

MOLEKULARNA OSNOVA RAKA DOJKE VEZANA UZ GENE BRCA1 I BRCA2: KARAKTERISTIKE I CILJANA TERAPIJA

MOLECULAR BASIS OF BREAST CANCER RELATED TO BRCA 1 AND BRCA2 GENES: CHARACTERISTICS AND TARGETING THERAPY

SONJA LEVANAT, MIRELA LEVAČIĆ CVOK*

Deskriptori: Tumori dojke – genetika, patologija, farmakoterapija; Geni, BRCA1; Geni, BRCA2; Mutacija – genetika; Protutumorski lijekovi – farmakologija

Sažetak. Rak dojke je jedan od najčešćih tumora u žena, koji u sebi nosi i značajnu komponentu obiteljske sklonosti bolesti u kojoj geni BRCA1 i BRCA2 imaju veliku ulogu. Žene s mutacijom u genu BRCA1 ili BRCA2 imaju vjerojatnost 45–85% za nastanak raka dojke i 11–62% vjerojatnost za nastanak raka jajnika do 70. godine života. Tumori koji se razvijaju kod nositelja mutacija imaju nefunkcionalne gene BRCA1 ili BRCA2 koji u normalnim stanicama sudjeluju u procesima popravka oštećenja DNA. Takvi tumori pokazuju izuzetnu osjetljivost na agense koji uzrokuju oštećenje DNA i na inhibitore PARP (inhibitori enzima poli(adenozin difosfat riboza) polimeraze 1). Te se spoznaje već primjenjuju u novim ciljanim terapijama kod nositelja mutacija. Uspješan postupak izlječenja najbolje će se postići suradnjom patologa, onkologa i genetičkog laboratorija koji obavlja testiranje na mutacije u genima BRCA1 i BRCA2.

Descriptors: Breast neoplasms – genetics, pathology, drug therapy; Genes, BRCA1; Genes, BRCA2; Mutation – genetics; Antineoplastic agents – pharmacology

Summary. Breast cancer is one of the most frequent tumors in women, and BRCA1 and BRCA2 genes play a major role in the hereditary susceptibility for this disease. Until the age of 70 women carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2 gene have a 45–85% probability of developing breast cancer, and 11–62% probability of developing ovarian cancer. Mutation carrier's tumors contain nonfunctional BRCA1 or BRCA2 genes, which in healthy cells are involved in DNA repair. These tumors show an increased sensitivity to DNA damaging chemical agents and to PARP (poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase1) inhibitors. New targeted therapies already in use are directed toward tumors of mutation carriers. Successful treatment is most likely to be achieved through cooperation of a pathologist, oncologist and a genetic laboratory performing BRCA genes mutation screening.

Liječ Vjesn 2010;132:34–37

Molekularna osnova nasljednog raka dojke vezana uz gene BRCA1 i BRCA2

Rak dojke je najčešći tumor u žena zapadnog svijeta s incidencijom stalnog rasta. Kao i kod drugih tumora, velik dio rizika povezan je s čimbenicima okoliša, međutim, značajan dio odnosi se i na gensku komponentu s 10% (5–20%) slučajeva obiteljske sklonosti bolesti. Između svih slučajeva nasljednog raka dojke 20–30% povezuje se s genima visokog rizika – BRCA1 (BRCA1) i BRCA2 (BRCA2).¹

Dok nisu mutirani, geni BRCA1 i BRCA2 važni su za život zdrave stanice jer sudjeluju u kontroli staničnog rasta i mehanizmima popravaka oštećenja. Međutim, može se dogoditi da osoba naslijedi mutaciju jednog ili obaju BRCA-gena, bilo od oca, bilo od majke, čime se narušava normalna funkcija gena. Osoba koja je naslijedila mutaciju ima povećan rizik od raka dojke i jajnika i velika je vjerojatnost da će tu mutaciju prenijeti na svoje potomstvo. Mnogobrojna istraživanja pokazala su da žene s mutacijom u BRCA1 ili BRCA2-genu imaju vjerojatnost od 45 do 85% za nastanak raka dojke i 11–62% za nastanak raka jajnika do 70. godine života (tablica 1).²

Rana pojava bolesti, u odnosu na opću populaciju, jedna je od glavnih karakteristika prisutnih kod tumora povezanih s ovim visokopenetrantnim genima. U mnogim populacijama mutacije u BRCA1 i BRCA2 su rijetke; prosječno 1/400 za oba gena, ali u nekim populacijama, kao što su Aškenazi Židovi, mutacije se pojavljuju u oko 2,5% populacije. Oba gena djeluju kao tumor supresori; alel divljeg tipa najčešće

se izgubi u tumorima kod heterozigotnih nositelja mutacija.

