
Kurzbericht (Teil I)

Entwicklung eines automatisiert generierten Biomarkers für DNA-Reparaturdefekte im triple-negativen Mammakarzinom

(RAD51predict)

Förderkennzeichen: 01KU2008B

Projektlaufzeit: 01.10.2020-30.9.2023

Projektleiter:

Prof. Dr. Sibylle Loibl

GBG Forschungs GmbH

Dornhofstr. 10; 63263 Neu-Isenburg

Telefon: +49 6102 7480-0

Fax: +49 6102 7480-40

E-Mail: sibylle.loibl@gbg.de

1 Aufgabenstellung des Forschungsvorhabens

Die Homologe Rekombinationsdefizienz (HRD bzw. positiver HRD-Status) ist ein wichtiger Faktor bei der Behandlung von Eierstockkrebs. Bei einer HRD liegen Defekte in den DNA-Reparaturmechanismen, insbesondere im homologen Rekombinationsweg, vor. Bei Brustkrebs wird HRD häufig durch *BRCA*-Genmutationen verursacht, es können aber auch Mutationen in anderen Genen auftreten, die für Reparaturproteine kodieren (u. a. *RAD51*, *PALB2*, *CHECK1/2*).

Tumore mit HRD sind empfindlicher gegenüber bestimmten Arten von Chemotherapie, z. B. platinbasierten Medikamenten (u. a. Carboplatin), sowie gegenüber gezielten Therapien wie PARP-Inhibitoren (PARPi). PARPi (z. B. Olaparib) sind inzwischen sowohl beim Ovarialkarzinom als auch beim Mammakarzinom zugelassen, beim letzteren aber nur bei Patientinnen mit einer *BRCA*-Mutation der Keimbahn (*gBRCAmut*).

Abgesehen vom Nachweis von *gBRCAmut* gibt es momentan beim Mammakarzinom, im Gegensatz zum Ovarialkarzinom, noch keinen weiteren, molekularen Test zur Indikation einer PARPi Therapie. Dies liegt daran, dass die bisherigen HRD-Tests keine spezifische Vorhersage des Ansprechens auf eine PARPi Therapie beim Mammakarzinom anzeigen konnten. Es besteht daher klinischer Bedarf an der Entwicklung eines HRD-Tests, der als prädiktiver Marker für diese zielgerichteten Therapien dienen kann und dessen Testung in der klinischen Routine einfach umgesetzt werden kann.

2 Durchführung des Forschungsvorhabens

Die Arbeiten wurden in einem europäischen Verbundprojekt durchgeführt, das im Rahmen der ERAPerMed Ausschreibung gefördert wurde und von Frau Dr. Violeta Serra aus Barcelona (VHIO) koordiniert wurde. Im Rahmen dieses Forschungsvorhabens sollte überprüft werden, ob der vom Projektpartner VHIO entwickelte funktionelle RAD51-Assay zur Prädiktion des Ansprechens auf PARPi bzw. Platinsalze geeignet ist. Aus der umfangreichen Tumor-Gewebebank der GBG, die am Institut für Pathologie der Philipps-Universität Marburg angesiedelt ist, wurden Proben aus GBG-Studien selektiert, in denen Carboplatin bzw. ein PARPi zur Behandlung eingesetzt wurde und der *BRCA*-Mutationsstatus bzw. der HRD-Status bekannt war. Der RAD51-Score wurde beim Projektpartner VHIO an den selektierten Tumorproben ermittelt. Die statistische Datenanalyse wurde durch die GBG durchgeführt und die Ergebnisse gemeinsam mit den Projektpartnern ausgewertet und publiziert.

3 Zusammenfassung der Ergebnisse

3.1 GeparSixto

Die statistische Analyse des RAD51-Scores von 133 Probanden aus GeparSixto konnte zeigen, dass Patientinnen mit triple-negativem (TNBC) Brustkrebs mit RAD51low Tumoren von der additiven Carboplatin-Gabe hinsichtlich des Erreichens einer pathologischen Komplettremission (pCR) deutlich profitieren bei fehlender Steigerung der pCR Rate bei RAD51-high Tumoren. Die Subgruppenanalyse weist darauf hin, dass der RAD51low Score möglicherweise ein besserer Prädiktor für ein komplettes Ansprechen auf Carboplatin ist als ein positiver HRD-Status. Die Konfidenzintervalle sind jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen relativ groß. Eine Validierung der Ergebnisse ist aufgrund der kleinen Fallzahl erforderlich und war von Beginn an geplant.

3.2 GeparOla

Endpunkte pCR (ypT0is/ypN0). ORR, DFS, OS

Die Auswertung der RAD51 Foci in der GeparOla Kohorte zeigte, dass auch hier das Ansprechen auf eine Chemotherapie unabhängig vom Behandlungsarm Chemotherapie plus Olaparib (PO) oder Carboplatin (PC) bei Patienten mit RAD51low Tumoren signifikant höher war als bei Patienten mit RAD51-high Tumor. Da alle Patientinnen in der GeparOla Studie entweder eine *g/tBRCA* Mutation oder einen positiven HRD-Status hatten, deuten diese Befunde zusammengenommen auf eine möglicherweise überlegene prädiktive Vorhersagekraft für Carboplatin/PARPi Ansprechen des RAD51-Scores hin.

Mit RAD51low kann eine mögliche Patientengruppe identifiziert werden kann, die insgesamt eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine pCR aufweist. Gleichzeitig zeigt RAD51low in der GeparOla eine mögliche, vergleichbare Empfindlichkeit für PARPi Therapie verglichen mit Carboplatin an, was eine Option für eine Deeskalation der Chemotherapie mit Ersatz durch eine zielgerichtete Therapie in diesen Patienten begründen könnte.

4 Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen

Das Projekt wurde in intensiver interdisziplinärer Zusammenarbeit zwischen der GBG Forschungs GmbH in Neu-Isenburg, dem Institut für Pathologie der Philipps-Universität Marburg (Prof. Carsten Denkert) und der Arbeitsgruppe von Frau Dr. Violeta Serra am Vall d'Hebron Institute of Oncology in Barcelona durchgeführt. Die Ergebnisse sind in zwei Publikationen und mehreren Kongressbeiträgen publiziert, weitere Publikationen sind in Vorbereitung.

Ausführlicher Schlussbericht (Teil II)

Entwicklung eines automatisiert generierten Biomarkers für DNA-Reparaturdefekte im triple-negativen Mammakarzinom (RAD51predict)

Förderkennzeichen: 01KU2008B

Projektlaufzeit: 01.10.2020-30.9.2023

Projektleitung:

Prof. Dr. Sibylle Loibl

GBG Forschungs GmbH

Dornhofstr. 10; 63263 Neu-Isenburg

Telefon: +49 6102 7480-0

Fax: +49 6102 7480-40

E-Mail: sibylle.loibl@gbg.de

Inhaltsverzeichnis

1	Übersicht der Projektziele	3
1.1	Homologe Rekombinationsdefizienz (HRD) bei Brustkrebs	3
1.2	Aktueller Stand der HRD-Diagnostik bei Brustkrebs.....	3
2	Zusammenarbeit im internationalen Verbundprojekt.....	4
3	Darstellung der im Rahmen des Vorhabens durchgeführten Arbeiten	5
4	Statistische Analyse von RAD51 in GeparSixto	5
4.1	Vorarbeiten der GBG:.....	5
4.2	Selektion der Analysekohorte (Arbeitspaket 1).....	6
4.3	RAD51-Assay und klinische Baseline-Parameter (Arbeitspaket 1)	7
4.4	Korrelation des RAD51-Status mit <i>tBRCA</i> -Status (Arbeitspaket 1)	8
4.5	Korrelation des RAD51-Status mit klinischem Ansprechen (Arbeitspakete 1 und 3)	9
4.6	Multivariate Analysen (Arbeitspakete 1 und 3).....	11
5	Statistische Analyse von RAD51 in GeparOla (Arbeitspaket 2)	12
5.1	Vorarbeiten:	12
5.2	Selektion der Analysekohorte	12
5.3	RAD51-Assay und klinische Baseline-Parameter (Arbeitspaket 2)	13
5.4	Multivariate Analysen GeparOla (Arbeitspakete 2 und 3).....	17
5.5	Entwicklung eines Prädiktionsscores (Arbeitspaket 3)	18
6	Positionen des zahlenmäßigen Nachweises	19
7	Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit des Ergebnisses	19
8	Weitere Planung für die Zukunft – fortgeschriebener Verwertungsplan (Arbeitspaket 4: Konzeption einer prospektiven Validierung des RAD51-Assays)	20
9	Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen während der Durchführung des Vorhabens	21
10	Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten.....	21
11	Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse.....	22
12	Literaturverzeichnis	22

1 Übersicht der Projektziele

1.1 Homologe Rekombinationsdefizienz (HRD) bei Brustkrebs

Bei einer Homologen Rekombinationsdefizienz (HRD bzw. positiver HRD-Status) liegen Defekte in den DNA-Reparaturmechanismen, insbesondere im homologen Rekombinationsweg, vor. Diese können durch somatische oder Keimbahndefekte in Genen verursacht werden, die für die beteiligten Reparaturproteine kodieren. Bei Brustkrebs wird HRD häufig durch *BRCA*-Genmutationen (*gBRCAmut*) verursacht, es können aber auch Mutationen in anderen Genen auftreten, die für Reparaturproteine kodieren (u. a. *RAD51*, *PALB2*, *CHECK1/2* etc.), was zu einem als *BRCAness* bezeichneten Phänotyp führt.

