

Zhodnocení účinnosti neoadjuvantní chemoterapie s platinovým derivátem u pacientek se zárodečnou mutací v genech *BRCA1* a *BRCA2* – retrospektivní analýza souboru pacientek s karcinomem prsu léčených v MOÚ Brno

Effectiveness of Neoadjuvant Therapy with Platinum-Based Agents for Patients with *BRCA1* and *BRCA2* Germline Mutations – A Retrospective Analysis of Breast Cancer Patients Treated at MMCI Brno

Holánek M.¹, Bílek O.¹, Nenutil R.^{2,3}, Kazda T.⁴, Selingerová I.³, Zvaríková M.¹, Palácová M.¹, Krásenská M.¹, Vyzula R.^{1,3}, Petráková K.^{1,3}

¹ Klinika komplexní onkologické péče, LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

² Oddělení klinické patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

³ RECAMO, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴ Klinika radiační onkologie, LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Mutace v genech *BRCA1* a *BRCA2* je spojená s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu. U onemocnění vznikajících na podkladě této mutace se předpokládá větší efektivita platinových derivátů. Jejich role a účinnost ve smyslu zvýšení pravděpodobnosti patologické kompletní remise (pathological complete remission – pCR) v rámci systémové neoadjuvantní chemoterapie karcinomu prsu u pacientek s *BRCA1* a *BRCA2* mutací je opakovaně diskutována, nicméně neexistují jednoznačná doporučení. **Soubor pacientů a metody:** Na souboru pacientek s *BRCA1/2* mutovaným nádorem prsu léčených v letech 2010–2017 neoadjuvantní chemoterapií retrospektivně hodnotíme přínos přidání platinového derivátu na dosažení pCR. Odpověď na neoadjuvantní chemoterapii byla hodnocena patologem z definitivního resekátu. Jako pCR byl označen stav, kdy došlo k úplnému vymizení invazivního karcinomu z prsu a event. spádových lymfatických uzlin. **Výsledky:** V celkovém souboru 76 pacientek (medián 39 let, 62 % triple negativní karcinom (triple negative breast cancer – TNBC), 70% *BRCA1* pozitivita) bylo platinovým derivátem léčeno 37 nemocných. Pacientky léčené platinovým derivátem měly signifikantně častěji pCR (57 vs. 23 %, $p = 0,005$). Pacientka s platinovým režimem má 4,4krát větší šanci na dosažení pCR než pacientka bez platinového režimu za předpokladu stejného fenotypu tumoru (TNBC nebo SR+/HER2–). **Závěr:** Neoadjuvantní chemoterapie s platinovým derivátem je u pacientek s *BRCA1/2* mutací spojena s vyšší pravděpodobností dosažení pCR, která má důležitý vztah k další prognóze pacientky. Zvažována by měla být především u pacientek s TNBC fenotypem.

Klíčová slova

karcinom prsu – geny *BRCA1* – geny *BRCA2* – neoadjuvantní terapie – cisplatin – karboplatin – patologická kompletní remise

Práce byla podpořena Ministerstvem zdravotnictví České republiky – Koncepční rozvoj výzkumné organizace (MMCI 00209805). Práce byla podpořena projektem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky (NPU I – LO1413).

This work was supported by grant of the Ministry of Health of the Czech Republic – Conceptual Development of a Research Organization (MMCI 00209805). This work was supported by grant of the Ministry of Education, Youth and Sport of the Czech Republic (NPU I – LO1413).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Miloš Holánek

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: holanek@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 21. 3. 2019

