UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Archive ouverte UNIGE
https://archive-ouverte.unige.ch

Thèse 2024

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Toxicité hématologique de la chimiothérapie dans les cancers du sein et de l'ovaire chez les patientes avec des variantes pathogènes des gènes BRCA1/BRCA2

Hu, Ketty

How to cite

HU, Ketty. Toxicité hématologique de la chimiothérapie dans les cancers du sein et de l'ovaire chez les patientes avec des variantes pathogènes des gènes BRCA1/BRCA2. Doctoral Thesis, 2024. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:179997

This publication URL: https://archive-ouverte.unige.ch/unige:179997
Publication DOI: 10.13097/archive-ouverte/unige:179997

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de médecine Clinique
Département Médecine humaine
Service d'oncologie

Thèse préparée sous la direction Du Professeur Pierre Chappuis et de la Professeure Intidhar Labidi-Galy

"Toxicité hématologique de la chimiothérapie dans les cancers du sein et de l'ovaire chez les patientes avec des variantes pathogènes des gènes *BRCA1/BRCA2*"

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Ketty HU

de
Neuchâtel, Suisse

Thèse n° 11242

Genève
2024

Table des matières

Résumé **3**

Objectif 3
Patientes et méthodologie 3
Résultats 3
Conclusion 3

Introduction **4**

Cancers héréditaires du sein et de l'ovaire 4
Syndrome de prédisposition héréditaire au cancer du sein et de l'ovaire chez les femmes portant des mutations constitutionnelles des gènes BRCA1/BRCA2 5
Rôle de BRCA1 et BRCA2 dans la réparation des cassures de l'ADN 5
Stratégies thérapeutiques 7
Toxicités aiguës liées à la chimiothérapie 9
Toxicités hématologiques aiguës chez les patientes traitées par chimiothérapie 9
Toxicités hématologiques aiguës chez les patientes avec gBRCA1/BRCA2 traitées par chimiothérapie 10

Hypothèse de recherche **12**

Publication original **13**

Discussion **20**

Les mutations du gène BRCA1 augmentent le risque de développer une neutropénie sévère dans les cancers du sein 20
Les néoplasies myéloïdes liées au traitement et les gènes BRCA1 et BRCA2 21
Limites de l'étude 23
Perspectives 24

Conclusion **24**

Remerciements **25**

References **26**

Résumé

Objectif

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* jouent un rôle central dans la réparation de cassures double-brin de l'ADN à travers la recombinaison homologue. Porter une mutation constitutionnelle du gène *BRCA1* ou *BRCA2* (*gBRCA*) confère un risque élevé de développer un cancer de l'ovaire ou du sein. Les chimiothérapies standards pour ces tumeurs malignes comprennent des agents endommageant l'ADN. Nous avons émis l'hypothèse que les patientes portant des *gBRCA1*/*gBRCA2* pourraient être plus à risque de développer une toxicité hématologique liée à la chimiothérapie ainsi que des néoplasies myéloïdes liées à la thérapie (t-MN).

Patientes et méthodologie

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant des femmes avec un diagnostic de cancer du sein ou de l'ovaire et ayant bénéficié d'un dépistage de *gBRCA1*/*gBRCA2* dans l'unité d'oncogénétique des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) entre décembre 1995 et décembre 2018. Toutes les patientes ont reçu une chimiothérapie (néo)adjuvante. Nous avons collecté les valeurs hématologiques et avons analysé l'incidence de neutropénie fébrile et de neutropénie sévère (grade 4) aux jours 7-14 de la première chimiothérapie (C1), l'hospitalisation aux jours 7-14 de C1 et l'utilisation de G-CSF pendant toute la chimiothérapie afin d'évaluer les toxicités hématologiques. Les caractéristiques des t-MN dans le follow-up ont également été recueillies.

Résultats

Nous avons revu les dossiers médicaux de 447 patientes : 58 patientes étaient porteuses de *gBRCA1*, 40 de *gBRCA2* et 349 non porteuses. Les patientes avec des *gBRCA1* ont un risque plus élevé de développer une neutropénie sévère (OR=3.3; 95% CI [1.6-7]; p=0.001) et d'utiliser une prophylaxie secondaire par G-CSF (OR=2.5; 95% CI [1.4-4.8]; p=0.004) comparées aux patientes sans mutation. Les patientes avec *gBRCA2* n'ont pas démontré d'augmentation de toxicités hématologiques. Des t-MN ont été observées chez deux patientes (une patiente avec *gBRCA1* et une patiente sans mutation).

Conclusion

Notre étude suggère une augmentation de la toxicité hématologique aigue lors de l'exposition à la chimiothérapie chez les patientes avec un cancer du sein ou de l'ovaire et qui portent des *gBRCA1,* mais pas chez les patientes avec g*BRCA2.*

Introduction

Cancers héréditaires du sein et de l'ovaire

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme et son incidence ne cesse de croître (1,2). Selon les données épidémiologiques les plus récentes de l'organisation mondiale de la santé, 2.3 millions de nouveaux cas ont été recensés avec près de 685'000 décès en 2020 (3). En moyenne, une femme sur 7 sera confrontée à un cancer du sein au cours de sa vie. En Suisse, on compte plus de 6'500 nouveaux cas et 1400 décès par année (4). Cette maladie touche essentiellement les femmes (99%), et l'âge reste le principal facteur de risque. Son incidence croît à mesure que l'âge avance, en lien avec le vieillissement de la population (5). D'autres facteurs de risque existent tel que les prédispositions génétiques, les facteurs hormonaux avec la surexposition aux œstrogènes endogènes et/ou exogènes (6), les facteurs environnementaux, la consommation d'alcool, la nutrition, l'obésité et la sédentarité ainsi que l'exposition aux radiations (7).

La majorité des cancers du sein sont sporadiques, c'est-à-dire que le facteur de risque n'a pas pu être déterminé, tandis que 15-20% sont d'origine familiale et un faible pourcentage (5-10%) sont héréditaires (8). La plupart des cas héréditaires sont dus à des mutations génétiques constitutionnels ou variants pathogènes, dont l'atteinte la plus fréquente concerne les gènes *BRCA1* et *BRCA2* (9). Ces derniers sont également associés aux cancers de l'ovaires qui représentent la première cause de mortalité par cancer gynécologique en Suisse (10). Bien que l'incidence du cancer du sein ait augmenté au cours des dix dernières années, avec un taux augmentant de 0.5% par année (11), les progrès thérapeutiques et diagnostics précoces ont permis de réduire le taux de mortalité de 40% entre 1989 et 2017 dans les pays développés (12). Cette tendance est liée principalement aux programmes systématiques de dépistage par imagerie (mammographie ± échographie mammaire) permettant d'introduire un traitement à un stade précoce (13). Le cancer du sein et le cancer de l'ovaire demeurent néanmoins les principales causes de décès liés aux cancers de la femme en Suisse (14).

Malgré une incidence moins élevée que celle des cancers du sein avec environ 300'000 nouveaux cas recensés en 2023 au niveau mondial (environ une femme sur 100 sera confrontée à un cancer de l'ovaire), le cancer de l'ovaire reste néanmoins une pathologie avec un pronostic plus sombre en raison de sa détection à un stade avancé, d'où un taux de mortalité élevé avec plus de 200'000 décès en 2023 sur le plan mondial (15). En Suisse, environ 600 nouveaux cas et près de 400 décès par année sont dénombrés (4). Tout comme le cancer du sein, les facteurs de risque pour le cancer de l'ovaire sont l'âge et les facteurs héréditaires, dont la grande majorité des cas sont liées aux mutations constitutionnelles des gènes *BRCA1* et *BRCA2*. Ces dernières sont impliquées dans 65-75% des carcinomes ovariens épithéliaux (EOC) héréditaires et sont les mêmes variantes pathogènes que l'on observe dans les cancers du sein (16). D'autres facteurs de risque englobent principalement les facteurs hormonaux (17), tels que la ménopause tardive et la nulliparité qui induisent un nombre de cycles ovulatoires plus importants au cours de la vie (18). En effet, les altérations et les réparations répétés de l'épithélium ovarien causés par les cycles d'ovulation actifs récurrents induisent des dommages de l'ADN et constituent un facteur de risque pour le cancer de l'ovaire (19). Dans ce contexte, l'utilisation de la pilule contraceptive, qui restreint les cycles ovulatoires, s'inscrit parmi les éléments protecteurs, tout comme les périodes de grossesse et d'allaitement, qui offrent des phases de repos ovulatoire (20).

Plusieurs variétés de cancers ovariens existent, les EOC constituant la vaste majorité, soit environ 90% des cas (21). Ces cancers sont catégorisés en deux types distincts : le type I, qui représente 25% des EOC, est caractérisé par une stabilité génétique et englobe les carcinomes de bas grade, endométrioïdes, à cellules claires, mucineux, et transitionnels. Souvent indolents, ces cancers sont généralement détectés à un stade précoce (I-II), bien qu'ils présentent une faible sensibilité à la chimiothérapie. En revanche, le type II qui représente 75% des EOC, se caractérise par un haut grade histologique et englobe les carcinomes séreux de haut grade (HGSOC), les carcinomes endométrioïdes de haut grade et les carcinosarcome (22). Il est marqué par une instabilité génomique, et est principalement diagnostiqué à un stade avancé (FIGO III ou IV), avec un pronostic défavorable et il est associé à une fréquente prédisposition héréditaire. Malgré cela, il est très sensible à la chimiothérapie (23).

Syndrome de prédisposition héréditaire au cancer du sein et de l'ovaire chez les femmes portant des mutations constitutionnelles des gènes BRCA1/BRCA2

Les cancers d'origine héréditaire résultent de mutations constitutionnelles, principalement autosomiques dominantes, affectant des gènes suppresseurs de tumeurs (8). Dans le cadre du cancer héréditaire du sein et de l'ovaire, une mutation constitutionnelle du gène *BRCA1* ou *BRCA2 (gBRCA)* confère un risque élevé de développer un de ces deux cancers au cours de la vie (24). Les prédispositions liées aux g*BRCA1* et *gBRCA2* suivent une transmission autosomique dominante avec une pénétrance élevée, bien qu'incomplète, qui diffère sensiblement entre *BRCA1* et *BRCA2* (25). Les risques cumulés de cancer du sein et de l'ovaire jusqu'à l'âge de 70 ans sont estimés à 72% et 44% chez les femmes avec *gBRCA1*, tandis que les femmes avec g*BRCA2* ont des risques de 69 % et 17%, respectivement (26). Environ 15% des patientes atteintes d'un EOC non-mucineux sont porteuses de *gBRCA*. Parmi les patientes avec un EOC qui portent des mutations constitutionnelles de *BRCA1/BRCA2*, 44% n'ont aucun antécédent familial de cancer de l'ovaire ou du sein (27).

En raison des implications cliniques pour les patientes et leurs familles, un conseil génétique et un dépistage des gènes *BRCA1/BRCA2* sont aujourd'hui recommandés pour toutes les patientes présentant un EOC, indépendamment des antécédents familiaux, permettant non seulement une prévention mais également une détection précoce ainsi qu'une thérapie ciblée (25,28).

La raison pour laquelle les seins et les ovaires sont les organes les plus fréquemment atteints chez les femmes avec *gBRCA* n'est pas claire (29). Une des raisons pourrait être une origine hormonale : les dommages oxydatifs de l'ADN survenant au cours de chaque cycle ovulatoire nécessitent une réparation des cassures double-brin de l'ADN par la voie de recombinaison homologue. Ces dommages oxydatifs seraient alors exacerbés en cas d'haplo-insuffisance cellulaire de *BRCA1/BRCA2* (23,30).

Rôle de BRCA1 et BRCA2 dans la réparation des cassures de l'ADN

La détection et la réparation des dommages à l'ADN jouent un rôle essentiel dans le fonctionnement cellulaire normal et au maintien de la stabilité génomique. Chez l'être humain,

les défauts acquis ou hérités des voies de réparation de l'ADN entraînent un risque accru de cancer au cours de la vie. A ce jour, 450 gènes, dont notamment les gènes *BRCA1* et *BRCA2,* sont impliqués dans la réponse et la réparation des dommages à l'ADN (21). Ces derniers ont été identifiés et localisés respectivement sur les chromosome 17 et 13 au début des années 1990 (31,32, 33). Il s'agit de gènes suppresseurs de tumeurs qui occupent une place centrale dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN à travers le mécanisme de la recombinaison homologue. Ce processus constitue l'une des cinq voies distinctes de réparation de l'ADN (21).

