCA2 mutations among breast and ovarian cancer patients in Hungary. *Int J Cancer* 2000;86:737-40.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(20000601\)86:5<737::AID-IJC21>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(20000601)86:5<737::AID-IJC21>3.0.CO;2-1)
32. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977;74:5463-7.
<https://doi.org/10.1073/pnas.74.12.5463>
33. Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, et al. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res* 2002;30:e57.
<https://doi.org/10.1093/nar/gnf056>
34. Tarabeux J, Zeitouni B, Moncautier V, et al. Streamlined ion torrent PGM-based diagnostics: BRCA1 and BRCA2 genes as a model. *Eur J Hum Genet* 2014;22:535-41.
<https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.181>
35. Strom CM, Rivera S, Elzinga C, et al. Development and validation of a next-generation sequencing assay for BRCA1 and BRCA2 variants for the clinical laboratory. *PLoS One* 2015;10:1-16.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136419>
36. D'Argenio V, Esposito MV, Telese A, et al. The molecular analysis of BRCA1 and BRCA2: Next-generation sequencing supersedes conventional approaches. *Clin Chim Acta* 2015;446:221-5.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.03.045>
37. Millot GA, Carvalho MA, Caputo SM, et al. A guide for functional analysis of BRCA1 variants of uncertain significance. *Hum Mutat* 2012;33:1526-37. <https://doi.org/10.1002/humu.22150>
38. Enyedi MZ, Jaksa G, Pintér L, et al. Simultaneous detection of BRCA mutations and large genomic rearrangements in germline DNA and FFPE tumor samples. *Oncotarget* 2014;7.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.11259>
39. Wang M, Escudero-Ibarz L, Moody S, et al. Somatic mutation screening using archival formalin-fixed, paraffin-embedded tissues by fluidigm multiplex PCR and illumina sequencing. *J Mol Diagn* 2015;17:521-32.
<https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2015.04.008>
40. Spronk I, Burgers JS, Schellevis FG, et al. The availability and effectiveness of tools supporting shared decision making in metastatic breast cancer care: a review. *BMC Palliative Care* 2018;17:74. <https://doi.org/10.1186/s12904-018-0330-4>
41. Gaston CM, Mitchell G. Information giving and decision-making in patients with advanced cancer: A systematic review. *Social Science & Medicine* 2005;61:2252-64.
<https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2005.04.015>
42. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science* 2017;355:1152-8. <https://doi.org/10.1126/science.aam7344>
43. 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 pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 [Alliance]. *J Clin Oncol* 2015;33:13-21.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.0572>
44. 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;3:1378-85.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.1007>
45. Loibl S, Weber KE, Timms KM, et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. *Ann Oncol* 2018;29:2341-7.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdy460>
46. 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;147:401-5.
<https://doi.org/10.1007/s10549-014-3100-x>
47. Byrski T, Dent R, Blecharz P, et al. Results of a phase II open-label, non-randomized trial of cisplatin chemotherapy in patients with BRCA1-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res* 2012;14:R110. <https://doi.org/10.1186/bcr3231>
48. Isakoff SJ, Mayer EL, He L, et al. TBCRC009: A multicenter phase II clinical trial of platinum monotherapy with biomarker assessment in metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:1902-9.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.6660>
49. 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;24:628-37.
<https://doi.org/10.1038/s41591-018-0009-7>
50. Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376:235-44.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60892-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60892-6)
51. 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;377:523-33.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450>
52. 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;379:753-63.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802905>
53. Turner NC, Telli ML, Rugo HS, et al. A phase II study of talazoparib after platinum or cytotoxic nonplatinum regimens in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutations (ABRAZO). *Clin Cancer Res*. 2018 Dec 18. pii: clin-canres.1891.2018.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1891>
54. Ettl J, Quek RGW, Lee KH, et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. *Ann Oncol* 2018;29:1939-47.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdy257>
55. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, et al. Single-agent PARP inhibitors for the treatment of patients with BRCA-mutated HER2-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open* 2018;3(4):e000361.
<https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000361>
56. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015;33:244-50.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2728>