BRCA1 djeluje kao centralni protein u održavanju genske stabilnosti, popravku deoksiribonukleinske kiseline (engl. DNA), kontroli staničnog ciklusa, modeliranju kromatina, regulaciji transkripcije i ubikvitinacije proteina. Kao odgovor na oštećenje DNA, sudjeluje u popravku DNA uključivanjem u homolognu rekombinaciju.^{3,4} U kompleksnim reakcijama s grupom proteina pod nazivom BASC (od BASC – BRCA1-associated genome surveillance complex) sudjeluje u popravku DNA, uključujući i putove popravka pogrešnog sparivanja baza (engl. mismatch repair pathway).

Protein BRCA2 uključen je u popravak jednolančanih i dvolančanih lomova DNA te sudjeluje u citokinezi.⁵ U homolognim rekombinacijama BRCA2 ima primarnu ulogu u popravku oštećenja induciranih proteinom Rad51.⁶ Nadalje, i alternativni mehanizmi popravka dvolančanih lomova skloni su pogreškama u stanicama s nefunkcionalnim genom BRCA2, pa rezultiraju genomskom nestabilnošću stanica te promjenama koje pridonose promijenjenim svojstvima stanice.

* **Zavod za molekularnu medicinu, Laboratorij za nasljedni rak, Institut Ruđer Bošković, Zagreb** (dr. sc. Sonja Levanat, dr. med.), **Ruder-Medikol dijagnostika, Institut Ruđer Bošković, Zagreb** (Mirela Levačić Cvok, dipl. prof. biologije)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. S. Levanat, znanstvena savjetnica, Zavod za molekularnu medicinu, Institut Ruđer Bošković, Bijenička cesta 54, Zagreb, e-mail: levanat@irb.hr

Primljeno 18. veljače 2009., prihvaćeno 31. kolovoza 2009.

Tablica 1. Rizik od razvoja raka dojke i jajnika do 70. godine u žena u općoj populaciji u odnosu na žene s naslijeđenim BRCA1 ili BRCA2-mutacijama (iz različitih studija)

Table 1. Risk of development of breast and ovarian cancer in general population compared to women with inherited BRCA1 or BRCA2 mutations (different studies)

Tumor	Opća populacija General population	Nositelji BRCA1-mutacija BRCA1 mutation carriers	Nositelji BRCA2-mutacija BRCA 2 mutation carriers
Dojka Breast	10–14%	65–85%	45–85%
Jajnik Ovary	1–2%	37–62%	11–23%

Iako su mutacije u BRCA1 i BRCA2 rijetke u sporadičnim slučajevima, postoje dokazi da putovi kojima oni djeluju mogu biti inaktivirani brojnim mehanizmima u velikom broju sporadičnih tumora.⁷ Potencijalni mehanizmi uključuju metilaciju promotora BRCA1 i amplifikaciju gena EMSY, čiji je protein u interakciji s BRCA2.⁸

Otkrivanje mutacija u BRCA-genima u žena koje imaju povećan rizik od raka dojke/jajnika ili su već imale rak dio je rutinske kliničke genetike raka u svijetu, međutim kod nas to, nažalost, još nije dio prakse. Želja nam je da se testiranje na naslijeđenu sklonost raku dojke ili jajnika, temeljeno na naslijeđenim mutacijama u genima BRCA1 i BRCA2, kao važnog čimbenika kod određivanja rizika od raka dojke/jajnika, provodi i kod nas kao dio preventive. Genetičko testiranje treba provoditi za osobe visokog rizika (česte pojavnosti raka dojke/jajnika, rana pojavnost raka jajnika, obostrani rak dojke/jajnika, rana životna dob, česti recidivi) koji se odabiru u konzultaciji s liječnikom onkologom ili genetičkim savjetnikom.

