



# Recomendaciones para la implementación de la prueba BRCA en pacientes con cáncer de ovario y en familiares con alto riesgo tumoral

v.2-enero 2019





*Estudio realizado por el grupo de trabajo AIOM - SIGU - SIBIOC - SIAPEC-IAP*

Massimo Barberis, Maria Angela Bella, Fiamma Buttitta, Ettore Capoluongo, Paola Carrera, Nicoletta Colombo, Laura Cortesi, Maurizio Genuardi, Massimo Gion, Stefania Gori, Valentina Guarneri, Nicla La Verde, Domenica Lorusso, Antonio Marchetti, Paolo Marchetti, Nicola Normanno, Barbara Pasini, Matilde Pensabene, Sandro Pignata, Paolo Radice, Enrico Ricevuto, Antonio Russo, Anna Sapino, Pierosandro Tagliaferri, Pierfrancesco Tassone, Chiara Trevisiol, Mauro Truini, Liliana Varesco

*Traducción realizada por*

Henri Guy Fuentes González



Las Recomendaciones 2018 AIOM, SIGU, SIBIOC y SIAPEC-IAP representan una actualización de un documento anterior de 2015 y están relacionadas con la implementación de la prueba BRCA en pacientes con cáncer de ovario, con una posible doble aplicación (1):

- a) la identificación de los pacientes con mayor probabilidad de responder a tratamientos específicas contra el cáncer;
- b) el diagnóstico de predisposición hereditaria al desarrollo de tumores con el fin de identificar, mediante una prueba preventiva para la búsqueda de la variante patogénica familiar, los familiares en mayor riesgo de neoplasia para dirigirse a programas orientados a la prevención (primaria y / o secundaria).

Los principales cambios realizados en esta versión actualizada se refieren a:

1. Disponibilidad actual de algunos inhibidores de PARP nuevos independientemente de la presencia de una variante patogénica de BRCA
2. Disponibilidad y validación de la prueba somática para el análisis de los genes BRCA1 y BRCA2.

## **1. Prueba BRCA como prueba para predecir la eficacia de los tratamientos contra el cáncer**

Estudios retrospectivos han demostrado que las pacientes con cáncer de ovario, portadoras de una variante patogénica constitucional (línea germinal) BRCA, tienen una mayor sensibilidad farmacológica a las combinaciones terapéuticas que contienen derivados del platino (2-4), incluso cuando se administran a dosis elevadas, como ocurre habitualmente quimioterapia intraperitoneal, así como sensibilidad a la doxorubicina liposomal pegilada y a la trabectedina (5, 6). Además, se ha demostrado que las variantes patogénicas de los genes BRCA, ya sean de naturaleza germinal o somática, representan un biomarcador predictivo de mayor sensibilidad al tratamiento con inhibidores de la enzima Poli (ADP-ribosa) Polimerasa (PARP), que interviene en la reparación del ADN monocatenario dañado en pacientes con cáncer de ovario en estadio avanzado. La eficacia de los inhibidores de PARP como opción terapéutica en el cáncer de ovario se logra mediante un mecanismo de "letalidad sintética" en presencia de una pérdida concomitante de función de los mecanismos de reparación del ADN bicatenario por recombinación homóloga (HR), en la que BRCA1 / 2 las proteínas juegan un papel fundamental (7-11). La pérdida de función de las proteínas BRCA1 / 2 como resultado de alteraciones constitucionales o somáticas de los genes correspondientes representa la condición más frecuente, aunque no exclusiva, de disfunción de los mecanismos de la FC (12, 13).

La prevalencia de variantes patogénicas constitucionales de BRCA en pacientes con cáncer de ovario es > 10%, independientemente de la edad en el momento del diagnóstico y los antecedentes familiares (14). Aproximadamente el 25% de las portadoras de variantes patogénicas BRCA, de hecho, tienen un diagnóstico de cáncer



de ovario a la edad de más de 60 años. La prevalencia de variantes patogénicas aumenta al 17-20% en pacientes con cáncer de ovario seroso (2, 9), al 23-25% si es de alto grado (15) y al 30-40% si la enfermedad es sensible al platino.