Die Bestimmung des HRD-Status bei Brustkrebs dient dazu, Behandlungsentscheidungen zu treffen und das Ansprechen auf die Behandlung vorherzusagen. Tumore mit HRD sind empfindlicher gegenüber bestimmten Arten von Chemotherapie, z.B. platinbasierten Medikamenten (z. B. Carboplatin), sowie gegenüber gezielten Therapien wie PARP-Inhibitoren (z. B. Olaparib). PARP-Inhibitoren sind inzwischen sowohl beim Ovarialkarzinom als auch beim Mammakarzinom zugelassen, beim letzteren aber nur bei Patientinnen mit einer Keimbahnmutation im *BRCA*-Gen. Ca. 10% aller Tumore beim Mammakarzinom sind mit einer Keimbahnmutation des *BRCA1*-/ *BRCA2* Genes assoziiert. Der Prozentsatz steigt in der Gruppe der triple negativen (TNBC) Mammakarzinome auf ca. 17% und beträgt bei Tumoren des Subtyps Luminal B ca. 14%. Jedoch fehlen bisher die genauen Marker zur Prädiktion, also der Vorhersage der Wirksamkeit des Carboplatineffektes.

1.2 Aktueller Stand der HRD-Diagnostik bei Brustkrebs

Abgesehen vom Nachweis von *gBRCAmut* gibt es momentan beim Mammakarzinom, im Gegensatz zum Ovarialkarzinom, noch keinen weiteren, molekularen Test zur Indikation einer PARPi Therapie. Dies liegt daran, dass die bisherigen HRD-Tests keine spezifische Vorhersage des Ansprechens auf eine PARPi Therapie beim Mammakarzinom anzeigen konnten. Es gibt also bisher keinen validierten diagnostischen Test für die homologe Rekombinationsdefizienz (HRD), der exakt das Therapieansprechen auf die DNA-schädigenden Substanzen vorhersagt. Für eine Optimierung der Therapieoptionen im Rahmen der personalisierten Medizin ist es sehr wichtig, den HRD-Status in Tumorproben anhand standardisierter und kostengünstiger Tests durchführen zu können. Der dafür möglicherweise geeignete *RAD51* Assay sollte im vorliegenden Projekt validiert werden.

2 Zusammenarbeit im internationalen Verbundprojekt

Die Arbeiten wurden in einem europäischen Verbundprojekt durchgeführt, das im Rahmen der ERAPerMed Ausschreibung 2019 gefördert wurde und von Frau Dr. Violeta Serra aus Barcelona (VHIO) koordiniert wurde. Die Partner in Barcelona haben langjährige Erfahrung in der Durchführung des RAD51-Assays.

In Deutschland sind Projektpartner das Institut für Pathologie der Philipps-Universität Marburg sowie die GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg. Diese beiden Einrichtungen kooperieren seit langem im Bereich der Translationalen klinischen Forschung an Proben aus klinischen Mammakarzinomstudien. Die GBG ist spezialisiert auf die Durchführung von klinischen Studien (klinische Prüfung nach Arzneimittelgesetz) im Bereich Brustkrebs. Zur Durchführung dieses Forschungsvorhabens wurden seitens der GBG Daten und Biomaterial aus passenden klinischen Studien zur Verfügung gestellt. Für die Forschung sind Daten aus klinischen Studien aufgrund der hohen Datenqualität und der vorgegebenen (einheitlichen) Therapiearme von großem Wert. Die umfangreiche Tumorgewebe-Biobank der GBG, die in Marburg angesiedelt ist, war Voraussetzung für die Auswahl geeigneter Tumorproben und die Durchführung der Validierung im hier vorliegenden Projekt.

Im vorliegenden Forschungsvorhaben bestand der Beitrag der GBG auf folgenden Punkten:

- Konzeption der klinischen Ausrichtung des Projekts
- Projektkoordination
- Selektion geeigneter Tumorproben aus den Studienkohorten
- Erstellung von statistischen Analyseplänen
- Zusammenstellung der für das Projekt benötigten klinischen Daten aus den Studiendatenbanken
- Durchführung der statistischen Analyse
- Interpretation der Ergebnisse bzgl. klinischer Relevanz

Der Beitrag der Philipps Universität Marburg im vorliegenden Projekt besteht zum einen in der Auswahl, Qualitätskontrolle und Bereitstellung von geeigneten Tumorgewebeproben aus klinischen Studien für die Durchführung des Assays.

Die Ergebnisse des Projektes wurden bisher in zwei wissenschaftlichen Publikationen veröffentlicht, die beide bereits erschienen sind. Zudem wurden zusätzliche Projektergebnisse auf einem Vortrag beim Meeting ESMO Breast in Berlin 2022 vorgestellt, diese Ergebnisse werden aktuell ebenfalls zur Publikation vorbereitet.

3 Darstellung der im Rahmen des Vorhabens durchgeführten Arbeiten

In der Arbeitsgruppe des Kooperationspartners VHIO (Dr. Violeta Serra, Barcelona) wurde ein funktioneller RAD51-Assay etabliert, der mittels Immunfluoreszenzfärbung verschiedene Marker für HRD (RAD51, *BRCA1* und γ H2AX) im Tumorgewebe untersucht. Zusätzlich werden der S/G2 Zellzyklusmarkers Geminin sowie DAPI zur Darstellung der Tumorzellen gefärbt. Der RAD51-Assay wurde vom Projektpartner VHIO etabliert¹. Ein niedriger RAD51-Score (**RAD51low**) zeigt dabei eine HRD an, während ein hoher RAD51-Score (**RAD51high**) einer HRP (homologous recombination proficiency) entspricht. Die Analyse des RAD51-Scores an den in diesem Forschungsvorhaben untersuchten FFPE-Gewebeproben des Primärtumors (Kohorten GeparSixto und GeparOla, Studiendurchführung und Probensammlung sind Vorarbeiten der GBG) wurde beim Kooperationspartner in VHIO durchgeführt und der entsprechende RAD51-Score für jede Probe ermittelt. Die Konzeption der klinischen Ausrichtung des Projekts, die Selektion der Proben aus den Studienkohorten, die Koordination der Versandlogistik des Probenversands aus der GBG-Biobank, die Zusammenstellung der klinischen Daten aus den Studiendatenbanken, sowie die statistischen Analysen wurden im Rahmen dieses Forschungsvorhabens durch die GBG durchgeführt.

4 Statistische Analyse von RAD51 in GeparSixto

4.1 Vorarbeiten der GBG:

In der **GeparSixto** Studie wurde die Notwendigkeit der Hinzunahme von Carboplatin (Cb) zur Anthrazyklin-Taxanhaltigen (PM) Chemotherapie untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass beim triple negativen Mammakarzinom die Hinzunahme von Carboplatin die sog. pathologische Komplettremission (pCR) auf etwas über 50% erhöht². Diese Verbesserung setzt sich in ein längeres krankheitsfreies Überleben um. Des Weiteren konnte in dieser Studienkohorte gezeigt werden, dass Patientinnen mit einer Keimbahnmutation des *BRCA1/2* Genes (*gBRCA*) ein höheres Ansprechen auf die Chemotherapie generell haben, diese jedoch nicht prädiktiv für den Einsatz des Platinsalzes ist. Diese Daten haben auch Eingang in die Leitlinien der AGO Kommission Mamma gefunden.

