

Cáncer de mama hereditario

RAQUEL ANDRÉS CONEJERO, RODRIGO LASTRA DEL PRADO, MARÍA ZURERA BERJAGA, ESTEFANÍA AREVALO VÁZQUEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

RESUMEN

Hasta el 10 % de los pacientes con cáncer de mama (CM) han heredado mutaciones en línea germinal que a menudo conducen a la pérdida de la función de los genes implicados en la reparación del ADN y a la activación del punto de control del ciclo celular. Además de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, se ha establecido asociación con riesgo elevado o moderado de cáncer de mama para otros genes, como *PALB2*, *ATM* y *CHEK2*. La incorporación de técnicas de NGS al estudio genético permite su identificación. Los individuos portadores sanos y afectados pueden beneficiarse de recomendaciones de medidas de detección precoz y de reducción de riesgo. Actualmente, las opciones de tratamiento son limitadas para los pacientes con CM mutado en gBRCA. Los inhibidores de la poli(ADP-ribose) polimerasa (PARP) son una opción terapéutica dirigida que ha demostrado actividad en el cáncer de mama hereditario.

PALABRAS CLAVE: *BRCA1*. *BRCA2*. Inhibidores PARP. Cáncer de mama hereditario.

DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

Fue a principio de la década de los noventa del siglo pasado cuando se describieron por primera vez dos genes cuyas mutaciones en línea germinal predisponían a una alta susceptibilidad para tener CM. Es lo que se llamó “cáncer de mama hereditario” (CMH). Primero fue el *BRCA1* (BR^east CAncer 1) y tres años más tarde el *BRCA2* (1). Desde hace más de dos décadas se generalizó el estudio directo de estos genes (mediante

ABSTRACT

Up to 10 % of breast cancer (BC) patients have inherited germline mutations, often leading to loss of function of genes involved in DNA repair and cell cycle checkpoint activation. In addition to the BRCA1 and BRCA2 genes, an association with high or moderate risk of breast cancer has been established for other genes such as PALB2, ATM, and CHEK2. The incorporation of NGS techniques to the genetic study allows their identification. Healthy and affected carrier individuals may benefit from recommendations for early detection and risk reduction measures. Currently, treatment options are limited for patients with gBRCA-mutated BC. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors are a targeted therapeutic option that have shown activity in hereditary breast cancer.

KEYWORDS: *BRCA1*. *BRCA2*. *PARP inhibitors*. *Hereditary breast cancer*.

secuenciación directa o mediante amplificación múltiple de sondas ligando-dependientes [MLPA]) a familias que presentaban criterios de alto riesgo para cáncer hereditario. Desde entonces la búsqueda de nuevos genes cuyas alteraciones expliquen la susceptibilidad para CMH no ha cesado.

Recientemente la incorporación de la secuenciación masiva (NGS) ha multiplicado el conocimiento de nuevas variantes y de nuevos genes que parecen estar implicados en el CMH. Asimismo, los estrictos criterios clínicos de alto riesgo familiar que se usaban inicialmente

te han ido abriéndose, incluyendo criterios anatomopatológicos y moleculares, lo que ha hecho que se haya ampliado mucho la población subsidiaria para realizar un estudio genético. Sin embargo, para muchos genes de dichos paneles de secuenciación masiva la evidencia de una asociación con el cáncer a menudo es débil (2). Por lo tanto, ¿qué genes deben incluirse en un estudio de su susceptibilidad para CMH? Y ¿quién es hoy en día la población tributaria de realizarse dicho estudio? A continuación, intentaremos contestar a las dos preguntas.

¿QUÉ ESTUDIOS GENÉTICOS REALIZAR?

El CMH vinculado a variantes patogénicas en genes de cáncer de alta y moderada penetrancia constituye entorno al 5 % de la carga del cáncer de mama. Entre los genes de alta penetrancia ($RR > 5$) siguen destacando, con diferencia, los genes *BRCA1* y *BRCA2*, que no pueden faltar en ningún panel, seguidos de *PALB2*. Sin embargo, solo un 25 % de los casos con el síndrome de CMH pueden atribuirse a genes de alta penetrancia. Actualmente, se han asociado al CMH más de 25 genes. Desde un punto de vista molecular, la mayoría de ellos participa en el mantenimiento del genoma junto a *BRCA1/2* (3). Una parte de los casos de CMH no relacionados con *BRCA1/2* se asocia a síndromes infrecuentes debidos a mutaciones en otros genes de alta penetrancia, en los que el CM solo es uno de los componentes: *TP53* (síndrome de Li-Fraumeni), *PTEN* (síndrome de Cowden), *STK11* (síndrome de Peutz-Jeghers), *CDH1* (cáncer gástrico hereditario) o *BLM* (síndrome de Bloom).

Respecto a genes de moderada penetrancia (RR 2-4), en los últimos años han ido describiéndose varios con diferente grado de evidencia, como variantes infrecuentes en *ATM* y *CHEK2*, entre otros (sin llegar ya a encontrar un “*BRCA3*”, y no parece que se encuentre), que han ido incorporándose a los diversos paneles. Otras alteraciones alélicas asociadas a CMH están identificándose mediante estudios pangenómicos de asociación (GWAS: *genome-wide association studies*) a través de grandes cohortes de pacientes y de individuos sanos. Comprende genes o loci de susceptibilidad cuyas variantes son frecuentes en la población, pero de manera individual confieren cada una de ellas un $RR < 1,5$.