Los estudios clínicos llevaron en octubre de 2014 al registro por parte de la Agencia Reguladora Europea EMA (Agencia Europea de Medicamentos) del inhibidor de PARP olaparib "como tratamiento de mantenimiento en pacientes con recurrencia de cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado sensible al platino, de carcinoma de las trompas de Falopio o carcinoma primario de peritoneo mutado BRCA (con mutación en la línea germinal o somático), que están en respuesta completa o parcial a la quimioterapia a base de platino" (16, 17). En Italia, la AIFA autorizó el medicamento con la misma indicación, especificando que "el tratamiento con olaparib debe ser iniciado y supervisado por un médico especializado en el uso de medicamentos contra el cáncer. Los pacientes deben tener la confirmación de una mutación del gen de susceptibilidad al cáncer de mama (BRCA) (en la línea germinal o en el tumor) antes de comenzar el tratamiento con olaparib. La evaluación del estado de la mutación BRCA debe realizarse en un laboratorio especializado que utilice un método de análisis validado" (18).

Niraparib, otro inhibidor de PARP, está actualmente disponible en Italia como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con carcinoma epitelial de ovario seroso, carcinoma de trompas de Falopio o carcinoma peritoneal primario, de alto grado, recidivante, sensible al platino que responde (respuesta completa o parcial) a quimioterapia a base de platino" (19), independientemente de la presencia de defectos BRCA.

Más recientemente, la EMA aprobó en 2018 el uso de: olaparib, independientemente del estado de BRCA (basado en estudios prospectivos aleatorizados que demuestran el beneficio de estos fármacos como tratamiento de mantenimiento en toda la población de pacientes con recaída sensibles al platino); rucaparib, otro inhibidor de PARP, como tratamiento en monoterapia de pacientes sensibles al platino con mutación de la línea germinal y / o BRCA somática, con cáncer de ovario de alto grado, cáncer de trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario, tratados con dos o más líneas de quimioterapia con platino y que no puede tolerar más tratamiento con platino (20), según los resultados del estudio ARIEL 2.

El CHMP de la EMA también emitió un dictamen favorable (diciembre de 2018) a una indicación adicional de rucaparib como mantenimiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial seroso, cáncer de trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario, de alto grado, recidivante, sensible al platino, que están respondiendo (respuesta completa o parcial) a la quimioterapia basada en platino (según los datos del estudio ARIEL 3).

Aunque estas nuevas opciones terapéuticas han demostrado su eficacia incluso en el contexto de pacientes que no presentan alteraciones de los genes BRCA (tipo salvaje), sigue siendo importante que se analicen en todas las pacientes con cáncer de ovario (excluyendo tumores mucinosos y limítrofes) por las siguientes razones:



1. los pacientes que dan positivo en la prueba tienen un mayor beneficio del tratamiento con inhibidores de PARP que aquellos en los que no se han encontrado variantes patogénicas (21);
2. el uso de olaparib como mantenimiento después de la quimioterapia de primera línea en pacientes BRCA positivos mostró, en un estudio aleatorizado de fase III, una ventaja estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP); de hecho, la mediana fue 13,8 meses en pacientes que recibieron placebo y no se alcanzó a los 3 años en pacientes que recibieron olaparib (HR 0,30; IC del 95%: 0,23 a 0,41;  $p < 0,001$ ). Por lo tanto, será importante conocer el estado de BRCA en el momento del diagnóstico inicial, ya que esta noción podría informar el tratamiento de primera línea más adecuado (22)
3. para pacientes BRCA positivas con cáncer de ovario, se da una indicación para una vigilancia cuidadosa sobre la aparición de segundos tumores (cáncer de mama y otros tumores asociados con síndromes hereditario-familiares asociados con mutaciones de los genes BRCA);
4. en pacientes BRCA positivos con enfermedad avanzada, la incapacidad para reparar el daño del ADN inducido por la quimioterapia confiere un pronóstico significativamente mejor que el de los pacientes de tipo salvaje;
5. las implicaciones relevantes en la prevención del cáncer en los familiares, especialmente en el caso de un resultado positivo de la prueba BRCA (17, 23, 24, 25).

**Con base en esta evidencia, se reitera la recomendación de proponer la prueba BRCA desde el momento del primer diagnóstico de carcinoma epitelial ovárico no mucinoso y no limítrofe, carcinoma de trompas de Falopio o carcinoma peritoneal primario.**

**La ejecución propuesta de la prueba BRCA en el momento del diagnóstico debe realizarse proporcionando información adecuada sobre todos los aspectos relacionados con los posibles resultados de la prueba y respetando los tiempos de toma de decisiones del paciente.**