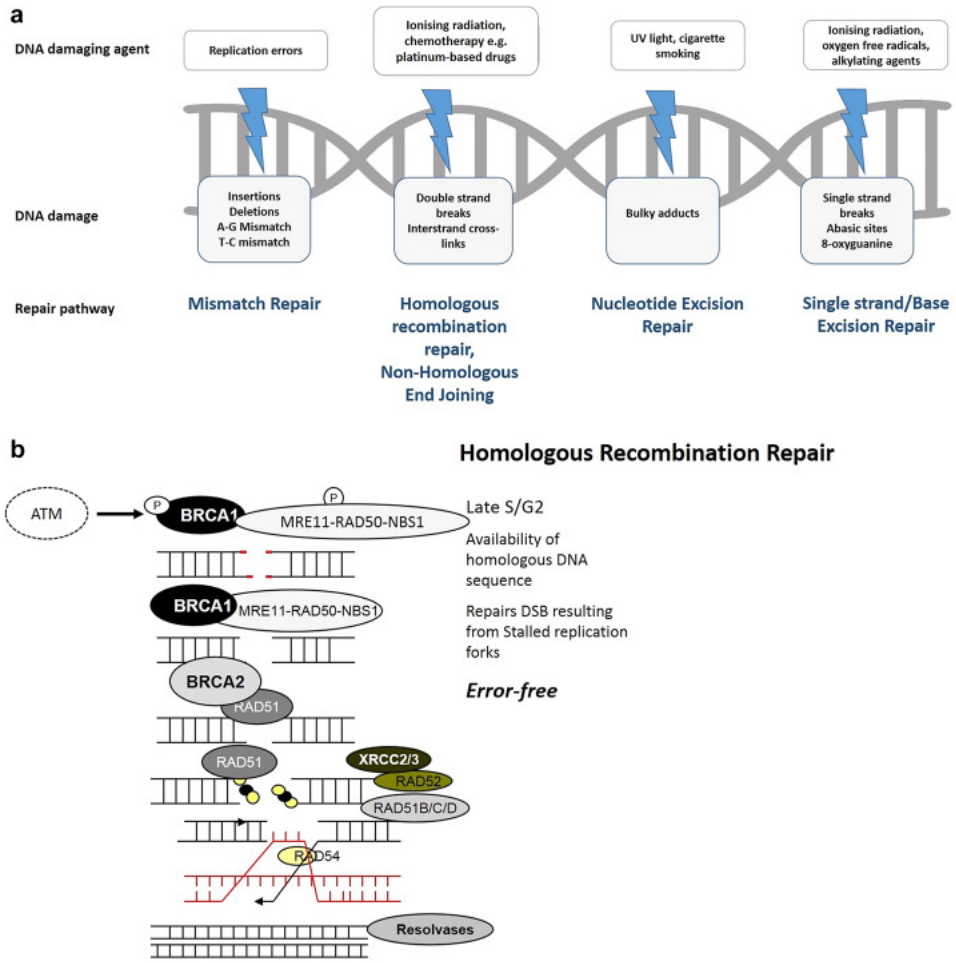

Figure 1 : a: Les cinq voies de réparation de l'ADN chez l'homme. b: Réparation du double brin d'ADN par le mécanisme de recombinaison homologue (21)

En effet, l'ADN peut subir diverses lésions, mais les cassures double-brin représentent les altérations les plus déstabilisatrices de l'information génétique. Afin de protéger son génome, la cellule dispose de multiples mécanismes de réparation, dont la recombinaison homologue (34). Ce processus garantit une réparation fidèle, préservant ainsi l'intégrité de l'information génétique et contribuant à prévenir le développement du cancer. Sa caractéristique principale réside dans l'utilisation de la chromatide sœur (séquence d'ADN homologue intacte) comme modèle pour la restauration de la séquence nucléotidique de la molécule lésée. Elle repose principalement sur l'activité de la protéine RAD51 qui se lie aux brins d'ADN cassés permettant ainsi la reconstruction à l'identique de la chromatide

homologue (35). Ce processus nécessite l'intervention de BRCA2 qui agit comme médiateur (36) et prend place lors de la phase S ou G2 du cycle cellulaire (28). La protéine BRCA1 quant à elle, agit principalement dans la médiation du signal de réparation mais possède également d'autres fonction notamment dans la régulation de l'activité d'autres gènes. BRCA1 et BRCA2 jouent un rôle crucial dans le développement embryonnaire. Leur inactivation est létale pour l'embryon (37).

Toutes les cellules d'une personne portant une mutation constitutionnelle des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* possèdent une haplo-insuffisance (inactivation d'un seul allèle). Chez une telle personne, la carcinogénèse implique une perte somatique du second allèle, soit par une mutation somatique du second allèle, soit le plus souvent par une perte d'hétérozygotie, (24,38). L'inactivation des deux allèles entraine un dysfonctionnement de la voie de recombinaison homologue menant à une instabilité génomique, ce qui peut rendre les cellules *BRCA1* ou *BRCA2* mutées particulièrement sensibles aux agents endommageant l'ADN par cassures doubles-brins. Les cancers de l'ovaire survenant chez des patientes avec *gBRCA* sont connus pour être de meilleur pronostic en raison d'une sensibilité particulière aux agents de chimiothérapie agissant selon ce mécanisme tels que les sels de platine (24,39).

Stratégies thérapeutiques

Les approches thérapeutiques contre le cancer sont nombreuses et leur utilisation dépend du sous-type histologique, de l'organe atteint, du stade, des effets bénéfiques et néfastes potentiels du traitement envisagé ainsi que des facteurs personnels tels que les comorbidités (40).

Pour le cancer du sein, sa prise en charge repose sur une approche pluridisciplinaire visant à maximiser l'efficacité tout en minimisant les effets secondaires, dans le but de préserver une qualité de vie optimale. La chirurgie, souvent en première ligne, peut être sous forme de tumorectomie ou bien mastectomie, dans les cas plus avancés. La radiothérapie est fréquemment administrée après la chirurgie pour éliminer les cellules cancéreuses résiduelles et réduire le risque de rechute loco-régionale. La chimiothérapie, administrée avant (néoadjuvante) ou bien après la chirurgie (adjuvante) en fonction du stade et du sous-type histologique du cancer, combine plusieurs drogues cytotoxiques. Pour les cancers du sein exprimant des récepteurs hormonaux, l'hormonothérapie intervient, bloquant l'action des hormones et réduisant ainsi le risque de récidive. L'immunothérapie est un nouveau traitement récemment approuvé pour les cancers du sein triple-négatif, particulièrement fréquents chez les porteuses de mutations de *BRCA1* (41,42). Le choix du traitement est individualisé en fonction des caractéristiques spécifiques de chaque patiente et sa tumeur (43).

Il existe une centaine d'agents de chimiothérapie. Dans le traitement du cancer du sein, les molécules les plus fréquemment employées sont les anthracyclines, les alkylants et les taxanes qui ont des mécanismes d'action différents. Les anthracycline sont des inhibiteurs de la topoisomérase (44). Le mécanisme d'action de ces inhibiteurs a été la première illustration du concept d'empoisonnement d'enzyme, plutôt que d'inhibition. En effet, ils ne provoquent aucune action catalytique mais bloquent la protéine sur l'ADN au cours de son activité, conduisant à l'arrêt du cycle cellulaire et à l'apoptose (45). Les taxanes inhibent les microtubules essentiels à la division cellulaire, induisant ainsi la mort cellulaire (46). Parmi les

alkylants, le cyclophosphamide est la molécule standard administrée dans le cancer du sein. Il induit des liaisons inter-brins de l'ADN des cellules cancéreuses, entravant ainsi leur capacité à se diviser et à se reproduire. D'autres molécules de chimiothérapie tels les antimétabolites, une classe comprenant des médicaments tels que le méthotrexate et la gemcitabine, sont également utilisés en cas de maladie métastatique. Ces agents interfèrent avec la synthèse de l'ADN en mimant les composants nucléaires, ce qui perturbe le processus de division cellulaire des cellules tumorales (43,47).

Tout comme le cancer du sein, la prise en charge du cancer de l'ovaire est réalisée par une équipe multidisciplinaire avec un plan de traitement individualisé en fonction de la situation personnelle de chaque patiente. Une chirurgie est souvent proposée comme premier traitement, permettant non seulement de retirer la tumeur mais également d'évaluer l'étendue et le stade de la maladie. La chimiothérapie est souvent administrée après la chirurgie mais peut être utilisée avant la chirurgie pour réduire la taille de la tumeur. La chimiothérapie standard comprend une combinaison de sels de platine de la famille des agents alkylants (cisplatine et carboplatine) et des taxanes. Les sels de platines induisent la formation ponts inter-brins au sein de l'ADN, bloquant ainsi la fourche de réplication et entraînant des cassures double-brin en parallèle de l'activité cytotoxique des taxanes (45). Contrairement au cancer du sein, l'immunothérapie, l'hormonothérapie la radiothérapie ne font pas partie des traitements de première ligne du cancer de l'ovaire, mais peuvent être envisagées comme modalités de traitement dans certains sous-types rares (48).

Aussi bien la radiothérapie que les drogues de chimiothérapie utilisées dans le cancer du sein et de l'ovaire (tels que le platine, les anthracyclines et le cyclophosphamide) causent des dommages à l'ADN. Bien que ces traitements soient restreints par la toxicité liée à la dose affectant les tissus sains, leur efficacité résulte d'une réparation inadéquate des tumeurs aux dommages de l'ADN, résultat de mécanismes de réparation altérés. Cette altération confère un avantage prolifératif aux cellules tumorales lors du développement initial du cancer, mais se transforme en un désavantage lors de l'utilisation de traitements qui endommagent l'ADN (40).

De nouvelles molécules ont été récemment approuvées dans les cancers du sein et de l'ovaire *BRCA* mutés, les inhibiteurs de l'activité des enzymes Polyadénosine diphosphate [ADP]-ribose polymérase (PARPi). Ces enzymes appartiennent à une famille impliquée dans la réparation des cassures simple brins de l'ADN par excision (voir figure 1) (49). L'inhibition des PARP entraîne l'accumulation de cassures simple brin de l'ADN, créant des lacunes qui évoluent en cassures double brin lorsqu'elles interagissent avec une fourche de réplication (50). Dans une cellule normale, ces cassures double brin sont réparées par la recombinaison homologue, dont les composants clés cités précédemment sont les protéines suppresseurs de tumeur *BRCA1* et *BRCA2*. Dans les tumeurs déficientes en *BRCA1* ou *BRCA2*, l'inhibition des enzymes PARP conduit à une accumulation de cassures double brin l'ADN, conduisant à une mort cellulaire par létalité synthétique. L'efficacité des inhibiteurs de PARP dans les tumeurs *BRCA* mutées est une avancée thérapeutique majeure (51) et un exemple unique de succès thérapeutique de la létalité synthétique comme approche thérapeutique en oncologie, ou l'inactivation de la voie principale et sa voie « back-up » conduit à la mort cellulaire (51,52).

Toxicités aiguës liées à la chimiothérapie

Bien que les chimiothérapies soient importantes dans le traitement de nombreux cancers, leurs propriétés toxiques envers les cellules cancéreuses peuvent également avoir un impact sur les cellules saines, entraînant des effets secondaires indésirables pouvant entraver la compliance au traitement, son efficacité et ses effets bénéfiques au long terme. En effet, une vaste majorité de patients (86%) traités par chimiothérapies déclarent avoir présenté au moins un effet indésirable. L'asthénie et la fatigue figurent parmi les effets indésirables plus communs, touchant environ 85% des patients (53,54). Une grande proportion (40-60%) reporte des effets modérés au niveau gastro-entérologique tel que la constipation, la diarrhée ou encore les nausées-vomissements (55). Les toxicités hématologiques sont fréquentes, touchant environ 40% des patientes et sont la principale raison de l'interruption du traitement. Ces diverses toxicités ont des répercussions sur la condition physique des patients, leur qualité de vie ainsi que leur bien-être émotionnel (56).

Toxicités hématologiques aiguës chez les patientes traitées par chimiothérapie

Les toxicités hématologiques aiguës se réfèrent à des effets indésirables temporaires sur le système hématopoïétique qui surviennent rapidement après l'administration d'un traitement, généralement une chimiothérapie ou une radiothérapie. Ces effets sont dus à la toxicité de ces traitements sur les différentes lignes hématopoïétiques qui se renouvellent en permanence (57). Le *National Cancer Institute* (NCI) a établi cinq niveaux de toxicité hématologique, qui font référence à la gravité de l'événement indésirable, le grade 5 étant le décès (58).

