

# PATIENTSPECIFIK DIAGNOSTIK

## *hoppfull väg mot bröstcancertyp som är en svår motståndare*

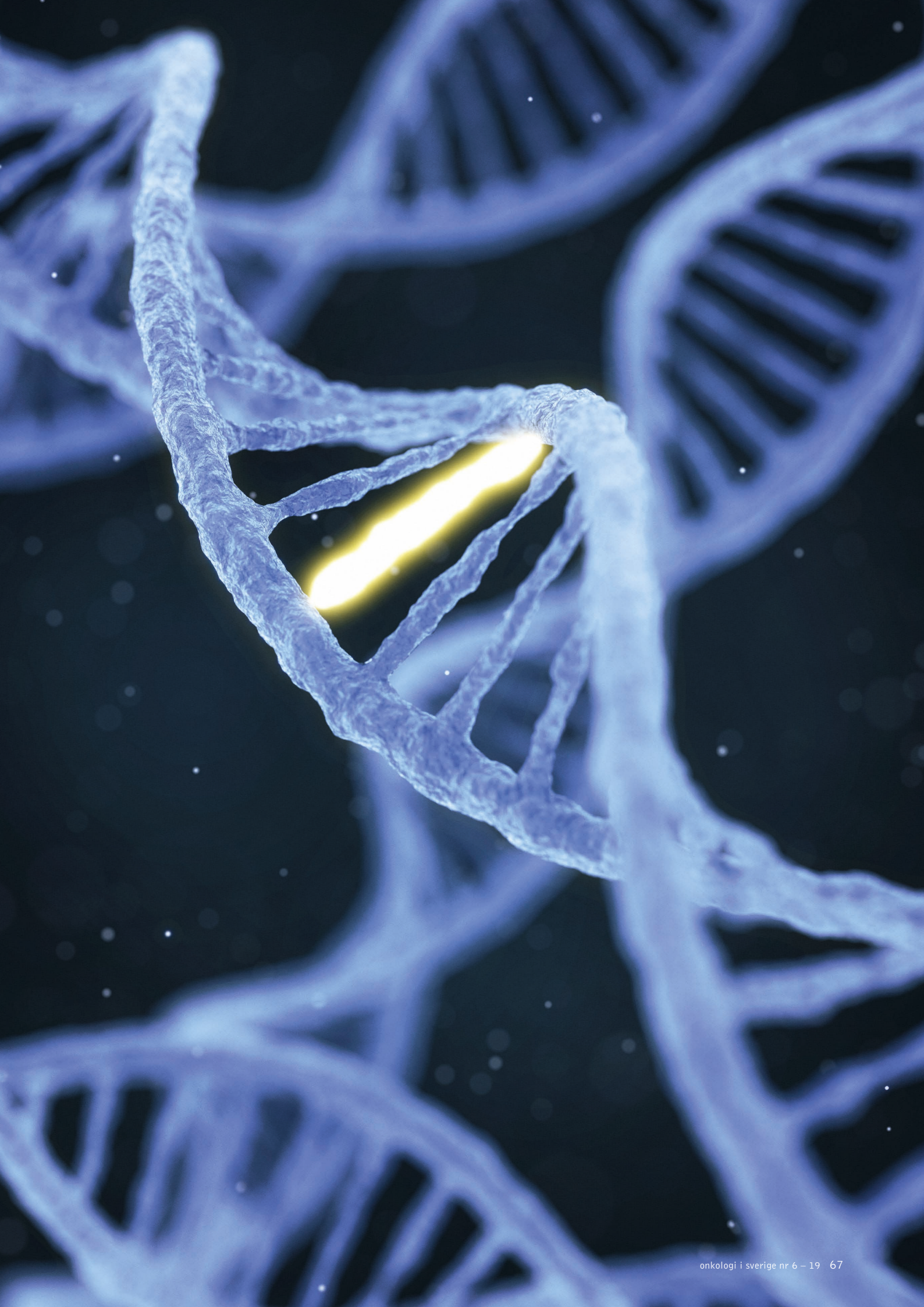
Trippelnegativ bröstcancer är en aggressiv typ av cancer som står för cirka nio procent av alla bröstcancerfall i Sverige. Den är vanligare bland yngre kvinnor, har en hög ärftlighetsfaktor och ger oftare återfall tidigare i sjukdomsförloppet än annan bröstcancer. Med helgenomsekvensering har forskare i detalj kartlagt genetiska förändringar i trippelnegativ bröstcancer. Tekniken med sekvensering kan bidra till att förutsäga prognosen för en patients cancer och erbjuda ledtrådar för att identifiera den mest effektiva behandlingen. Potentialen för helgenomsekvensering som en framtida teknik för analys av bröstcancer är betydande, skriver **Johan Staaf** vid Lunds universitet i en högaktuell översikt av området.