## **2. Prueba BRCA para el diagnóstico de predisposición hereditaria**

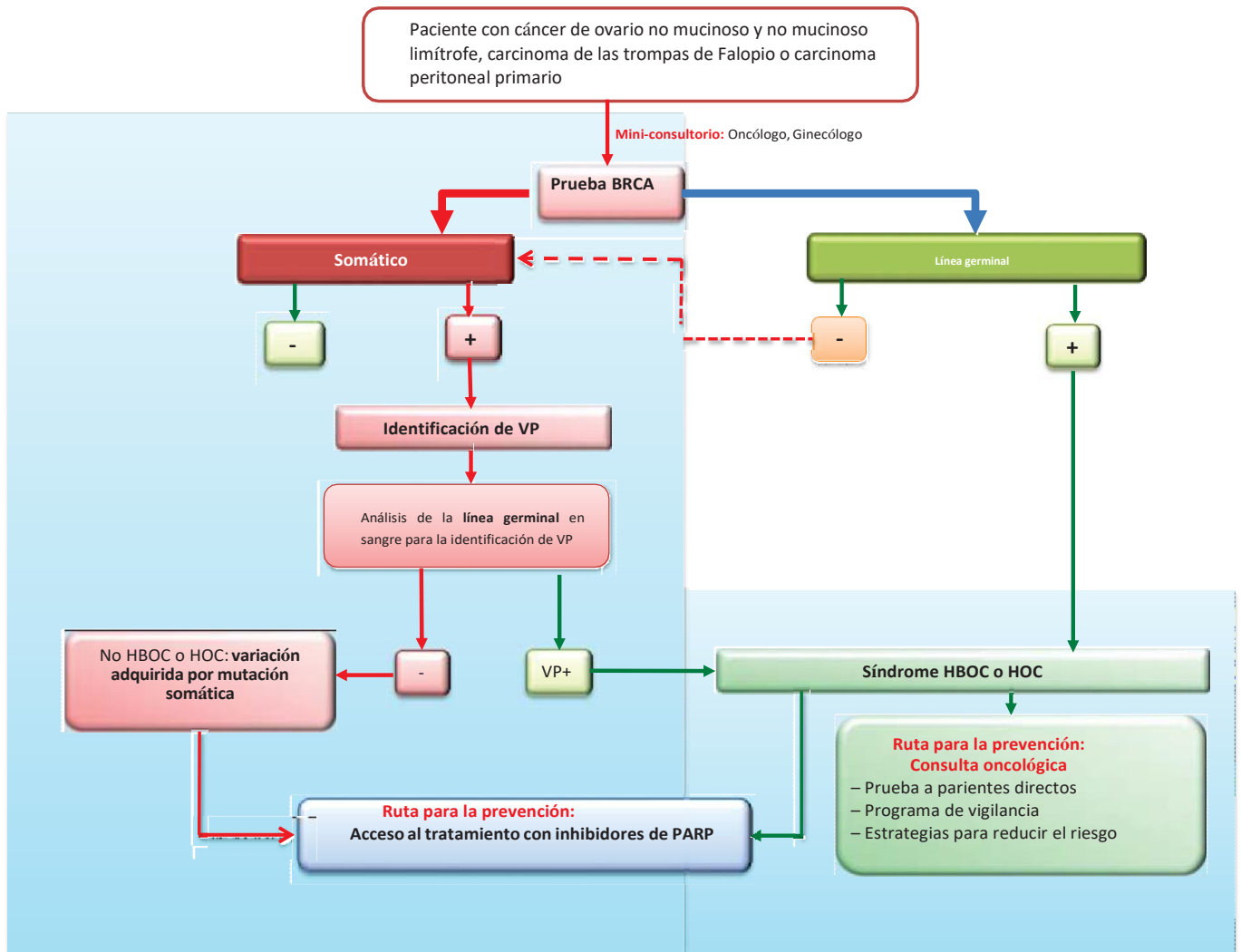
Como se mencionó anteriormente, el hallazgo de una prueba BRCA positiva en mujeres con cáncer de ovario permite que sus colaterales tengan acceso a asesoramiento en oncología genética y pruebas preventivas, destinadas a verificar la presencia o ausencia de la variante patogénica familiar. En caso de un resultado positivo, se pondrán en marcha programas dirigidos al diagnóstico precoz de los tumores asociados a síndromes de transmisión hereditario-familiar por defectos de los



genes BRCA y la reducción del riesgo de cáncer de mama / ovario.

En los Estados Unidos, donde la prueba BRCA ha sido universal para todas las pacientes con cáncer de ovario durante algunos años, los epidemiólogos han estimado que las estrategias de reducción del riesgo (médicas o quirúrgicas) implementadas en familiares sanos positivos para la prueba preventiva, podrían conducir a un 40% reducción de la incidencia de cáncer de ovario durante 10 años (26). Este resultado, en un cáncer que aún no reconoce métodos de detección y prevención simples y efectivos, es de extraordinaria importancia.