Přijato/Accepted: 14. 5. 2019

doi: 10.14735/amko2019531

Summary

Background: Mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes are associated with a high risk of developing breast cancer. Tumors arising from this mutation are expected to be more sensitive to platinum-based drugs. The role of platinum-based drugs in systemic neoadjuvant *BRCA1/2* breast cancer therapy, and its efficacy in increasing the probability of pathological complete remission (pCR) are discussed repeatedly; however, there are no clear recommendations. **Patients and methods:** We retrospectively evaluated the contribution of a platinum-based antineoplastic drug to the achievement of pCR in a set of patients with *BRCA1/2* mutant breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy from 2010 to 2017. The response to neoadjuvant chemotherapy was evaluated by a pathologist using definitive surgical specimens. A pCR was defined as a condition in which complete invasive breast cancer, and (eventually) positive lymph nodes, had disappeared. **Results:** Of 76 patients (median age, 39 years; 62% with triple negative breast cancer (TNBC); 70% with *BRCA1* positivity), 37 were treated with platinum-based drugs. More patients treated with platinum derivatives achieved pCR (57% vs. 23%, $p = 0.005$). Patients treated in a neoadjuvant setting with platinum-based antineoplastic drugs had a 4.4× greater chance of achieving pCR than those not treated with platinum, assuming the same tumor phenotype (TNBC or SR+/HER2-). **Conclusion:** Neoadjuvant platinum-based chemotherapy for patients with a *BRCA1/2* mutation is associated with a higher probability of achieving pCR, which is important for subsequent prognosis. This treatment should be considered particularly for patients with *BRCA1* mutation and a TNBC phenotype.

Key words

breast cancer – genes, *BRCA1* – genes, *BRCA2* – neoadjuvant therapy – cisplatin – carboplatin – pathologic complete response

Úvod

Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným nádorovým onemocněním u žen, s neustále stoupající incidencí [1]. Jedná se o značně heterogenní skupinu onemocnění s různou odpovědí na léčbu, a tedy i různou prognózou. Celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu je 6–7 % [2]. Nosičky mutace v tumor supresorových genech *BRCA1* (Breast CAncer; chromozom 17q21, 24 exonů) a *BRCA2* (chromozom 13q12–13, 27 exonů) mají oproti zdravé populaci výrazně vyšší riziko vzniku karcinomu prsu a ovarií; mutace v těchto genech je tak spojena s hereditárním syndromem karcinomu prsu a ovarií (produkty jmenovaných genů se účastní oprav poškozené DNA a kontroly buněčného cyklu) [3,4]. Celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu u nosiček *BRCA1* mutace je 40–87 %, u nosiček mutací v *BRCA2* 18–88 % [5].

Celkové přežití (overall survival – OS) je u pacientek s karcinomem prsu a *BRCA1/2* mutací stejné jako u pacientek s karcinomem prsu bez přítomnosti mutace [6]. Nádory spojené s *BRCA1* mutací jsou často triple negativní (triple negative breast cancer – TNBC), tento typ onemocnění je charakterizován absencí exprese estrogenového a progesteronového receptoru a absencí overexprese HER2 receptoru na nádorových buňkách. Výskyt mutací v *BRCA1* genu je u pacientek s TNBC 9–21 %. Až 39 % pacientek mladších 40 let s TNBC jsou nosičky *BRCA1* nebo *BRCA2* mutace [7].

TNBC je agresivním podtypem karcinomu prsu, který je charakteristický vysokým rizikem relapsu a časným metastazováním. Prognóza pacientek s metastatickým TNBC je špatná, OS se pohybuje kolem 18 měsíců a méně [8]. Snahou je proto v rámci léčby časného karcinomu prsu použit co možná nejefektivnější léčbu.

U pacientek s *BRCA1/2* mutací se předpokládá kvůli poškození reparace dvouvláknových zlomů DNA cestou homologní rekombinace lepší efektivita platinových derivátů [9–11]. Platinové deriváty (cisplatin, karboplatin, oxaliplatin) mají podobný účinek jako alkylační cytostatika, ale DNA přímo nealkylují (nemají alkylační skupinu). Vážou se na DNA, dochází ke vzniku interkaláčnických vazeb, což zamezuje replikaci nukleových kyselin. Cisplatin se stává aktivní až v intracelulárním prostředí, kde je méně chloridových iontů. Následně dochází ke vzniku nukleofilního radikálu, který reaguje s purinovými bázemi nukleových kyselin. Vznikají tak vnitřetěžcové vazby či přímo zlomy [12]. Role platinového derivátu jakožto součásti neoadjuvantní chemoterapie (NACHT) je u pacientek s mutací *BRCA1/2* opakovaně diskutována, hlavně ve smyslu zvýšení pravděpodobnosti dosažení patologické kompletní remise (pathological complete remission – pCR). Ta je charakterizována jako patologem potvrzené úplné vymizení invazivního karcinomu z prsu a event. spádových lymfatických