Common terminology criteria for adverse events adapted from v3.0 NCI (LLN: lower limit of normal)

Adverse event	Short name	Grade				
		1	2	3	4	5
Blood						
Leukocytes (total WBC)	Leukocytes	<LLN–3000 mm^{-3}	<3000–2000 mm^{-3}	<2000–1000 mm^{-3}	<1000 mm^{-3}	Death
Lymphopenia	Lymphopenia	<LLN–800 mm^{-3}	<800–500 mm^{-3}	<500–200 mm^{-3}	<200 mm^{-3}	Death
Neutrophils/granulocytes (ANC/AGC)	Neutrophils	<LLN–1500 mm^{-3}	<1500–1000 mm^{-3}	<1000–500 mm^{-3}	<500 mm^{-3}	Death
Platelets	Platelets	<LLN–75,000 mm^{-3}	<75,000–50,000 mm^{-3}	<50,000–25,000 mm^{-3}	<25,000 mm^{-3}	Death

Tableau 1 : Grades des toxicités hématologiques (58)

Les principales lignées cellulaires affectées lors de toxicités hématologiques sont les érythrocytes, les thrombocytes et les leucocytes. Une déplétion de ces cellules lors de la chimiothérapie entraîne une anémie en cas d'atteinte des érythrocytes (dans 5% des cas) ou d'une thrombocytopénie lors d'atteinte des thrombocytes (chez 10% des patients), avec comme conséquence des risques de complications hémorragiques. La diminution des leucocytes représente la toxicité hématologique la plus fréquemment observée lors des chimiothérapies, affectant environ 30% des patients. (56). Les leucocytes englobent les neutrophiles polynucléaires (60-70%), les lymphocytes (30%), les monocytes (5%), ainsi que les éosinophiles polynucléaires (2%), des composants essentiels de la défense contre les infections bactériennes, virales et parasitaire.

Les neutrophiles constituent la première ligne de défense contre l'infection en tant que composant initial cellulaire de la réponse inflammatoire et élément clé de l'immunité innée. Les agents de chimiothérapie sont qualifiés de myélosuppressifs. Une baisse de neutrophiles est appelée neutropénie. Elle est qualifiée de sévère si elle est ≥ grade 3 (**Tableau 1**). Elle peut nécessiter des réductions de doses de chimiothérapie et des retards pouvant compromettre l'efficacité du traitement, et dans les cas les plus graves, entraîner au décès (59). La neutropénie affaiblit la réponse inflammatoire aux infections naissantes, favorisant ainsi la multiplication et l'invasion bactérienne. Étant donné que la neutropénie atténue les symptômes de l'infection, les patientes présentant cette condition peuvent souvent manifester de la fièvre comme unique indicateur de l'infection. Dans ce contexte, les patientes souffrent de fièvre et de neutropénie, également appelée neutropénie fébrile (NF) (60). La NF est observée dans environ 8 cas sur 1000 patients recevant une chimiothérapie. Elle est responsable d'une morbidité considérable puisque 20 à 30 % des patients présentent des complications qui nécessitent une prise en charge hospitalière, associée à une mortalité d'environ 10% (61). Elle est définie comme un nombre absolu de neutrophiles ≤ 0,5 x 10^9/L avec une température corporelle unique >38,3°C ou une température soutenue >38,0°C pendant plus d'une heure (62). Plusieurs facteurs augmentent le risque de NF. L'âge avancé constitue un facteur de risque majeur, entraînant une morbidité et une mortalité plus élevée. Le stade de la maladie, l'absence de prophylaxie par des facteurs de croissance des colonies de granulocytes, ainsi que des facteurs de risque cardiovasculaire, sont également des éléments qui contribuent au niveau de risque de développer une NF. Il existe également une corrélation évidente entre la gravité de la neutropénie et l'intensité de la chimiothérapie. Actuellement, les divers régimes de chimiothérapie sont classés en fonction du risque de développer une NF (61). Une NF doit être traitée par des antibiotiques. Selon la gravité de la présentation clinique, les antibiotiques peuvent être administrés en ambulatoire par voie orale. En cas de signes de gravité, les patientes sont hospitalisées et reçoivent des antibiotiques administrés par voie intraveineuse (63).

La prophylaxie primaire par des facteurs de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) pour la prévention de la NF n'est pas instaurée d'emblée avec tous les protocoles de chimiothérapie. Elle est basée sur le risque attendu de NF avec le schéma de chimiothérapie choisi, ajusté en fonction de l'âge, des comorbidités ou tout autre facteur augmentant le risque de NF. La prophylaxie primaire n'est pas recommandée si le risque global de NF est estimé à moins de 20% (64). Concernant la prophylaxie infectieuse, il est recommandé de limiter l'utilisation des antibiotiques prophylactiques. Des données provenant de méta-analyses Cochrane suggèrent un bénéfice de l'utilisation de Ciprofloxacine ou Levofloxacine chez les patients soumises à une chimiothérapie intensive (61).

Toxicités hématologiques aiguës chez les patientes avec gBRCA1/BRCA2 traitées par chimiothérapie

Bien que les facteurs cliniques tel que l'âge, les comorbidités, le type de cancer et le stade, influencent les réponses des patientes, les facteurs génétiques peuvent également jouer un rôle important (65). Des données contradictoires existent concernant une augmentation potentielle de l'incidence de la neutropénie fébrile associée à des mutations constitutionnelles de *BRCA1/BRCA2* (66). En effet, les patientes porteuses de mutations *BRCA1/2* présentent une diminution de la fonction des protéines BRCA1 et BRCA2, entrainant une déficience partielle (haplo-insuffisance) dans la capacité de réparation de l'ADN

endommagé. Cette susceptibilité est particulièrement marquée pour les cellules à cycle cellulaire rapide, tels que les cellules hématopoïétiques. Cela pourrait se traduire par une plus grande probabilité de toxicité hématologique.

Une étude de phase 1 qui investiguait l'efficacité et la sécurité de l'utilisation combinée du carboplatine et du talazoparib (PARPi) (tous deux des agents endommageant de l'ADN), a montré une corrélation entre la présence de *gBRCA* et une augmentation des toxicités hématologiques aiguës (67). D'autres analyses post-hoc de sous-groupes sur des essais randomisés suggèrent que les patientes portant des *gBRCA* et traitées pour un cancer du sein mais pas pour un cancer de l'ovaire (68), présentaient une incidence plus élevée de toxicités hématologiques aiguës sous taxanes.

Dans le contexte des cancers du sein, la corrélation entre la présence de mutations constitutionnelles de *BRCA1/BRCA2* et la survenue de toxicités hématologiques aigues liée au traitement a donné lieu à des résultats contradictoires, possiblement en raison de limitations méthodologiques. Une étude de notre groupe a révélé que les femmes avec des mutations constitutionnelles *BRCA1* (mais pas *BRCA2*) avaient un risque significativement plus élevé de toxicité hématologique aiguë et de NF. Fait intéressant, en se concentrant sur l'emplacement précis de la mutation dans le gène *BRCA1*, il existe des indices suggérant un lien étroit avec la toxicité et la chimio-sensibilité. Ainsi, les patientes portant des mutations situées dans le domaine RING de *BRCA1*, qui confèrent dans des modèles murins une résistance des tumeurs mammaires à un agent endommageant l'ADN, présentaient moins de toxicité que les mutations situées dans d'autres régions du gène (62). Pour les cancers de l'ovaire, les données de la littérature sont rares. Une étude rétrospective incluant 130 patientes avec *gBRCA* n'a pas montré d'augmentation de la toxicité hématologique (69). Cependant, dans cette étude les patientes n'ont pas eu de contrôle systématique biologique comprenant une formule sanguine aux jours 7-14 du cycle de chimiothérapie, ce qui correspond généralement au nadir de la valeur des neutrophiles.

À ce jour, les mutations constitutionnelles de *BRCA1/BRCA2* ne sont pas reconnues comme des facteurs de risque de développer une toxicité hématologique aiguë. Une telle association, si elle est démontrée, pourrait avoir un impact direct sur la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire ou du sein en modifiant ainsi les directives de prophylaxie primaire chez ces patientes, compte tenu du risque élevé de mortalité associé à la NF.

Néoplasies myéloïdes liées au traitement (t-MN) chez les patientes avec gBRCA1/BRCA2 traitées par chimiothérapie

Les néoplasies myéloïdes liées au traitement (t-MN) sont hémopathies qui se développent chez les patients ayant déjà été traités pour d'autres cancers ou maladies auto-immunes, généralement par des traitements antérieurs tels que la chimiothérapie ou la radiothérapie. Ces néoplasies myéloïdes comprennent la leucémie myéloïde aiguë et le syndrome myélodysplasique. Elles apparaissent plusieurs années après le traitement initial et le risque augmente avec la dose totale de traitement reçue (70). Les facteurs de risque décrits de t-MN sont l'âge, l'exposition aux benzènes et aux ions radioactifs, les maladies auto-immunes, le type de tumeur primaire et le type de chimiothérapie. L'âge constitue le facteur de risque le plus significatif. En effet, les patients âgés ont un nombre plus élevé de comorbidités et une fréquence augmentée d'hématopoïèse clonale pouvant conduire au

développement de t-MN. Certains types de tumeur primaire sont également associé à un risque plus élevé de développer une t-NM, en particulier le cancer du sein et les hémopathies. La corrélation entre le type de tumeur primaire et le risque de développer une t-MN est étroitement lié au type de traitement spécifique utilisée pour ces tumeurs (71). Il a été démontré que certaines patientes exposées à une thérapie cytotoxique ciblant l'ADN, tels que les agents alkylants ou les inhibiteurs de la topoisomérase II, présentent une hématopoïèse clonale caractérisée par une mutation fréquente de *TP53* dans les leucocytes, responsable d'instabilité génomique. Cette hématopoïèse clonale peut évoluer dans un second temps vers une t-MN (72). Le suivi à long terme de patientes avec *gBRCA* traitées avec des PARPi dans de larges essais randomisés a révélé une incidence accrue t-MN chez ces patientes, estimée à 8% (73). Vu le pronostic effroyable de ces t-MN, il s'agit d'une toxicité à long terme particulièrement grave des traitements anti-cancéreux (70).

Hypothèse de recherche

Dans le cadre de notre étude, nous avons émis l'hypothèse que les patientes portant des *gBRCA1/BRCA2* et ayant développé un cancer du sein ou de l'ovaire pourraient présenter un risque accru de développer une toxicité hématologique aiguë ou une t-MN liée à l'exposition à la chimiothérapie. Si une telle association est établie, elle pourrait avoir des implications significatives pour la prise en charge de ces patientes.

Familial Cancer (2023) 22:283–289
https://doi.org/10.1007/s10689-023-00331-6

ORIGINAL ARTICLE

Hematologic toxicities of chemotherapy in breast and ovarian cancer patients carrying *BRCA1/BRCA2* germline pathogenic variants. A single center experience and review of the literature

Ketty Hu-Heimgartner[1] · Noémie Lang[1] · Aurélie Ayme[2] · Chang Ming[3] · Jean-Damien Combes[4] · Victor N. Chappuis[1] · Carla Vazquez[1] · Alex Friedlaender[1] · Aurélie Vuilleumier[1] · Alexandre Bodmer[1] · Valeria Viassolo[1] · José L Sandoval[1] · Pierre O. Chappuis[1,2] · S. Intidhar Labidi-Galy[1,5]

Received: 22 October 2021 / Accepted: 5 April 2023 / Published online: 29 April 2023
© The Author(s) 2023

Abstract

BRCA1 and BRCA2 play a central role in DNA repair and their germline pathogenic variants (g*BRCA*) confer a high risk for developing breast and ovarian cancer. Standard chemotherapy regimens for these cancers include DNA-damaging agents. We hypothesized that *gBRCA* carriers might be at higher risk of developing chemotherapy-related hematologic toxicity and therapy-related myeloid neoplasms (t-MN). We conducted a retrospective study of women newly diagnosed with invasive breast or ovarian cancer who were screened for *gBRCA1/gBRCA2* at Geneva University Hospitals. All patients were treated with (neo-)adjuvant chemotherapy. We evaluated acute hematologic toxicities by analyzing the occurrence of febrile neutropenia and severe neutropenia (grade 4) at day 7–14 of the first cycle of chemotherapy and G-CSF use during the entire chemotherapy regimen. Characteristics of t-MN were collected. We reviewed medical records from 447 patients: 58 g*BRCA1* and 40 gBRCA2 carriers and 349 non-carriers. *gBRCA1* carriers were at higher risk of developing severe neutropenia (32% vs. 14.5%, $p = 0.007$; OR = 3.3, 95% CI [1.6-7], $p = 0.001$) and of requiring G-CSF for secondary prophylaxis (58.3% vs. 38.2%, $p = 0.011$; OR = 2.5, 95% CI [1.4–4.8], $p = 0.004$). *gBRCA2* carriers did not show increased acute hematologic toxicities. t-MN were observed in 2 patients (1 *gBRCA1* and one non-carrier). Our results suggested an increased acute hematologic toxicity upon exposure to chemotherapy for breast and ovarian cancer among *gBRCA1* but not *gBRCA2* carriers. A deeper characterization of t-MN is warranted with the recent development of PARP inhibitors in frontline therapy in *gBRCA* breast and ovarian cancer.

Keywords Breast cancer · Ovarian cancer · BRCA mutation · Toxicity · Febrile neutropenia · Haploinsufficiency · Chemotherapy · Therapy myeloid neoplasm

Ketty Hu-Heimgartner and Noémie Lang contributed equally to the work.