- La prueba BRCA se recomienda para todas las pacientes con cáncer de ovario no mucinoso y no límite, cáncer de trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario.
- Es importante ofrecer la prueba BRCA desde el diagnóstico.
- La identificación de una variante patogénica en los genes BRCA permite planificar en los pacientes afectados una adecuada vía terapéutica.
- La identificación de una variante patogénica germinal en los genes BRCA en una paciente con cáncer de ovario permite emprender un proceso de asesoramiento oncogenético. en familiares para identificar portadoras de alto riesgo, a quienes proponer programas específicos de diagnóstico precoz de tumores. asociados con síndromes una herencia relacionada con BRCA-transmisión familiar y estrategias de reducción de riesgos.
- El manejo de mujeres con cáncer de ovario relacionado con BRCA debe incluir un enfoque biopsicosocial, que tenga en cuenta el impacto del diagnóstico y los tratamientos en el ámbito físico y psicoemocional de cada mujer con cáncer de ovario, así como las implicaciones psicológicas del problema herencia-familia y la implicación de familiares sanos en riesgo en el proceso de toma de decisiones.



Es preferible buscar primero las mutaciones de BRCA1 / 2 en el tejido tumoral, ya que la prueba de BRCA en sangre periférica solo puede resaltar las variantes constitucionales / hereditarias. La naturaleza de la variante identificada (constitucional o somática) se establecerá contextualmente mediante el análisis de un tejido normal (sangre, otro tejido). En el caso de una variante adquirida por mutación somática, el paciente tendrá acceso a un posible tratamiento con un inhibidor de PARP.

En el caso de una variante constitucional, además de la posibilidad de acceder a cualquier tratamiento con un inhibidor de PARP, el paciente podrá acceder, a través del asesoramiento oncogenético, a la vía preventiva (mediante el lanzamiento de programas de vigilancia clínico-instrumental o la implementación de reducción de riesgos).

En el caso de que el laboratorio de referencia solo realice la prueba en sangre periférica, para pacientes que tengan una prueba de línea germinal / constitucional negativa, es recomendable enviar el tejido tumoral a otro laboratorio para buscar variantes de BRCA1/2



a nivel somático.

### 3. Tipos de pruebas BRCA

Actualmente, la prueba BRCA en sangre periférica ("prueba constitucional o de línea germinal") para la búsqueda de variantes patogénicas constitucionales se realiza en muchos laboratorios utilizando metodologías ampliamente validadas, en particular secuenciación de próxima generación (NGS) posiblemente seguida de secuenciación Sanger para la validación de variantes.

El análisis de la secuencia de la porción codificante de los genes BRCA1 y BRCA2 (exones y uniones exón / intrón) permite identificar pequeñas variaciones de la secuencia de ADN (cambios de un solo nucleótido, inserciones / deleciones de unos pocos pares a unas pocas decenas de bases) y permite identificar alrededor del 90% de las variantes patogénicas de BRCA. Una vez completada, se debe realizar la búsqueda de grandes reordenamientos de genes (por ejemplo, deleciones de uno o más exones o del gen completo), lo que representa una fracción de población a población de las variantes patogénicas de BRCA de la línea germinal, globalmente igual a aproximadamente el 10%. Los análisis que utilizan métodos NGS permiten predecir con cierto grado de fiabilidad cualquier reordenamiento grande en BRCA1 / 2, que generalmente se confirma mediante métodos como la amplificación dependiente de la sonda de ligadura múltiple (MLPA) o la cuantificación de amplicón múltiple (MAQ). Generalmente, MLPA y MAQ deben usarse en modo complementario, por ejemplo, para excluir falsos positivos que se originan tanto en la tecnología NGS como en cualquier problema relacionado con el sistema MAQ (27, 28).

Con base en los datos disponibles hasta la fecha, se espera que 2/3 de las variantes patogénicas BRCA identificables en pacientes con cáncer de ovario sean de tipo constitucional (presentes en todas las células del organismo), heredadas de la madre o del padre o aparecidas como resultado de mutaciones de novo (menos del 1% de los casos) y transmisible a los niños (50% de probabilidad para cada niño). En 1/3 de los casos, las variantes patogénicas son exclusivamente somáticas y, por lo tanto, se limitan al tejido tumoral (8, 9).