Samo testiranje je kompleksno i dugotrajno zbog veličine obaju gena i nepostojanja tzv. vrućih mjesta (engl. hot spots) odnosno područja u kodirajućoj regiji gena u kojoj su mutacije najčešće. Postupak testiranja radi se iz pune krvi, iz koje se izdvoji DNA, koja se zatim rabi u lančanim reakcijama polimerazom, i to svih pojedinih odsječaka svakog od tih gena (barem stotina reakcija) te se njihovom daljnjom složenom analizom dobiva slijed koji može upozoriti na promjene. Te se promjene klasificiraju na normalne varijante (polimorfizmi) ili promjene koje mogu uputiti na povećan rizik od raka dojke ili jajnika (mutacije).

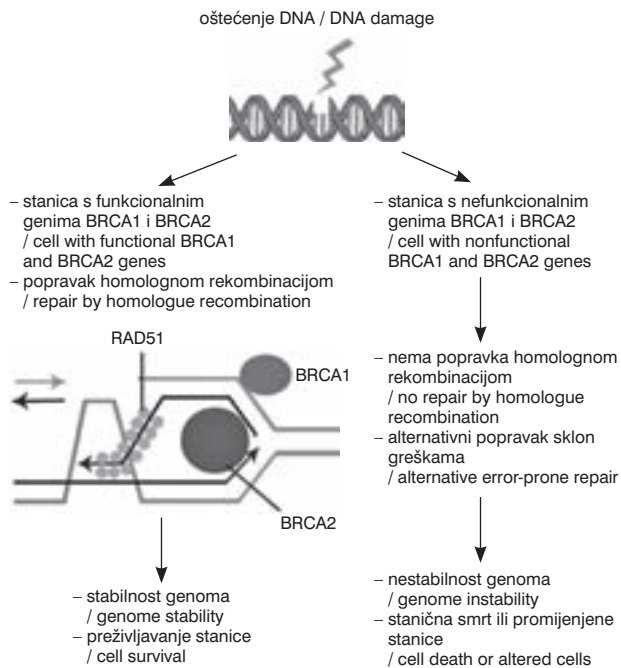
Mutacije se nasljeđuju autosomalno dominantno, što znači da je vjerojatnost da dijete naslijedi mutaciju od majke ili oca nositelja mutacije 50%, neovisno o spolu djeteta.

Tumori dojke u osoba s mutacijama u genima BRCA1 i BRCA2

Podaci dobiveni genetičkim testiranjem se osim kao preventivna analiza danas u svijetu rabe i u planiranju terapije.

Prikazat ćemo kako prisutnost mutacija u genima BRCA1 i BRCA2 utječe na onkološku praksu, posebice odabir kemoterapeutika. Većina onkologa ne rabi mutacijski status u terapiji, iako postoje dokazi da takve informacije mogu biti jako korisne, osobito ako je teška odluka da li dati pacijentu kemoterapiju ili ne (ovisno o veličini tumora i nodalnom statusu).⁹

Tumori dojke koji se pojavljuju u nositelja mutacija gena BRCA1 (u daljnjem tekstu se nazivaju BRCA1-tumori) imaju specifičan profil genske ekspresije koji se može razlikovati od tumora povezanih s BRCA2 (u daljnjem tekstu se nazivaju BRCA2-tumori) i nenasljednih tumora dojke.^{10,11}



Slika 1. Ponašanje stanica s funkcionalnim i nefunkcionalnim genima BRCA1 i BRCA2 zbog oštećenja DNA

Figure 1. Behavior of cells with functional and nonfunctional BRCA1 and BRCA2 genes due to DNA damage

Različiti profili genske ekspresije u tumorima dojke čine te tumore posebno osjetljivima na jednu vrstu kemoterapeutika, dok na drugu vrstu mogu biti rezistentni. Razlika između nasljednih i sporadičnih tumora je u tome što postojeća naslijeđena mutacija može pogodovati specifičnom početnom molekularnom efektu (primjerice oslabljen popravak dvostrukih lomova DNA) ili patološkom putu (češća ekspresija keratina bazalnih, a ne luminalnih tumora) koji je manje prisutan u sporadičnim tumorima.