✉ S. Intidhar Labidi-Galy
intidhar.labidi-galy@hcuge.ch

1 Department of Oncology, Hôpitaux Universitaires de Genève, 4, Rue Gabrielle Perret-Gentil, Geneva 1205, Switzerland

2 Department of Diagnostics, Hôpitaux Universitaires de Genève, Geneva, Switzerland

3 Department of Clinical Research, Faculty of Medicine, University of Basel, Basel, Switzerland

4 Infections and Cancer Epidemiology Group, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

5 Center of Translational Research in Onco-Hematology, Faculty of Medicine, University of Geneva, Swiss Cancer Center Leman, Genève, Switzerland

Introduction

BRCA1 and *BRCA2* are tumor suppressor genes playing a central role in the repair of DNA double-strand breaks through homologous recombination, a fundamental DNA repair process that maintains genome integrity during cell proliferation [1]. Carrying germline pathogenic variants in *BRCA1* or *BRCA2* (g*BRCA*) confer a high risk for developing breast or ovarian cancer throughout a patient's life [2, 3]. The average cumulative breast cancer and ovarian cancer risks by age 70 in g*BRCA1* carriers are estimated at 72% and 44%, respectively, and for g*BRCA2* carriers, at 69% and 17% [3]. The reason why breast and ovary are the mainly affected organs by the increased risk of cancer remains unanswered. One explanation is hormonally driven: oxidative DNA damage occurring during each menstrual cycle needs efficient homologous recombination pathway repair and could be exacerbated in haploinsufficient BRCA1 cells [4–6].

Severe neutropenia and hematologic toxicities usually arise due to myelosuppressive chemotherapy [7]. Febrile neutropenia is defined as an absolute neutrophil count (or expected to fall below) $< 0.5 \times 10^9$/L with a single temperature > 38.3 °C or a sustained temperature > 38.0 °C for more than one hour [8]. It confers 15% higher risk of mortality than in patients without febrile neutropenia [9, 10]. Primary prophylaxis for the prevention of febrile neutropenia is based on the expected risk of febrile neutropenia with the planned chemotherapy regimen, adjusted with age, comorbidities or any other factors increasing the risk of febrile neutropenia. Primary prophylaxis is not recommended if the overall risk of febrile neutropenia is estimated to be less than 20% [10].

All the cells of carriers of *BRCA1* or *BRCA2* germline pathogenic variants are haploinsufficient for the gene product involved (alteration of a single allele). In these patients, carcinogenesis implies a somatic loss of the second allele either by loss of heterozygosity or somatic alteration of the second allele [1, 11, 12]. Preclinical data support the hypothesis that non-tumoral cells, through haploinsufficiency, present genomic instability and are more sensitive to DNA-damaging agents [11, 13–16]. There are conflicting data on whether germline *BRCA1/BRCA2* variants are associated with an increased incidence of developing febrile neutropenia. We previously reported that breast cancer patients with *gBRCA1* have a higher incidence of febrile neutropenia and grade 4 neutropenia under chemotherapy [17]. Post-hoc subgroup analyses on randomized trials suggested that breast cancer patients carrying g*BRCA* [18], but not ovarian cancer patients [19, 20], showed a higher incidence of acute hematologic toxicities under taxanes. Long-term follow-up of *gBRCA* carriers treated with poly-(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors suggested an increased incidence of therapy-related myeloid neoplasms, i.e. myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in *gBRCA* carriers [21–24]. Moreover, these patients are also at a higher risk of developing anthracyclines-induced cardiotoxicity [25].

We hypothesized that *gBRCA1/BRCA2* carriers developing breast or ovarian cancer might be at higher risk for developing chemotherapy-related acute hematologic toxicity and therapy-related myeloid neoplasms. If shown, such association could impact breast and ovarian cancer management among this particular subpopulation of patients.

Material and methods

Study design

We conducted a retrospective study of all women newly diagnosed with breast or ovarian cancer who underwent germline *BRCA1/BRCA2* testing between December 1995 and December 2018 at the Unit of Oncogenetics and Cancer Prevention, Hôpitaux Universitaires de Genève. The Geneva Ethics Committee approved the research protocol (CCER 15–158). Deceased patients were included without consent, and living patients were included after written informed consent was obtained.

Inclusion and exclusion criteria

We identified eligible patients for our study from the database of the UOPC. Inclusion criteria were women newly diagnosed with breast and ovarian cancer who underwent *BRCA1/BRCA2* germline testing and received first line of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. Exclusion criteria were primary prophylaxis with G-CSF, metastatic breast cancer and the absence of available clinical data/follow-up.

Data collection

All data were collected from medical records. Tumor characteristics and laboratory results were collected from pathology and laboratory reports. For ovarian cancer patients, we collected the following clinical data: age at diagnosis, type of chemotherapy regimen and timing (neoadjuvant or adjuvant), dates (beginning and end) of chemotherapy, number of cycles administered, tumor characteristics (FIGO stage, histotype and grade). For breast cancer patients, we collected the following clinical data: age at diagnosis, type of chemotherapy regimen and timing (neoadjuvant or adjuvant), dates (beginning and end) of chemotherapy, number of cycles administered, tumor characteristics (TNM stage, grade, estrogen/progesterone receptors and HER2 status).

Hematologic toxicities

Regarding acute hematologic toxicities, we collected hematologic values (neutrophil count, leukocyte count, hemoglobin and platelets) at baseline, i.e. before the first cycle of chemotherapy (C1) and 7–14 days after its administration. Hematological toxicity was graded according to the *Common Terminology Criteria for Adverse Events* version 5.0 [8], with agranulocytosis defined as absolute neutrophil count $< 0.5 \times 10^9$/L. Febrile neutropenia was defined as absolute neutrophil count $< 1 \times 10^9$/L and fever > 38.3 °C. We reported whether the patients received G-CSF to complete the entire chemotherapy treatment, dose reductions of chemotherapy and the occurrence of febrile neutropenia. Long-term hematologic toxicity such as therapy-related myeloid neoplasms, i.e. myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia were collected.

Endpoints

The primary endpoint was the incidence of febrile neutropenia at day 7–14 of the first cycle of chemotherapy. The secondary outcomes were the incidence of grade 3–4 neutropenia, G-CSF use and chemotherapy dose reduction during the entire chemotherapy regimen.

Statistical analysis

Outcomes were compared in *gBRCA1*, *gBRCA2* and non-carriers. Absolute and relative frequencies were calculated for categorical data, whereas median, minimum and maximum values were determined for continuous data. Categorical data were compared using Fisher's exact test. Continuous variables were compared using the Mann Whitney U test. Acute chemotherapy-related hematological toxicity frequencies were compared pair by pair by *BRCA1/BRCA2* status (*gBRCA1* vs. non-carriers; *gBRCA2* vs. non-carriers) and corresponding age-adjusted odds ratio with 95% confidence interval were calculated using multivariable logistic regression models. Details of missing data for each variable can be found in supplementary Table 1. A double-sided p value < 0.05 was considered significant. All analyses were performed with R software (version 4.1.0).

Results

Characteristics of the study cohort

We reviewed the medical records of 1078 patients, 472 of whom met the inclusion criteria of our study. Among them, 25 women were excluded from the analysis due to lack of information regarding clinical data (**supplementary Fig.** 1). In total, 447 patients were included for analysis: 304 had breast cancer and 140 had ovarian cancer patients. Fifty-eight (13%) were identified with *gBRCA1*, 40 (9%) with *gBRCA2* and 349 (78%) were non-carriers. Among breast cancer patients, 32 (10%) were *gBRCA1*, and 26 (8.6%) were *gBRCA2* carriers. Among 140 ovarian cancer patients, 26 (18.6%) were *gBRCA1* carriers and 13 (9.3%) were g*BRCA2* carriers. No differences in age at diagnosis were observed according to *BRCA1/2* genotype, except for g*BRCA1* ovarian cancer patients being younger than non-carriers, as expected. Patients' demographics, clinical and treatment characteristics are summarized in Table 1. Missing data are listed in **Supplementary Table 1**.

Tumor characteristics and treatment

Among 304 breast cancer patients, 93 (30%) had triple-negative breast cancer and 22 (68%) of *gBRCA1* breast cancer patients developed triple-negative breast cancer. Among these breast cancer patients 221 were previously described [17], and we added 86 new patients (9 *gBRCA1*, 5 *gBRCA2* and 72 non-carriers). The large majority of the patients received doublet chemotherapy that included at least one DNA damaging agent: either platinum and taxane (94% of ovarian cancer patients) or cyclophosphamide and anthracyclines (88% of breast cancer patients; Table 1).

Acute hematologic toxicities

Overall, 19/447 (4%) experienced a febrile neutropenia event after the first cycle of chemotherapy: 5/58 *gBRCA1* (8.6%; $p = 0.16$), 1/40 *gBRCA2* (2.5%) and 13/349 non-carriers (3.7%). The incidence of severe neutropenia (grade 4) after the first cycle was more frequent among *gBRCA1* (32.6%, $p = 0.007$). Most *gBRCA1* (58.3%; $p = 0.011$) needed secondary prophylaxis with G-CSF to complete their neoadjuvant or adjuvant chemotherapy, but this was not the case for *gBRCA2* carriers and non-carriers (Table 2). Overall, *gBRCA1* but not *gBRCA2* carriers were at higher risk of developing grade 3–4 neutropenia and requiring G-CSF to complete their adjuvant or neoadjuvant chemotherapy (Table 3).

Furthermore, we observed that *gBRCA1* breast cancer patients, but not ovarian cancer ones, were at risk for developing acute hematologic toxicities (**supplementary Tables** 2 and 3).

Therapy-related myeloid neoplasms

After a median follow-up of 8 years in breast cancer cohort and 5 years in ovarian cancer cohort, we observed 2 cases

Table 1 Patients characteristics. Abbreviations: HGSOC, high grade serous ovarian cancer; TNBC, triple negative breast cancer

	Non-carriers	*BRCA1*	*p*	*BRCA2*	*p*
	349 (78%)	58 (13%)		40 (9%)	
Age (median ; min-max)	46.7 (16.7–83.6)	48.7 (24.2–70.5)	0.96	48.8 (30.8–74.2)	0.59
Breast	42.1 (16.7–78.2)	38.6 (24.2–68.1)	0.31	43.9 (30.8–61.9)	0.87
Ovarian	61.6 (26–83.6)	53.9 (40.5–70.5)	0.016	60.4 (45.2–74.2)	0.93
Histology					
Breast			<0.0001		0.64
TNBC	63 (25.6)	22 (68.8)		8 (30.8)	
Other	183 (74.4)	10 (31.2)		18 (69.2)	
Ovarian			0.63		0.51
HGSOC	72 (71.3)	20 (76.9)		11 (84.6)	
Other	29 (28.7)	6 (23.1)		2 (15.4)	
Stage					
Breast			0.44		0.84
I-II	107 (44.2)	16 (53.3)		11 (40.7)	
III	135 (55.8)	14 (46.7)		16 (59.3)	
Ovarian			1		0.25
I-II	16 (16.5)	4 (15.4)		4 (30.8)	
III-IV	81 (83.5)	22 (84.6)		9 (69.2)	
Chemotherapy					
Breast			0.40		0.050
Antracyclines + Alkylating agents	221 (89.1)	30 (93.8)		20 (74.1)	
Alkylating agents only	21 (8.5)	1 (3.1)		6 (22.2)	
Antracyclines only	4 (1.6)	0 (0)		0 (0)	
Other	2 (0.8)	1 (3.1)		1 (3.7)	
Ovarian			0.67		0.29
Carboplatin	5 (5.1)	0 (0)		2 (15.4)	
Carbotaxol	92 (93.9)	26 (100)		11 (84.6)	
Other	1 (1)	0 (0)		0 (0)	

of therapy-related myeloid neoplasms: one *gBRCA1* ovarian cancer patient who received chemotherapy and PARP inhibitor and one non-carrier breast cancer patient upon exposure to chemotherapy. The clinical and genomic characteristics of therapy-related myeloid neoplasms are described in Table 4.