**B**röstcancer är den vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor. Överlevnaden har förbättrats jämfört med för 20–30 år sedan – mycket tack vare modern diagnostik, kirurgi, strålning och läkemedelsbehandling. Bröstcancersjukdomen är en mycket heterogen cancertyp som kan delas in i flera undergrupper. Patologiskt kan bröstcancer grovt delas in i: 1) så kallad HER2-positiv cancer baserat på ökat genantal (amplifiering) av proto-onkogenen *ERBB2/HER2*, 2) östrogenreceptorpositiv och HER2-negativ bröstcancer baserat på receptor-proteinuttryck av *ESR1*-genen (ER), samt 3) så kallad trippelnegativ bröstcancer (TNBC) där tumörerna inte uttrycker proteinreceptorer för

östrogen och progesteron, och är negativa för *ERBB2/HER2* genamplifiering. Indelningen är kliniskt relevant eftersom det sedan många år finns målstyrda läkemedel mot HER2 och östrogenreceptorn och dess signalvägar. För TNBC finns i dagsläget inga etablerade målstyrda läkemedel. Vid spridd TNBC finns idag förvisso data som stöder att immunterapi har effekt i en andel av fallen, men i dagens kliniska praxis är patienter med TNBC generellt hänvisade till kemoterapi med eventuellt tillägg av radioterapi. Även om dagens cytostatika har utvecklats betydligt ger de fortsatt besvärande biverkningar, och tyvärr finns det inga etablerade behandlingsprediktiva faktorer i kliniskt bruk för att bedöma vil-

ka patienter som kommer att svara på behandling.

TNBC representerar cirka 9 procent av all bröstcancer som idag diagnostiseras i Sverige vilket motsvarar cirka 900 kvinnor/år. TNBC är vanligare bland unga kvinnor (före menopaus), kvinnor med afrikanskt ursprung, och kvinnor som bär på en ärftlig genetisk förändring i framförallt *BRCA1* men även till viss del *BRCA2*-genen. Patienter med TNBC har en mindre gynnsam prognos jämfört med annan bröstcancer, vilket framför allt visar sig under de första åren efter diagnos då man ser en större risk för spridning, återfall och död, jämfört med andra former av bröstcancer. Även om TNBC representerar en klinisk subgrupp av bröstcan-



cer är den på molekylär nivå mycket heterogen. Det finns därför ett betydande behov av att bättre förstå TNBC, samt att identifiera nya potentiella behandlingar och behandlingsprediktiva verktyg.

För kvinnor med spridd TNBC har i en klinisk studie en god effekt påvisats av immunterapi som tillägg till första linjens kemoterapi för patienter där infiltrerande immunceller i tumören uttrycker PD-L1-proteinet<sup>1</sup>. På liknande sätt är det för behandling med så kallade PARP-hämmare som förhindrar DNA-reparation i patienter med ärftliga eller somatiska mutationer i *BRCA1*- eller *BRCA2*-generna och som visar på en kliniskt relevant effekt i andra till fjärde linjen<sup>2,3</sup>. Läkemedel med dessa mekanismer förväntas kunna nå svenska patienter inom en snar framtid.

Anledningen till att just PARP-inhibitorer, men även vissa specifika cytostatika som exempelvis platinumbaserade terapier, visat god effekt i patienter med *BRCA1/BRCA2*-mutationer är *BRCA1*- och *BRCA2*-proteinernas centrala roller i DNA-reparation. Båda proteinerna är viktiga komponenter i reparationen av dubbelsträngade DNA-brott via framförallt en mekanism som kallas för homolog rekombination (HR). Förmågan att felritt reparera DNA är kritisk för våra celler och defekter i denna process ses i många tumörformer. Utan funktionella *BRCA1*- eller *BRCA2*-gener kan inte dubbelsträngade brott i DNA repareras genom HR och istället aktiveras alternativa reparationsvägar i cancercellen där misstag oftare uppstår, vilket leder till ökad instabilitet i genomet. Behandling med PARP-hämmare av tumörer där HR är inaktiverat resulterar i en blockering av de alternativa reparationsvägarna och denna kombination gör att cancercellen inte kan reparera dubbelsträngsbrott och därigenom dör. En global fas 3-studie där man undersöker det eventuella tilläggsvärdet av PARP-hämmare till gängse neo/adjuvant kemoterapi för patienter med BRCA-associerad bröstcancer pågår och väntas presentera sina första resultat inom det kommande året.