Imunohistokemijske karakteristike BRCA1 i 2-tumora dojke

Postoje ključne razlike između BRCA1-tumora, BRCA2-tumora te sporadičnih (nenasljednih).

BRCA1-tumori najčešće su visokog gradusa,¹² negativnih limfnih čvorova,¹³ ne ekspimiraju ER (estrogen receptor), HER2 (human epidermal growth factor receptor 2),¹⁴ PR (progesteron receptor) i p27,¹⁵ ali ekspimiraju p53,¹⁶ ciklin E¹⁷ i citokeratine CK 5/6, CK14 i CK17.^{18,19} Za BRCA1-tumore kaže se da imaju trostruko negativni fenotip (engl. »triple negative«) jer su negativni na ER, PR i HER2 i još ih nazivaju tumorima nalik bazalnim (engl. basal-like).²⁰ Amplifikacija MYC-proteina češća je u BRCA1-tumorima nego u sporadičnim tumorima dojke.

Imunohistokemijske analize pokazale su da je teško razlikovati BRCA2-tumore dojke od sporadičnih, gledajući ER, PR, p53 ili HER2.²¹ Analiza povezanosti između veličine tumora i broja pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova također pokazuje da su BRCA2-tumori dojke sličniji nenasljednima nego BRCA1-tumorima. Ciklin D1 jače je izražen u BRCA2-tumorima i sporadičnim nego u BRCA1-tumorima, što može biti dobar marker u situacijama kada je bitno koji gen je uključen u stvaranje tumora.¹¹ Većina BRCA2-tumora je tzv. luminalnog podtipa i imaju bolju prognozu od bazalnih (ER+, PR+/-, Her2+/-).

Unatoč izvrsnomu početnom odgovoru na kemoterapiju, recidivi bazalnih tumora pojavljuju se ranije nego u ostalim tipovima tumora dojke. Iako bazalni tumori dojke imaju dobar odgovor na adjuvantnu kemoterapiju, taj je odgovor loš nakon pojave prvih recidiva, što može djelomično objasniti slabu cjelokupnu prognozu.

Patologija tumora dojke – BRCA1 i BRCA2

Na temelju jednostavnih patoloških obilježja ustanovljeno je da tumori dojke koji se javljaju u nositelja BRCA-mutacija imaju različit fenotip tumora. BRCA1-tumori najčešće imaju visoki histološki gradus s posebno visokim prosječnim mitotskim indeksom, sincijski rastom, rubovi tumora su gurajućeg tipa (engl. pushing margins), konfluentnom nekrozom i visokim stupnjem aneuploidije.²² Medularni ili atipični medularni karcinom vrlo je česta pojava u BRCA1-tumora te slabo diferencirani infiltrirajući duktalni karcinom.

BRCA2-tumori najčešće imaju visok histološki gradus, malen postotak formiranja tubula, širok raspon opsega tumora, rubovi tumora su gurajućeg tipa s malim mitotskim indeksom. BRCA2-tumori pojavljuju se u nešto kasnijoj dobi od BRCA1-tumora (prosječna dob za BRCA2 je oko 48 godina, a za BRCA1 43 godine) i morfološki su sličniji sporadičnima. Lakhani i sur. 1998. objavili su podjelu na temelju koje se može predvidjeti BRCA2-mutacijski status, i to prema formiranju tubula, mitotskom indeksu i rubovima konstantno gurajućeg tipa.²³ Potvrdili su da se formiranje tubula značajno razlikuje kod sporadičnih tumora.²² Bane i sur. objavili su da se u nositelja BRCA2-mutacija značajno više razvijaju estrogen-pozitivni tumori visokoga gradusa od kontrola i da su tumori *in situ* kod njih puno češći.²⁴