La **prueba de BRCA realizada en tejido tumoral ("prueba somática")** permite destacar tanto las variantes adquiridas por mutación somática como las constitucionales. Por tanto, en caso de resultado positivo, se debe buscar la alteración en la sangre periférica para comprobar si es una variante constitucional. El análisis somático permite identificar una fracción de pacientes que padecen cáncer de ovario con una variante patogénica BRCA igual a aproximadamente el 7%, que permanecería sin reconocer con el análisis de sangre periférica solo (29). Sin embargo, aunque existen numerosos sistemas comerciales certificados CE-IVD (In Vitro Diagnostics) para el análisis BRCA1 / 2 en tejido tumoral, hasta la fecha existen pocos sistemas





comerciales CE-IVD acoplados con software bioinformático dedicado a la ejecución e interpretación de 'BRCA análisis en tejidos tumorales. Estos sistemas no son completamente confiables para la evaluación de grandes reordenamientos, mientras que su confiabilidad es comparable a la del análisis de sangre para variantes puntuales (29, 30).

Para la ejecución de la prueba somática, se deben considerar los puntos que se enumeran a continuación.

1. La muestra quirúrgica que someter a análisis molecular debe ser considerada adecuada ( $\geq 20\%$  de células neoplásicas en la muestra) (30) por parte del patólogo, quien debe evaluar las características del tejido examinado a efectos de cualquier macro disección manual. y, si es necesario, seleccione las áreas de la muestra más ricas en células tumorales.
2. Los métodos NGS permiten identificar incluso en tejido, sin dificultades particulares (29), las variantes que se encuentran típicamente a nivel germinal, pero pueden fallar en identificar reordenamientos de tamaño mediano o grande y variantes alélicas de baja frecuencia en la muestra bajo análisis.
3. Finalmente, en la actualidad, en Italia todavía hay relativamente pocos laboratorios en los que se realizan pruebas en tejido tumoral, mientras que hay más laboratorios en los que se realizan pruebas en sangre periférica.

Para una correcta ejecución de la prueba BRCA, es necesario que los laboratorios:

- a) tengan un historial probado de validación de la prueba;
- b) participar en reconocidos programas externos de control de calidad.

Sin embargo, existen recomendaciones metodológicas específicas para el desarrollo de un flujo de trabajo de análisis de NGS en tejido tumoral de ovario para la búsqueda de variantes de BRCA (29-30). Además, el uso de estándares ad hoc para cada tipo de proceso analítico también es fundamental a los efectos de un correcto análisis bioinformático (31). Por último, pero no menos importante, le recordamos la necesidad de una adecuada conservación de los tejidos según procedimientos preanalíticos que permitan la mejor conservación del ADN (30-32).

El equipo considera que hoy en día se pueden utilizar ambas pruebas BRCA, en el tejido tumoral o en la sangre, pero que es preferible, en la medida de lo posible, realizar la prueba somática en primer lugar, considerando en todo caso que la prueba, independientemente del tipo de la muestra utilizada (sangre o tejido) requiere que se respeten los estándares de calidad y experiencia en análisis e interpretación.

Si inicia el camino con el análisis de sangre periférica, en el caso de un resultado no informativo (sin variante patogénica identificada) en un paciente que esté indicado para tratamiento con un inhibidor de PARP autorizado solo cuando la presencia de una



variante patogénica esté documentada en uno de los dos genes BRCA, es recomendable enviar el tejido tumoral a un laboratorio cualificado para la búsqueda de variantes somáticas.

- 1) La prueba de BRCA en pacientes con cáncer de ovario se puede realizar en sangre periférica o en tejido tumoral. Sin embargo, es preferible realizar el ensayo en tejido tumoral en primera instancia, para poder identificar variantes tanto de naturaleza germinal como somática.
- 2) Para la prueba somática, las preparaciones histológicas deben ser reevaluadas por un patólogo que identificará las áreas más representativas de la lesión y con mayor número de células tumorales.
- 3) La prueba de tejidos aún presenta problemas técnicos que la limitan a laboratorios especializados seleccionados. Los laboratorios deben ofrecer una prueba validada y los resultados deben estar disponibles rápidamente.
- 4) Pacientes que se hayan sometido por primera vez a la prueba de línea germinal con un resultado no informativo (no se identificó una variante patogénica) y que sean candidatos a tratamiento con inhibidores de PARP, se debe proponer la prueba somática

#### 4. Interpretación de variantes genéticas BRCA

El espectro de variabilidad alélica de los genes BRCA1 y BRCA2 es muy amplio. Por tanto, el problema de la clasificación de las variantes genéticas identificadas es de gran importancia, también porque puede suceder que el laboratorio identifique una variante que no se ha reportado previamente en la literatura científica. Si bien existen numerosas formas de clasificar las variantes constitucionales de BRCA (33), es apropiado adoptar los criterios desarrollados por la Red basada en la evidencia para la interpretación de alelos mutantes de la línea germinal (ENIGMA), disponible en el sitio web del consorcio (34), como más específicos y fruto de una amplia colaboración de expertos internacionales. ENIGMA clasifica las variantes en cinco categorías, de acuerdo con las indicaciones de la IARC (35): benignas, probablemente benignas, inciertas, probablemente patogénicas y patogénicas.