Recientemente, un amplísimo estudio publicado en el *New England Journal of Medicine* (4) ha tratado de dejar establecidas evidencias sólidas en cuanto a la relación causal entre determinados genes y el cáncer de mama. Han estudiado 34 genes de susceptibilidad para realizar la secuenciación en una muestra de 113 000 personas (60 466 mujeres con cáncer de mama y 53 461 controles). Variantes en 9 genes que producían proteína truncadas se asociaron con un riesgo de cáncer de mama con una p muy significativa. En 5 de ellas (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* y *PALB2*) la p fue inferior a 0,0001

y en otros 4 genes (*BARD1*, *RAD51C*, *RAD51D* y *TP53*) la p fue inferior a 0,05. Para estos genes, que alcanzaron significación estadística clara, la *odds ratio* oscilaba entre 10,57 de *BRCA1* y 1,8 de *RAD51D*. La *odds ratio* difería según el subtipo de cáncer de mama. Las variantes de truncamiento de proteínas en *ATM* y *CHEK2* se asociaron más fuertemente con la enfermedad con ER positivo que con la enfermedad con ER negativo, como ya estaba descrito (5), mientras que las variantes con truncamiento de proteínas en *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *RAD51C* y *RAD51D* se asociaron más fuertemente con la enfermedad ER-negativa que con la enfermedad ER-positiva.

De los 25 genes restantes, todos menos 3 (*AKT1*, *MSH2* y *STK11*) tenían un límite superior del intervalo de confianza del 95 % de *odds ratio* de menos de 2,0, lo que representa un umbral propuesto para alelos patogénicos de riesgo moderado, pero ninguna alcanzaba la probabilidad bayesiana inferior a 0,10, por lo que concluyen que estos genes no ofrecen información para la predicción del riesgo de cáncer de mama. Por tanto, según este trabajo, el mayor publicado hasta la fecha, los estudios genéticos en línea germinal a realizar en un paciente con sospecha de CMH deben ser un panel de NGS que incluya por lo menos esto 9 genes: *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* y *PALB2*, *BARD1*, *RAD51C*, *RAD51D* y *TP53*. Otros genes, que hasta ahora estaban incluyéndose en los paneles, como *BRIP1*, *FANC* o *NF1*, han quedado cuestionados en cuanto a su relación directa con el CM.

Las mutaciones relacionadas con el aumento de riesgo de CM consisten principalmente en pequeñas deleciones, inserciones, mutaciones *missense* (cambio de un único nucleótido que varía por completo el sentido de lectura del codón) y variantes de *splicing* (cortado y empalme) que dan como resultado proteínas truncadas. Además, también pueden encontrarse grandes alteraciones de reordenamiento en < 10 %. Por lo tanto, las pruebas genéticas para estos genes deben incluir análisis de secuencias y análisis de deleciones/duplicaciones (6).

CRITERIOS DE INDICACIÓN DE ESTUDIO GENÉTICO

Los criterios de indicación de familias para el estudio de genes relacionados con CMH adoptados por las diferentes guías clínicas nacionales e internacionales suelen ser bastante similares y, por lo general, la mayoría de ellos comparten una probabilidad de detección de mutación superior al 10 %. Los criterios para determinar la necesidad de realizar las pruebas genéticas difieren ligeramente, pero todos se basan en factores de riesgo clínico como la edad, el estado de los receptores hormonales, la ascendencia con mutaciones fundadoras y los antecedentes personales y familiares de cáncer.

En cuanto a los criterios anatomopatológicos, se incluyen ya las mujeres con CM triple negativo en determinadas circunstancias.

La incorporación de dianas terapéuticas asociadas a la presencia o no de determinadas alteraciones genéticas ha aumentado la indicación de los estudios genéticos a su finalidad terapéutica, por lo que estos criterios serán más laxos en un futuro a corto plazo. Estos son los criterios de la guía clínica de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2019 (7):

A) *Independientemente de los antecedentes familiares:*

- Mujeres con cáncer de mama y de ovario sincrónico o metacrónico.
- Cáncer de mama \leq 40 años.
- Cáncer de mama bilateral (el primero diagnosticado \leq 50 años).
- Cáncer de mama triple negativo \leq 60 años.
- Cáncer de ovario epitelial no mucinoso de alto grado (o cáncer de las trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario).
- Ascendencia con mutaciones fundadoras.
- Mutación somática BRCA detectada en cualquier tipo de tumor con una frecuencia alélica $>$ 30 % (si se conoce).
- Pacientes con cáncer de mama HER2 negativo metastásico elegibles para considerar la terapia con inhibidores de PARP.

B) *Antecedentes familiares si:*

- 2 o más familiares de primer grado con cualquier combinación de las siguientes características de alto riesgo:
 - Cáncer de mama bilateral + otro cáncer de mama $<$ 60 años.
 - Cáncer de mama $<$ 50 años y cáncer de próstata o páncreas $<$ 60 años.
 - Cáncer de mama masculino.
 - Cáncer de mama y de ovario.
 - Dos casos de cáncer de mama diagnosticados antes de los 50 años.
- 3 o más familiares directos con cáncer de mama (al menos, uno premenopáusico) o cáncer de ovario o cáncer de páncreas o cáncer de próstata alto Gleason (\geq 7).

Estos criterios, en constante revisión, están abriéndose cada vez más, de tal manera que en el futuro es probable que los estudios genéticos en línea germinal se amplíen a prácticamente todas las mujeres con CM. La guía americana de la NCCN v2.2002 amplía la indicación de estudio genético a mujeres con CM antes de los 45 años o entre los 45 y los 50 años si la familia ofrece poca información y en cualquier paciente triple negativa independientemente de la edad. Además, el criterio de una probabilidad pretest de ser portadora de una mutación patológica del 10 % o mayor, usado hasta ahora, lo rebajan al 5 % usando los modelos predictores como CanRisk o BRCAPro.

A pesar de estos criterios, su aplicación para seleccionar pacientes tiene una importante limitación. Investigaciones recientes concluyen que el enfoque tradicional usando estos criterios fundamentalmente clínicos puede pasar por alto hasta el 50 % de los portadores de mutaciones (8,9).