Nove terapije za pacijente s nasljednim rakom dojke/jajnika

Neke od funkcija proteina BRCA1 i BRCA2, kao što je uloga u popravku DNA ili apoptozi mogu biti direktno uključeni u odgovor na citotoksične agense. Ljudske i mišje stanice koje nemaju BRCA1 ili BRCA2 pokazuju povećanu osjetljivost na agense koji uzrokuju dvostruke lomove DNA.^{25,26} (tablica 2). Preklinički modeli pokazali su da stanice raka s inaktiviranim genima BRCA1 ili BRCA2 pokazuju izuzetnu osjetljivost na agense koji uzrokuju križno vezanje DNA, kao što su karboplatina, cisplatina i mitomicin C, čime sprječavaju diobu. Ovi spojevi uzrokuju oštećenja genoma koja vode zaustavljanju replikacijskih rašlja DNA, što zahtjeva popravak DNA putem homologne rekombinacije i ponovni početak. Bez funkcionalnih gena BRCA1 i BRCA2 u stanicama tretiranim alkilirajućim agensima nalaze se prekobrojni genomske rearanžmani zbog kojih stanice umiru zbog zaustavljene mitoze.²⁷ Cass i sur. uočili su visoku razinu odgovora tumorskih stanica na prvu liniju kemoterapije platinom u nositeljica BRCA-mutacija židovskog podrijetla s rakom jajnika, u usporedbi s pacijenticama s rakom jajnika koje nemaju nasljednu sklonost.²⁸ Također je otkrivena značajna korelacija u pokusima *in vitro* i *in vivo* između tumora tih dviju skupina na platinu i paklitaksel.²⁸ Uloga taksana kod nositelja BRCA1 i BRCA2 manje je jasna.

Taksani se vežu na β -tubulin, stabiliziraju mikrotubule te blokiraju njihovu depolimerizaciju vodeći prema zaustavljanju mitoze, što rezultira apoptozom. BRCA1-tumori, za koje se smatra da imaju oštećenje diobenog vretena, slabo odgovaraju na taksane, međutim taj se mehanizam rezisten-

Tablica 2. Potencijalni tretmani za BRCA1 i BRCA2-tumore
Table 2. Potential treatment for BRCA1 and BRCA2 tumors

Lijekovi koji uzrokuju oštećenja DNA Drugs causing DNA damage	Mjesto djelovanja Site of action	Mehanizam djelovanja Mechanism of action
Topotekan Topotecan	inhibitor topoizomeraze I topoisomerase I inhibitor	Sprječava replikaciju jednolančane DNA Prevents single chain DNA replication
Irinotekan Irinotecan	inhibitor topoizomeraze I topoisomerase I inhibitor	Sprječava replikaciju jednolančane DNA Prevents single chain DNA replication
Antraciklini Antracyclines	inhibitori topoizomeraze II topoisomerase II inhibitor	Sprječavaju replikaciju dvolančane DNA Prevent two-chain DNA replication
Etopozid Etoposide	inhibitor topoizomeraze II topoisomerase II inhibitor	Sprječava replikaciju dvolančane DNA Prevent two-chain DNA replication
Mitoksantron Mitoxantrone	inhibitor topoizomeraze II topoisomerase II inhibitor	Sprječava replikaciju dvolančane DNA Prevent two-chain DNA replication
Spojevi s platinom (cisplatina, karboplatina) Platinum compounds (cisplatin, carboplatin)	dvolančana DNA two-chain DNA	Onemogućavaju mitozu Block mitosis
Bleomicin Bleomycin	dvolančana DNA two-chain DNA	Dvolančani lomovi, onemogućava inkorporaciju timidina Two-chain cleavage, blocks thymidine incorporation
PARP-inhibitori PARP inhibitors	enzim PARP1 PARP1 enzyme	Onemogućava jednolančane popravke Blocks single chain repairs

cije i dalje istražuje. Neka istraživanja pokazala su da gubitak funkcije BRCA1 može dovesti do stabilizacije mikrotubula i otpornosti na paklitaksel što je poduprto istraživanjem u kojem inhibicija endogene BRCA1-ekspresije u staničnoj liniji raka jajnika rezultira povećanom osjetljivošću na platinu i smanjenom osjetljivošću na antimikrotubularne agense.^{29,30} Inaktivacija ostalih mehanizama popravka, posebice popravak izrezivanjem baza i popravak jednolančanih lomova, u stanicama koje nemaju funkcionalne mehanizme homologne rekombinacije popravka DNA, dovodi do smrti stanice.