uzlin po podání NACHT. Známe je vztah mezi pCR a prognózou onemocnění; pacientky s pCR mají lepší prognózu než pacientky s reziduálním onemocněním [13]. Zatím však nejsou k dispozici žádná jednoznačná léčebná doporučení. Ke zvážení je podání platinového derivátu jakožto součásti NACHT hlavně u pacientek s *BRCA1* mutací a TNBC fenotypem [14].

Cílem této retrospektivní analýzy je zhodnocení léčebné odpovědi na NACHT u pacientek s *BRCA1/2* mutací s důrazem na analýzu závislosti dosažení pCR na přidání platinového derivátu.

Metodika

Soubor pacientů

Do studie byly zařazeny pacientky s časným, event. lokálně pokročilým karcinomem prsu (klinické stadium II a výše), se zárodečnou mutací v genech *BRCA1/2*, které byly v letech 2010–2017 léčeny NACHT v Masarykově onkologickém ústavu v Brně. Vylučujícím kritériem bylo vzdálené metastatické onemocnění a nejednoznačný závěr histopatologického vyšetření. Hodnoceny byly pacientky TNBC a pacientky s hormonálně dependentním onemocněním (ER+ a/nebo PR+). Pacientky s HER2 pozitivním onemocněním byly z hodnocení vyloučeny.

Neoadjuvantní chemoterapie

V rámci NACHT byly pacientky léčeny standardními režimy s antracykliny

(např. doxorubicin, cyklofosfamid – AC; epirubicin, cyklofosfamid – EC; 5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid – FEC) a event. taxany (paklitaxel a docetaxel). U části pacientek bylo indikováno podání platinového derivátu (cisplatina nebo karboplatina). Zařazení platinového derivátu do NACHT nebylo standardizováno, režim s platinou byl volen dle individuálního zvážení ošetřujícího lékaře s ohledem na doporučení multidisciplinární komise pro nádory prsu.

Hodnocení léčebné odpovědi

Odpověď na NACHT byla hodnocena patologem z definitivního resekátu po provedení operačního výkonu pomocí semikvantitativní klasifikace regrese (tumor regression grade – TRG) dle Parka et al [15]. Jako pCR byl hodnocen stav, kdy po podání NACHT došlo k úplnému vymizení invazivního karcinomu z prsu a event. spádových lymfatických uzlin (dle Parka et al TRG 1 – pCR karcinomu prsu po NACHT; nebo 2 – takřka totální vymizení nádoru po NACHT, kdy perzistují pouze ojedinělé skupiny buněk *in situ*).

Statistická analýza

Deskriptivní analýza pacientek byla provedena pomocí základních popisných statistik (medián a rozsah, resp. průměr a směrodatná odchylka pro kontinuální data; počet a procenta pro data kategoriální). Nezávislost proměnných v kontingenční tabulce byla hodnocena Fisherovým exaktním testem. Multivariační analýza dosažení pCR v závislosti na typu chemoterapie (standardní chemoterapie vs. chemoterapie s platinovým derivátem) byla provedena pomocí logistické regrese. V rámci této analýzy byl spočítán poměr šancí (odds ratio – OR), kdy $OR < 1$ znamená nižší šanci dosažení pCR a $OR > 1$ vyšší šanci dosažení pCR. Za hranici statistické významnosti byla uvažována hodnota 0,05. Pro zpracování byl využit statistický software R verze 3.5.2.

Výsledky

Charakteristika pacientek a jejich léčba

Retrospektivně bylo hodnoceno celkem 76 pacientek, 53 (70 %) s *BRCA1* mutací

a 23 (30 %) s *BRCA2* mutací. Medián věku pacientek v době diagnózy byl 39 let (rozsah 23–74 let), nejčastěji se jednalo o pacientky s lokálně pokročilým onemocněním. Nejvíce zastoupeným histologickým typem onemocnění byl invazivní karcinom nespeciálního typu grade 3. Další popisné charakteristiky pacientek jsou shrnuty v tab. 1.