Están surgiendo nuevas indicaciones para los estudios de mutaciones en línea germinal, independientemente de los criterios clínicos. Cada vez es más común en la práctica oncológica realizar la secuenciación de tumores utilizando grandes paneles de cáncer. Las variantes patogénicas en los genes de susceptibilidad al cáncer identificados en el tumor a menudo no está claro si son de origen somático o constitucional. El Grupo de Trabajo de Medicina de Precisión de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) publicó un amplio estudio con datos de secuenciación pareada de 17 152 muestras de cáncer en las que se identificaron 1494 variantes de secuencia patógena en 65 genes de susceptibilidad al cáncer. A partir de estos análisis, dicho grupo de la ESMO ha establecido unas recomendaciones con respecto a los análisis centrados en la línea germinal a partir de los datos obtenidos solo de la secuenciación del tumor (10).

En general, tras la detección de una mutación somática en un gen de predisposición al cáncer es necesario determinar su frecuencia alélica. Una alta frecuencia alélica (20-30 % de las células, dependiendo de los genes estudiados) hablaría a favor de la presencia de la mutación de manera constitucional (no adquirida). En ese caso, y dependiendo de las repercusiones clínicas del hallazgo, se recomienda descartar una mutación germinal considerando las posibles implicaciones en el asesoramiento genético.

El uso de inhibidores de PARP para pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-negativo mutado en BRCA1/2 de línea germinal también implica la necesidad de realizar el estudio en línea germinal al menos en esos dos genes (11).

RECOMENDACIONES DE SCREENING

Las estimaciones de penetrancia oscilan entre un 41 y un 90 % de riesgo de por vida de CM, con un mayor riesgo de cáncer de mama contralateral. Un estudio de cohorte prospectivo que incluyó a 9856 portadoras de BRCA1/2 no afectadas mostró que el riesgo de CM a los 80 años de edad era del 72 % para las portadoras de una mutación en BRCA1, del 69 % para las portadoras de mutación en BRCA2 y el de CM contralateral 20 años después del diagnóstico de CM del 40 y del 26 %, respectivamente, aunque este riesgo depende de la edad y es mayor en aquellos diagnosticados con cáncer de mama a una edad temprana (es decir, $<$ 40 años) (12).

DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE MAMA

El *screening* de cáncer de mama en individuos portadores de mutaciones en genes de riesgo moderado-alto de cáncer de mama incluye la utilización de mamografía y de RNM mamaria. La edad de comienzo varía en función del riesgo que se asocia al gen y otros factores, como la historia familiar.

Portadores de mutaciones en genes de alto riesgo

En el caso de portadoras de mutación en *BRCA1/2*, la RNM mamaria en estudios prospectivos ha demostrado una elevada sensibilidad (77-94 %) en comparación con la mamografía (33-59 %), con una tasa de falsos positivos más elevada. En cuanto a la sensibilidad de la ecografía, en esta población de alto riesgo es similar a la de la mamografía (13).

En un estudio de 1219 portadores de mutación en *BRCA1* y 732 en *BRCA2*, la adición de la mamografía a la RNM demostró una mejoría mayor de la sensibilidad en portadoras de *BRCA2* (12,6 %) respecto a *BRCA1* (3,9 %) (14).

La mayoría de estudios evalúan el *screening* con una periodicidad anual, pero se desconoce si otros intervalos podrían ser más óptimos. En cuanto a la edad de comienzo del *screening*, hay estudios que reportan una posible asociación entre la exposición a la radiación de la mamografía y el aumento del riesgo de cáncer de mama en portadoras de *BRCA1/2* (15).

Aunque la edad de inicio del cribado puede individualizarse si la historia familiar incluye un diagnóstico de CM anterior a los 30 años, las guías actuales recomiendan realizar *screening* con RNM mamaria anual entre los 25 y los 29 años. Entre los 30 y los 75 años debe realizarse una mamografía y una RNM mamaria anual. Después de los 75 años de edad, el manejo debe considerarse de forma individual. Las recomendaciones de detección precoz de cáncer de mama para otros genes, como *PALB2*, *TP53*, *PTEN*, *CDH1* y *STK11*, que también asocian un alto riesgo, son similares a las de *BRCA1/2* y comprenden el uso de mamografía y de RNM mamaria comenzando a una edad temprana. En los varones portadores de mutación en *BRCA1/2* se recomienda un autoexamen mamario a partir de los 35 años y puede considerarse la realización de una mamografía anual en caso de ginecomastia (7,11).

PORTADORES DE MUTACIONES EN GENES DE MODERADO RIESGO

Con respecto a genes de riesgo moderado de cáncer de mama, como *ATM* y *CHEK2*, la recomendación general es considerar la realización de mamografía o de RNM

mamaria a partir de los 40 años. Estas recomendaciones se basan en el riesgo absoluto, de manera que la detección con mamografía en estas portadoras debería comenzar cuando el riesgo estimado de desarrollar cáncer de mama a los 5 años supere el 1 %, acorde con las recomendaciones para la población de riesgo promedio. Asimismo, el cribado mediante RM de mama en estas portadoras debe iniciarse cuando el riesgo estimado de desarrollar cáncer de mama a los 5 años supere el 2,2 % (16).

Aparte de esta recomendación general, hoy en día es posible realizar un plan individualizado para cada mujer portadora teniendo en cuenta no solo factores genéticos. BOADIECA es un modelo integral que se desarrolló por primera vez en 2002. Desde entonces se ha actualizado y ha incorporado diversos factores que permiten calcular el riesgo de desarrollar cáncer de mama o de ovario. Para ello, utiliza información sobre antecedentes familiares, estilo de vida y factores de riesgo hormonales, presencia de variantes patogénicas en genes de susceptibilidad al cáncer de mama o de ovario de riesgo moderado y alto, variantes comunes de susceptibilidad al cáncer de mama o de ovario (*polygenic risk scores*) y densidad mamográfica (17).

También puede utilizarse para calcular la probabilidad de ser portador de mutaciones en los genes de riesgo moderado-alto: *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM*, *CHEK2*, *BARD1*, *RAD51C* y *RAD51D*.