4.2 Selektion der Analysekohorte (Arbeitspaket 1)

In der GeparSixto Studie wurden FFPE-Stanzbiopsien des unbehandelten Primärtumors der Brust gesammelt. Für die Durchführung des RAD51-Assays wurden beim Projektpartner UMR von den Stanzbiopsien sog. Tissue Microarrays (TMAs) angefertigt. Das folgende Flowchart (Abbildung 1) beschreibt die Selektion der Tumorproben bei Patienten aus der GeparSixto Studie:

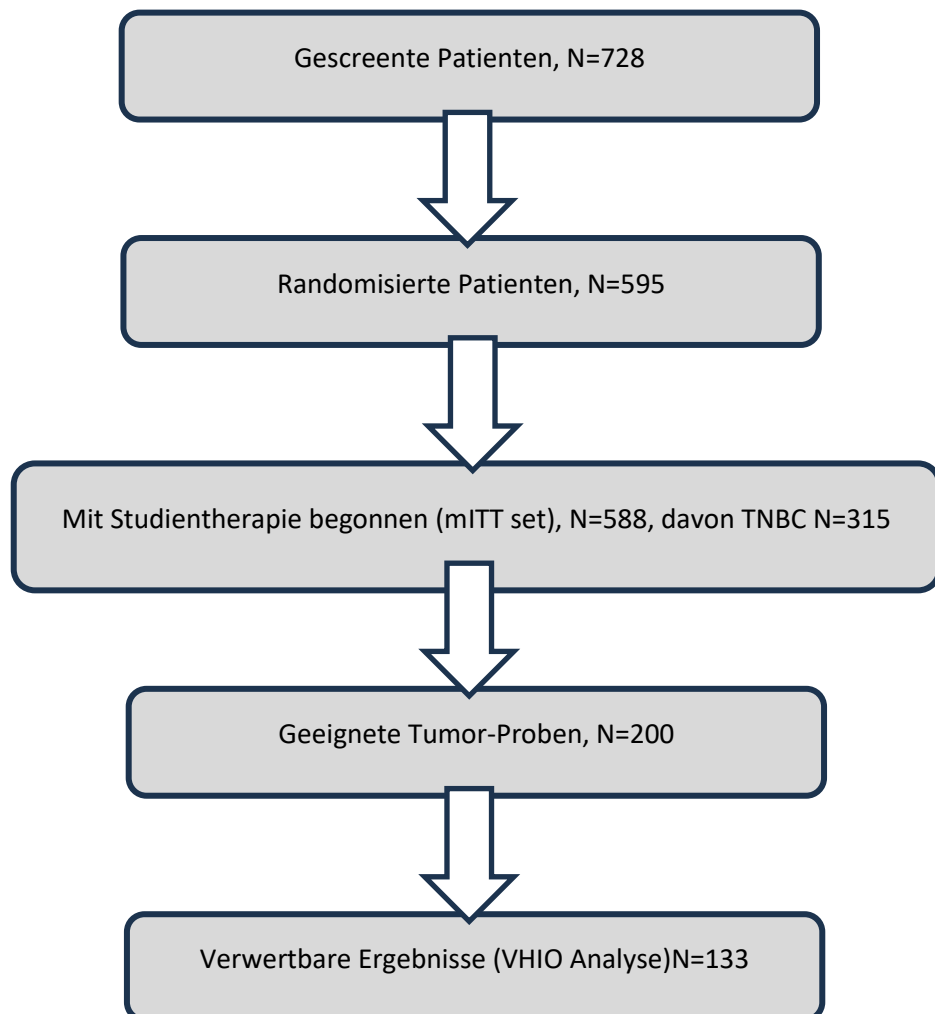


Abbildung 1 Selektion der Tumorproben aus GeparSixto

4.3 RAD51-Assay und klinische Baseline-Parameter (Arbeitspaket 1)

Der RAD51-Assay konnte bei 133 der selektierten 200 Gewebeproben beim Projektpartner VHIO erfolgreich durchgeführt werden (67%). Bei 81/133 Tumoren (62%) wurde eine funktionelle HRD durch einen **RAD51low** Score nachgewiesen.

In Tabelle 1 werden die klinischen Baseline-Parameter der untersuchten Patienten dargestellt. Die p-Werte entsprechen denen aus dem exakten Fisher Test.

Parameter	Kategorie	RAD51high	RAD51 low	Gesamt	p-Wert
Behandlungsarm	PM	26 (50%)	46 (57%)	72 (54%)	0,48
	PMCb	26 (50%)	35 (43%)	61 (46%)	
Alter	<=50 Jahre	20 (38%)	59 (73%)	79 (59%)	<0,001
	>50 Jahre	32 (62%)	22 (27%)	54 (41%)	
T Staging	T1	18 (35%)	24 (30%)	42 (32%)	0,57
	>=T2	34 (65%)	57 (70%)	91 (68%)	
N Staging	N0	23 (44%)	55 (70%)	78 (60%)	0,003
	N+	29 (56%)	23 (30%)	52 (40%)	
	Missing	0	3	3	
Grading	G1/G2	15 (29%)	16 (20%)	31 (23%)	0,29
	G3	37 (71%)	65 (80%)	102 (77%)	
Baseline Ki67%	<60%	23 (44%)	19 (23%)	42 (32%)	0,01
	>=60%	29 (56%)	62 (77%)	91 (68%)	
Family risk score	Ja	13 (26%)	40 (53%)	53 (42%)	0,003
	Nein	38 (74%)	35 (47%)	73 (58%)	
	Missing	1	6	7	
gBRCA	Neg.	46 (96%)	51 (70%)	97 (80%)	<0,001
	Pos.	2 (4%)	22 (30%)	24 (20%)	
	Missing	4	8	12	

Tabelle 1 Baseline-Parameter aus GeparSixto nach RAD51-Status

4.4 Korrelation des RAD51-Status mit tBRCA-Status (Arbeitspaket 1)

Der RAD51-Assay identifizierte 93% der tBRCA-mutierten Tumore und 45% der nicht-tBRCA mutierten Fälle als funktionelle HRD (Abbildung 2). Die Konkordanz zwischen dem RAD51- und HRD-Score betrug 87%, zwischen RAD51 und tBRCA Status 65%, vgl.

Tabelle 2.

		Tumor <i>BRCA</i> Status		HRD Score	
		Mutiert	Nicht mutiert	Positiv	Negativ
	RAD51 low	27 (93%)	36 (45%)	56 (86%)	3 (10%)
	RAD51high	2 (7%)	44 (55%)	9 (14%)	27 (90%)
Concordance rate		65%		87%	
Cohen's Kappa		0.35		0.72	
p-value		<0.001		<0.001	

Tabelle 2 Häufigkeiten RAD51-Status nach Tumor *BRCA* Status und HRD-Score.

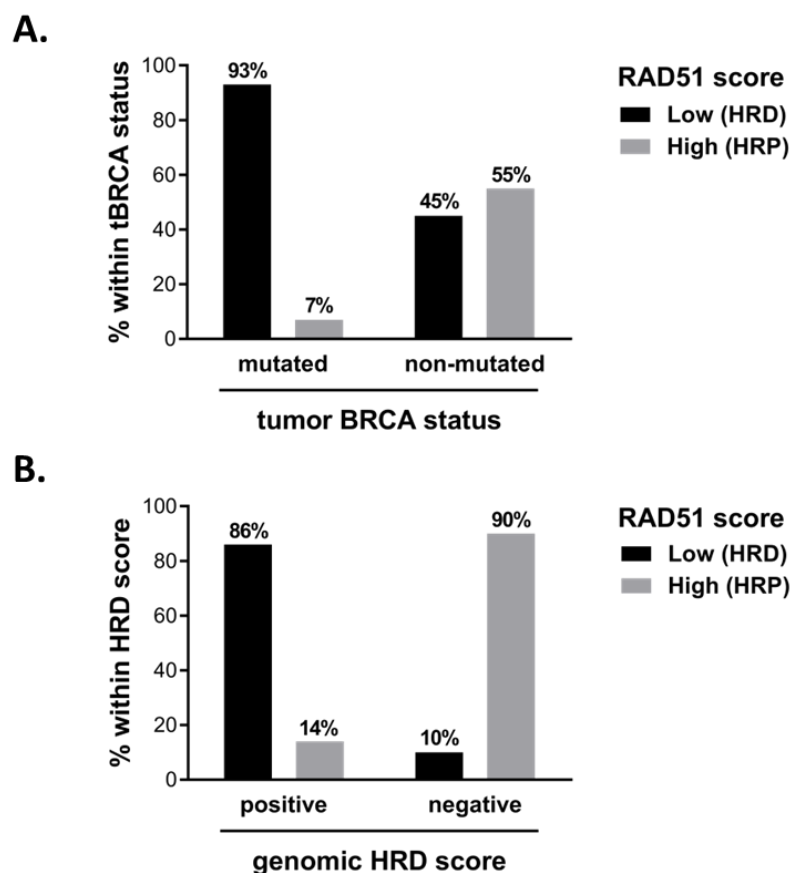


Abbildung 2 Korrelation zwischen RAD51-Score und Tumor *BRCA*-Status (A) bzw. HRD-Score (B).