Table 2 Incidence of acute hematological toxicities according to germline mutational status of *BRCA1/BRCA2* in the entire cohort

	Non-carriers	*BRCA1*	*p*	*BRCA2*	*p*
Neutrophiles D8 (median ; min-max)	1.8 (0–14.7)	1.2 (0–10.3)	0.067	1.9 (0.2–5.9)	0.33
Grade 3–4			0.034		0.55
No	214 (70.6)	23 (53.5)		27 (77.1)	
Yes	89 (29.4)	20 (46.5)		8 (22.9)	
Grade 4			0.007		1
No	259 (85.5)	29 (67.4)		30 (85.7)	
Yes	44 (14.5)	14 (32.6)		5 (14.3)	
G-CSF			0.011		0.72
No	197 (61.8)	20 (41.7)		21 (58.3)	
Yes	122 (38.2)	28 (58.3)		15 (41.7)	
Dose reduction			0.20		0.48
No	246 (82.3)	30 (73.2)		30 (88.2)	
Yes	53 (17.7)	11 (26.8)		4 (11.8)	
Febrile neutropenia			0.16		1
No	336 (96.3)	53 (91.4)		39 (97.5)	
Yes	13 (3.7)	5 (8.6)		1 (2.5)	

Table 3 Risk for developing acute hematological toxicities according to germline mutational status of *BRCA1/BRCA2* in the entire cohort

	BRCA1		*BRCA2*	
	OR (95% CI)	*p*	**OR (95% CI)**	*p*
Grade 3–4 neutropenia after 1st cycle of chemotherapy	2.4 (1.2 ; 4.8)	0.01	0.7 (0.3 ; 1.6)	0.46
Grade 4 neutropenia after 1st cycle of chemotherapy	3.3 (1.6 ; 7)	0.001	1 (0.3 ; 2.6)	0.97
Febrile neutropenia after 1st cycle of chemotherapy	2.5 (0.8 ; 7.1)	0.10	0.7 (0 ; 3.5)	0.69
Dose reduction of chemotherapy	1.4 (0.6 ; 3.3)	0.44	0.5 (0.1 ; 1.5)	0.23
G-CSF use during chemotherapy	2.5 (1.4 ; 4.8)	0.004	1.2 (0.6 ; 2.4)	0.66

Discussion

In the current study, we report that g*BRCA1* carriers but not g*BRCA2* carriers are at high risk of developing grade 3–4 neutropenia and are more likely to need secondary prophylaxis with G-CSF to complete their neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. Increased risk of developing acute hematologic toxicities was observed only in breast cancer patients.

Our study was based on a biological hypothesis: we questioned whether the haploinsufficiency of the non-cancerous cells (here neutrophils) of women carrying g*BRCA* would induce greater sensitivity to DNA damage [13, 14].

Table 4 Clinical and genomic characteristics of patients who developed therapy-related myeloid neoplasms. t-MN : therapy-related myeloid neoplasms

	Type of cancer	g*BRCA* status	Age at diagnosis of tMN	Number of previous lines of chemotherapy	PARPi	Delay to tMN (years)	Type of tMN	Somatic mutations	Karyotype
Patient #1	breast	non-carrier	72	1	no	3	AML2	t(8;21) *RUNX1-RUNX1T1* transcript	complex
Patient #2	ovarian	g*BRCA1*	69	6	yes	15	MDS	*TP53*	complex

This might be manifested by an increased incidence of acute hematologic toxicities upon exposure to myelosuppressive treatments such as chemotherapy.

Febrile neutropenia is a life-threatening consequence of chemotherapy. It increases mortality risk by 15% compared to patients with the same treatment. In our cohort of breast and ovarian cancer, 4.3% (19/447) of the patients developed febrile neutropenia, but this frequency increased to 8.6% among g*BRCA1* carriers. Furthermore, we found that the majority (58.3%) of g*BRCA1* carriers needed secondary prophylaxis with G-CSF to complete their adjuvant or neoadjuvant chemotherapy, while this was less the case for g*BRCA2* carriers and non-carriers.

Recently, post-hoc subgroup analyses of several randomized trials addressed whether g*BRCA* carriers are at higher risk for acute hematologic toxicities. The largest study in breast cancer patients was reported from the German Breast Group, which pooled several randomized trials' data. They included only patients with triple-negative breast cancer (n = 1'171), of whom 210 were g*BRCA*. They found that g*BRCA* carriers (84% were in fact g*BRCA1*) were at high risk for developing acute hematologic toxicities if they received taxanes [18]. One limitation of the GBG analyses is that almost 40% of the patients received primary G-CSF prophylaxis. Another post-hoc subgroup analysis in the randomized phase III trial BROCADE3 investigating the combination of PARP inhibitor veliparib with carboplatin/paclitaxel in advanced breast cancer stage among g*BRCA* carriers found that anemia and thrombocytopenia were more frequent among g*BRCA1* than g*BRCA2* carriers [26].

For ovarian cancer, two post-hoc subgroup analyses from randomized phase III trials evaluating platinum/taxane doublet therapy combined with PARP inhibitor veliparib were recently published [19, 20]. Both studies did not show any increase of hematologic toxicities among g*BRCA* carriers, compared to non-carriers in the chemotherapy arm or chemotherapy and PARPi combination arm [20]. These observations are consistent with our subgroup analysis ovarian vs. breast cancer, where only g*BRCA1* breast cancer carriers were at risk for developing acute hematologic toxicities. This finding is intriguing since ovarian cancer patients receive platinum as frontline chemotherapy. A plausible explanation is that most breast cancer patients received 2 DNA damage agents: alkylating agent cyclophosphamide that induces DNA inter-strand crosslinks lesions, similarly to platinum [27], and a topoisomerase II inhibitor anthracycline.

Besides acute hematologic toxicity such as febrile neutropenia, it will be important to investigate whether g*BRCA* carriers are at higher risk for developing t-MN such as myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. tMN are rare but life-threatening events. With the recent approval of PARP inhibitors as frontline maintenance therapy in ovarian and breast cancer patients with g*BRCA* variants [28–30], this question becomes particularly important in these curable cancers [31, 32]. In breast cancer patients, the risk of t-MN is highest in older women who received anthracyclines-based chemotherapy [33, 34]. Few reports suggested an increased incidence of t-MN among g*BRCA* carriers [35, 36]. However, these reports were not case-control studies and were limited in their follow-up. Few case reports from the first trials investigating PARP inhibitors in ovarian cacer patients suggested that t-MN could be a delayed adverse event [22]. In the SOLO2 trial that included only ovarian cancer patients carrying g*BRCA*, t-MN occurred in 8% of patients receiving olaparib and 4% of those receiving placebo [21], raising concerns on the safety of long-term use of PARPi in g*BRCA* carriers. Consistently, a retrospective case-control analysis of ovarian cancer patients enrolled in the ARIEL2 and ARIEL3 trials suggested an increased incidence of tMN among patients carrying pathogenic variants in genes involved in homologous recombination pathway (*BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51C* and *RAD51D*) [24]. A recent systematic review and safety meta-analysis of 28 randomized controlled trials comparing PARP inhibitors to placebo reported an increased risk (two to three-fold) for tMN in cancer patients treated with PARP inhibitors. Most cases (85%) were reported in ovarian cancer trials, likely due to the longest follow-up in completed trials in this disease (2–6 years). However, this meta-analysis did not find a significantly increased risk of t-MN among g*BRCA* carriers.

Genomic studies brought new insights into the pathogenesis of t-MN. They support a model where cytotoxic therapy does not directly induce tMN. Rather, clonal hematopoiesis precedes cancer therapy [37–39]. DNA damaging agents such as platinum and topo-isomerase II inhibitors preferentially select clones enriched in mutated

DNA damage response genes (*TP53, PPM1D* and *CHEK2*) [38] that expand and transform into t-MN, and this holds true for PARP inhibitors [39]. Indeed, it was shown that clonal hematopoiesis preceded t-MN and expanded in ovarian cancer patients treated with PARP inhibitors [24]. These t-MN harbor, similarly to those arising with chemotherapy, pathogenic variants in DNA damage response genes and are characterized by complex karyotypes [39].

Our study has several limitations. It is a retrospective monocentric study with a limited number of patients diagnosed over 15 years. The hematological data collected on days 7–14 do not always reflect toxicity. All the patients included met the criteria for germline genetic screening and this population is, therefore, not representative of all patients with breast or ovarian cancer. Additionally, genetic testing techniques have recently changed from Sanger sequencing to next-generation sequencing. Patient records included in our study were not all located in the same establishment. Chemotherapy regimens were not homogeneous, as we included both breast and ovarian cancer patients. This variability in the chemotherapy regimen is an important bias for the ovarian occurrence of hematologic toxicity because it reduces the dose intensity.

Nevertheless, our observations were consistent with recent post-hoc subgroup analyses from randomized trials in breast and ovarian cancer patients. Further investigation of tMN occurrence is warranted with the recent approval of PARPi in frontline maintenance therapy in curable cancers. Biobanks of prospective and longitudinal samples collected during PARPi trials are unique resources to investigate whether exposure to PARPi shapes clonal hematopoiesis toward t-MN [24, 40], and whether this effect may be more frequent among g*BRCA1* or g*BRCA2* carriers.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at https://doi.org/10.1007/s10689-023-00331-6.

Acknowledgements We thank all the patients who agreed to participate to this study. We thank Dr (A) Hugli, Dr M. Forni, Dr (B) Exquis, Dr (C) De Pree, Dr C. Irle, Dr L. Waelchli and Prof. A.-P. Sappino for providing clinical data.

Funding Open access funding provided by University of Geneva

Data availability Data might be made available upon request and approval by Geneva ethics committee.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

References

1. Roy R, Chun J, Powell SN (2012) BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. Nat Rev Cancer 12(1):68–78
2. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E et al (2013) Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. J Natl Cancer Inst 105(11):812–822
3. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ et al (2017) Risks of breast, ovarian, and contralateral breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. JAMA 317(23):2402–2416
4. Savage KI, Matchett KB, Barros EM, Cooper KM, Irwin GW, Gorski JJ et al (2014) BRCA1 deficiency exacerbates estrogen-induced DNA damage and genomic instability. Cancer Res 74(10):2773–2784
5. Sasanuma H, Tsuda M, Morimoto S, Saha LK, Rahman MM, Kiyooka Y et al (2018) BRCA1 ensures genome integrity by eliminating estrogen-induced pathological topoisomerase II-DNA complexes. Proc Natl Acad Sci U S A 115(45):E10642–E51
6. Song L, Tang Z, Peng C, Yang Y, Guo C, Wang D et al (2020) Cell type-specific genotoxicity in estrogen-exposed ovarian and fallopian epithelium. BMC Cancer 20(1):1020
7. Lyman GH, Abella E, Pettengell R (2014) Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: a systematic review. Crit Rev Oncol Hematol 90(3):190–199
8. NCI. Common Terminology Criteria for Adverse Events V4.0 2010 [Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html
9. Pizzo PA (1993) Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 328(18):1323–1332
10. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N et al (2011) 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer 47(1):8–32
11. Deshpande M, Paniza T, Jalloul N, Nanjangud G, Twarowski J, Koren A et al (2022) Error-prone repair of stalled replication forks drives mutagenesis and loss of heterozygosity in haploinsufficient BRCA1 cells.Mol Cell.
12. Maxwell KN, Wubbenhorst B, Wenz BM, De Sloover D, Pluta J, Emery L et al (2017) BRCA locus-specific loss of heterozygosity in germline BRCA1 and BRCA2 carriers. Nat Commun 8(1):319
13. Mgbemena VE, Signer RAJ, Wijayatunge R, Laxson T, Morrison SJ, Ross TS (2017) Distinct Brca1 mutations differentially reduce hematopoietic stem cell function. Cell Rep 18(4):947–960
14. Sedic M, Skibinski A, Brown N, Gallardo M, Mulligan P, Martinez P et al (2015) Haploinsufficiency for BRCA1 leads to cell-type-specific genomic instability and premature senescence. Nat Commun 6:7505
15. Pathania S, Bade S, Le Guillou M, Burke K, Reed R, Bowman-Colin C et al (2014) BRCA1 haploinsufficiency for replication stress suppression in primary cells. Nat Commun 5:5496
16. Konishi H, Mohseni M, Tamaki A, Garay JP, Croessmann S, Karnan S et al (2011) Mutation of a single allele of the