La herramienta CanRisk (<https://canrisk.org>) es la interfaz web que permite acceder de manera gratuita a la última versión del modelo de riesgo BOADIECA. El modelo ha sido extensamente validado tanto para la predicción de probabilidades de portador como para la predicción del riesgo subsiguiente de cáncer (18,19).

DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE OVARIO

El segundo cáncer de mayor incidencia entre portadoras de *BRCA1/2* es el de ovario. Los estudios que evalúan si los procedimientos de detección del cáncer de ovario son lo suficientemente sensibles o específicos han arrojado resultados mixtos y se desconoce el impacto en la supervivencia. Para aquellas que no han elegido SOB, que es la opción de manejo de riesgo recomendada, la ecografía transvaginal y la determinación en suero del marcador tumoral CA-125 pueden realizarse a partir de los 30 a 35 años de edad (7,11).

DETECCIÓN PRECOZ DE OTROS CÁNCERES DIFERENTES AL DE MAMA Y AL DE OVARIO

Los estudios sobre la asociación de mutaciones *BRCA1/2* con cáncer colorrectal han arrojado resultados controvertidos. Un metaanálisis reciente concluyó que el riesgo de cáncer colorrectal aumenta en *BRCA1* (OR 1,49), pero no en *BRCA2* (20).

Debido a que los portadores de la mutación *BRCA1/2* tienen un mayor riesgo de cáncer de próstata antes de los 65 años de edad y los portadores de *BRCA2* se diagnostican antes y se asocian con un peor pronóstico, es razonable considerar la detección del cáncer de próstata a la edad de 40 años anualmente. Las mutaciones en *BRCA2*, *PALB2* y *ATM* se han asociado con un mayor riesgo familiar de cáncer de páncreas, pero los riesgos absolutos asociados no son sólidos. Los portadores de mutaciones *ATM*, *BRCA2* y *PALB2* con un familiar de primer o de segundo grado con cáncer de páncreas son candidatos para ensayos clínicos de estrategias de detección. Quedan por determinar cuestiones como la edad a la que debe iniciarse el cribado, cuál es la mejor técnica de imagen, el intervalo o la duración óptima del seguimiento. El cribado de cáncer de páncreas en individuos de alto riesgo se asocia con una mayor detección y mayores tasas de reseccabilidad y una mayor supervivencia, pero se necesitan más estudios multicéntricos y prospectivos para evaluar los beneficios del cribado (21).

MEDIDAS QUIRÚRGICAS DE REDUCCIÓN DE RIESGO Y QUIMIOPREVENCIÓN

Mastectomía bilateral profiláctica (MBP)

En portadoras de mutación *BRCA 1/2*, la MBP ha demostrado una reducción del riesgo de desarrollar cáncer de mama superior al 90 % (22). En pacientes con cáncer de mama y mutación *BRCA 1/2*, la MBP se ha asociado con una disminución significativa de la incidencia de cáncer de mama contralateral. No ha podido demostrarse un beneficio en supervivencia en comparación con medidas de detección precoz (23), aunque el estudio prospectivo holandés (HEBON database) sugiere un beneficio en supervivencia global y específica para cáncer de mama en portadoras sanas de *BRCA1*, mientras que en portadoras de *BRCA2* la MBP es equiparable al seguimiento (24).

Varios factores deben tenerse en cuenta en la toma de decisiones, como el riesgo residual de desarrollar cáncer de mama según la edad de la paciente, la probabilidad de desarrollar cáncer de mama en la próxima década, la expectativa de vida, el fenotipo asociado o la historia familiar. Los beneficios, las limitaciones, los riesgos derivados de la cirugía, las opciones de reconstrucción y el impacto psicológico deben considerarse individualmente. Una revisión de Cochrane publicada en el año 2018, que incluía 20 estudios que evaluaban los efectos psicosociales, mostró una reducción significativa en la incidencia de la preocupación sobre el cáncer de mama con altos niveles de satisfacción, pero con un impacto negativo en la percepción de la imagen personal y la sexualidad (25).

La mastectomía conservadora de piel del complejo areola pezón implica una extirpación del 90-95 % del teji-

do glandular en comparación con la mastectomía conservadora de piel (95-98 %). No existen estudios comparativos entre ambas técnicas. Sin embargo, se ha establecido como una técnica segura y efectiva en la reducción del riesgo en portadoras de mutación en *BRCA1/2*, aunque es preciso un mayor seguimiento a largo plazo en las series reportadas (26). La posibilidad de neoplasia oculta en el momento de la cirugía es inferior al 5 %, por lo que el análisis de forma rutinaria del estudio del ganglio centinela no está indicado. Es recomendable la realización de un estudio de imagen que incluya resonancia mamaria antes de la cirugía y posteriormente, un estudio anatómico-patológico minucioso de la pieza quirúrgica.

No hay evidencia en el beneficio de la realización de MBP en portadoras de mutación en los genes *PTEN*, *CDH1*, *PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, *NF1*, *STK11* y *BARD 1* (27), aunque debe considerarse de forma individualizada con base en la historia familiar.

SALPINGOFORECTOMÍA BILATERAL PROFILÁCTICA (SOBP)

La SOBP ha demostrado una reducción en el riesgo de cáncer de ovario, trompa y primario peritoneal en torno al 80 % en pacientes portadoras de mutación en *BRCA 1/2* (28), con un impacto en la reducción en la mortalidad global del 77 %. Se ha observado una reducción en la mortalidad para todas las edades en portadoras de mutación en *BRCA1*, mientras que para *BRCA2* la SOBP únicamente se ha asociado con una reducción en la mortalidad entre los 41 y los 60 años (29).

El cáncer de ovario es más prevalente en portadoras de mutación en *BRCA1*. Se han reportado las mayores tasas de incidencia entre los 50 y los 59 años, con un riesgo anual del 1,7 %, frente a portadoras de mutación en *BRCA2*, en las que la mayor tasa de incidencia se ha observado entre los 60 y los 69 años, con un riesgo anual del 0,6 %. Por este motivo se recomienda la realización de la SOBP a una edad más precoz para *BRCA1* entre los 35 y los 40 años. Puede posponerse a los 40-45 años en las portadoras de *BRCA2* una vez que los deseos reproductivos han sido cumplidos y siempre teniendo en cuenta la historia familiar y la edad más precoz de presentación en los familiares afectados (7,11).