4.5 Korrelation des RAD51-Status mit klinischem Ansprechen (Arbeitspakete 1 und 3)

Es konnte gezeigt werden, dass der RAD51low Status mit dem klinischen Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie mit Carboplatin bei TNBC-Patienten korreliert³. Die Ergebnisse wurden beim ESMO Breast Kongress vorgestellt.

Endpunkte pCR (ypT0/ypN0), ORR, DFS, OS

Bei Patienten mit RAD51low Tumoren wurde bei Hinzugabe von Carboplatin eine deutlich höhere pCR-Rate erreicht (66% vs. 33%, OR 3,96, 1,56-10,05, $p=0,004$; Interaktionstest $p=0,023$, Abbildung 3), was ein Hinweis darauf ist, dass sich mithilfe des RAD51-Assays Carboplatin-sensitive Tumore identifizieren lassen.

Bei Patienten mit RAD51-high Tumoren dagegen war die pCR-Rate zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (PMCb 31% vs. PM 39%, Odds Ratio (OR) 0,71, 0,23-2,24, $p=0,561$).

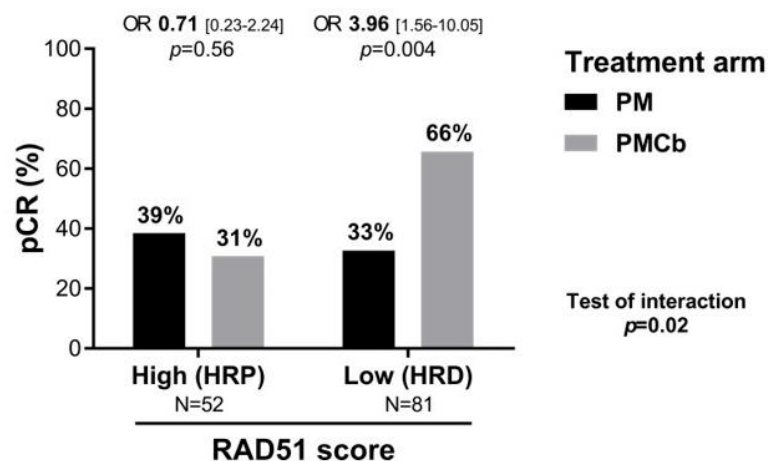
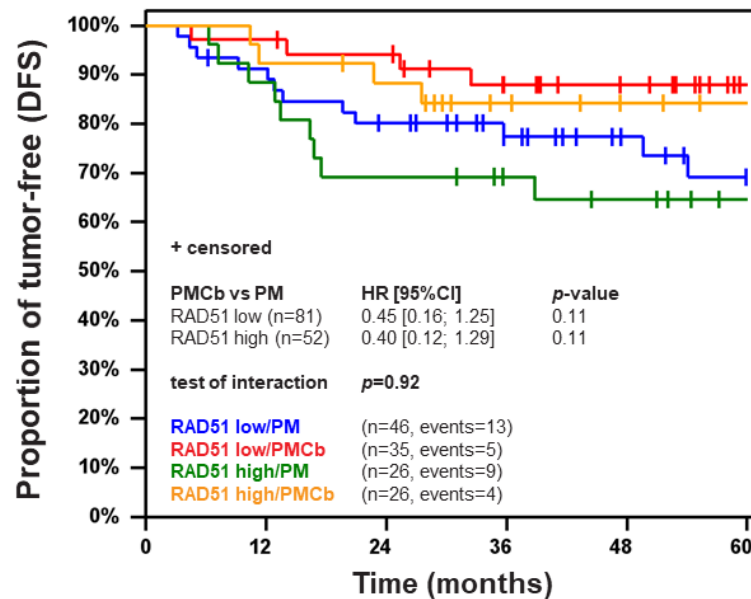
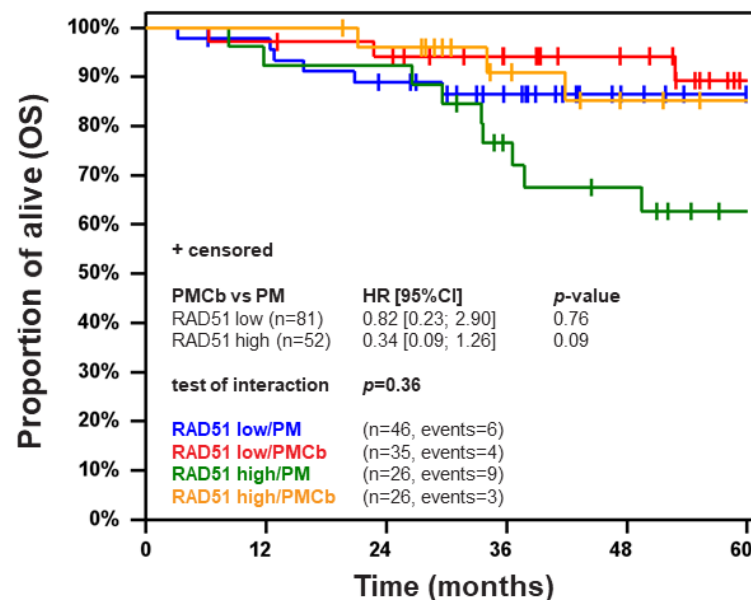


Abbildung 3 Abhängigkeit der pCR nach RAD51-Score und Behandlungsarm.

Der Zusatz von Carboplatin zeigte einen Trend zu einem besseren DFS sowohl bei RAD51high (Hazard Ratio (HR) 0,40, 0,12-1,29, $p=0,125$) als auch RAD51low Tumoren (HR 0,45, 0,16-1,25, $p=0,124$), wobei auch die niedrige Fallzahl berücksichtigt werden muss (Abbildung 4).



	Number at risk					
	0	12	24	36	48	60
RAD51 low/PM	46	41	35	27	20	15
RAD51 low/PMCb	35	34	32	25	20	11
RAD51 high/PM	26	23	18	15	13	9
RAD51 high/PMCb	26	24	22	16	13	11



	Number at risk					
	0	12	24	36	48	60
RAD51 low/PM	46	44	39	31	21	17
RAD51 low/PMCb	35	34	32	26	21	11
RAD51 high/PM	26	24	24	17	14	9
RAD51 high/PMCb	26	26	24	17	13	11

Abbildung 4 Kaplan-Meier Kurven für DFS und OS, stratifiziert nach RAD51-Score und Behandlungsarm.

4.6 Multivariate Analysen (Arbeitspakete 1 und 3)

Es wurden zwei Modelle getrennt nach den Subgruppen RAD51low und -high vorgeschlagen. Auch nach der Adjustierung mit vorselektierten klinischen Parametern blieb in der Subgruppe RAD51low der Behandlungsarm als unabhängiger Prädiktor für pCR bestehen (OR=7,52; 2,2-25,6; p=0,001), vgl. Tabelle 3. In der Subgruppe RAD51high konnte dagegen wie in der univariaten Analyse kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden, ebenfalls ein Hinweis darauf, dass sich der RAD51-Assay zur Identifikation Carboplatin-sensitiver Tumore eignet.

RAD51	Parameter	Kategorie	OR	[95%CI]	p-Wert
Low N=81	Alter (Jahre)	stetig	0,96	[0,9; 1,0]	0,17
	T Staging	cT2-4 vs cT1	0,73	[0,2; 2,5]	0,61
	Nodal Status	cN+ vs cN-	0,18	[0,05; 0,7]	0,02
	Tumor Grading	G3 vs G1-2	2,95	[0,6; 14,1]	0,18
	Stromal TILs	stetig	1,02	[1,0; 1,1]	0,10
	Behandlungsarm	PMCb vs PM	7,52	[2,2; 25,6]	0,001
High N=52	Alter (Jahre)	stetig	1,02	[1,0; 1,1]	0,53
	T Staging	cT2-4 vs cT1	2,00	[0,5; 7,9]	0,32
	Nodal Status	cN+ vs cN-	0,23	[0,06; 0,9]	0,04
	Tumor Grading	G3 vs G1-2	5,51	[1,0; 31,2]	0,05
	Stromal TILs	stetig	1,00	[1,0; 1,0]	0,94
	Behandlungsarm	PMCb vs PM	0,72	[0,2; 2,8]	0,64

Tabelle 3 Multivariate Analysen in den Subgruppen nach RAD51 low/high.

5 Statistische Analyse von RAD51 in GeparOla (Arbeitspakete 2 und 3)

5.1 Vorarbeiten:

In der GeparOla Studie wurde die Wirksamkeit der Gabe des PARPi „Olaparib“ zusammen mit Paclitaxel (PO) gegenüber der Standardtherapie Carboplatin+Paclitaxel (PCb) untersucht. Voraussetzung für den Einschluss war eine funktionelle HRD des Tumors (g/tBRCA1/2mut oder ein positiver HRD-Status des Tumors bestimmt mit Myriad myChoice® Assay)⁴.