Es importante destacar que los criterios antes mencionados se desarrollaron con el fin de definir la importancia de las variantes en los genes BRCA como predictores de riesgo hereditario. Por el momento, la información relativa al efecto de las diferentes variantes de BRCA sobre la respuesta a los tratamientos es más limitada y aún no se han desarrollado criterios específicos para su clasificación a tal efecto.

Por tanto, es necesario que los laboratorios aclaren los métodos de interpretación de



las variantes de BRCA, indicando en el informe la importancia clínica de la variante genética identificada y enumerando la información esencial utilizada para la clasificación (36). En este contexto, los laboratorios deben participar en programas externos de control de calidad y redes colaborativas, nacionales e internacionales, dirigidas a la recolección sistemática y centralizada de las variantes BRCA observadas, con el fin de contribuir a la mejor clasificación de estas (37), en lo que respecta a tanto la definición de riesgo hereditario como la predicción de la respuesta a los tratamientos antitumorales.

**También es conveniente verificar periódicamente la clasificación de variantes. Cada reclasificación debe comunicarse al clínico remitente, con el fin de transferir la información a la persona que se había sometido a la prueba.**

6. La importancia clínica de la variante genética de BRCA identificada debe indicarse en el informe y debe incluirse la información esencial utilizada para la clasificación. Recientemente, el consorcio ENIGMA ha desarrollado criterios específicos para la interpretación del significado clínico (evaluación del riesgo hereditario) de las variantes constitucionales de los genes BRCA

## **5. Disponibilidad de la prueba BRCA y gestión de los resultados en la vía asistencial / terapéutica**

Los modelos tradicionales de asesoramiento genético oncológico preprueba, desarrollados en las vías de atención preventiva, son actualmente insuficientes para hacer frente al aumento de volúmenes, especialmente cuando la prueba genética también asume un valor predictivo de tratamientos que deben determinarse en tiempos adecuados. Si bien el modelo de asesoramiento genético oncológico óptimo de la vía preventiva asegura el manejo completo de los aspectos genéticos desde la fase de pretest, la necesidad de obtener el resultado de la prueba en tiempos adecuados a efectos de planificación terapéutica presupone que los oncólogos sean también y ginecólogos. con habilidades oncológicas para solicitar la prueba BRCA directamente al laboratorio. En este contexto, es fundamental identificar métodos organizativos que aseguren la correcta interpretación de los resultados de las pruebas con fines clínicos, el correcto manejo de los familiares que se encuentran en riesgo en caso de que se identifique una variante patogénica hereditaria y la correcta evaluación genética. de los casos en los que se encontró que la prueba BRCA no era informativa (36, 37).

Se destaca la necesidad de definir trayectorias de empresa en las que las funciones y responsabilidades del equipo de oncología, laboratorio y equipo de genética oncológica clínica estén claramente indicadas para los pacientes y sus familiares en las distintas fases de la trayectoria identificada. En ausencia de estándares reconocidos, se destaca la oportunidad de someter estos caminos a una verificación a través de auditorías programadas, con miras a mejorar la calidad de los servicios ofrecidos. Es deseable que



todas las regiones realicen la prueba BRCA de forma gratuita para los familiares sanos de pacientes en los que se haya identificado una variante patogénica BRCA1 / 2 y que el programa de prevención propuesto a los sujetos con una variante patogénica se ofrezca de forma gratuita, posiblemente con la introducción de un código de exención para las enfermedades genéticas hereditarias.

7. El equipo recomienda identificar métodos organizativos que aseguren la correcta interpretación de los resultados de la prueba con fines clínicos, el correcto manejo de los familiares en riesgo en caso de que se identifique una variante patogénica heredada, y la correcta evaluación genética de los casos en los que la prueba se encontró que BRCA no era informativo.
8. Aparecen necesarios PDTAs en los que las funciones y responsabilidades del equipo oncológico, del laboratorio para la realización de la prueba genético somático y germinal y del equipo de genética clínica estén claramente indicadas para los pacientes y sus familiares oncológicos, en las distintas fases de la ruta identificada

## 6. Elementos esenciales del consentimiento informado

La prueba BRCA con fines pronósticos y predictivos de respuesta a tratamientos puede ser prescrita por el genetista, oncólogo y ginecólogo con habilidades oncológicas, quienes también se encargan de informar adecuadamente al paciente sobre los aspectos genéticos relacionados con los resultados.