Medfödda eller i cancercellerna förvärvade mutationer i *BRCA1* och

*BRCA2* svarar för 2–4 procent av all bröstcancer, men är betydligt vanligare vid TNBC. Ärftliga mutationer i *BRCA1* och *BRCA2* medför en betydande livstidsrisk för både bröstcancer och äggstockscancer, med exempelvis 50–80 procents uppskattad livstidsrisk att utveckla bröstcancer för *BRCA1*-mutationsbärare. Det finns olika typer av *BRCA1/BRCA2*-mutationer, både i form av punktmutationer (så kallade single nucleotide variants, SNVs), små deletioner/insertioner, eller större rearrangemang (duplikationer, deletioner, etc.). En viktig särskilnad för *BRCA1/2*-mutationer jämfört med mutationer i exempelvis många onkogener (som till exempel EGFR) är att de genom att orsaka defekt DNA-reparation resulterar i ytterligare förändringar i tumör-genomet. Dessa DNA-förändringar har via helgenomsekvensering (WGS) visat sig vara mer eller mindre slumpmässigt lokaliserade, men av specifik typ beroende på om det är *BRCA1*- eller *BRCA2*-genen som inaktiverats, vilket ger möjlighet att identifiera specifika mutationssignaturer<sup>4,5</sup>. En mutationssignatur definierar alltså en typ av basparsförändringar (exempelvis C>A) i en kontext av baserna omedelbart före och efter det muterade basparet (det vill säga sekvenskontext) men inte nödvändigtvis av var dessa förändringar uppkommer i genomet. Signaturer för genomiska rearrangemang fungerar på samma sätt, fast istället för enskilda punktmutationer studeras större genetiska förändringar i form av exempelvis deletioner, tandemduplikationer och translokationer<sup>5</sup>. WGS-baserade analyser av bröstcancer med ärftliga *BRCA1*- och *BRCA2*-mutationer har lett till att vi nu kan definiera både mutationssignaturer och rearrangemangssignaturer starkt kopplade till inaktivering av dessa gener, på samma sätt som vi kunnat identifiera signaturer kopplade till rökning i lungcancer och UV-ljus i malignt melanom. Konceptuellt kan vi likna det vid att en mutationssignatur skapar en specifik typ av ”ärr” i tumörens DNA. En tumör kan uppvisa kombinationer av olika ärr beroende på vilka mutationsprocesser som är eller har varit aktiva under tumörutvecklingen (sekventiellt eller parallellt). Genom att utnytt-

ja maskin-inlärning kan vi skapa prediktorer baserade på mutationssignaturer och annan data från WGS för att klassificera tumörer avseende om de exempelvis varit utsatta för DNA-reparationsdefekter orsakade av patogena *BRCA1*- eller *BRCA2*-mutationer<sup>6</sup>. En viktig aspekt att beakta i användandet av mutations- och rearrangemangssignaturer för klassificering av tumörer och korrelation mot kliniska variabler är att identifieringen av en viss typ av ärr inte nödvändigtvis betyder att en mutationssignatur är aktiv just nu i tumören, utan endast att tumören under någon period i sin utveckling varit utsatt för den specifika mutationsprocessen.

### SYDSVENSK FORSKNINGSSATSNING

Fram tills nyligen har helgenomsekvensering av tumörer varit associerat med stora kostnader och arbetsinsatser vilket begränsat antalet analyserade fall. 2016 rapporterades i Nature en studie av 560 WGS-analyserade bröstcancer via ett EU-finansierat europeiskt konsortium som bland annat fokuserade på förekomsten av specifika *BRCA1/BRCA2*-associerade mutations- och rearrangemangssignaturer<sup>5</sup>. Förutom att påvisa genetiska mönster kopplade till homolog rekombinationsdefekt i patienter med ärftliga mutationer i *BRCA1/BRCA2* observerades även att en betydande andel av analyserade TNBC-patienter utan *BRCA1/BRCA2*-mutationer också uppvisade dessa mönster. Detta kan bero på förändringar i andra gener involverade i homolog rekombination, alternativt andra inaktiveringsmekanismer för *BRCA1/BRCA2*. Om patienter med defekt homolog rekombination men utan BRCA-defekter svarar likartat som patienter med BRCA-defekta tumörer på riktad terapi finns det ett klart ökat utrymme för riktad terapi och potentiellt bättre överlevnad i TNBC.

Hittills rapporterade studier av DNA-reparationsdefekter vid kurativt behandlad TNBC har på grund av begränsningar i patientselektion och uppföljning inte kunnat svara på viktiga kliniska frågor. Till exempel vet man inte hur vanligt det är och vilket potentiellt värde de har för att förutsäga ef-