In Arbeitspaket 2 wurde untersucht, ob der RAD51-Status mit dem Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie erweitert um Carboplatin oder Olaparib und der Prognose korreliert. Ziel dieses Teil-Projekts war die klinische Validierung des RAD51-Tests als Prädiktor für das Ansprechen auf neoadjuvanten Chemotherapie mit Olaparib/Carboplatin bei BC und als Biomarker für HRD.

Zudem stehen aus der GeparOLA Studie (im Gegensatz zur GeparSixto) auch Patientinnen mit einem HR+/HER2-negativen Tumor zur Verfügung. Die Kohorten TNBC und HR+/HER2- wurden grundsätzlich gemeinsam betrachtet, es wurden Subgruppenanalysen für TNBC, HR+ und nach den Behandlungsarmen durchgeführt.

5.2 Selektion der Analysekohorte

Das folgende Flowchart (Abbildung 5) beschreibt die Selektion der Tumorproben bei Patienten aus der GeparOla Studie:

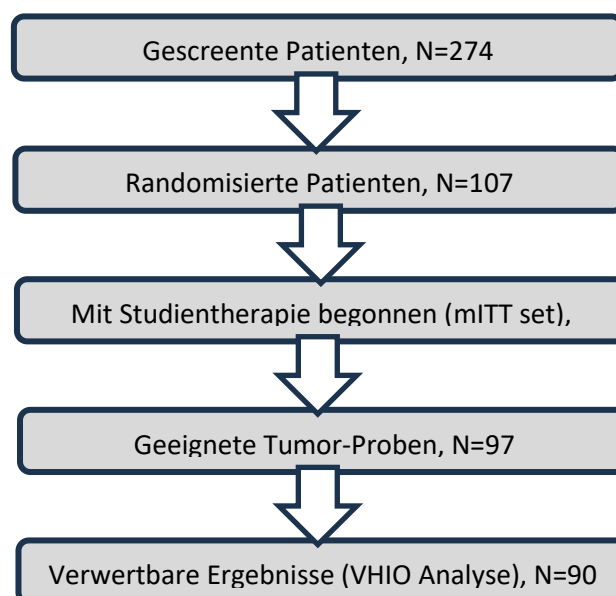


Abbildung 5 Selektion der Tumorproben aus GeparOla.

5.3 RAD51-Assay und klinische Baseline-Parameter (Arbeitspaket 2)

Bei 90 Tumorbiopsien konnte der RAD51-Score erfolgreich bestimmt werden. In 72/90 (80%) Fällen trat RAD51low auf (darunter in 42/46 (91%) der *tBRCA*-mutierten Tumoren und in 30/43 (70%) der nicht-*tBRCA* mutierten Fälle).

Die p-Werte der Tabelle 4 entsprechen denen aus dem exakten Fisher Test.

Parameter	Kategorie	RAD51high	RAD51 low	Gesamt	p-Wert
Behandlungsarm	Paclitaxel+Olaparib	15 (83.3%)	45 (62.5%)	60 (66.7%)	0.1605
	Paclitaxel+Carboplatin	3 (16.7%)	27 (37.5%)	30 (33.3%)	
Alter	<40 Jahre	4 (22.2%)	21 (29.2%)	25 (27.8%)	0.7698
	>= 40 Jahre	14 (77.8%)	51 (70.8%)	65 (72.2%)	
T Staging	T1	8 (44.4%)	34 (47.2%)	42 (46.7%)	1.0000
	>=T2	10 (55.6%)	38 (52.8%)	48 (53.3%)	
N Staging	N0	14 (87.5%)	50 (73.5%)	64 (76.2%)	0.3359
	N+	2 (12.5%)	18 (26.5%)	20 (23.8%)	
	Missing	2	4	6	
Grading	G1/G2	3 (16.7%)	5 (6.9%)	8 (8.9%)	0.1951
	G3	15 (83.3%)	67 (93.1%)	82 (91.1%)	
TNBC	Kein TNBC	4 (22.2%)	17 (23.6%)	21 (23.3%)	1.0000
	TNBC	14 (77.8%)	55 (76.4%)	69 (76.7%)	
Baseline ER	ER-	15 (83.3%)	56 (77.8%)	71 (78.9%)	0.7538
	ER+	3 (16.7%)	16 (22.2%)	19 (21.1%)	
Baseline HR	HR-	14 (77.8%)	55 (76.4%)	69 (76.7%)	1.0000
	HR+	4 (22.2%)	17 (23.6%)	21 (23.3%)	
strLy	<=10%	8 (44.4%)	36 (50.0%)	44 (48.9%)	0.7939
	>10%	10 (55.6%)	36 (50.0%)	46 (51.1%)	
Baseline Ki67%	<20%	2 (11.1%)	4 (5.6%)	6 (6.7%)	0.5955
	>=20%	16 (88.9%)	68 (94.4%)	84 (93.3%)	
BRCA1 score	HIGH	18 (100.0%)	28 (38.9%)	46 (51.1%)	<.0001
	LOW	0 (0.0%)	44 (61.1%)	44 (48.9%)	
<i>tBRCA</i>	Neg.	13 (76.5%)	30 (41.7%)	43 (48.3%)	0.0142
	Pos.	4 (23.5%)	42 (58.3%)	46 (51.7%)	
	Missing	1	0	1	
<i>gBRCA</i>	Neg.	1 (50.0%)	5 (13.5%)	6 (15.4%)	0.2874
	Pos.	1 (50.0%)	32 (86.5%)	33 (84.6%)	
	Missing	16	35	51	

Tabelle 4 Baseline-Parameter aus GeparOla nach RAD51-Status.

Die Konkordanz zwischen RAD51 und tBRCA-Status betrug 62%, vgl.

Tabelle 5.

		Tumor <i>BRCA</i> Status	
		Mutiert	Nicht mutiert
	RAD51low	42 (91%)	30 (70%)
	RAD51high	4 (9%)	13 (30%)
Concordance rate		62%	
Cohen's Kappa		0,22	
p-Wert (McNemar Test)		<0,001	

Tabelle 5 Häufigkeiten RAD51-Status nach Tumor *BRCA* Status

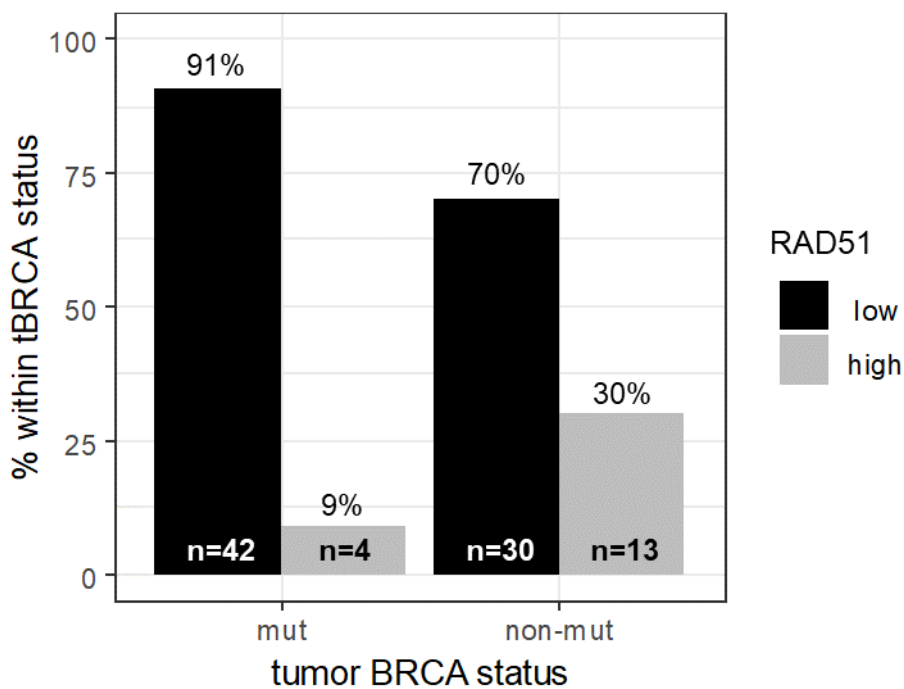


Abbildung 6 Korrelation zwischen RAD51 und Tumor *BRCA* Status

Endpunkte pCR (ypT0is/ypN0). ORR, DFS, OS

In Tumoren mit RAD51low war das Ansprechen auf eine Chemotherapie signifikant höher als bei Tumoren mit RAD51high (pCR von 67% vs. 22% in RAD51low vs. RAD51high, $p=0,001$), vgl. Tabelle 6.