Signifikantně více TNBC pacientek bylo ve skupině s *BRCA1* mutací (42/53 pacientek; 79 %) ve srovnání s *BRCA2* mutací (5/23 pacientek; 22 %), $p < 0,001$.

Délka NACHT byla 3–6 měsíců, antracykliny a taxany byly podávány ve standardním dávkování dle platných doporučení. U 10 pacientek byl použit dávkově denzní režim AC. Délka podávání platinového derivátu nebyla standardizována. Platinový derivát byl podáván celkem u 37 (49 %) pacientek. Podávání platinového derivátu nebylo závislé na typu *BRCA* mutace (29/53; 55 % ve skupině *BRCA1* a 8/23; 35 % ve skupině *BRCA2*; $p = 0,138$) ani na kategorizaci pacientek dle hormonálního profilu (25/47; 53 % ve skupině TNBC a 12/29; 41 % ve skupině SR+/HER2–; $p = 0,353$).

Cisplatina byla nejčastěji podávána v monoterapii 4krát každé 3 týdny v dávce 75 mg/m². V případech karboplatiny bylo nejčastěji voleno konkomitantní podání s taxanem jednou týdně v dávce AUC 1,5–2, v tomto režimu byla karboplatina podána maximálně 12krát. Léčba pacientek probíhala ambulantně, pouze pacientky, které byly léčeny režimy s cisplatinou, byly hospitalizovány vzhledem k délce aplikace chemoterapeutického režimu. Souhrn použitých chemoterapeutických režimů je uveden v tab. 2.

Kompletní patologická odpověď byla dosažena u 30 (39,5 %) pacientek, 46 (60,5 %) pacientek pCR nedosáhlo. Signifikantně více pCR bylo ve skupině s *BRCA1* mutací (27/53 pacientek; 51 %) ve srovnání s *BRCA2* mutací (3/23 pacientek; 13 %), $p = 0,002$ a také ve skupině s TNBC tumorem (25/47 pacientek; 53 %) ve srovnání s SR+/HER2– tumorem (5/29 pacientek; 17 %), $p = 0,002$.

Vztah mezi typem NACHT a pCR

Pacientky léčené platinovým derivátem měly signifikantně častěji pCR (21/37 pacientek s platinou; 57 %) ve srovnání

Tab. 1. Základní popisné charakteristiky souboru pacientek.

Charakteristika	n = 76
věk v době diagnózy (roky)	
medián	39
rozsah	23–74
rozsah onemocnění (n; %)	
operabilní (T1,2)	15 (20 %)
lokálně pokročilý (T3,4; jakékoliv T a N+)	58 (76 %)
inflamatorní (T4d)	3 (4 %)
stav lymfatických uzlin (n; %)	
N0	22 (29 %)
N1	45 (59 %)
N2–3	9 (12 %)
hormonální status ER (n; %)	
ER+	27 (36 %)
ER–	49 (64 %)
hormonální status PR (n; %)	
PR+	24 (32 %)
PR–	52 (68 %)
TNBC (n; %)	47 (62 %)
histologický typ (n; %)	
NST	75 (99 %)
lobulární	0 (0 %)
jiný	1 (1 %)
grade (n; %)	
1	0 (0 %)
2	3 (4 %)
3	73 (96 %)
BRCA pozitivita (n; %)	
<i>BRCA1</i> +	53 (70 %)
<i>BRCA2</i> +	23 (30 %)

ER – estrogenový receptor, PR – progesteronový receptor, TNBC – triple negativní karcinom, *BRCA* – BReast Cancer tumor supresorový gen

Tab. 2. Chemoterapeutické režimy použité v neoadjuvantní léčbě. Režimy obsahující platinový derivát jsou zvýrazněny.