Heterozigotne mutacije gena BRCA1 i BRCA2 ne utječu na homolognu rekombinaciju popravka DNA; inhibicija ostalih tipova popravka DNA može biti toksična u stanicama koje su izgubile funkciju BRCA1 ili BRCA2 (primjericke tumorske stanice), što nije slučaj u normalnim stanicama koje imaju najmanje jednu funkcionalnu kopiju gena BRCA1 i BRCA2.^{27,31}

PARP-inhibitori

Enzim poli(adenozin difosfat riboza)polimeraza 1, PARP1, (engl. polyadenosine diphosphate-ribose) polymerase 1) sudjeluje u popravku jednolančanih lomova DNA, i to izrezivanjem baza.³³ U odsutnosti aktivnosti enzima PARP1, jednolančani lomovi se akumuliraju i formiraju se dvolančani

lomovi. Danas je poznato da se aktivnost PARP1 može spriječiti PARP1-inhibitorima. U normalnim uvjetima dvostručni lomovi popravljaju se homolognom rekombinacijom, procesom u kojem BRCA1 i BRCA2 imaju ključnu ulogu. Međutim, stanice s nefunkcionalnim BRCA1 i BRCA2 vrlo su osjetljive na PARP-inhibitore.³² U kombiniranoj odsutnosti PARP1-aktivnosti – PARP1-inhibitorima, i nemogućnosti homologne rekombinacije zbog odsutnosti BRCA1 i BRCA2, dolazi do zaustavljanja staničnog ciklusa i apoptoze.³² PARP-inhibitori su potencijalni terapeutici za osobe nositelje BRCA1 i BRCA2-mutacija i trenutačno se istražuju u najmanje pet različitih onkoloških kliničkih studija bilo kao samostalan kemoterapeutik za BRCA1 i BRCA2-tumore ili kao kombinirana terapija u kojoj poboljšavaju efikasnost kemoterapeutskih agensa uzrokujući oštećenja DNA.³⁴ PARP-inhibitor AZD2281 perspektivan je spoj s povoljnim toksičnim učinkom – nije toliko toksičan za normalne stanice. Takvo personalizirano liječenje žena pruža najveće izgleda za pozitivan ishod.³⁵

Zaključak

Rak dojke je heterogena bolest na molekularnoj i kliničkoj razini. Unatoč napretku dijagnostike i terapije još postoje brojne kliničke i znanstvene nepoznanice. Različitim tehnikama, genskom ekspresijom otkriveno je nekoliko podtipova tumora dojke: tumori nalik bazalnim, luminalni i Her2+/ER-. Molekularne razlike među tim tumorima rezultiraju različitim kliničkim ishodima i odgovorom na terapiju; tumori nalik bazalnim, među koje spada većina BRCA1-tumora, imaju najgoru prognozu. Ciljane terapije za rak pružaju izgleda za visoku efikasnost terapije s minimalnim neželjenim učincima.

Pitanje koje nas najviše zanima jest utječu li mutacije u genima BRCA1 ili BRCA2 na tretman pacijenata s tumorom dojke. Kao što je već navedeno, oba gena uključena su u popravak DNA i tumorske stanice s nefunkcionalnim BRCA-genima mogu biti posebno osjetljive na kemoterapeutike koji djeluju direktno na oštećenje DNA, primjerice platina i mitomicin C, što dovodi do smrti stanice tumora. Stoga, podatak o mutacijskom statusu osobe s nasljednom sklonošću raku dojke može biti vrlo vrijedan podatak liječnicima kod određivanja terapije za takvu oboljelu osobu.