Kategorie	RAD51high	RAD51 low	Gesamt	p-Wert
Gesamt	18 (100.0%)	72 (100.0%)	90 (100.0%)	
Keine pCR	14 (77.8%)	24 (33.3%)	38 (42.2%)	0.001
pCR	4 (22.2%)	48 (66.7%)	52 (57.8%)	

Tabella 6 Häufigkeiten pCR nach RAD51-Score.

Da das Vorliegen einer HRD (Myriad myChoice® Test, Myriad Genetics Inc., Salt Lake City, USA) bzw. einer *BRCA*-Mutation in der GeparOla Studie als Einschlusskriterium galt, gibt es erwartungsgemäß nur wenige Patienten mit RAD51high Tumoren in diesem Kollektiv. Die pCR-Rate bei RAD51high im PO-Behandlungsarm lag bei 4/15 (27%) bzw. im PCb -Arm (PC) bei 0/3 (0%). Bei den o. g. Einschlusskriterien ist auch eine Wirksamkeit beider Substanzen auf molekularer Ebene plausibel. So konnte zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden, wohl aber für beide eine erhöhte Wirksamkeit bei RAD51low im Vergleich zu RAD51high identifiziert werden. Bei Patientinnen mit RAD51low Tumoren lag die pCR-Rate im PO-Behandlungsarm bei 31/45 (69%) bzw. im PCb-Arm bei 17/27 (63%) (Abb. 7).

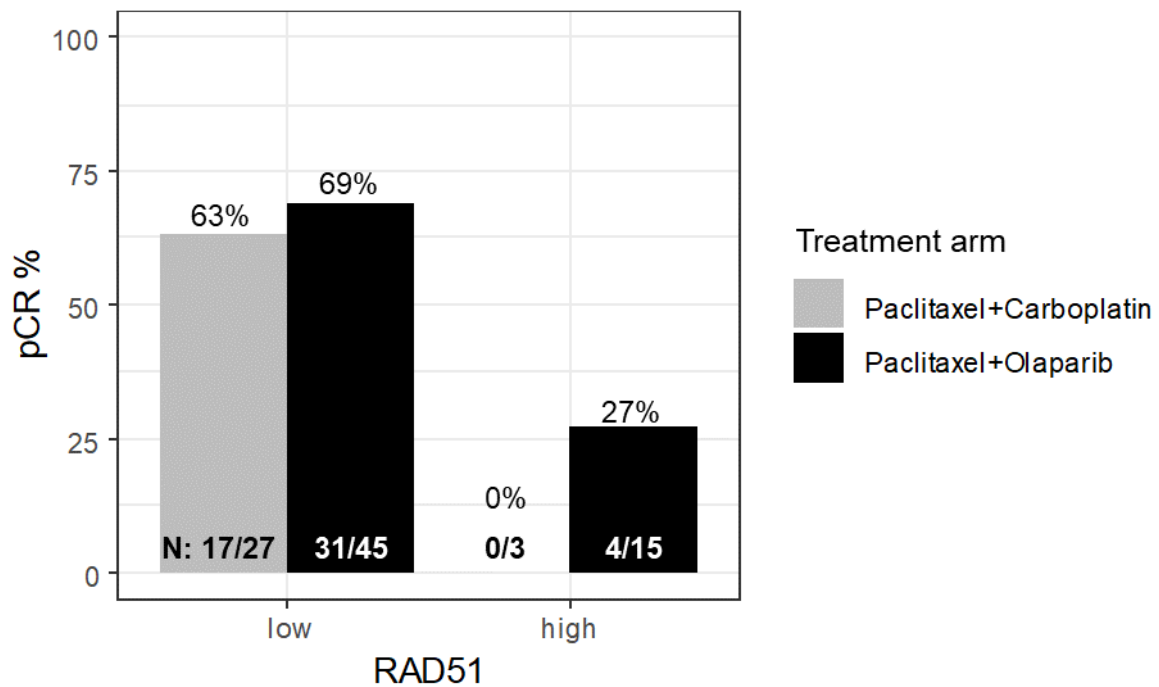


Abbildung 7 Ansprechen stratifiziert nach RAD51-Score und Behandlungsarm.

Neben der signifikanten Korrelation zwischen RAD51 und pCR konnte kein weiterer signifikanter Einfluss zwischen RAD51 und den Endpunkten overall response rate (ORR), Krankheitsfreies Überleben (DFS) und Gesamtüberleben (OS) festgestellt werden, allerdings ist hierbei die vergleichsweise geringe Fallzahl und Eventanzahl hervorzuheben.

Kategorie	RAD51high	RAD51 low	Gesamt	p-Wert
Gesamt	18 (100.0%)	72 (100.0%)	90 (100.0%)	
ORR -kein klinisches Ansprechen	3 (17.6%)	9 (13.0%)	12 (14.0%)	0.6976
ORR -klinisches Ansprechen	14 (82.4%)	60 (87.0%)	74 (86.0%)	
Missing	1	3	4	

Tabelle 7 Häufigkeiten ORR nach RAD51-Score.

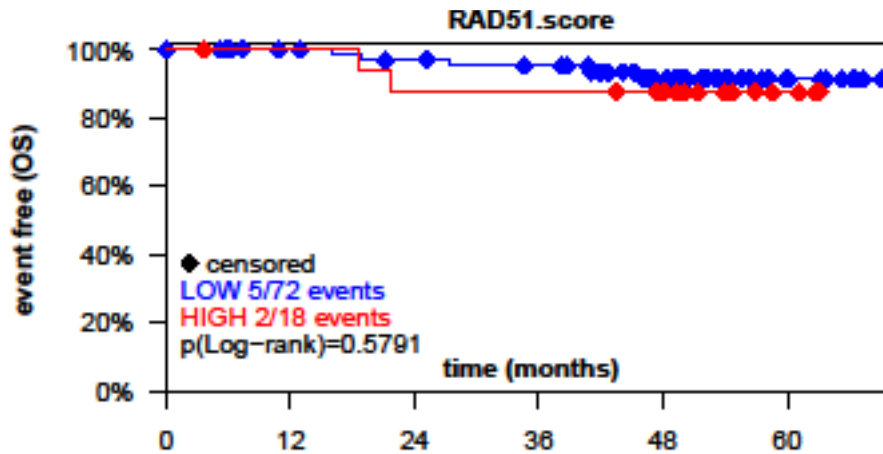


Abbildung 8 Kaplan-Meier Kurven für DFS und OS stratifiziert nach dem RAD51-Score.

5.4 Multivariate Analysen GeparOla (Arbeitspakete 2 und 3)

Endpunkt pCR

Der RAD51-Score erwies sich als signifikanter Prädiktor für eine pCR sowohl im Ausgangsmodell mit den Kovariablen Behandlungsarm, Alter (\leq 40 Jahre), Tumorgröße bei Baseline ($T1 \geq T2$), Nodalstatus bei Baseline (N0/N+), Grading (G1-G2/G3), HR (+/-), sTILs (\leq / $>$ 10%) und Ki67 (\leq / \geq 20%) als auch im reduzierten Modell nach schrittweiser Rückwärtsselektion ($p=0,002$), welches im nachfolgendem Forest-Plot dargestellt ist (Abb. 9). Die C-Statistik betrug 0,82 bzw. 0,77 im reduzierten Modell. Die Werte der C-Statistik können von 0,5 bis 1,0 reichen, wobei ein Wert von 0,5 bedeutet, dass das Modell bei der Diskrimination (in unserem Fall entspricht das der Trennung zwischen non-pCR und pCR) nicht besser als der Zufall ist, und ein Wert von 1,0 auf eine perfekte Diskrimination hinweist. Modelle gelten in der Regel als „stark“/„stabil“, wenn C über 0,8 liegt⁵.