Chemoterapeutický režim (n; %)	n = 76
antracyklin + taxan	25 (33 %)
antracyklin + cDDP	18 (24 %)
antracyklin + PTX + CBDCA	15 (20 %)
DD AC + PTX + CBDCA	2 (3 %)
DD AC + PTX + cDDP	2 (3 %)
DD AC + cDDP	6 (8 %)
antracyklin	10 (13 %)
taxan	3 (4 %)
antracyklin + taxan + cDDP	3 (4 %)
PTX + CBDCA	1 (1 %)
CMF	1 (1 %)

cDDP – cisplatina, PTX – paklitaxel, CBDCA – karboplatina, CMF – cyklofosfamid, metotrexát, 5-fluorouracil; DD – dávkově denzní, AC – doxorubicin, cyklofosfamid

s pacientkami bez přidání platinového derivátu k NACHT (9/39 pacientek; 23 %), $p = 0,005$. Multivariační analýza pravděpodobnosti dosažení pCR ukázala jako signifikantní faktory typ NACHT (přítomnost platinového derivátu) a fenotyp tumoru (TNBC vs. SR+/HER2– tumory). Typ BRCA mutace (BRCA1 vs. BRCA2) nedosáhl v multivariační analýze statistické významnosti. Přidání platinového derivátu zvyšuje šanci na dosažení pCR. Pacientka s platinovým režimem má 4,4krát větší šanci na dosažení pCR než pacientka bez platinového režimu, za předpokladu stejného typu tumoru (TNBC nebo SR+/HER2–) (tab. 3).

Diskuze

Dle výsledků této retrospektivní studie bylo dosaženo pCR po NACHT u pacientek s BRCA1 a BRCA2 mutací celkem u 39,5 % pacientek z celkového počtu 76. Pravděpodobnost výskytu pCR se lišila dle typu mutace, fenotypu onemocnění a typu NACHT. Potvr-

Tab. 3. Multivariační analýza pravděpodobnosti dosažení patologické kompletní regrese.

typ tumoru	TNBC vs. SR+/HER2–	OR (95% CI)	p hodnota
platinový derivát	ano vs. ne	5,5 (1,8–19,9)	0,005
		4,4 (1,6–13,5)	0,006

TNBC – triple negativní karcinom, SR – steroidní receptor, OR – poměr šancí, CI – konfidenční interval

zen byl přínos platinového derivátu; pacientky léčené těmito režimy měly větší pravděpodobnost dosažení pCR než pacientky léčené režimy standardními. Největší benefit byl pozorován u TNBC pacientek.

Zhodnocení účinnosti platinového derivátu ve smyslu ovlivnění pravděpodobnosti výskytu pCR u pacientek s karcinomem prsu bylo předmětem několika klinických studií a prací. Retrospektivní analýza NACHT pacientek s BRCA1 mutací prokázala vyšší pravděpodobnost dosažení pCR při použití cisplatiny ve srovnání se standardními režimy [16]. Práce byla podkladem vzniku prospektivní studie, která konstatovala výborný efekt cisplatiny v monoterapii u pacientek s BRCA1 mutací, kdy pCR bylo dosaženo u 61 % pacientek [17]. V našem souboru pacientek s BRCA1 mutací bylo dosaženo 51 % pCR. Studie PrECOG 0105 [18] hodnotila dosažení pCR po NACHT u pacientek s TNBC a/nebo BRCA1/2 mutací. Ve skupině pacientek s BRCA1/2 mutací bylo 56 % pCR. V rámci NACHT však byly pacientky léčeny kromě kombinace karboplatiny a gemcitabinu i PARP1 inhibitorem iniparibem. Studie GeparSixto [19] prokázala pozitivní vliv karboplatiny na dosažení pCR u pacientek s TNBC a HER2+ karcinomem prsu. Pacientek s BRCA1/2 mutací bylo zařazeno celkem 50 z celkového počtu 315. Přidání karboplatiny je spojeno s vyšším zastoupením pCR, hlavně ve skupině TNBC. Pacientky s BRCA1/2 mutací častěji dosahovaly pCR s větším benefitem po přidání platinového derivátu. Po 3 letech sledování bylo zhodnoceno přežití bez známek onemocnění (disease-free survival – DFS) ve vztahu k podanému typu chemoterapie; 85,5 % pacientek