Tras la SOBP persiste un riesgo residual del 1 al 4,3 % de riesgo de desarrollo de carcinomatosis peritoneal primaria, según distintos estudios (30), sobre todo en portadoras de *BRCA 1* (31) y cuando la edad de realización de la SOBP es avanzada, con hallazgo de mayor porcentaje de carcinoma seroso intraepitelial tubárico (STIC) en la pieza quirúrgica. La prevalencia de detección de cáncer de ovario, de cáncer tubárico oculto o de carcinomatosis peritoneal durante la SOBP oscila entre el 1,5 y el 3,8 % en edad inferior a 40 años o entre los 40 y los 49 años, respectivamente, por lo que está indicada la realización de lavados peritoneales durante la cirugía

y posteriormente y un estudio anatomopatológico protocolizado de la pieza quirúrgica que incluya secciones finas de los ovarios y trompas de Falopio.

En cuanto al papel reductor del riesgo de la SOBP en el cáncer de mama, hasta el momento los datos son controvertidos. Los primeros estudios observacionales realizados mostraban una reducción del riesgo en torno al 50 % (32). Sin embargo, estudios posteriores sugieren que este efecto pueda estar sobreestimado por potenciales sesgos de inclusión de pacientes con antecedente de cáncer de mama en el grupo comparador o por el sesgo de inmortalidad (33,34). Respecto al análisis estratificado por tipo de mutación en *BRCA*, un estudio reciente publicado en el año 2020 mostró una reducción significativa del riesgo de cáncer de mama en portadoras premenopáusicas de *BRCA1*, pero no de *BRCA2* (35). Otra gran serie de casos publicada en 2021 con 876 familias con mutación conocida en *BRCA 1/2* pone de manifiesto que la SOBP reduce el riesgo de forma significativa en los 5 años siguientes a la cirugía tanto en *BRCA1* como *BRCA2* (HR: 0,28; IC 95 %, 0,10-0,63, HR: 0,19; IC 95 %, 0,06-0,71, respectivamente). Sin embargo, transcurridos 5 años, la disminución del riesgo continúa siendo significativa en portadoras de *BRCA 1*, pero no es así en las portadoras de *BRCA 2* (36). En muchos de los estudios previos la SOBP no se había considerado una variable tiempo dependiente, lo que puede influir en la solidez de las conclusiones extraídas con anterioridad.

En mujeres portadoras de *BRIP1*, *RAD51C* y *RAD51D* se ha descrito un riesgo acumulado de desarrollo de cáncer de ovario del 5,8 %, del 11 % y del 13 %, respectivamente, por lo que se recomienda la realización de la SOBP entre los 45 y los 50 años, aunque siempre debe individualizarse en función de la historia familiar y de la edad más precoz de presentación de cáncer de ovario en la familia (37). En el síndrome de Lynch existe un riesgo del 60 % de cáncer de endometrio y del 24 % de desarrollo de cáncer de ovario, por lo que la histerectomía y la SOBP son opciones a considerar una vez cumplidos los deseos reproductivos.

QUIMIOPREVENCIÓN

Existen datos limitados sobre el uso de moduladores selectivos del receptor de estrógenos (tamoxifeno y raloxifeno) como prevención primaria en CM en pacientes portadoras de mutación en *BRCA 1/2* no sometidas a MBP. El estudio NASABP-P1 reveló una reducción del riesgo del 62 % en portadoras sanas de *BRCA2* que recibieron tamoxifeno frente a placebo (38). Sin embargo, este efecto no se observó en portadoras de *BRCA1*. Las conclusiones de este estudio deben tomarse con cautela debido a la pequeña muestra, con tan solo 19 participantes (7 %) con desarrollo de CM. En prevención secundaria, el uso de tamoxifeno adyuvante se ha asociado

a una reducción del riesgo de desarrollo de cáncer de mama contralateral del 45-60 % en pacientes portadoras de *BRCA 1/2* (39).

El papel preventivo de los inhibidores de aromataasa (exemestano y anastrozol) en pacientes portadoras de mutación en *BRCA 1/2* se ha evaluado en el estudio francés prospectivo de fase III LIBER (40), en el que se incluyeron un total de 170 mujeres con mutación en *BRCA 1/2* que fueron aleatorizadas a recibir letrozol frente a placebo. En torno al 45 % de las pacientes en ambos grupos habían tenido CM previo. Con una media de seguimiento de 5 años no se observó una reducción significativa del riesgo en ninguno de los grupos.

El uso de anticonceptivos orales ha demostrado que disminuye el riesgo de cáncer de ovario en portadoras de mutación en *BRCA 1/2* en torno a un 50 %, con un máximo beneficio tras 5 años de uso en *BRCA2* y después de 3 años en *BRCA1* (41). Su uso no está contraindicado, pero puede incrementar el riesgo de CM.

El efecto de los anticonceptivos orales en el riesgo de desarrollo de cáncer de mama en portadoras de mutación *BRCA 1/2* es controvertido. Varios estudios de casos y de controles arrojan resultados contradictorios. Dos metaanálisis (42,43) sugieren que el uso de anticonceptivos orales no está asociado de forma significativa con un aumento del riesgo de cáncer de mama, pero el diseño variado de estos estudios puede limitar las conclusiones. Son necesarios estudios prospectivos más potentes.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON MUTACIONES *BRCA*

La realización precoz de asesoramiento y de pruebas genéticas, posiblemente en el momento del diagnóstico de CM, puede ser beneficiosa con respecto a la toma de decisiones informadas sobre intervenciones quirúrgicas primarias y otras intervenciones médicas.