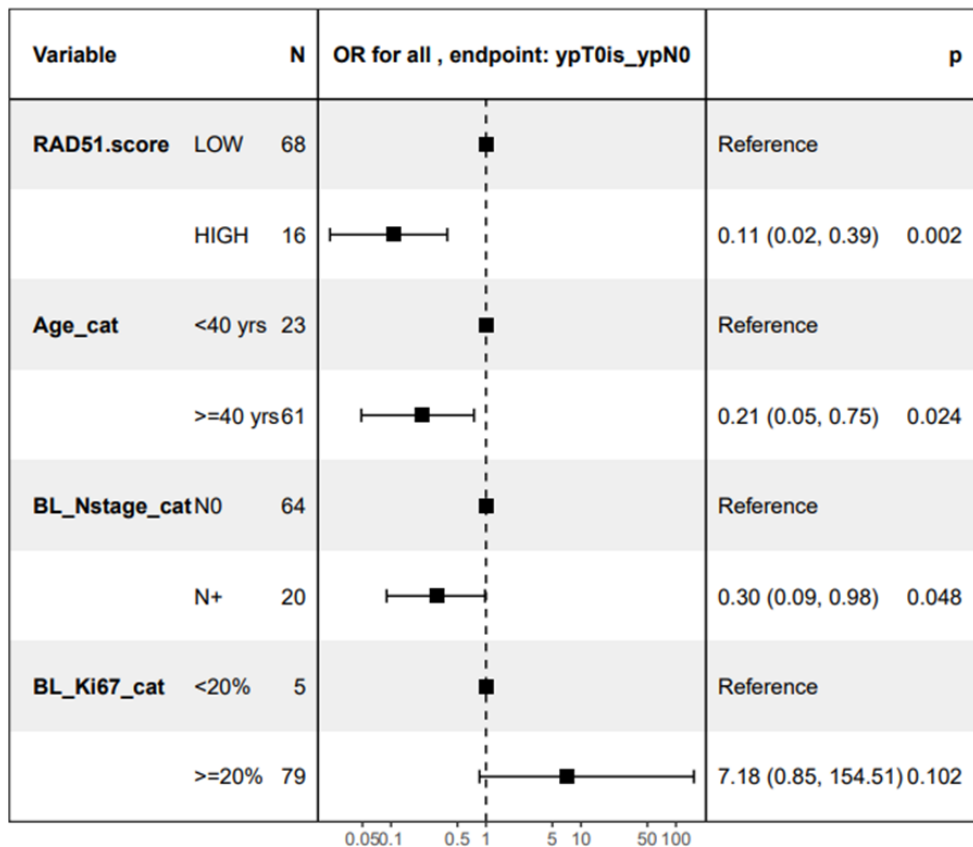


Abbildung 9 Forest-Plot des reduzierten multivariaten logistischen Modells (Endpunkt pCR (ypT0is/ypN0).)

Endpunkte ORR, DFS, OS

Aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse in den Endpunkten Objektive Ansprechrate (ORR), Krankheitsfreies Überleben (DFS) und Gesamtüberleben (OS) ließen sich keine sinnvollen multivariaten Regressionsanalysen durchführen (so gab es beispielsweise nur sieben Ereignisse beim Gesamtüberleben⁶).

5.5 Entwicklung eines Prädiktionsscores (Arbeitspaket 3)

Aufgrund der Heterogenität der beiden Studien GeparSixto und GeparOla wurde keine gepoolte Analyse durchgeführt. Wegen der geringen Fallzahlen wurde zunächst noch kein Prädiktionsscore vorgeschlagen. In den multivariaten Analysen für die pCR zeigte sich allerdings, dass ein solcher Ansatz sinnvoll sein könnte und mit einer weiteren, größeren Studienkohorte verfolgt werden sollte. Dazu eignet sich die GeparOcto Studie⁷. Zu Beginn dieses Forschungsvorhabens lag allerdings der *BRCA*-Status für die Tumorproben dieser Studie noch nicht vor. In der Zwischenzeit konnte dieser (außerhalb dieses Vorhabens) analysiert werden, so dass die Gewebeproben dieser Studie für zukünftige Untersuchungen mit dem RAD51-Assay zur Verfügung stehen.

6 Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Die für den Projektzeitraum bewilligten Mittel wurden vollständig ausgeschöpft. Dabei wurden gemäß Finanzierungsplanung hauptsächlich Mittel für Personalausgaben veranschlagt und verwendet. Die angestrebten Projektergebnisse wurden erreicht.

7 Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit des Ergebnisses

Der Einsatz der PARPi-Therapie bei Keimbahn BRCA1/2 Mutationsträgerinnen (gBRCA1/2mut) mit frühem HER2- Brustkrebs mit hohem Rückfallrisiko oder metastasiertem HER2- Brustkrebs hat sich als klinisch wirksam erwiesen und ist international akzeptiert^{8,9,10}. Es besteht dringender Bedarf, die Wirksamkeit von PARPi Therapien in der Behandlung von molekular vorselektierten Brustkrebs-Patientinnen zu untersuchen, die jedoch keine gBRCA1/2mut aufweisen. Verlässliche Daten über den Einsatz der PARPi-Therapie in dieser Situation liegen nicht vor. Die Einführung der PARPi-Therapie beim Ovarialkarzinom war international practice changing. Studien in der Therapie des Carboplatin-sensitiven Ovarialkarzinom Rezidivs und später auch in der Erstlinienbehandlung zeigten bemerkenswerte Überlebensvorteile für die zusätzliche PARPi-Erhaltungstherapie nach initialem Ansprechen auf eine Carboplatin-haltige Chemotherapie^{11,12,13,14}. Allen diesen Studien ist gemeinsam, dass sie nicht versuchten, die Chemotherapie oder Teile davon zu ersetzen, sondern als zusätzliche Therapie nach dem Ansprechen auf die Chemotherapie eingesetzt wurden. Daher wurden die Patienten vor der Verabreichung von PARPi klinisch auf ein Ansprechen auf Carboplatin selektiert. Die stärkste Wirkung konnte bei Patienten mit einer gBRCA1/2mut festgestellt werden^{11,12,13,14}. In geringerem Maße konnte das Überleben bei Patienten mit tBRCA1/2mut oder HRD verbessert werden. Die geringste Auswirkung von PARPi nach Ansprechen auf Carboplatin wurde nominal bei g/tBRCAwt-Patienten ohne HRD beobachtet¹³, deren klinische Bedeutung unterschiedlich eingeschätzt wird. In Anbetracht dieser Kenntnisse aus dem Bereich des Ovarialkarzinoms scheinen die Ergebnisse der GeparOla-Untersuchung ermutigend, da hier der Versuch unternommen wurde Carboplatin bei g/tBRCAmut oder HRDpos Brustkrebs durch eine PARPi Therapie zu ersetzen, wobei eine vergleichbare Effektivität beobachtet wurde. Beim Ovarialkarzinom mit seiner sehr zuverlässigen Sensitivität auf Carboplatin in früher Behandlungsphase scheint die klinische Selektion der Patientinnen für ein Carboplatin-Ansprechen im Rezidivfall als Selektionskriterium auszureichen, um Patientinnen für eine folgende PARPi Therapie sinnvoll auszuwählen. Beim Mammakarzinom ist das Ansprechen auf eine Carboplatin Therapie heterogener und daher ist dies hier kein geeigneter klinischer Parameter. Bei fehlender BRCA-Keimbahnmutation scheint eine Selektion von Mammakarzinom Erkrankungen anhand eines zuverlässigen, molekularen Scores daher klinisch

dringend geboten, um Subgruppen zu identifizieren, die von einer nebenwirkungsärmeren PARPi Therapie profitieren.

8 Weitere Planung für die Zukunft – fortgeschriebener Verwertungsplan (Arbeitspaket 4: Konzeption einer prospektiven Validierung des RAD51-Assays)

Es ist bemerkenswert, dass mit RAD51-low eine mögliche Patientengruppe identifiziert werden kann, die insgesamt eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine pCR aufweist. In der GeparSixto Analyse konnte darüber hinaus eine deutliche Steigerung der pCR-Rate durch Hinzugabe von Carboplatin spezifisch für RAD51low TNBC Tumore gezeigt werden. Gleichzeitig zeigt RAD51low in der GeparOla eine mögliche, vergleichbare Empfindlichkeit für eine PARPi Therapie verglichen mit Carboplatin an, was eine Option für eine Deeskalation der Chemotherapie mit Ersatz durch eine zielgerichtete Therapie in diesen Patienten begründen könnte. Ebenfalls stellt eine additive PARPi Therapie im Anschluss an eine Chemotherapie bei gBRCAwt Patientinnen mit HER2- BC eine mögliche neue Behandlungsoption dar. Aufgrund der begrenzten Fallzahl müssen die bisherigen Ergebnisse in weiteren Analysen validiert werden. Es ist erforderlich eine geeignete klinische Situation und ein geeignetes klinisches Kollektiv zu identifizieren, an dem die Wirksamkeit einer additiven PARPi Therapie untersucht werden kann, da eine Verträglichkeit der Therapie anzunehmen ist¹⁵.

Ein schrittweises Vorgehen ist hierzu notwendig. In einem ersten Schritt würde die technische Erhebung des RAD51-Scores validiert. Hierzu ist eine geeignete Kohorte verfügbar. In der neoadjuvanten GeparOcto-Studie wurden 945 Patientinnen mit HER2+ oder triple negativen-Brustkrebs zu einer neoadjuvanten Behandlung mit dosis-dichtem, dosis-intensiviertem Epirubicin, Paclitaxel und Cyclophosphamid (iddEPC) oder neoadjuvanten wöchentlichen Paclitaxel und nicht pegyliertem liposomalen Doxorubicin (PM) randomisiert. Im Falle von TNBC wurde dem wöchentlichen PM Carboplatin (Cb) hinzugefügt⁷. Die TNBC-Kohorte innerhalb der GeparOcto-Studie könnte als Validierungskohorte dienen, um den prädiktiven Wert von RAD51low für die Wirksamkeit von Carboplatin im Hinblick auf pCR und Überleben in einer größeren Population zu validieren. Darüber hinaus kann die Inter-Observer-Zuverlässigkeit durch eine parallele RAD51-Score-Bewertung in verschiedenen Einrichtungen (VIOH/Marburg) bewertet werden.