cancer susceptibility gene BRCA1 leads to genomic instability in human breast epithelial cells. Proc Natl Acad Sci U S A 108(43):17773–17778
17. Friedlaender A, Vuilleumier A, Viassolo V, Ayme A, De Talhouet S, Combes JD et al (2019) BRCA1/BRCA2 germline mutations and chemotherapy-related hematological toxicity in breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 174(3):775–783
18. Furlanetto J, Mobus V, Schneeweiss A, Rhiem K, Tesch H, Blohmer JU et al (2021) Germline BRCA1/2 mutations and severe haematological toxicities in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. Eur J Cancer 145:44–52
19. Gillen J, Miller A, Bell-McGuinn KM, Schilder RJ, Walker JL, Mathews CA et al (2021) Post hoc analyses of GOG 9923: does BRCA status affect toxicities?: an NRG oncology study. Gynecol Oncol 161(2):512–515
20. Aghajanian C, Swisher EM, Okamoto A, Steffensen KD, Bookman MA, Fleming GF et al (2022) Impact of veliparib, paclitaxel dosing regimen, and germline BRCA status on the primary treatment of serous ovarian cancer - an ancillary data analysis of the VELIA trial. Gynecol Oncol 164(2):278–287
21. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, Asher R, Penson RT, Oza AM et al (2021) Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 22(5):620–631
22. Morice PM, Leary A, Dolladille C, Chretien B, Poulain L, Gonzalez-Martin A et al (2021) Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia in patients treated with PARP inhibitors: a safety meta-analysis of randomised controlled trials and a retrospective study of the WHO pharmacovigilance database. Lancet Haematol 8(2):e122–e34
23. Mirza MR, Benigno B, Dorum A, Mahner S, Bessette P, Barcelo IB et al (2020) Long-term safety in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo: results from the phase III ENGOT-OV16/NOVA trial. Gynecol Oncol 159(2):442–448
24. Kwan TT, Oza AM, Tinker AV, Ray-Coquard I, Oaknin A, Aghajanian C et al (2021) Preexisting TP53-Variant clonal hematopoiesis and risk of secondary myeloid neoplasms in patients with high-grade ovarian Cancer treated with Rucaparib. JAMA Oncol 7(12):1772–1781
25. Incorvaia L, Fiorino A, Gori S, Cinieri S, Curigliano G, Toss A et al (eds) (2022) Anthracycline-related cardiotoxicity in breast cancer patients carrying mutational signature of homologous recombination deficiency (HRD). ESMO annual meeting; ; Paris, France
26. Ayoub JP, Wildiers H, Friedlander M, Arun BK, Han HS, Puhalla S et al (2021) Safety and efficacy of veliparib plus carboplatin/paclitaxel in patients with HER2-negative metastatic or locally advanced breast cancer: subgroup analyses by germline BRCA1/2 mutations and hormone receptor status from the phase-3 BROCADE3 trial. Ther Adv Med Oncol 13:17588359211059601
27. Deans AJ, West SC (2011) DNA interstrand crosslink repair and cancer. Nat Rev Cancer 11(7):467–480
28. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M et al (2018) Maintenance Olaparib in patients with newly diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med 379(26):2495–2505
29. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P et al (2021) Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated breast Cancer. N Engl J Med 384(25):2394–2405
30. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Perol D, Gonzalez-Martin A, Berger R et al (2019) Olaparib plus Bevacizumab as First-Line maintenance in Ovarian Cancer. N Engl J Med 381(25):2416–2428
31. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A et al (2022) Overall survival with maintenance olaparib at a 7-Year Follow-Up in patients with newly diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA mutation: the SOLO1/GOG 3004 Trial.J Clin Oncol. :JCO2201549
32. Geyer CE Jr, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L et al (2022) Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high risk, early breast cancer.Ann Oncol.
33. Rosenstock AS, Niu J, Giordano SH, Zhao H, Wolff AC, Chavez-MacGregor M (2018) Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after adjuvant chemotherapy: a population-based study among older breast cancer patients. Cancer 124(5):899–906
34. Freedman RA, Seisler DK, Foster JC, Sloan JA, Lafky JM, Kimmick GG et al (2017) Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome among older women receiving anthracycline-based adjuvant chemotherapy for breast cancer on Modern Cooperative Group trials (Alliance A151511). Breast Cancer Res Treat 161(2):363–373
35. Iqbal J, Nussenzweig A, Lubinski J, Byrski T, Eisen A, Bordeleau L et al (2016) The incidence of leukaemia in women with BRCA1 and BRCA2 mutations: an international prospective cohort study. Br J Cancer 114(10):1160–1164
36. Churpek JE, Marquez R, Neistadt B, Claussen K, Lee MK, Churpek MM et al (2016) Inherited mutations in cancer susceptibility genes are common among survivors of breast cancer who develop therapy-related leukemia. Cancer 122(2):304–311
37. Wong TN, Ramsingh G, Young AL, Miller CA, Touma W, Welch JS et al (2015) Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia. Nature 518(7540):552–555
38. Bolton KL, Ptashkin RN, Gao T, Braunstein L, Devlin SM, Kelly D et al (2020) Cancer therapy shapes the fitness landscape of clonal hematopoiesis. Nat Genet 52(11):1219–1226
39. Martin JE, Khalife-Hachem S, Grinda T, Kfoury M, Garciaz S, Pasquier F et al (2021) Therapy-related myeloid neoplasms following treatment with PARP inhibitors: new molecular insights. Ann Oncol 32(8):1046–1048
40. Lin KK, Harrell MI, Oza AM, Oaknin A, Ray-Coquard I, Tinker AV et al (2019) BRCA reversion mutations in circulating tumor DNA predict primary and Acquired Resistance to the PARP inhibitor Rucaparib in High-Grade Ovarian Carcinoma. Cancer Discov 9(2):210–219

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Discussion

Les mutations du gène BRCA1 augmentent le risque de développer une neutropénie sévère dans les cancers du sein

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* jouent un rôle central dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN à travers leur implication dans le processus de recombinaison homologue. En cas de mutation constitutionnelle de *BRCA1/BRCA2*, toutes les cellules présentent une haplo-insuffisance de ces gènes. Ce phénomène augmente considérablement le risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire, car la carcinogénèse requiert la perte somatique d'un seul allèle. Cependant, cette haplo-insuffisance cellulaire conduit également à une instabilité génomique qui peut rendre les cellules non cancéreuses *BRCA1* ou *BRCA2* mutées sensibles aux agents induisant des cassures doubles-brins d'ADN. Cette réalité est d'autant plus prononcée chez les patientes traitées pour des cancers du sein ou bien de l'ovaire qui sont exposées à certains agents de chimiothérapie, qui peuvent entraîner des toxicités hématologiques potentiellement graves, tel que la neutropénie fébrile.

Lorsque ce projet a été initié, peu d'études ont investigué le risque potentiellement augmenté de toxicités hématologiques chez les patientes porteuses de mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* dans le contexte des cancers du sein et de l'ovaire par rapport à celles qui ne présente pas ces mutations (74). Notre étude était fondée sur une hypothèse biologique selon laquelle une haplo-insuffisance des cellules non cancéreuses, en l'occurrence les neutrophiles, chez les femmes porteuses de mutations constitutionnelles des gènes *BRCA* pourrait entraîner une sensibilité accrue aux cassures d'ADN induits par des agents de chimiothérapie myélo-suppressive. Cette sensibilité accrue pourrait se traduire par une incidence plus élevée de toxicités hématologiques aiguës lors des cycles de chimiothérapie.

Les résultats de notre étude ont révélé que les patientes porteuses d'une mutation de *gBRCA1*, mais pas *gBRCA2*, présentent un risque élevé de développer une neutropénie de grade 3-4. De plus, elles sont davantage susceptibles de nécessiter une prophylaxie secondaire par G-CSF afin de compléter leur chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. Il est important de noter que ce risque augmenté de développer des toxicités hématologiques aiguës a été observé exclusivement chez les patientes traitées pour un cancer du sein, et non chez celles traitées pour un cancer de l'ovaire.

La neutropénie fébrile est une complication potentiellement létale de la chimiothérapie. Elle accroît le risque de mortalité de 15 % par rapport aux patients suivant le même traitement oncologique mais développant pas cette complication (63). Au sein de notre cohorte de patientes atteintes de cancers du sein et de l'ovaire, 4.3 % (19/447) ont développé une neutropénie fébrile, mais cette incidence est augmentée à 8.6 % chez les porteuses de *gBRCA1*. De plus, nous avons observé que la majorité (58.3 %) des patientes présentant une mutation *gBRCA1* ont dû avoir recours à une prophylaxie secondaire avec du G-CSF afin de terminer leur chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante. Cette tendance n'a pas été constatée chez les patientes porteuses de mutations *gBRCA2* ni chez celles sans mutation constitutionnelle de *BRCA1/BRCA2*.

Récemment, des analyses post-hoc de sous-groupes de patientes de plusieurs essais cliniques randomisés ont été conduites afin d'évaluer si les porteuses de mutations des gènes *BRCA* présentaient un risque plus élevé de toxicités hématologiques aiguës. La plus grande étude a été menée par le *German Breast Group* qui a regroupé les données de plusieurs

essais randomisés. Cette étude a inclus exclusivement des patientes atteintes de cancers du sein « triple négatif » (n = 1'171), dont 210 portaient des *gBRCA*. Les résultats ont révélé que les patientes avec *gBRCA* (dont 84% étaient porteuses de mutations *BRCA1*) présentaient un risque élevé de développer des toxicités hématologiques aiguës lorsqu'elles recevaient des taxanes (68). Une limite des analyses du German Breast Group réside dans le fait que près de 40% des patientes ont bénéficié d'une prophylaxie primaire avec du G-CSF. Une autre étude post-hoc de sous-groupes, issue de l'essai randomisé de phase III BROCADE3 portant sur l'association de l'inhibiteur de PARP véliparib au carboplatine/paclitaxel dans le cancer du sein métastatique chez des patientes porteuses de mutations *BRCA,* a révélé que l'anémie et la thrombocytopénie étaient plus fréquentes chez les porteuses de *gBRCA1* que *gBRCA2* (75).

Concernant le cancer de l'ovaire, deux analyses post-hoc de sous-groupes d'essais randomisés de phase III évaluant la bithérapie platine/taxane associée à l'inhibiteur de PARP véliparib ont été récemment publiées (75,76). Ces études ont révélé qu'il n'y avait aucune augmentation des toxicités hématologiques chez les patientes portant des *gBRCA* par rapport aux non-porteuses, que ce soit dans le groupe chimiothérapie seul ou celui de la combinaison chimiothérapie et inhibiteur de PARP (76). Ces observations concordent avec notre analyse des sous-groupes cancer de l'ovaire par rapport à ceux atteints de cancer du sein. Dans notre analyse, seules les patientes présentant une mutation *gBRCA1* et ayant développé un cancer du sein présentaient un risque significativement augmenté de développer des toxicités hématologiques aiguës. Cette observation est inattendue car les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire reçoivent du platine en tant que chimiothérapie de première ligne, agent de chimiothérapie auquel les cellules tumorales *BRCA* mutées sont particulièrement sensibles (77). Une explication plausible pourrait être que la plupart des patientes atteinte d'un cancer du sein ont été traitées par deux agents endommageant l'ADN : le cyclophosphamide, un agent alkylant qui induit des lésions inter-brins de l'ADN, comme le platine (78), et une anthracycline, un inhibiteur de la topoisomérase II.

Des analyses post-hoc des taux d'incidence des toxicités hématologiques, telles que l'anémie, la thrombopénie et la neutropénie, ont été réalisées sur deux autres études d'essais randomisés ayant inclut des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et traitées par une chimiothérapie de première ligne à base de platine. Ces études confirment l'absence d'augmentation significative des toxicités hématologiques chez les porteuses de mutations *gBRCA*. Il convient de noter qu'une analyse *BRCA1* vs *BRCA2* n'a pas été réalisée, et qu'il n'y a pas eu de suivi systématique biologique, telle qu'une formule sanguine aux jours 7-14 du cycle de chimiothérapie, période correspondant au nadir des neutrophiles (69,79).

Les néoplasies myéloïdes liées au traitement et les gènes BRCA1 et BRCA2

En plus des toxicités hématologiques aiguës telle que la neutropénie fébrile, des effets indésirables tardifs peuvent survenir après une exposition à une drogue de chimiothérapie. Il a été démontré que l'exposition à certains agents cytotoxiques, en particulier les agents alkylants et les inhibiteurs de la topoisomérase II, favorise la sélection et l'émergence de clones au sein des cellules souches hématopoïétiques ayant une instabilité génétique. Cette instabilité accroit la prolifération de l'hématopoïèse, conduisant ainsi à une évolution vers une néoplasie myéloïde (t-MN) (72).

Les néoplasies myéloïdes liées au traitement (t-MN) est un sous-groupe de leucémie aigüe myéloïde de la classification 2016 de l'OMS. Ce sont des hémopathies qui se manifestent chez les individus ayant reçu des traitements cytotoxiques ou bien la radiothérapie pour d'autres cancers ou maladies auto-immunes. Ces néoplasies comprennent la leucémie myéloïde aiguë et le syndrome myélodysplasique (70). Elles sont de mauvais pronostic en raison des morbidités liées au traitement précédant la survenue de t-MN (dysfonction d'organe, déplétion des cellules souches hématopoïétiques).

Chez les patientes avec un cancer du sein, le risque de t-MN est plus élevé chez les femmes âgées ayant reçu une chimiothérapie à base d'anthracyclines (52). Bien que peu d'études aient suggéré une incidence accrue de t-MN chez les patientes avec *gBRCA* (80), ces études n'étaient pas des études cas-témoins et présentaient des limitations en terme de durée du suivi.

De rares publications de cas issus des premiers essais thérapeutiques avec les inhibiteurs de PARP chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire suggéraient que les t-MN pourraient constituer un événement indésirable survenant de manière retardée (81). Dans l'essai SOLO2 qui ne comprenait que des patientes portant des *gBRCA* avec un cancer de l'ovaire en récidive, l'incidence de t-MN était estimée à 8% chez les patientes recevant l'olaparib et 4% chez celles recevant un placebo (82). Ces résultats suscitent des préoccupations quant à l'innocuité de l'utilisation à long terme des inhibiteurs de PARP chez les porteuses de mutations *gBRCA*. De même, une analyse cas-témoin rétrospective des patientes atteintes de cancer de l'ovaire inclues dans les essais ARIEL2 et ARIEL3 a suggéré une incidence accrue de t-MN chez les patientes porteuses des variants pathogènes des gènes impliqués dans la voie de recombinaison homologue (*BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51C* et *RAD51D*) (83).