CIRUGÍA

La detección de mutaciones en los genes *BRCA1/2* en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama precoz puede influir en la decisión del tipo de tratamiento locoregional, ya que estas pacientes tienen un riesgo más elevado de cáncer de mama contralateral que la población general, por lo que puede optarse por la realización de una mastectomía bilateral en el momento de la cirugía del cáncer de mama (44).

QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO

La incorporación de las sales de platino a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama triple negati-

vo aumenta significativamente la respuesta patológica completa (pCR) (45), pero en este contexto la presencia de mutación en BRCA no es predictiva de respuesta a estos fármacos. En el entorno metastásico, el carboplatino ha mostrado un beneficio clínico significativo en comparación con el docetaxel entre los portadores de la mutación BRCA (46). En particular, el ensayo TNT mostró una tasa de respuesta objetiva del 68 % con carboplatino frente al 33 % con docetaxel entre 43 pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico y una mutación BRCA conocida.

INHIBIDORES PARP

Los inhibidores de poli ADP-ribosa polimerasa (PARP) son una clase de terapia dirigida capaces de inducir letalidad sintética en células tumorales *BRCA1/2* mutadas y se ha demostrado que mejoran la supervivencia libre de progresión (PFS) en ensayos clínicos de fase III en varios tipos de cáncer relacionados con BRCA, como el de ovario, el de mama, el de páncreas y el de próstata. Estos fármacos ejercen efectos citotóxicos por dos mecanismos: 1) inhibición de la actividad catalítica de PARP y 2) atrapamiento de PARP, mediante el cual la proteína PARP unida a un inhibidor de PARP no se disocia fácilmente del ADN, lo que evita la reparación, la replicación y la transcripción del ADN.

CÁNCER DE MAMA AVANZADO O METASTÁSICO

En cáncer de mama avanzado o metastásico, olaparib y talazoparib están indicados como monoterapia para el tratamiento de portadoras con mutación BRCA que tienen cáncer de mama HER2 negativo después de la progresión a terapia endocrina o quimioterapia. La eficacia de estos agentes se ha evaluado en dos ensayos clínicos aleatorizados de fase III, OlympiAD y EMBRACA. Ambos de diseño muy similar, compararon la eficacia de olaparib y de talazoparib con el tratamiento de quimioterapia seleccionado por el médico. Los pacientes debían ser candidatos para quimioterapia con un solo agente y presentar mutación germinal *BRCA1* o *BRCA2*. No debían haberse sometido a más de tres líneas previas de quimioterapia en estadio avanzado o metastásico y tenían que haber recibido antraciclina o taxano en el entorno (neo)adyuvante, avanzado o metastásico. Se permitía el uso de platino si no había habido progresión durante este ni en los 6 meses posteriores a la última dosis. En el ensayo clínico OlympiAD se demostró una mejora estadísticamente significativa en la mediana de SLP para olaparib en comparación con quimioterapia (7,0 meses frente a 4,2 meses y un HR: 0,58; IC 95 %, 0,43-0,80, $p = 0,0009$). El análisis de SG se realizó con el 64 % del número total de acontecimientos previstos,

con una mediana de seguimiento de 25,3 y 26,3 meses, respectivamente, sin que se detectaran diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (mediana de 19,3 meses frente a 17,1 meses, HR 0,90; IC 95 % 0,66-1,23, $p = 0,5131$) (47). En el ensayo clínico EMBRACA, talazoparib mostró un beneficio significativo en SLP (HR 0,542; IC 95 %, 0,413-0,711, con medianas de 8,6 frente a 5,6 meses). El análisis final no demostró diferencias estadísticamente significativas en SG. Se alcanzó un 75 % de eventos (HR 0,85; IC 95 %: 0,67-1,07). Los EA más frecuentes para ambos fármacos fueron de tipo digestivo (náuseas y vómitos) y hematológico (anemia, neutropenia y leucopenia) (48).

Olaparib y talazoparib fueron, en ambos subgrupos (TN y RH+/HER2-), superiores a la quimioterapia en monoterapia tanto en pacientes con mutación de *BRCA1* como en los que presentan mutación *BRCA2*. Así, los estudios realizados permiten identificar un beneficio en SLP sin efecto deletéreo en la calidad de vida y con beneficio en tasas de respuestas que podría correlacionarse con un beneficio en el control sintomático, pero sin diferencias significativas en SG. Niraparib, rucaparib y veliparib también están en desarrollo clínico como monoterapias para el CM localmente avanzado/metastásico con mutación BRCA. El ensayo de fase III BRAVO de niraparib se cerró prematuramente debido a una alta tasa de abandono en el brazo de control.

TRATAMIENTO CON INHIBIDORES PARP EN CÁNCER DE MAMA SIN MUTACIÓN *gBRCA*

Los inhibidores de PARP están investigándose para el tratamiento de CM en pacientes con mutaciones en genes de la recombinación homóloga (RH) sin mutaciones documentadas de *gBRCA*. Los estudios clínicos que tienen resultados positivos para los inhibidores de PARP en entornos distintos al BC mutado en *gBRCA* incluyen estudios de fase II de un solo brazo de monoterapia con rucaparib, olaparib y talazoparib. En el estudio Olaparib Expanded, en 54 pacientes con BC metastásico y mutaciones de la línea germinal en varios genes DDR no BRCA (cohorte 1) o mutaciones somáticas en genes DDR que incluyen BRCA (cohorte 2), la ORR fue del 33 % y del 31 %, respectivamente. Se notificó actividad antitumoral en pacientes con mutaciones somáticas en *BRCA* o *gPALB2*, pero no en aquellos con mutaciones en ATM o *CHEK2* (49).