La información que entregar al paciente debe referirse a los potenciales beneficios en términos pronósticos y terapéuticos, junto con la posibilidad de detectar por sí mismo la posible condición de alto riesgo de desarrollar otro tumor y que sus familiares accedan a análisis capaces de determinar la presencia de una predisposición a la aparición de tumores. Los tiempos y métodos de obtención del consentimiento para la ejecución de la prueba genética deben ser respetuosos con los deseos del paciente, con voluntad de investigar todos los diferentes aspectos antes de tomar la decisión, como la elección de comunicar o no el resultado de la prueba a otros miembros de la familia.

Los prescriptores de la prueba BRCA deben utilizar un protocolo de comunicación adecuado y la recopilación de consentimiento por escrito, mediante la definición de información específica y formularios de consentimiento informado. Es necesario que los oncólogos y ginecólogos con habilidades oncológicas que no tengan experiencia específica en genética del cáncer realicen un curso de formación que incluya también los aspectos éticos de la prueba BRCA. Además, como parte de una vía asistencial, se identificará un equipo de genética clínico-oncológica al que consultar si el paciente indica o solicita más información sobre aspectos genéticos, antes de decidir si someterse o no a la prueba y para los casos que presenten particulares problemas.



- Se solicita a los prescriptores de la prueba BRCA que utilicen un protocolo de comunicación adecuado y recopilen el consentimiento por escrito, mediante la definición de información específica y formularios de consentimiento informado.
- La información que se debe entregar al paciente debe referirse a los potenciales beneficios en términos pronósticos y terapéuticos, la posibilidad de detectar por sí mismo el riesgo de desarrollar otro tumor y la oportunidad de los familiares de realizar pruebas predictivas de riesgo de cáncer.
- Es necesario que los oncólogos y ginecólogos oncológicos que no tengan experiencia específica en genética del cáncer realicen un curso de formación que incluya también los aspectos éticos de la prueba BRCA.
- Se identificará un equipo clínico de genética oncológica, para consultar si el paciente indica o solicita más información sobre aspectos genéticos



## Bibliografía

- 1- Pinto C, Bella MA, Capoluongo E, et al. Recommendations for the implementation of BRCA testing in the care and treatment pathways of ovarian cancer patients. *Future Oncol* 2016; 12:2071-5
- 2- Alsop K, Fereday S, Meldrum C, 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;30:2654-63
- 3- Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer *J Am Med Assoc* 2012; 307:382-90
- 4- George A, Kristeleit R, Rafii S, et al. Clinical factors of response in patients with advanced ovarian cancer participating in early phase clinical trials. *Eur J Cancer*. 2017;76:52-59
- 5- Safra T1, Borgato L, Nicoletto MO, et al. BRCA mutation status and determinant of outcome in women with recurrent epithelial ovarian cancer treated with pegylated liposomal doxorubicin. *Mol Cancer Ther*. 2011 Oct;10(10):2000-7. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0272. Epub 2011 Aug 11.
- 6- Monk BJ, Lorusso D, Italiano A, et al. Trabectedin as a chemotherapy option for patients with BRCA deficiency. *Cancer Treat Rev*. 2016 Nov;50:175-182.
- 7- Drost R and Jonkers J, Opportunities and hurdles in the treatment of BRCA1-related breast cancer. *Oncogene* 2014; 33: 3753–63
- 8- George J, Alsop K, Etemadmoghadam D, et al. Non equivalent gene expression and copy number alterations in high-grade serous ovarian cancers with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Clin Cancer Res* 2013; 19:3474-84
- 9- Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011; 474: 609-15
- 10- Wiggins AJ, Cass GK, Bryant A, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 May 20;5:CD007929
- 11- Cortesi L, Toss A, Cucinotto I. Parp Inhibitors for the Treatment of Ovarian Cancer. *Curr Cancer Drug Targets*. 2018
- 12- Curtin NJ. DNA repair dysregulation from cancer driver to therapeutic target. *Nat. Rev. Cancer* 2012 12(12), 801–817
- 13- Hilton JL1, Geisler JP, Rathe JA, et al. Inactivation of BRCA1 and BRCA2 in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94:1396-406
- 14- Soegaard M, Kjaer SK, Cox M et al. BRCA1 and BRCA2 mutation prevalence and clinical characteristics of a population-based series of ovarian cancer cases from Denmark. *Clin. Cancer Res*. 2008, 14(12), 3761–3767
- 15- Rust K, Spiliopoulou P, Tang CY, et al. Routine germline BRCA1 and BRCA2 testing in ovarian carcinoma patients: analysis of the Scottish real life experience. *BJOG*. 2018 Feb 20
- 16- Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:852-61