Une revue systématique récente et une méta-analyse de 28 essais contrôlés randomisés comparant un inhibiteur de PARP à un placebo ont révélé un risque accru, deux à trois fois plus élevé, de développer des t-MN chez les patientes oncologiques traitées par un inhibiteur de PARP. La majorité des cas (85%) ont été signalés dans les études concernant le cancer de l'ovaire, probablement en raison d'un suivi plus long lors des essais complets dédiés à cette pathologie (de 2 à 6 ans). Cependant, cette méta-analyse n'a pas identifié de risque significativement accru de t-MN chez les patientes porteuses de mutations *gBRCA* (84). Il serait important de déterminer dans le futur si les patientes portant des *gBRCA* courent un risque plus élevé de développer des t-MN, tels que le syndrome myélodysplasique et la leucémie myéloïde aiguë. Les t-MN sont des événements rares mais potentiellement mortels. Avec l'approbation récente des inhibiteurs de PARP comme thérapie d'entretien de première ligne chez les patientes portant des *gBRCA* et ayant développé des cancers du sein et/ou de l'ovaire (75,78,85), cette question devient particulièrement importante dans la prise en charge de ces cancers curables (86).

Les études génomiques ont enrichi notre compréhension sur la pathogenèse des t-MN. Elles soutiennent un modèle dans lequel la thérapie cytotoxique n'induit pas directement de t-MN. Les agents endommageant l'ADN, tels que le platine et les inhibiteurs de la topo-isomérase II, sélectionnent préférentiellement des clones enrichis dans les mutations de gènes impliquant des dommages de l'ADN (*TP53*, *PPM1D* et *CHEK2*) (87) qui se développent et se transforment en t-MN. Le mécanisme de pathogenèse décrit dans les t-MN post-chimiothérapie s'appliquerait également aux inhibiteurs de PARP. En effet, des études ont démontré qu'une hématopoïèse clonale précède l'apparition des t-MN et s'étend chez les

patientes avec un cancer de l'ovaire traitées avec un inhibiteur de PARP (83). Ces t-MN, similaires à celles résultant de la chimiothérapie, présentent des variants pathogènes dans les gènes impliqués dans les dommages de l'ADN et sont caractérisées par des caryotypes complexes (88).

Limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs limites inhérentes à la méthodologie utilisée, ce qui limite l'interprétation de ses résultats. Tout d'abord, s'agit d'une étude monocentrique rétrospective portant sur un nombre limité de patientes diagnostiquées sur 15 ans. Nos données se concentrent sur une cohorte de patientes atteintes de cancer du sein ou de l'ovaire, recrutées au sein des hôpitaux universitaires de Genève selon des critères d'inclusion et d'exclusion spécifiques. Cette approche engendre des biais de sélection, restreignant ainsi la généralisation des résultats à une population plus étendue. De plus, toutes les patientes inclues répondaient aux critères suisses de dépistage génétique constitutionnel et cette population n'est pas représentative de l'ensemble des patientes atteintes de cancers du sein et/ou de l'ovaire.

Les complications hématologiques lors de la chimiothérapie peuvent survenir à différents moments du traitement. Comme discuté précédemment, ces complications se manifestent en raison de l'effet cytotoxique qui affecte non seulement les cellules cancéreuses mais également les cellules saines. Les effets indésirables aigus sont généralement observés une à deux semaines après l'administration du traitement. Mais cela peut varier en fonction du schéma du traitement, du type de molécule utilisé, et de la sensibilité individuelle de la patiente à la thérapie. C'est pourquoi les données hématologiques recueillies aux jours 7 à 14 ne reflètent pas toujours la toxicité aigüe causées par la chimiothérapie.

Une autre limite de notre étude réside dans les techniques de séquençage génétique chez ces patientes. En effet, au cours de notre étude, ces techniques ont évolué au fil du temps, passant du pré-screening *BRCA1/BRCA2* avec séquençage Sanger au séquençage à haut débit de dernière génération. Cette transition représente une limite en raison de plusieurs facteurs. Tout d'abord, le séquençage Sanger, bien qu'ayant été largement utilisé et fiable, est une méthode relativement ancienne et peut ne pas être aussi sensible pour détecter des variations génétiques rares ou des mutations présentes à des niveaux faibles (89). Le séquençage à haut débit de dernière génération, en revanche, offre une capacité accrue à analyser de grandes quantités de données génétiques rapidement, permettant ainsi une détection plus précise des variations génétiques, y compris des mutations rares.

En outre, le séquençage à haut débit offre la possibilité de séquencer plusieurs gènes simultanément, ce qui peut être particulièrement pertinent dans le cadre du syndrome héréditaire des cancers du sein et de l'ovaire ou il est aujourd'hui admis qu'une quinzaine de gènes sont impliqués (au-delà de *BRCA1/BRCA2*). Cette approche plus exhaustive peut fournir une image plus complète de la variabilité génétique dans ces gènes et éventuellement identifier des mutations rares d'autres gènes liés au cancer (90). Cependant, bien que le séquençage à haut débit offre des avantages en termes de sensibilité et d'exhaustivité, il convient de prendre en compte les considérations techniques nécessitant des compétences analytiques avancées pour l'interprétation correcte et financières car les coûts peuvent être plus élevés (89).

Les patientes inclues dans notre étude n'étaient pas toutes traitées dans le même établissement constituant une limite en raison de la variabilité des pratiques et des protocoles entre ces établissements. Les différences dans les protocoles de traitement, et le suivi des patientes post-chimiothérapie sont d'autres paramètres importants peuvent introduire des biais. Une autre limitation significative de notre étude réside dans la disparité des régimes de chimiothérapie. Ceci s'explique par le fait que nous avons inclus à la fois des patientes atteintes de cancers du sein et de cancers de l'ovaire, mais aussi du fait que différents protocoles peuvent être administrés aux patientes traitées pour le même cancer avec un variabilité des drogues, des doses et du schéma (hebdomadaire vs toutes les 3 semaines). Cette variabilité dans les schémas de chimiothérapie introduit un biais important dans l'émergence de toxicités hématologiques. En effet, la différence de dose-intensité et les effets biologiques distincts des drogues de chimiothérapie rend difficile la comparaison directe des résultats entre les groupes de patientes traitées par des protocoles différents de chimiothérapie. La disparité dans la tolérance individuelle aux différents agents de chimiothérapie peut également introduire des biais. Cette disparité peut être lié à l'ethnicité, l'âge, les comorbidités et le niveau d'anxiété.

Néanmoins, les observations faites au cours de notre étude sont consistantes avec les récentes analyses post-hoc de sous-groupes d'essais randomisés chez des patientes avec des cancers du sein et de l'ovaire.

Perspectives

Une analyse plus approfondie du développement de t-MN est justifiée avec l'approbation récente des inhibiteurs de PARP dans le traitement d'entretien de première ligne pour les cancers liés aux *gBRCA* et curables. Les biobanques d'échantillons collectés de façon prospective et longitudinale au cours des essais des inhibiteurs de PARP sont des ressources uniques pour déterminer si la prescription de ces agents favoriserait le passage d'une hématopoïèse clonale vers des t-MN (83,91) et si cet effet est plus fréquent chez les patientes avec *gBRCA1* ou *gBRCA2*.

Au total, nos observations doivent être considérées comme préliminaires. Afin de minimiser les limites identifiées, nos observations doivent être validées dans le cadre d'études prospectives à grande échelle, employant une méthode de dépistage génétique uniforme. La documentation des variables pertinentes doit être standardisée. De plus, les populations de patientes doivent présenter des caractéristiques similaires et suivre des régimes de chimiothérapie homogènes. En effet, l'homogénéité des groupes de traitement permet une analyse plus précise des résultats et facilite leur interprétation et la généralisation des conclusions de l'étude à des populations similaires.

Conclusion

La présente étude a permis une analyse approfondie sur les toxicités hématologiques liées à la chimiothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire porteuse ou non d'une mutation *gBRCA*. Les résultats révèlent un risque plus élevé de développer une neutropénie de grade 3-4 chez les patientes porteuses d'une mutation *gBRCA1* en comparaison à celles porteuses d'une mutation *gBRCA2*. De plus, une tendance à l'augmentation de l'utilisation d'une prophylaxie secondaire par du G-CSF est observée,

visant à mener à terme leur chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. Ce risque accru de développer des toxicités hématologiques aiguës est observé uniquement chez les patientes avec un cancer du sein.

Les données recueillies suggèrent qu'une prophylaxie primaire par des facteurs de croissance tel que le G-CSF, devrait être proposé à toutes les patientes portant des *gBRCA1* traitées par une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante pour un cancer du sein. Les limites inhérentes à une cohorte de taille réduite avec un suivi restreint n'ont pas permis de conclure quant à un risque éventuellement accru de t-MN chez les patientes avec g*BRCA* traitées par chimiothérapie. Ces résultats nécessitent une validation complémentaire dans le cadre d'une étude prospective et multicentrique.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement ma directrice de thèse, La Pre Sana Intidhar Labidi-Galy, pour sa confiance, ses conseils et le design de cette étude. Au fil du temps, nous avons développé une relation franche qui a grandement participé à mon développement en tant que scientifique mais également en tant que clinicienne. Tout ce que j'ai appris à son contact portera ses fruits encore pour de nombreuses années et tout au long de ma carrière. Elle ne m'a non seulement soutenue sur le plan professionnel, mais également personnel et je lui en suis infiniment reconnaissante. La confiance qu'elle m'a témoignée tout au long de ces années, malgré certains échecs, m'ont touchée et m'ont faite grandir. Merci pour la rigueur de travail que tu m'as laissée, l'autonomie, le développement de nouvelles méthodes et bien d'autres encore. Je pourrais poursuivre les remerciements mais la lecture est déjà bien assez longue. Je résumerais en disant que ce fut un honneur de faire partie de son équipe.

Je remercie infiniment le Pr Pierre Chappuis d'avoir co-supervisé ce travail de thèse et de m'avoir transmise ses conseils précieux, ainsi que les Dr Jean-Damien Combes et le Dr José Sandoval d'avoir supervisé les analyses statistiques, la Dre Noémie Lang d'avoir donné accès à la base de données des patientes avec cancer du sein, et les Dr A. Hugli, M. Forni, B. Exquis, C. De Pree, C. Irle, L. Waelchli et le Pr A.-P. Sappino de nous avoir gentiment fourni les données cliniques de leurs patientes.

References

1. Arnold M, Morgan E, Rumgay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. The Breast. 2022 Dec 1;66:15–23.
2. Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. BioMed Res Int. 2022 Apr 18;2022:9605439.
3. Organisation Mondiale de la Santé. Cancer du sein [Internet]. [cited 2023 Dec 2]. Available from: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer
4. Ligue Suisse contre le Cancer. Le cancer en Suisse : Les chiffres (2015-2019 moyenne annuelle) [Internet]. 2022. Available from: liguecancer.ch
5. Ahmad A. Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance Challenges and Progress. In 2019.
6. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. Int J Biol Sci. 2017 Nov 1;13(11):1387–97.
7. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. Clin Obstet Gynecol. 2016 Dec;59(4):651.
8. A. Bellcross C. Hereditary Breast and Ovarian Cancer: An Updated Primer for OB/GYNs. Obstet Gynecol Clin North Am. 2022 Mar;49(1):117–47.
9. I. Yallourou A. Hereditary Breast Cancer. Risk-Assessment, Screening and RIsk-Reduction Strategies. In: Breast Cancer Management for Surgeons : An examination guide. Springer Nature Switzerland AG 2023. Switzerland; 2023. p. 79. (Springer; vol. 1).
10. WHO. Globocan 2020 - Home. Globocan 2020. 2020.
11. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, et al. Breast Cancer Statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022;72(6):524–41.
12. Breast cancer [Internet]. [cited 2023 May 22]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer
13. Alkabban FM, Ferguson T. Breast Cancer. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/
14. Nouveaux cas et décès selon la localisation cancéreuse, 2015-2019. Available from: https://www.bfs.admin.ch/.
15. SEER [Internet]. [cited 2024 Jan 9]. Cancer of the Ovary - Cancer Stat Facts. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html
16. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. The Lancet. 2019 Mar 23;393(10177):1240–53.
17. Flaum N, Crosbie EJ, Edmondson RJ, Smith MJ, Evans DG. Epithelial ovarian cancer risk: A review of the current genetic landscape. Clin Genet. 2020 Jan;97(1):54–63.
18. Ali AT, Al-ani O, Al-ani F. Epidemiology and risk factors for ovarian cancer. Przegląd Menopauzalny Menopause Rev. 2023 Jun;22(2):93–104.
19. Yang HP, Murphy KR, Pfeiffer RM, George N, Garcia-Closas M, Lissowska J, et al. Lifetime Number of Ovulatory Cycles and Risks of Ovarian and Endometrial Cancer Among Postmenopausal Women. Am J Epidemiol. 2016 May 1;183(9):800–14.
20. Fathalla MF. Incessant ovulation and ovarian cancer – a hypothesis re-visited. Facts Views Vis ObGyn. 2013;5(4):292–7.
21. Ledermann JA, Drew Y, Kristeleit RS. Homologous recombination deficiency and ovarian cancer. Eur J Cancer. 2016 Jun 1;60:49–58.
22. Kurman RJ, Shih IM. Molecular Pathogenesis and Extraovarian Origin of Epithelial Ovarian Cancer. Shifting the Paradigm. Hum Pathol. 2011 Jul;42(7):918–31.