La resistencia a la terapia con inhibidores de PARP puede deberse a múltiples mecanismos. Por ejemplo, la RH podría reactivarse mediante mutaciones secundarias que restauran los marcos abiertos de lectura de genes HRR como *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* y *RAD51C/D* mediante mutaciones que conducen a la mitigación del estrés de replicación o mediante mutaciones en genes

para PARP1. Los tumores en estadio precoz deberían albergar menos mecanismos de resistencia adquiridos que afectan negativamente a la duración de la respuesta en comparación con la enfermedad avanzada (50). Por lo tanto, el tratamiento de la enfermedad en una etapa más temprana y el uso de terapias de combinación de inhibidores de PARP pueden mejorar sus efectos anti-tumorales.

TRATAMIENTO CON INHIBIDORES PARP DEL CÁNCER DE MAMA PRECOZ

El tratamiento de CM precoz con inhibidores de PARP ha sido objeto de varios estudios clínicos. En el estudio de fase III Olympia, olaparib adyuvante, después de completar el tratamiento local y la quimioterapia adyuvante o neoadyuvante, se asoció con una supervivencia sin enfermedad invasiva o a distancia significativamente más larga que placebo. Un total de 1836 pacientes fueron aleatorizados. En un análisis intermedio predeterminado con una mediana de seguimiento de 2,5 años, la supervivencia libre de enfermedad invasiva a 3 años fue del 85,9 % en el grupo de olaparib y del 77,1 % en el grupo de placebo (HR 0,58; IC 99,5 %, 0,41-0,82; $p < 0,001$). La supervivencia libre de enfermedad a distancia a los 3 años fue del 87,5 % en el grupo de olaparib y del 80,4 % en el grupo de placebo (HR 0,57; IC 99,5 %, 0,39-0,83; $p < 0,001$). Olaparib se asoció con menos muertes que placebo (59 y 86, respectivamente) (HR 0,68; IC 99 %, 0,44-1,05; $p = 0,02$), aunque la diferencia no fue significativa (51).

COMBINACIONES DE INHIBIDORES PARP CON OTRAS TERAPIAS

En dos estudios de fase II, TOPACIO y MEDIOLA, se informaron de hallazgos prometedores de eficacia y de seguridad para niraparib combinado con pembrolizumab y para olaparib + durvalumab. En TOPACIO ($n = 47$ para eficacia, $n = 55$ para seguridad), la combinación de niraparib y pembrolizumab mostró actividad antitumoral, independientemente del estado de mutación *BRCA*, en pacientes con TNBC somático o mutado *gBRCA* y *BRCA* de tipo salvaje avanzado/metastásico (129). La ORR fue del 21 % en la población general ($n = 10/47$) y del 47 % en pacientes con mutaciones tumorales *BRCA* ($n = 7/15$). La tasa de control de la enfermedad (DCR) fue del 49 % (del 80 % en pacientes con mutaciones *BRCA* tumorales). Para los cinco pacientes que albergaban mutaciones de la vía HRR no *BRCA*, la ORR fue del 20 % ($n = 1/5$) y la DCR fue del 80 % ($n = 4/5$) (52). En MEDIOLA ($n = 30$ para eficacia y $n = 34$ para seguridad), la combinación de olaparib y durvalumab se asoció con DCR

del 80 % y del 50 % a las 12 y 28 semanas, respectivamente, y una tolerabilidad favorable en pacientes con BC metastásico mutado en *gBRCA* (53).

Los inhibidores de PARP también están evaluándose en terapias combinadas con otros agentes para tratar el CM localmente avanzado o metastásico. En el ensayo de fase III BROCADE3 ($n = 509$), la adición de veliparib al carboplatino y al paclitaxel resultó en una mejora significativa en la mediana de la SLP en comparación con el placebo (14,5 frente a 12,6 meses; HR 0,71, IC 95 %, 0,57-0,88); $p = 0,002$) en pacientes con CM mutado en *gBRCA*. El beneficio de SLP fue duradero y no se observaron toxicidades adicionales, aunque hubo un alto grado de toxicidad en ambos brazos de tratamiento (54). Los resultados de este estudio sugieren además que los inhibidores PARP podrían tener un papel como mantenimiento tras la quimioterapia. De cara al futuro, los ensayos en curso investigan los inhibidores de PARP en combinaciones novedosas, que incluyen olaparib más inhibidores de moléculas reparadoras del ADN (ATR o Wee1) para CM triple negativo metastásico (ensayo VIOLETTE), olaparib más trastuzumab para CM HER2 positivo (ensayo OPHELIA) y talazoparib más un inhibidor de bromodominio (ZEN003694) o un inhibidor dual de mTOR/PI3K (gedatolisib) para CM triple negativo metastásico o recurrente/no resecable.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:
Raquel Andrés Conejero
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
C/ de San Juan Bosco, 15
50009 Zaragoza
e-mail: andresraquelc@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Narod S, Foulkes W. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer* 2004;4:665-76.
2. Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med* 2015;372:2243-57.
3. Nielsen FC, van Overeem HT, Sørensen CS. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes in confined pathways. *Nat Rev Cancer* 2016;16:599-612.
4. Dorling L, Carvalho S, Allen J. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med* 2021;384(5):428-39.
5. Schmidt MK, Hogervorst F, van Hien R, et al. Age and tumor subtype-specific breast cancer risk estimates for CHEK2*1100delC carriers. *J Clin Oncol* 2016;34:2750-60.
6. Judkins T, Rosenthal E, Arnell C, et al. Clinical significance of large rearrangements in BRCA1 and BRCA2. *Cancer* 2012;118(21):5210-6.
7. González-Santiago S, Ramón y Cajal T, Aguirre E, et al. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). *Clin Transl Oncol* 2020;22:193-200.