Da eine Kohorte von gBRCAwt HER2- Patientinnen mit PARPi-Therapie nach initialer Chemotherapie für eine retrospektive RAD51-Score-Bewertung nicht zur Verfügung steht, müsste die Wirksamkeit der PARPi-Therapie bei RAD51low Tumoren im Anschluss an eine initiale Chemotherapie in einer prospektiven Studie untersucht werden. Eine mögliche Annäherung an eine prospektive klinische Studie könnte eine retrospektive Analyse der Tumorresiduen nach einer neoadjuvanten

Standardchemotherapie sein. Die Persistenz des RAD51low-Status im Resttumor nach einer neoadjuvanten Chemotherapie könnte bei der Auswahl der Patienten helfen, die am ehesten von einer PARPi-Therapie nach der Chemotherapie profitieren. Gelänge es eine relevante Prävalenz von RAD51low Patientinnen mit HER2- BC und Residualtumor nach neoadjuvanter Chemotherapie zu beweisen, so könnte eine zielgerichtete adjuvante Therapie mit PARPi in diesem Patientenkollektiv untersucht werden. Bei gBRCAwt Patientinnen besteht bei einer solchen klinischen Konstellation ein erhöhtes Rückfallrisiko und eine adjuvante PARPi Therapie könnte eine relativ verträgliche Möglichkeit sein, dieses Risiko zu reduzieren. Der Vorteil läge eindeutig darin, dass ein molekularer Marker, der prädiktiv für eine grundsätzliche Therapieeffektivität ist, gezielt an der residualen Erkrankung erhoben wird. Ein solches Vorgehen ermöglicht die Selektionsvorgänge im Tumor, die durch Druck durch die neoadjuvante Therapie bewirkt wurden, für eine adjuvante Therapieentscheidung zu berücksichtigen. Dies könnte ein Weg sein, eine bestehende, verträgliche Therapieoption einer breiteren Patientinnen Population zugänglich zu machen. Wenn eine relevante Prävalenz des RAD51low-Status während der neoadjuvanten Behandlung verloren ginge, wäre eine anschließende PARPi-Therapie im Umkehrschluss weniger wahrscheinlich wirksam.

9 Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen während der Durchführung des Vorhabens

Nach wie vor ist kein anderer, geeigneter Test für Patienten verfügbar, die keine *BRCA*-Keimbahnmutation tragen, jedoch bei einem HRD-positiven Tumor von Therapien mit PARPi bzw. Carboplatin profitieren.

10 Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten

Die durchgeführten Arbeiten waren für die Erfüllung der Aufgaben notwendig und angemessen. Die Arbeiten der GBG hätten ohne die bereitgestellte Förderung nicht durchgeführt werden können. Durch die Teilnahme der GBG am Gesamtprojekt konnten die in den GBG-Studien gesammelten Daten und Biomaterialien für eine retrospektive Untersuchung der Fragestellung bereitgestellt werden, die wesentlich schneller und insgesamt kostengünstiger umsetzbar war als eine vergleichbare prospektive Daten- und Probensammlung. Die Ergebnisse des Forschungsvorhabens wurden der wissenschaftlichen Gemeinschaft in Vorträgen auf Konferenzen und Veröffentlichungen in renommierten Fachzeitschriften vorgestellt und stießen auf großes Interesse. Im Verlauf des Projekts wurde eine sehr gute und enge Zusammenarbeit mit den beteiligten Kooperationspartnern erreicht, die zu weiteren gemeinsamen wissenschaftlichen Projekten geführt hat.

11 Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse

Die folgenden Publikationen mit Ergebnissen des RAD51predict Projektes sind publiziert worden:

1: Romey M, Rodepeter F, Hattesoehl A, Kaiser K, Teply-Szymanski J, Heitz F, Staebler A, Serra V, Grass A, Marmé F, Timms KM, Harter P, Llop-Guevara A, Kommos S, Boekhoff J, Denkert C. Systematic Analysis of Homologous Recombination Deficiency Testing in Ovarian Cancer-Development of Recommendations for Optimal Assay Performance. *Mod Pathol.* 2024 Feb 8;37(4):100445. doi: 10.1016/j.modpat.2024.100445. Epub ahead of print. PMID: 38341130.

2: Llop-Guevara A, Loibl S, Villacampa G, Vladimirova V, Schneeweiss A, Karn T, Zahm DM, Herencia-Ropero A, Jank P, van Mackelenbergh M, Fasching PA, Marmé F, Stickeler E, Schem C, Dienstmann R, Florian S, Nekljudova V, Balmaña J, Hahnen E, Denkert C, Serra V. Association of RAD51 with homologous recombination deficiency (HRD) and clinical outcomes in untreated triple-negative breast cancer (TNBC): analysis of the GeparSixto randomized clinical trial. *Ann Oncol.* 2021 Dec;32(12):1590-1596. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.003. Epub 2021 Sep 11. PMID: 34520831.

Weitere Publikationen sind aktuell in Vorbereitung, zusätzlich sind Projektergebnisse der anderen Arbeitsgruppen im europäischen Verbundprojekt publiziert worden, die in den entsprechenden separaten Projektberichten genannt sind.

12 Literaturverzeichnis

¹ Cruz C, Castroviejo-Bermejo M, Gutiérrez-Enríquez S, et al. RAD51 Foci as a Functional Biomarker of Homologous Recombination Repair and PARP Inhibitor Resistance in Germline BRCA-Mutated Breast Cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1203-1210. doi:10.1093/annonc/mdy099

² Hahnen E, Lederer B, Hauke J, et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1378-1385. doi:10.1001/jamaoncol.2017.1007

³ Llop-Guevara A, Loibl S, Villacampa G, et al. Association of RAD51 with Homologous Recombination Deficiency (HRD) and Clinical Outcomes in Untreated Triple-Negative Breast Cancer (TNBC): Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1590-1596. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.003

⁴ Fasching PA, Link T, Hauke J, et al. Neoadjuvant Paclitaxel/Olaparib in Comparison to Paclitaxel/Carboplatinum in Patients with HER2-Negative Breast Cancer and Homologous Recombination Deficiency (Geparola Study). *Ann Oncol.* 2021;32(1):49-57. doi:10.1016/j.annonc.2020.10.471

⁵ Vgl. auch: Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression* (2nd Edition). New York, NY: John Wiley & Sons;2000.

-
- ⁶ vgl. auch: Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the Rule of Ten Events Per Variable in Logistic and Cox Regression. *Am J Epidemiol.* 2007;165(6):710-718. doi:10.1093/aje/kwk052
- ⁷ Schneeweiss A, Michel LL, Möbus V, et al. Survival Analysis of the Randomised Phase III Geparocto Trial Comparing Neoadjuvant Chemotherapy of Intense Dose-Dense Epirubicin, Paclitaxel, Cyclophosphamide Versus Weekly Paclitaxel, Liposomal Doxorubicin (Plus Carboplatin in Triple-Negative Breast Cancer) for Patients with High-Risk Early Breast Cancer. *Eur J Cancer.* 2022;160:100-111. doi:10.1016/j.ejca.2021.10.011
- ⁸ 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(8):753-763. doi:10.1056/NEJMoa1802905
- ⁹ Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2394-2405. doi:10.1056/NEJMoa2105215
- ¹⁰ Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation [published correction appears in *N Engl J Med.* 2017 Oct 26;377(17):1700]. *N Engl J Med.* 2017;377(6):523-533. doi:10.1056/NEJMoa1706450
- ¹¹ Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib Tablets as Maintenance Therapy in Patients with Platinum-Sensitive, Relapsed Ovarian Cancer and a BRCA1/2 Mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):e510]. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1274-1284. doi:10.1016/S1470-2045(17)30469-2
- ¹² Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2495-2505. doi:10.1056/NEJMoa1810858
- ¹³ González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2391-2402. doi:10.1056/NEJMoa1910962
- ¹⁴ Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2416-2428. doi:10.1056/NEJMoa1911361
- ¹⁵ Ganz PA, Bandos H, Spanic T, et al. Quality of Life Results from Olympia: a Phase III, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Adjuvant Olaparib After (Neo)-Adjuvant Chemotherapy in Patients with Germline BRCA1/2 Mutations and High-Risk HER-2 Negative Early Breast Cancer. *Cancer Res.* 2022;82(4_Supplement):GS4-09.doi:10.1158/1538-7445.SABCS21-GS4-09