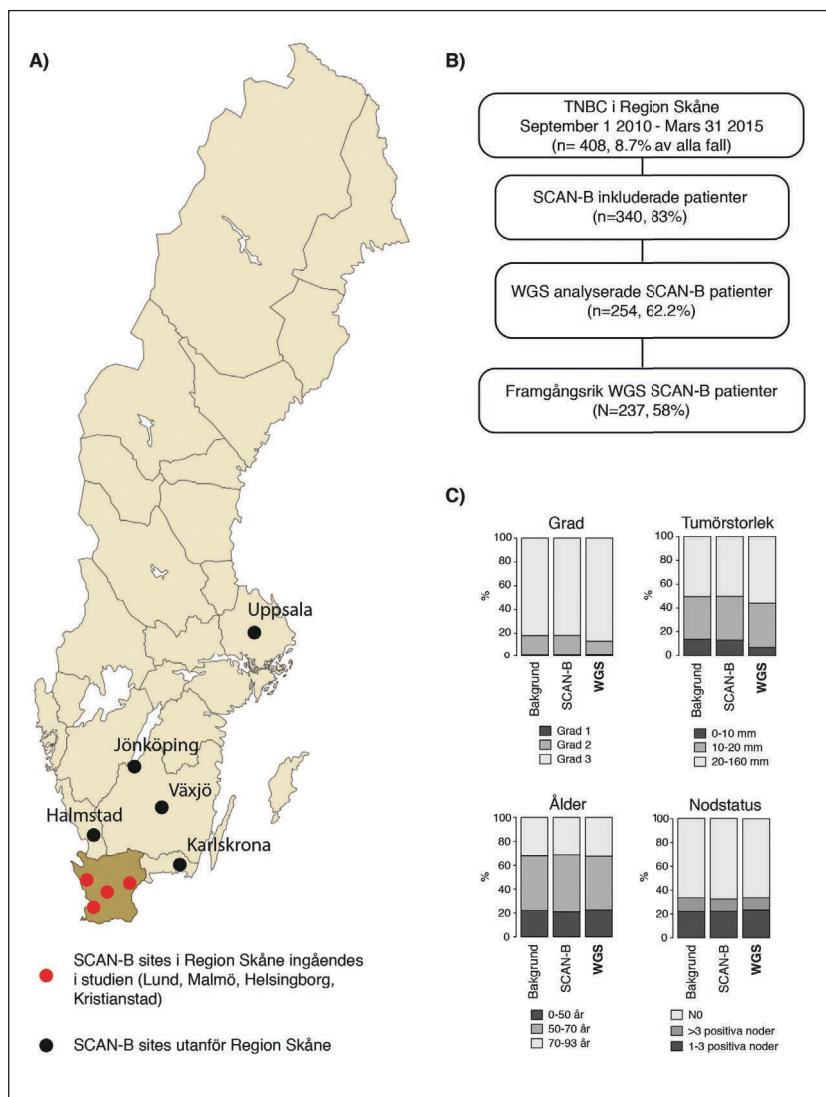
## ••• bröstcancer

tekt av adjuvant kemoterapi. För att kunna svara på sådana frågor krävs stora populationsbaserade patientmaterial med högkvalitativt tumörmaterial.

En unik studie som uppfyller dessa krav är *Sweden Cancerome Analysis Network – Breast* (SCAN-B, ClinicalTrials.gov ID:NCT02306096), som är ett multidisciplinärt forskningsprojekt som prospektivt inkluderar nya bröstcancerpatienter och samlar in och studerar tumörprover (www.scan-b.lu.se). Projektet initierades vid Lunds universitet som ett samarbete med den sydsvenska bröstcancergruppen och sedan starten 2010 har mer än 14 000 patienter inkluderats från nio olika sjukhus i den södra sjukvårdsregionen, Jönköping och Uppsala. Studien har ett samlat upptagningsområde som utgör cirka 25 procent av all bröstcancer i Sverige vilket i kombination med en mycket hög inklusionsgrad gör att den representerar en helt unik resurs. En viktig förutsättning för SCAN-B är den goda integreringen i rutinsjukvården för både patientinklusion och provtagning<sup>7</sup>. Det långsiktiga målet med SCAN-B är en förbättrad bröstcancer-vård genom forskning för att upptäcka nya molekyllära biomarkörer för patientspecifik diagnostik och behandling och genom att underlätta införandet av dessa i klinisk användning.

### FÖRSTA OCH STÖRSTA I SITT SLAG

Baserat på SCAN-B-studien startades 2016 ett projekt vid Avdelningen för Onkologi och Patologi vid Lunds universitet i samarbete med forskare på Sanger-institutet och Cambridge University, UK med målsättningen att helgenomsekvensera populationsbaserad operabel TNBC. Patientmaterialet som analyserades valdes ur SCAN-B och inkluderade 254 TNBC-tumörer diagnostiserade i Region Skåne mellan september 2010 och april 2015. Dessa patienter motsvarade 62 procent av alla patienter med TNBC i Region Skåne enligt nationella kvalitetsregistret för bröstcancer och kunde bekräftas vara representativt för bakgrundspopulationen avseende viktiga kliniska variabler (Figur 1). Förutom WGS utfördes även RNA-sekvensering och epigenetisk analys av promoterregioner i *BRC1* och *RAD51C* på samtliga fall.



Figur 1. Studieinklusion och populationsrepresentativitet. (A) Karta över nu aktiva SCAN-B sites. För denna studie utnyttjades de fyra sites i Region Skåne (Lund, Malmö, Helsingborg och Kristianstad). (B) Inklusionsdiagram för den aktuella studien. Bakgrundspopulationen av 408 TNBC-patienter motsvarade enligt nationella kvalitetsregistret för bröstcancer 8.7 procent av all bröstcancer under perioden i regionen kopplade till sites. (C) Representativitet för den slutliga WGS-kohorten jämfört med: i) SCAN-B-inkluderade TNBC-patienter och ii) bakgrundspopulation avseende ålder vid diagnos, tumörstorlek, lymfkörtel-status, och histologisk grad.

*RAD51C* är liksom *BRC1* en HRD-associerad gen<sup>8</sup>. Den första studien från samarbetet publicerades i september 2019 i *Nature Medicine*<sup>9</sup>, och är den första och största i sitt slag som i detalj kartlagt tumör genetiska förändringar i TNBC i ett populationsbaserat kliniskt material.