- 17 [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003726/human\\_med\\_001831.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003726/human_med_001831.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- 18-Determina AIFA n.251/2015; GU n.72 del 27-3-2015.  
[http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2015-03-27&atto.codiceRedazionale=15A02247&elenco30giorni=false](http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2015-03-27&atto.codiceRedazionale=15A02247&elenco30giorni=false)
- 19-Determina AIFA n 1367/2018; GU n.219 del 20-9-2018.  
[http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2018-09-20&atto.codiceRedazionale=18A05991&elenco30giorni=false](http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2018-09-20&atto.codiceRedazionale=18A05991&elenco30giorni=false)
- 20- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rubraca>
- 21- Staropoli N, Ciliberto D, Del Giudice T, et al. The Era of PARP inhibitors in ovarian cancer: "Class Action" or not? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018 Nov; 131:83-89.
- 22-K.N. Moore, N. Colombo, G. Scambia, et al. Maintenance olaparib following platinum-based chemotherapy in newly diagnosed patients (pts) with advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA1/2 mutation (BRCAm): Phase III SOLO1 trial. *Annals of Oncology Volume 29, 2018 Supplement 8, Abstract Book of the 43rd ESMO Congress. (ESMO 2018), LBA7\_PR. Munich, Germany*
- 23-Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2154-64.
- 24 [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004249/human\\_med\\_002192.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004249/human_med_002192.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- 25-Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):1274-1284.
- 26 -Bayraktar S, Arun B. BRCA mutation genetic testing implications in the United States. *Breast.* 2017 Feb;31:224-232.
- 27- Scaglione GL, Concolino P, De Bonis M, et al. A Whole Germline BRCA2 Gene Deletion: How to Learn from CNV In Silico Analysis. *Int J Mol Sci.* 2018 Mar 23;19(4). pii: E961. doi: 10.3390/ijms19040961
- 28- Concolino P, Rizza R, Mignone F, et al. A comprehensive BRCA1/2 NGS pipeline for an immediate Copy Number Variation (CNV) detection in breast and ovarian cancer molecular diagnosis. *Clin Chim Acta.* 2018 May;480:173-179. doi: 10.1016/j.cca.2018.02.012
- 29- Ellison G, Ahdesmäki M, Luke S, et al. An evaluation of the challenges to developing tumor BRCA1 and BRCA2 testing methodologies for clinical practice. *Hum Mutat.* 2018 Mar;39(3):394- 405. doi: 10.1002/humu.23375. Epub 2017 Dec 28
- 30- Capoluongo E, Ellison G, López-Guerrero JA, et al. Guidance Statement On BRCA1/2 Tumor Testing in Ovarian Cancer Patients. *Semin Oncol.* 2017 Jun;44(3):187-197
- 31- Zhong Q, Wagner U, Kurt H, et al. Multi-laboratory proficiency testing of clinical cancer genomic profiling by next-generation sequencing. *Pathol Res Pract.* 2018 May 22. pii: S0344- 0338(17)31187-1
- 32- Linee guida tracciabilità, raccolta, trasporto, conservazione e archiviazione di cellule e tessuti per



indagini

diagnostiche

di

anatomia

patologica

[www.salute.gov.it/imgs/C\\_17pubblicazioni\\_2369\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17pubblicazioni_2369_allegato.pdf)

- 33- Richards S, Aziz N, Bale S, et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015 May;17(5):405-24
- 34- ENIGMA. <https://enigmaconsortium.org/>
- 35- Plon SE, Eccles DM, Easton D, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. Hum. Mutat. 2008, 29:1282-1291
- 36- Claustres M, Kožich V, Dequeker E, et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). Eur J Hum Genet 2014; 22: 160-70
- 37- Wallis Y, Payne S, McAnulty C et al. Practice guidelines for the evaluation of pathogenicity and the reporting of sequence variants in clinical molecular genetics ACGS/VGKL.  
[www.acgs.uk.com/media/774853/evaluation\\_and\\_reporting\\_of\\_sequence\\_variants\\_bpgs\\_june\\_2013\\_-\\_finalpdf.pdf](http://www.acgs.uk.com/media/774853/evaluation_and_reporting_of_sequence_variants_bpgs_june_2013_-_finalpdf.pdf)