8. Beitsch PD, Whitworth PW, Hughes K, et al. Underdiagnosis of hereditary breast cancer: are genetic testing guidelines a tool or an obstacle? *J Clin Oncol* 2019;37:453-60.
9. Leary E, Iacoboni D, Holle J, et al. Expanded gene panel use for women with breast cancer: identification and intervention beyond breast cancer risk. *Ann Surg Oncol* 2017;24:3060-6.
10. Mandelker D, Donoghue M, Talukdar S. Germline-focussed analysis of tumour-only sequencing: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2019;30(8):1221-31.
11. NCCN Guidelines Version 2.2022 Genetic/Familial High-Risk Assessment: breast, ovarian, and pancreatic.
12. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017;317:2402-16.
13. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8469-76.
14. Phi XA, Saadatmand S, De Bock GH, et al. Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis. *Br J Cancer* 2016;114:631-7.
15. Narod SA, Lubinski J, Ghadirian P, et al. Screening mammography and risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Lancet Oncol* 2006;7:402-6.
16. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:581-8.
17. Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, et al. BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genet Med* 2019;21:1708-18.
18. Choudhury PP, Brook MN, Wilcox AN, et al. Comparative validation of the BOADICEA and Tyrer-Cuzick breast cancer risk models incorporating classical risk factors and polygenic risk in a population based prospective cohort. *medRxiv* 2020;2020.04.27.20081265.
19. Lakeman IMM, Rodríguez-Girondo M, Lee A, et al. Validation of the BOADICEA model and a 313-variant polygenic risk score for breast cancer risk prediction in a Dutch prospective cohort. *GenetMed* 2020;22:1803-11.
20. Oh M, McBride A, Yun S, et al. BRCA1 and BRCA2 gene mutations and colorectal cancer risk: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(11):1178-89.
21. Dbouk M, Katona BW, Brand RE, et al. The Multicenter Cancer of Pancreas Screening Study: Impact on Stage and Survival. *J Clin Oncol* 2022;Jun 15:2200298.
22. Ludwig KK, Neuner J, Butler A, et al. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *Am J Surg* 2016;212(4):660-9.
23. Li X, You R, Wang X, et al. Effectiveness of prophylactic surgeries in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis and systematic review. *Clin Cancer Res* 2016;22:3971-81.
24. Heemskerk-Gerritsen B, Jager A, Koppert LB, et al. Survival after bilateral risk reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2019;177:723-33.
25. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, et al. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4(4):CD002748.
26. Jakub JW, Peled AW, Gray RJ, et al. Oncologic Safety of Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy in a Population With BRCA Mutations: A Multi-institutional Study. *JAMA Surg* 2018;153(2):123-9.
27. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:581-8.
28. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(2):80-7.
29. Finch AP, Lubinski J, Moller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2014;32:1547-53.
30. Xiao YL, Wang K, Liu Q, et al. Risk reduction and survival benefit of risk-reducing salpingo-oophorectomy in hereditary breast cancer: meta-analysis and systematic review. *Clin Breast Cancer* 2019;19(1):e48-e65.
31. Harmsen MG, Piek JMJ, Bulten J, et al. Peritoneal carcinomatosis after risk-reducing surgery in BRCA1/2 mutation carriers. *Cancer* 2018;124:952-9.
32. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol* 2005;23:7491-6.
33. Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve C, van Asperen CJ, et al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst* 2015;107.
34. Terry MB, Daly MB, Phillips KA, et al. Risk-reducing oophorectomy and breast cancer risk across the spectrum of familial risk. *J Natl Cancer Inst* 2019;111:331-4.
35. Stjepanovic N, Villacampa G, Nead KT, et al. Association of premenopausal risk-reducing salpingo-oophorectomy with breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers: maximising bias-reduction. *Eur J Cancer* 2020;132:53-60.
36. Choi YH, Terry MB, Daly MB, et al. Association of risk-reducing salpingo-oophorectomy with breast cancer risk in women with BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. *JAMA Oncol* 2021;7:585-92.
37. Domchek SM, Robson ME. Update on Genetic Testing in Gynecologic Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Sep 20;37(27):2501-250918. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version 3. 2019.
38. King M, Wieand S, Hale K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in brca1 and brca2: national surgical adjuvant breast and bowel project (NSABP-P1) breast cancer prevention trial. *JAMA* 2001;286(18):2251-6.
39. Phillips KA, Milne RL, Rookus MA, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2013;31:3091-9.
40. Pujol P, Roca L, Lortholary A, et al. Five year letrozole versus placebo in BRCA1/2 germline mutations carriers: Final results of LIBER, a double-blind randomized phase III breast cancer prevention trial. *J Clin Oncol* 2020;38(15):1534-1534.
41. Kotsopoulos J, Lubinski J, Moller P, et al. Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2014;143(3):579-86.
42. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:2275-84.
43. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2013;31:4188-98.
44. Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, et al. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer* 2015;136(3):668-77.
45. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2018;29:1497-508.
46. Tutt A, Tovey H, Chon U, et al. A randomised phase III trial of carboplatin compared with docetaxel in BRCA1/2 mutated and pre-specified triple negative breast cancer "BRCA-ness" subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018;24(5):628-37.
47. 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.

48. 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.
49. Tung NM, Robson ME, Ventz S, et al. TBCRC 048: phase II study of olaparib for metastatic breast cancer and mutations in homologous recombination-related genes. *J Clin Oncol* 2020;38(36):4274-82.
50. Mateo J, Lord CJ, Serra V, et al. A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective. *Ann Oncol* 2019;30:1437-47.
51. Tutt NJ, Garber JE, Kaufman B et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:2394-405.
52. Vinayak S, Tolaney SM, Schwartzberg L, et al. Open-label clinical trial of niraparib combined with pembrolizumab for treatment of advanced or metastatic triple-negative breast cancer. *JAMA Oncol* 2019;5:1132-40.
53. Domchek SM, Postel-Vinay S, Im SA, et al. Phase II study of olaparib (O) and durvalumab (D) (MEDIOLA): updated results in patients (pts) with germline BRCA-mutated (gBRCAm) metastatic breast cancer (MBC). *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 5):v477.
54. Dieras VC, Han HS, Kaufman B, Wildiers H et al. Phase III study of veliparib with carboplatin and paclitaxel in HER2-negative advanced/metastatic gBRCA-associated breast cancer. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl.5):v8557-8.