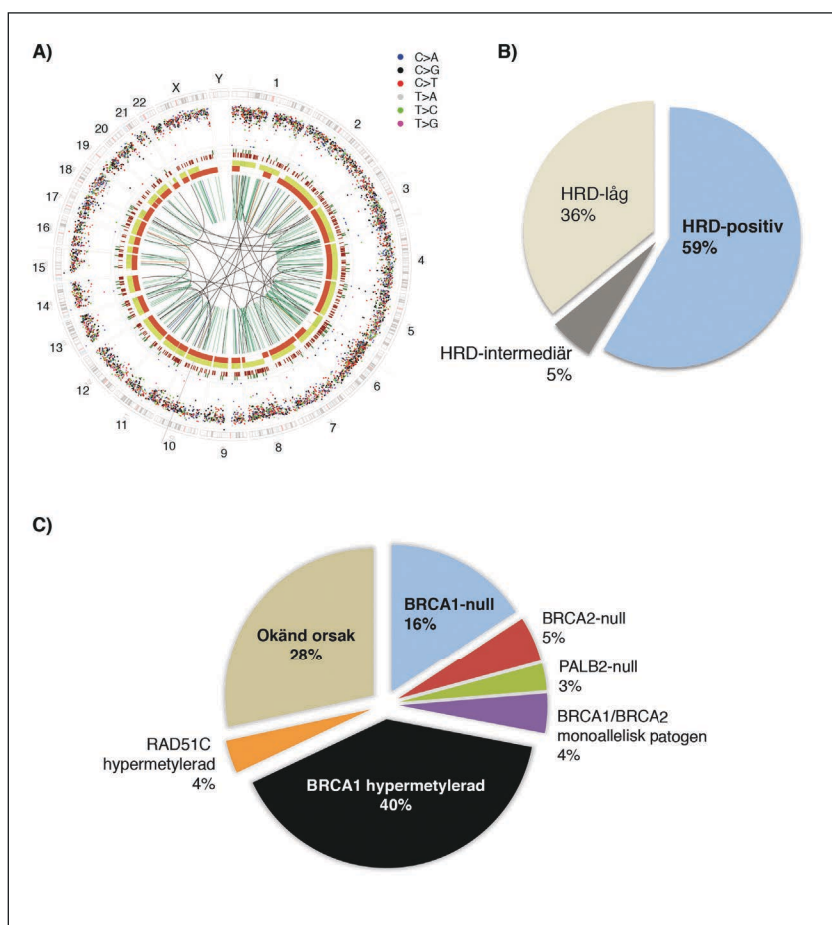
Av de 254 helgenomsekvenserade fallen passerade 237 (93.3 procent) slutlig kvalitetskontroll. Den huvudsakliga anledningen till att sekvenserade fall inte godkändes var låg tumör-

cellhalt i forskningsbiopsierna. Men för tumörer som sekvenserades till minst 30 gångers djup (betraktat som ett standarddjup i Illumina baserad WGS) passerade 97 procent slutlig kvalitetskontroll. Denna siffra kan därmed tolkas som en generell uppskattning av WGS framgångsnivå vid provtagning av färsk tumörvävnad enligt SCAN-B-protokollet vilken görs utan någon vävnadsdissektion under mikroskop och i en rutinpatologisk arbetsmiljö (se<sup>7</sup> för detaljer). Figur 2A visar ett exempel på