LITERATURA

- Pharoah PD, Antoniou A, Bobrow M, Zimmern RL, Easton DF, Ponder BA. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. *Nat Genet* 2002;31:33–6.
- Antoniou A, Pharoah PD, Narod S *i sur*. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72(5):1117–30.
- Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer* 2004;4:665–76.
- Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci* 2004;95:866–71.
- Daniels MJ, Wang Y, Lee M, Venkataraman AR. Abnormal cytokinesis in cells deficient in the breast cancer susceptibility protein BRCA2. *Science* 2004;306:876–9.
- Scully R, Chen J, Plug A *i sur*. Association of BRCA1 with Rad51 in mitotic and meiotic cells. *Cell* 1997;88(2):265–75.
- Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer* 2004;4:814–9.
- Hughes-Davies L, Huntsman D, Ruas M *i sur*. EMSY links the BRCA2 pathway to sporadic breast and ovarian cancer. *Cell* 2003;115:523–35.
- Evans DG, Howell A. Are BRCA1- and BRCA2-related breast cancers associated with increased mortality? *Breast Cancer Res* 2004;6(1): E7.
- Van't Veer LJ, Dai HY *i sur*. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415(6871):530–6.
- Hedenfalk I, Duggan D, Chen Y *i sur*. Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. *N Engl J Med* 2001;344(8):539–48.
- Lakhani SR, Vijver MJ, Jacquemier J *i sur*. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol* 2002;20(9):2310–8.
- Foulkes WD, Metcalfe K, Hanna W *i sur*. Disruption of the expected positive correlation between breast tumor size and lymph node status in BRCA1-related breast carcinoma. *Cancer* 2003;98(8):1569–77.
- Chappuis PO, Nethercot V, Foulkes WD. Clinicopathological characteristics of BRCA1- and BRCA2-related breast cancer. *Semin Surg Oncol* 2000;18:287–95.
- Chappuis PO, Kapusta L, Begin LR *i sur*. Germline BRCA1/2 mutations and p27(Kip1) protein levels independently predict outcome after breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(24):4045–52.
- Greenblatt MS, Chappuis PO, Bond JP, Foulkes WD. TP53 mutations in breast cancer associated with BRCA1 or BRCA2 germ-line mutations: distinctive spectrum and structural distribution. *Cancer Res* 2001;61(10):4092–7.
- Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM *i sur*. The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Cancer Res* 2004;64(3):830–5.
- Sortie T, Tibshirani R, Parker J *i sur*. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(14):8418–23.
- Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO *i sur*. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1482–5.
- Turner NC, Reis-Filho JS. Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype. *Oncogene* 2006;25(43):5846–53.
- Lakhani SR, Vijver MJ, Jacquemier J *i sur*. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol* 2002;20(9):2310–8.
- Lakhani SR, Gusterson BA, Jacquemier J *i sur*. The pathology of familial breast cancer: histological features of cancers in families not attributable to mutations in BRCA1 or BRCA2. *Clin Cancer Res* 2000;6:782–9.
- Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP *i sur*. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1138–45.
- Bane AL, Beck JC, Bleiweiss I *i sur*. BRCA2 mutation-associated breast cancers exhibit a distinguishing phenotype based on morphology and molecular profiles from tissue microarrays. *Am J Surg Pathol* 2007;31:121–8.
- Cortez D, Wang Y, Qin J, Elledge SJ. Requirement of ATM-dependent phosphorylation of BRCA1 in the DNA damage response to double-strand breaks. *Science* 1999;286(5442):1162–6.
- Khanna KK, Jackson SP. DNA double-strand breaks: Signaling, repair and the cancer connection. *Nat Genet* 2001;27(3):247–54.
- Turner N, Tutt A, Ashworth A. Targeting the DNA repair defect of BRCA tumours. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:388–93.
- Cass I, Baldwin RL, Varkey T, Moslehi R, Narod SA, Karlan BY. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. *Cancer* 2003;97:2187–95.
- Quinn JE, James CR, Stewart GE *i sur*. BRCA1 mRNA expression levels predict for overall survival in ovarian cancer after chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2007;13:7413–20.
- Kennedy RD, Quinn JE, Mullan PB, Johnston PG, Harkin DP. The role of BRCA1 in the cellular response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1659–68.
- Tutt AN, Lord CJ, McCabe N *i sur*. Exploiting the DNA repair defect in BRCA mutant cells in the design of new therapeutic strategies for cancer. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2005;70:139–48.
- Farmer H, McCabe N, Lord CJ *i sur*. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005;434(7035):917–21.
- Schultz N, Lopez E, Saleh-Gohari N, Helleday T. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP-1) has a controlling role in homologous recombination. *Nucl Acid Res* 2003;31(17):4959–64.
- Ratnam K, Low JA. Current development of clinical inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase in oncology. *Clin Cancer Res* 2007;13(5):1383–8.
- Rottenberg S, Jaspers JE, Kersbergen A *i sur*. High sensitivity of BRCA1-deficient mammary tumors to the PARP inhibitor AZD2281 alone and in combination with platinum drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(44):17079–84.