léčených karboplatinou bylo bez známek aktivity onemocnění ve srovnání s 76,1 % pacientek, které karboplatinu nedostaly. Co se týče vztahu BRCA statusu a DFS, profit z karboplatiny měly hlavně pacientky bez BRCA mutace, ve skupině pacientek s BRCA mutací nebyl výraznější efekt karboplatiny pozorován. Důvodem může být menší množství pacientek nebo obecně vysoká citlivost této skupiny pacientek k terapii. Malý počet pacientek léčených v našem souboru karboplatinou znemožňuje validní hodnocení výsledků léčby v této podskupině.

Publikovány byly i výsledky, které nepoukazují na benefit platinového derivátu. Studie GEICAM/2006-03 [20] hodnotila přínos přidání karboplatiny k docetaxelu po antracyklinovém režimu u pacientek s TNBC. Bez ohledu na režim bylo dosaženo shodného zastoupení pCR (30 %). Dosažení pCR ve vztahu k typu chemoterapie a BRCA statusu bylo hodnoceno i v rámci dalších studií [21,22].

Dosažení pCR je obecně spojeno s lepší prognózou, hlavně u pacientek s TNBC a HER2+ karcinomem. Ty pacientky, které dosáhly pCR, mají nižší riziko relapsu onemocnění a lepší OS než pacientky s reziduálním onemocněním [23–25]. Není však jednoznačně známo, jaký vliv má dosažení pCR na parametr DFS a event. OS u podskupiny pacientek s BRCA1/2 mutací. Doposud také není k dispozici studie fáze III, která by jednoznačně prokazovala benefit platinového derivátu u výše uvedených podskupin pacientek.

Zhodnocení odpovědi na NACHT je v současné době důležité i ve vztahu k optimální volbě adjuvantní léčby. Pacientky s pCR již nejsou standardně ad-

juvantní chemoterapii léčeny, naopak pacientkám s reziduálním onemocněním lze nabídnout na základě výsledků studie CREATE-X [26] adjuvantní terapii kapecitabinem.

I přes výše citované výsledky dopodud není k dispozici jednoznačné doporučení, kdy terapii platinovým derivátem v rámci NACHT volit, a není ani známo, zda je léčba platinovým derivátem u pacientek s *BRCA* mutací jednoznačně spojena s lepší prognózou. Indikace tohoto typu léčby se tedy odvíjí stále spíše od zkušeností lékaře a individuálního zvažování rizikových faktorů konkrétního pacienta.

Naše práce potvrzuje výsledky výše uvedených studií; vliv platinového derivátu na dosažení pCR byl pozorován hlavně u pacientek s TNBC, kde bylo zastoupení pCR nejvyšší. Limitací této analýzy je retrospektivní hodnocení, malé množství hodnocených pacientek (především v podskupině a mutací *BRCA2*), použití chemoterapeutických režimů o různém dávkování a nejednotný postup v indikaci konkrétního typu NACHT. Tyto limitace reflektují skutečnost, že se jedná o retrospektivní data z kohorty pacientek z běžné klinické praxe.

Závěr

NACHT s platinovým derivátem je u pacientek s *BRCA1/2* mutací spojena s vyšší pravděpodobností dosažení pCR, která má vztah k další léčbě a prognóze pacientky. Zvažována by měla být především u pacientek s TNBC fenotypem.