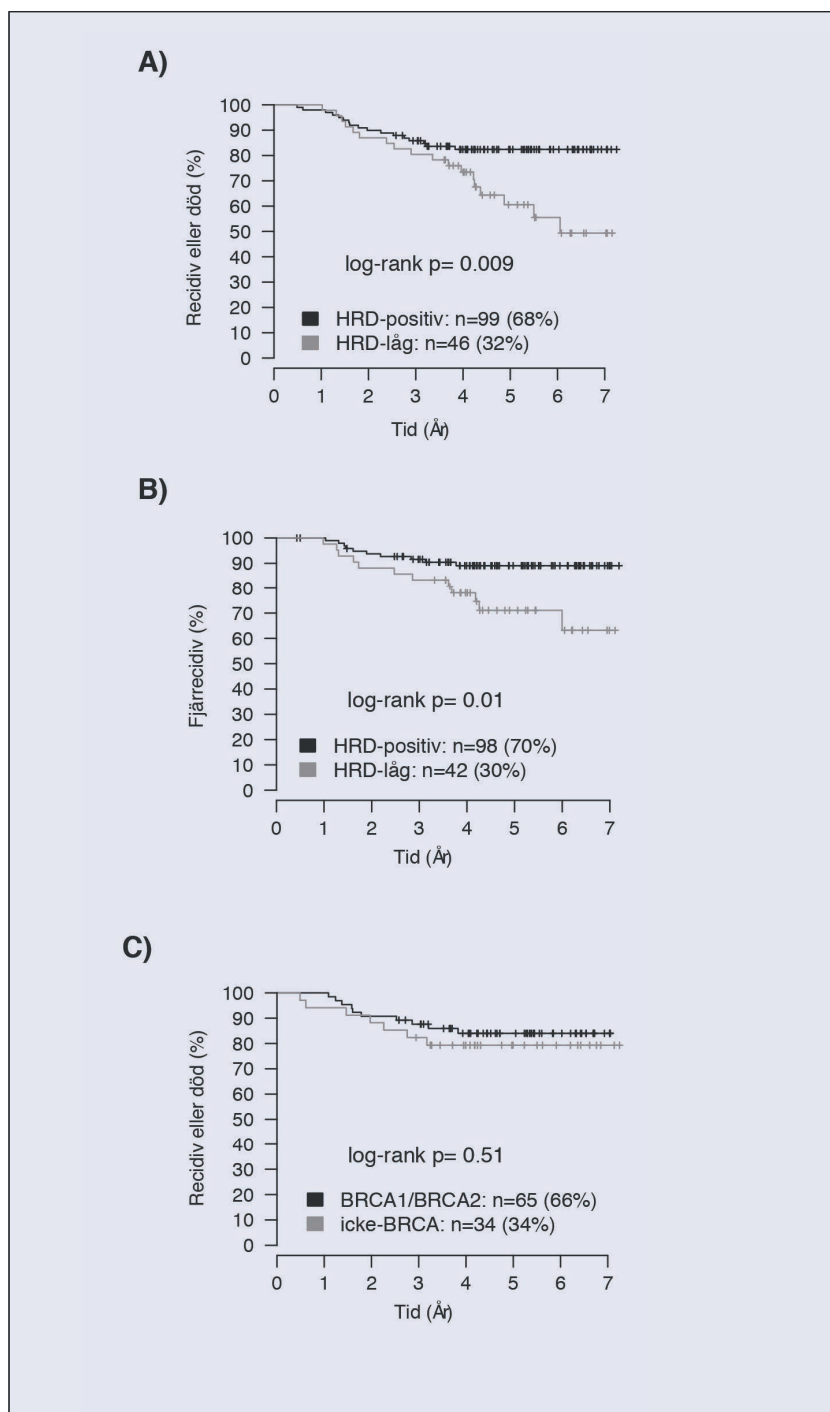


en slutlig WGS-profil för en ärftligt *BRCA1*-muterad TNBC-tumör som ingår i studien. Detta fall illustrerar den stora komplexiteten och myriaden av genetiska förändringar som är typisk för HR-defekta TNBC-tumörer: i det illustrerande exemplet 6 046 basparssubstitutioner, 628 olika deletioner och insertioner, och 253 olika större genetiska rearrangemang. På vart och ett av de 237 fallen applicerades en WGS-baserad klassificerare för homolog rekombinationsdefekt (HRD)<sup>6</sup>, som utgår från tolkning av den data som illustreras i Figur 2A. Baserat på den genetiska klassificeringen uppskattades förekomsten av HRD i populationsbaserad TNBC till 59 procent (Figur 2B). Detta bör motsvara cirka fem procent (cirka 500 kvinnor) av all bröstcancer per år i Sverige. En motsatt HRD-låg fenotyp identifierades hos 36 procent av patienterna, medan cirka fem procent av patienterna hade en intermediär fenotyp. En HRD-positiv fenotyp var starkt associerad till ung ålder vid diagnos och den molekylära subtyp som kallas ”basal-lik”. Observera dock att även 36 procent av patienterna över 70 års ålder var HRD-positiva. Ett annat viktigt delfynd var att frekvensen av HRD-positiva fall var likartad i tumörer utan proteinuttryck av ER som i tumör med 1–10 procent proteinuttryck av ER vilket motsvarar gränsen för ER-negativitet i Sverige.

Cirka 72 procent av de HRD-positiva fallen kunde förklaras av genetiska eller epigenetiska förändringar i fyra specifika gener; *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, och *RAD51C* (Figur 2C). Hypermetylering av *BRCA1*-promotern (vilket stänger ner genuttrycket) visade sig vara den främsta orsaken (cirka 40 procent) och nästan dubbelt så vanlig som ärftliga och somatiska mutationer i *BRCA1*-genen tillsammans. Vidare kunde tumörer med inaktivering av HR-generna *RAD51C* (via promoter hypermetylering) eller *PALB2* (mutationer) associeras med en *BRCA2*-liknande genetisk fenotyp baserat på likhet i mönstret av genomiska ärr. Denna koppling är sannolikt orsakad av dessa geners etablerade och täta funktionella interaktion med *BRCA2* i HR reparationskomplexen. De bakomliggande



Figur 2. HRD-frekvens och orsaker i TNBC. (A) Exempel på WGS-resultat för en patient med en tumör som påvisades ha en ärftlig patogen *BRCA1*-mutation. WGS-resultatet visas i form av en så kallad circos graf. Denna graf visar utifrån och in: i) karyotypiskt ideogram över kromosomer, ii) baspars substitutioner enligt färgkodning, iii) ring med insertioner (gröna streck), iv) ring med deletioner (röda streck), v) två ringar med större kopietsförändringar där grönt är kopietsökning och rött förlust, vi) centrala linjer som visar olika typer av genetiska rearrangemang (grönt: tandem duplikationer, rött: deletioner, blått: inversioner, grått: interkromosomala förändringar). (B) HRD-frekvens i de 237 TNBC-fallen analyserade med WGS och klassificerade enligt<sup>6</sup>. (C) Proportioner av olika epigenetiska och genetiska förändringar i HRD-positiva tumörer. *BRCA1*-null, *BRCA2*-null, och *PALB2*-null innebär att en tumör har exempelvis en patogen mutation och inaktivering av kvarvarande allel via LOH eller sekundär mutation, så kallad bi-allelik inaktivering. *BRCA1/BRCA2*-monoallelisk innebär att endast en patogen mutation kunnat påvisas, utan detekterbar inaktivering av den andra allelen. Det senare tros bero på låg halt av tumörceller i de aktuella proven.