23. Walsh T, Casadei S, Lee MK, Pennil CC, Nord AS, Thornton AM, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Nov 1;108(44):18032–7.
24. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. JAMA Oncol. 2016 Apr 1;2(4):482.
25. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA. 2017;317(23):2402-16.
26. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. 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 May;72(5):1117–30.
27. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, DeFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: A report from the Australian ovarian cancer study group. J Clin Oncol. 2012 Jul;30(21):2654–63.
28. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. Nat Rev Cancer. 2012 Jan 1;12(1):68–78.
29. De Picciotto N, Cacheux W, Roth A, Chappuis PO, Labidi-Galy SI. Ovarian cancer: Status of homologous recombination pathway as a predictor of drug response. Crit Rev Oncol Hematol. 2016 May;101:50–9.
30. Deshpande M, Paniza T, Jalloul N, Nanjangud G, Twarowski J, Koren A, et al. Error-prone repair of stalled replication forks drives mutagenesis and loss of heterozygosity in haploinsufficient BRCA1 cells. Mol Cell. 2022.
31. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. Science. 1990 Dec 21;250(4988):1684–9.
32. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. Science. 1994 Sep 30;265(5181):2088–90.
33. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science. 1994 Oct 7;266(5182):66–71.
34. Peng G, Lin SY. Exploiting the homologous recombination DNA repair network for targeted cancer therapy. World J Clin Oncol. 2011 Feb 10;2(2):73–9.
35. Vollebergh MA, Jonkers J, Linn SC. Genomic instability in breast and ovarian cancers: translation into clinical predictive biomarkers. Cell Mol Life Sci. 2012 Jan 16;69(2):223–45.
36. Li X, Heyer WD. Homologous recombination in DNA repair and DNA damage tolerance. Cell Res. 2008 Jan;18(1):99–113.
37. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. Breast Cancer Tokyo Jpn. 2021;28(6):1167–80.
38. Daly MB, Pilarski R, Axilbund JE, Berry M, Buys SS, Crawford B, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2015. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN. 2016 Feb;14(2):153–62.
39. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. JAMA. 2012 Jan 25;307(4):382–90.
40. Muggia F, Tommasi S, Lynch H, Paradiso A. Hereditary breast and ovarian cancer: lessening the burden. Ann Oncol. 2013 Nov 1;24:viii5–6.

41. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2022 Jul 21;387(3):217–26.
42. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2020 Feb 27;382(9):810–21.
43. ESMO Interactive Guidelines [Internet]. [cited 2024 Jan 9]. Available from: https://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/gl_toc/index.php?GL_id=73
44. Jasra S, Anampa J. Anthracycline Use for Early Stage Breast Cancer in the Modern Era: a Review. Curr Treat Options Oncol. 2018 May 11;19(6):30.
45. Yamauchi H, Takei J. Management of hereditary breast and ovarian cancer. Int J Clin Oncol. 2018 Feb 1;23(1):45–51.
46. Fisusi FA, Akala EO. Drug Combinations in Breast Cancer Therapy. Pharm Nanotechnol. 2019 Sep;7(3):3–23.
47. Amjad MT, Chidharla A, Kasi A. Cancer Chemotherapy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2024 Jan 9]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564367/
48. Orr B, Edwards RP. Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer. Hematol Clin. 2018 Dec 1;32(6):943–64.
49. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of Poly(ADP-Ribose) Polymerase in Tumors from BRCA Mutation Carriers. N Engl J Med. 2009 Jul 9;361(2):123–34.
50. Agarwal R, Liebe S, Turski ML, Vidwans SJ, Janku F, Garrido-Laguna I, et al. Targeted Therapy for Hereditary Cancer Syndromes: Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome, Lynch Syndrome, Familial Adenomatous Polyposis, and Li-Fraumeni Syndrome. Discov Med. 2014 Dec 19;18(101):331–9.
51. Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2022 Dec;33(12):1250–68.
52. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2023 Jan 20;41(3):609–17.
53. Pearce A, Haas M, Viney R, Pearson SA, Haywood P, Brown C, et al. Incidence and severity of self-reported chemotherapy side effects in routine care: A prospective cohort study. PLoS ONE. 2017 Oct 10;12(10):e0184360.
54. Partridge AH, Burstein HJ, Winer EP. Side Effects of Chemotherapy and Combined Chemohormonal Therapy in Women With Early-Stage Breast Cancer. JNCI Monogr. 2001 Dec 1;2001(30):135–42.
55. Henry DH, Viswanathan HN, Elkin EP, Traina S, Wade S, Cella D. Symptoms and treatment burden associated with cancer treatment: results from a cross-sectional national survey in the U.S. Support Care Cancer. 2008 Jul 1;16(7):791–801.
56. Nguyen SM, Pham AT, Nguyen LM, Cai H, Tran TV, Shu XO, et al. Chemotherapy-Induced Toxicities and Their Associations with Clinical and Non-Clinical Factors among Breast Cancer Patients in Vietnam. Curr Oncol. 2022 Oct 31;29(11):8269–84.
57. Testart-Paillet D, Girard P, You B, Freyer G, Pobel C, Tranchand B. Contribution of modelling chemotherapy-induced hematological toxicity for clinical practice. Crit Rev Oncol Hematol. 2007 Jul 1;63(1):1–11.
58. Comprehensive Cancer Information - NCI [Internet]. 1980 [cited 2024 Jan 10]. Available from: https://www.cancer.gov/

59. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. Vol. 90, Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2014. p. 190–9.
60. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia. Cancer. 2004;100(2):228–37.
61. Klastersky J, De Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2016 Sep;27:v111–8.
62. Friedlaender A, Vuilleumier A, Viassolo V, Ayme A, De Talhouet S, Combes JD, et al. BRCA1/BRCA2 germline mutations and chemotherapy-related hematological toxicity in breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 2019 Apr 1;174(3):775–83.
63. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu J. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. Cancer. 2010 Dec 1;116(23):5555–63.
64. Furlanetto J, Möbus V, Schneeweiss A, Rhiem K, Tesch H, Blohmer JU, et al. Germline BRCA1/2 mutations and severe haematological toxicities in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2021 Mar;145:44–52.
65. Gatti DM, Weber SN, Goodwin NC, Lammert F, Churchill GA. Genetic Background Influences Susceptibility to Chemotherapy-Induced Hematotoxicity. Pharmacogenomics J. 2018 Apr;18(2):319–30.
66. Friedlaender A, Vuilleumier A, Viassolo V, Ayme A, De Talhouet S, Combes JD, et al. BRCA1/BRCA2 germline mutations and chemotherapy-related hematological toxicity in breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 2019;174(3):775-83.
67. Dhawan MS, Bartelink IH, Aggarwal RR, Leng J, Zhang JZ, Pawlowska N, et al. Differential Toxicity in Patients with and without DNA Repair Mutations: Phase I Study of Carboplatin and Talazoparib in Advanced Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2017 Nov 1;23(21):6400–10.
68. Furlanetto J, Mobus V, Schneeweiss A, Rhiem K, Tesch H, Blohmer JU, et al. Germline BRCA1/2 mutations and severe haematological toxicities in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. Eur J Cancer. 2021;145:44-52.
69. Kotsopoulos J, Willows K, Trat S, Kim RH, Volenik A, Sun P, et al. BRCA Mutation Status Is Not Associated With Increased Hematologic Toxicity Among Patients Undergoing Platinum-Based Chemotherapy for Ovarian Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2017 Nov;28(1):1.
70. Heuser M. Therapy-related myeloid neoplasms: does knowing the origin help to guide treatment? Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2016 Dec 2;2016(1):24–32.
71. Fabiani E, Cristiano A, Hajrullaj H, Falconi G, Leone G, Voso MT. Therapy-Related Myeloid Neoplasms: Predisposition and Clonal Evolution. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2023 Nov 1;15(1):e2023064.
72. Ganser A, Heuser M. Therapy-related myeloid neoplasms. Curr Opin Hematol. 2017 Mar;24(2):152.
73. Sedic M, Skibinski A, Brown N, Gallardo M, Mulligan P, Martinez P, et al. Haploinsufficiency for BRCA1 leads to cell-type-specific genomic instability and premature senescence. Nat Commun. 2015 Jun 24;6:7505.
74. Kotsopoulos J, Willows K, Trat S, Kim RH, Volenik A, Sun P, et al. BRCA Mutation Status Is Not Associated With Increased Hematologic Toxicity Among Patients Undergoing Platinum-Based Chemotherapy for Ovarian Cancer. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. 2018 Jan;28(1):69–76.
75. Ayoub JP, Wildiers H, Friedlander M, Arun BK, Han HS, Puhalla S, et al. Safety and efficacy of veliparib plus carboplatin/paclitaxel in patients with HER2-negative metastatic or locally advanced breast cancer: subgroup analyses by germline BRCA1/2 mutations and

hormone receptor status from the phase-3 BROCADE3 trial. Ther Adv Med Oncol. 2021;13:17588359211059601.
76. Aghajanian C, Swisher EM, Okamoto A, Steffensen KD, Bookman MA, Fleming GF, et al. Impact of veliparib, paclitaxel dosing regimen, and germline BRCA status on the primary treatment of serous ovarian cancer - an ancillary data analysis of the VELIA trial. Gynecol Oncol. 2022;164(2):278-87.
77. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. Nat Med. 2018 May;24(5):628–37.
78. Deans AJ, West SC. DNA interstrand crosslink repair and cancer. Nat Rev Cancer. 2011;11(7):467-80.
79. Weitzner O, Yagur Y, Kadan Y, Beiner ME, Fishman A, Ben Ezry E, et al. Chemotherapy Toxicity in BRCA Mutation Carriers Undergoing First-Line Platinum-Based Chemotherapy. The Oncologist. 2019 Dec;24(12):e1471–5.
80. Rosenstock AS, Niu J, Giordano SH, Zhao H, Wolff AC, Chavez-MacGregor M. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after adjuvant chemotherapy: A population-based study among older breast cancer patients. Cancer. 2018 Mar 1;124(5):899–906.
81. Morice PM, Leary A, Dolladille C, Chretien B, Poulain L, Gonzalez-Martin A, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia in patients treated with PARP inhibitors: a safety meta-analysis of randomised controlled trials and a retrospective study of the WHO pharmacovigilance database. Lancet Haematol. 2021;8(2):e122-e34.
82. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, Asher R, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(5):620-31.
83. Kwan TT, Oza AM, Tinker AV, Ray-Coquard I, Oaknin A, Aghajanian C, et al. Preexisting TP53-Variant Clonal Hematopoiesis and Risk of Secondary Myeloid Neoplasms in Patients With High-grade Ovarian Cancer Treated With Rucaparib. JAMA Oncol. 2021;7(12):1772-81.
84. Morice PM, Ray-Coquard I, Moore KN, Diéras V, Alexandre J. PARP inhibitors and newly second primary malignancies in cancer patients: a systematic review and safety meta-analysis of placebo randomized controlled trials. Ann Oncol. 2021 Aug 1;32(8):1048–50.
85. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2019 Dec 19;381(25):2416–28.
86. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2018 Dec 27;379(26):2495–505.
87. Bolton KL, Ptashkin RN, Gao T, Braunstein L, Devlin SM, Kelly D, et al. Cancer therapy shapes the fitness landscape of clonal hematopoiesis. Nat Genet. 2020;52(11):1219-26.
88. Martin JE, Khalife-Hachem S, Grinda T, Kfoury M, Garciaz S, Pasquier F, et al. Therapy-related myeloid neoplasms following treatment with PARP inhibitors: new molecular insights. Ann Oncol. 2021;32(8):1046-8.
89. De Cario R, Kura A, Suraci S, Magi A, Volta A, Marcucci R, et al. Sanger Validation of High-Throughput Sequencing in Genetic Diagnosis: Still the Best Practice? Front Genet [Internet]. 2020 [cited 2023 Dec 20];11. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2020.592588
90. Han E, Yoo J, Chae H, Lee S, Kim DH, Kim KJ, et al. Detection of BRCA1/2 large genomic rearrangement including BRCA1 promoter-region deletions using next-generation sequencing. Clin Chim Acta Int J Clin Chem. 2020 Jun;505:49–54.

91. Lin KK, Harrell MI, Oza AM, Oaknin A, Ray-Coquard I, Tinker AV, et al. BRCA Reversion Mutations in Circulating Tumor DNA Predict Primary and Acquired Resistance to the PARP Inhibitor Rucaparib in High-Grade Ovarian Carcinoma. Cancer Discov. 2019 Feb;9(2):210–9.