Literatura

1. Svod.cz. Český národní webový portál epidemiologie nádorů. [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.

2. Evans D, Gareth R, Howell A. Breast cancer risk-assessment models. *Breast Cancer Res* 2007; 9(5): 213. doi: 10.1186/bcr1750.
3. Foretová L, Macháčková E, Palácová M et al. Doporučení rozšíření indikačních kritérií ke genetickému testování mutací v genech *BRCA1* a *BRCA2* u hereditárního syndromu nádorů prsu a ovarií. *Klin Onkol* 2016; 29 (Suppl 1): 9–13. doi: 10.14735/amko201659.
4. Petráková K, Palácová M, Schneiderová M et al. Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií. *Klin Onkol* 2016; 29 (Suppl 1): 14–21. doi: 10.14735/amko2016514.
5. Engel C, Fischer C. Breast cancer risks and risk prediction models. *Breast Care* 2015; 10(1): 7–12. doi: 10.1159/000376600.
6. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ et al. Germline *BRCA* mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2018; 19(2): 169–180. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30891-4.
7. Tun NM, Villani G, Ong K et al. Risk of having *BRCA1* mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Clin Genet* 2014; 85(1): 43–48. doi: 10.1111/cge.12270.
8. Gobbin E, Ezzalfani M, Dieras V et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer* 2018; 96: 17–24. doi: 10.1016/j.ejca.2018.03.015.
9. Ali E, Sharma VB, Hartman AR et al. Enhanced sensitivity to cisplatin and gemcitabine in *Brca1*-deficient murine mammary epithelial cells. *BMC Pharmacol* 2011; 11(1): 7. doi: 10.1186/1471-2210-11-7.
10. Bhattacharyya A, Ear US, Koller BH et al. The breast cancer susceptibility gene *BRCA1* is required for subnuclear assembly of Rad51 and survival following treatment with the DNA cross-linking agent cisplatin. *J Biol Chem* 2000; 275(31): 23899–23903. doi: 10.1074/jbc.C000276200.
11. Kennedy RD, Quinn JE, Mullan PB et al. The role of *BRCA1* in the cellular response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(22): 1659–1668. doi: 10.1093/jnci/djh312.
12. Adam Z, Vorlíček J, Táborská E. Protinádorová chemoterapie In: Adam Z, Vorlíček J, Koptíková J (eds). *Obecná onkologie a podpůrná léčba*. Praha: Grada 2003: 341–342.
13. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384(9938): 164–172. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
14. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (Suppl 5): 8–30. doi: 10.1093/annonc/mdv298.
15. Park CK, Jung WH, Koo JS. Pathologic evaluation of breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Pathol Transl Med* 2016; 50(3): 173–180. doi: 10.4132/jptm.2016.02.02.
16. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T et al. Pathologic complete response rates in young women with *BRCA1*-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 28(3): 375–379. doi: 10.1200/JCO.2008.20.7019.
17. 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(2): 401–405. doi: 10.1007/s10549-014-3100-x.
18. Telli ML, Jensen KC, Vinayak S et al. Phase II study of gemcitabine, carboplatin, and iniparib as neoadjuvant therapy for triple-negative and *BRCA1/2* mutation-associated breast cancer with assessment of a tumor-based measure of genomic instability: PRECOG 0105. *J Clin Oncol* 2015; 33(17): 1895–1901. doi: 10.1200/JCO.2014.57.0085.
19. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and *HER2*-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(7): 747–756. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70160-3.
20. Alba E, Chacon JL, Lluch A et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GELCAM/2006-03, multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136(2): 487–493. doi: 10.1007/s10549-012-2100-y.
21. Arun B, Bayraktar S, Liu DD et al. Response to neoadjuvant systemic therapy for breast cancer in *BRCA* mutation carriers and noncarriers: a single-institution experience. *J Clin Oncol* 2011; 29(28): 3739–3746. doi: 10.1200/JCO.2011.35.2682.
22. Byrski T, Huzarski T, Dent R et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in *BRCA1*-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115(2): 359–363. doi: 10.1007/s10549-008-0128-9.
23. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384(9938): 164–172. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
24. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30(15): 1796–1804. doi: 10.1200/JCO.2011.38.8595.
25. Spring LM, Fell G, Arfe A et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and mortality, stratified by breast cancer subtypes and adjuvant chemotherapy usage: Individual patient-level meta-analyses of over 27,000 patients. *Cancer Res* 2019; 79 (Suppl 4): abstr. GS2-03. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS18-GS2-03.
26. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med* 2017; 376(22): 2147–2159. doi: 10.1056/NEJMoa1612645.