Figur 3. Överlevnadsanalys avseende HRD-status i TNBC-patienter med adjuvant kemoterapi. (A) Kaplan-Meier-graf över tid till recidiv (loco-regionalt, fjärrecidiv) eller död (oavsett orsak), motsvarandes invasive disease-free survival för TNBC-patienter med adjuvant kemoterapi stratifierade enligt HRD status. (B) Kaplan-Meier graf över tid till fjärrecidiv, motsvarandes distant recurrence-free interval för TNBC-patienter med adjuvant kemoterapi stratifierade enligt HRD-status. (C) Kaplan-Meier-graf över tid till recidiv (loco-regionalt, fjärrecidiv) eller död (oavsett orsak), motsvarandes invasive disease-free survival för HRD-positiva TNBC-patienter med adjuvant kemoterapi stratifierade enligt BRCA1/BRCA2- (mutation eller promoterypermetylering) status.

orsakerna för resterande 28 procent av HRD-positiva fall är fortfarande okända, men kan tänkas bero på genetiska och epigenetiska förändringar i andra

HR- eller DNA-reparationsgener. I uppföljningsprojekt försöker vi nu identifiera nya mekanismer för HRD i dessa fall genom exempelvis bred epi-

genetisk och proteogenomisk karakterisering.

#### SIGNIFIKANT SKILLNAD

Patienter med HRD-positiva tumörer hade en bättre prognos efter sedvanlig antracyklinbaserad adjuvant kemoterapi +/- taxan jämfört med patienter med tumörer utan HRD-defekt för olika kliniska utfallsmått (Figur 3A-B). Den prognostiska skillnaden för HRD-status var signifikant även efter multivariabel justering för kliniska variabler som ålder, lymfkörtel-status, histologisk grad, och tumörstorlek (hazardkvot 0.31, 95% konfidensintervall 0.13-0.76 för tid till fjärrecidiv). Ett viktigt fynd i studien var att för HRD-positiva fall fanns det ingen prognostisk skillnad mellan patienter med *BRCA1/BRCA2*-förändringar och patienter utan dessa förändringar (Figur 3C) vilket betydligt vidgar den tänkbara kliniska konsekvensen. Det ska noteras att ca 95 procent av patienter som exponerades för kemoterapi fick en behandling som inkluderar cyklofosamid, som är ett DNA-alkylerande läkemedel liksom karboplatin. Man kan spekulera i om denna effekt kan utökas vid användande av läkemedel som mer specifikt riktas mot HRD. För gruppen med HRD-negativ bröstcancer identifierades en rad andra potentiellt behandlingsbara tumörförändringar, för vilka läkemedel undersöks i internationella kliniska studier eller är under utredning för att bli godkända. Exempel utgörs av typiskt patogena *PIK3CA*-mutationer (cirka 25 procent av HRD-negativa fall) och att cirka fem procent av HRD-negativa fall befanns ha mismatch repair deficiency (MMRd). MMRd är en annan typ av DNA-reparationsdefekt och viktig bakomliggande orsak till bland annat ärftlig kolorektalcancer. Notabelt är att amerikanska Food and Drug Administration (FDA) nyligen har godkänt bruk av PD-L1 immunoterapi vid spridd cancer med MMRd.

#### SNABB UTVECKLING

Sammantaget visar vår studie på värdet av bred genomisk karakterisering av operabel TNBC i en populationsbaserad kontext. HRD-status verkar ha ett prognostiskt värde i adjuvant kemote-

rapibehandlade patienter och kan identifiera en grupp av patienter (cirka 36 procent) med sämre prognos där andra behandlingar kan tänkas ha en viktig roll. Utvecklingen av DNA-baserad sekvenseringsteknologi går fort, och idag kan en patients tumör genom tekniskt analyseras inom 48 timmar. Potentialen för helgenomsekvensering som en framtida teknik för analys av bröstcancer är betydande, med möjlighet att bättre kunna förutse behandlingsrespons och bättre kunna individualisera behandling.

Baserat på denna breda karakterisering kan vi nu gå vidare med att studera interaktionen mellan DNA-reparation och andra viktiga frågeställningar kopplade till kommande nya läkemedel vid TNBC. Ett exempel på detta är hur interaktionen mellan HRD och tumörmikromiljön ser ut, exemplifierat av kroppens immunsvår på tumören. Ett annat naturligt steg är frågan om HRDs frekvens och eventuella prognostiska betydelse i östrogen-positiv bröstcancer. Frekvensen av HRD förväntas vara betydligt lägre i östrogen-positiv cancer, men antalet totala fall kan mycket väl vara högre än för TNBC på grund av det betydligt större antalet patienter.

#### REFERENSER

- Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Dieras V, Hegg R, Im SA, Shaw Wright G, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Funke R, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA, Investigators IMT: **Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer.** *N Engl J Med* 2018, **379**:2108-2121.
- Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P: **Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation.** *N Engl J Med* 2017, **377**:523-533.
- Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Goncalves A, Lee KH, Fehrenbacher L, Yershalmi R, Mina LA, Martin M, Roche H, Im YH, Quek RGW, Markova D, Tudor IC, Hannah AL, Eiermann W, Blum JL: **Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation.** *N Engl J Med* 2018, **379**:753-763.
- Nik-Zainal S, Alexandrov LB, Wedge DC, Van Loo P, Greenman CD, Raine K, Jones D, Hinton J, Marshall J, Stebbings LA, Menzies A, Martin S, Leung K, Chen L, Leroy C, Ramakrishna M, Rance R, Lau KW, Mudie LJ, Varela I, McBride DJ, Bignell GR, Cooke SL, Shlien A, Gamble J, Whitmore I, Maddison M, Tarpey PS, Davies HR, Papaemmanuil E, Stephens PJ, McLaren S, Butler AP, Teague JW, Jonsson G, Garber JE, Silver D, Miron P, Fatima A, Boyault S, Langerod A, Tutt A, Martens JW, Aparicio SA, Borg A, Salomon AV, Thomas G, Borresen-Dale AL, Richardson AL, Neuberger MS, Futreal PA, Campbell PJ, Stratton MR: **Mutational processes molding the genomes of 21 breast cancers.** *Cell* 2012, **149**:979-993.
- Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, Ramakrishna M, Glodzik D, Zou X, Martincorena I, Alexandrov LB, Martin S, Wedge DC, Van Loo P, Ju YS, Smid M, Brinkman AB, Morganella S, Aure MR, Lingjaerde OC, Langerod A, Ringner M, Ahn SM, Boyault S, Brock JE, Broeks A, Butler A, Desmedt C, Dirix L, Dronov S, Fatima A, Foekens JA, Gerstung M, Hooijer GK, Jang SJ, Jones DR, Kim HY, King TA, Krishnamurthy S, Lee HJ, Lee JY, Li Y, McLaren S, Menzies A, Mustonen V, O'Meara S, Pauporte I, Pivrot X, Purdie CA, Raine K, Ramakrishnan K, Rodriguez-Gonzalez FG, Romieu G, Sieuwerts AM, Simpson PT, Shepherd R, Stebbings L, Stefansson OA, Teague J, Tommasi S, Treilleux I, Van den Eynden GG, Vermeulen P, Vincent-Salomon A, Yates L, Caldas C, van't Veer L, Tutt A, Knappskog S, Tan BK, Jonkers J, Borg A, Ueno NT, Sotiriou C, Viari A, Futreal PA, Campbell PJ, Span PN, Van Laere S, Lakhani SR, Eyfjord JE, Thompson AM, Birney E, Stunnenberg HG, van de Vijver MJ, Martens JW, Borresen-Dale AL, Richardson AL, Kong G, Thomas G, Stratton MR: **Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences.** *Nature* 2016, **534**:47-54.
- Davies H, Glodzik D, Morganella S, Yates LR, Staaf J, Zou X, Ramakrishna M, Martin S, Boyault S, Sieuwerts AM, Simpson PT, King TA, Raine K, Eyfjord JE, Kong G, Borg A, Birney E, Stunnenberg HG, van de Vijver MJ, Borresen-Dale AL, Martens JW, Span PN, Lakhani SR, Vincent-Salomon A, Sotiriou C, Tutt A, Thompson AM, Van Laere S, Richardson AL, Viari A, Campbell PJ, Stratton MR, Nik-Zainal S: **HRDetect is a predictor of BRCA1 and BRCA2 deficiency based on mutational signatures.** *Nat Med* 2017, **23**:517-525.
- Ryden L, Loman N, Larsson C, Hegardt C, Vallon-Christersson J, Malmberg M, Lindman H, Ehinger A, Saal LH, Borg A: **Minimizing inequality in access to precision medicine in breast cancer by real-time population-based molecular analysis in the SCAN-B initiative.** *Br J Surg* 2018, **105**:e158-e168.
- Polak P, Kim J, Braunstein LZ, Karlic R, Haradhavala NJ, Tiao G, Rosebrock D, Livitz D, Kubler K, Mouw KW, Kamburov A, Maruvka YE, Leshchiner I, Lander ES, Golub TR, Zick A, Orthwein A, Lawrence MS, Batra RN, Caldas C, Haber DA, Laird PW, Shen H, Ellisen LW, D'Andrea AD, Chanock SJ, Foulkes WD, Getz G: **A mutational signature reveals alterations underlying deficient homologous recombination repair in breast cancer.** *Nat Genet* 2017, **49**:1476-1486.
- Staaf J, Glodzik D, Bosch A, Vallon-Christersson J, Reuterswärd C, Hakkinen J, Degasperis A, Amarante TD, Saal LH, Hegardt C, Stobart H, Ehinger A, Larsson C, Ryden L, Loman N, Malmberg M, Kvist A, Ehrencrona H, Davies HR, Borg A, Nik-Zainal S: **Whole-genome sequencing of triple-negative breast cancers in a population-based clinical study.** *Nat Med* 2019, **25**:1526-1533.

JOHAN STAAF, DOCENT, FORSKARE VID AVDELNINGEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI, LUNDS UNIVERSITET, MEDICON VILLAGE, JOHAN.STAAF@MED.LU.SE

