

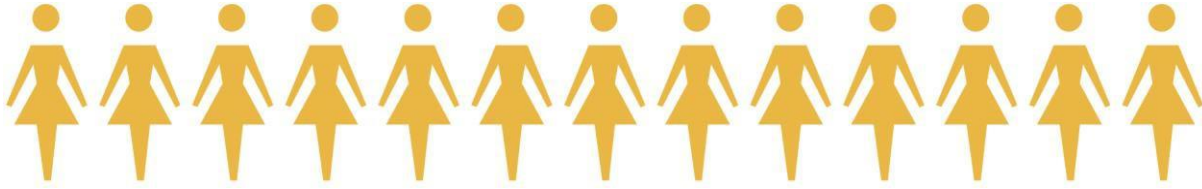
Recomendaciones de 2019 para la activación de la prueba BRCA en pacientes con cáncer de mama y familiares con alto riesgo de cáncer

Octubre 2019



Società Italiana di Anatomia Patologica e Diagnostica - International Academy of Pathology





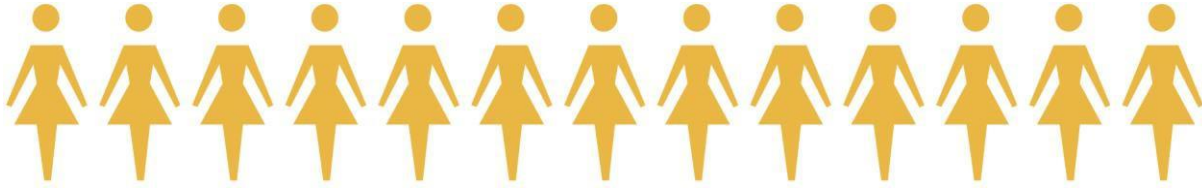
Estudio realizado por el grupo de trabajo AIOM-ANISC- SICO- SIGU - SIBIOC - SIAPEC- IAP- Fundación AIOM

Stefania Gori, Laura Cortesi, Fiamma Buttitta, Ettore Capoluongo, Saverio Cinieri, Lucia Del Mastro, Massimo Dessena, Oreste Gentilini, Maurizio Genuardi, Valentina Guarneri, Lorena Incorvaia, Nicla La Verde, Paolo Marchetti, Caterina Marchiò, Fabrizio Nicolis, Laura Ottini, Matilde Pensabene, Enrico Ricevuto, Anna Sapino, Pierosandro Tagliaferri, Mauro Truini, Daniela Turchetti, Liliana Varesco, Antonio Russo

Traducido realizada por

Henri Guy Fuentes González

Octubre 2019



Introducción

Durante muchos años, la presencia de una variante patogénica constitucional (VP) en los genes BRCA1 y BRCA2 ha permitido evaluar el riesgo de desarrollar una segunda neoplasia en pacientes con cáncer y poder iniciar vías de prevención primaria y secundaria en mujeres con alto riesgo genético así como programas de cirugía profiláctica de reducción de riesgo.

En la actualidad, el hallazgo de un PV en BRCA1 / 2 también tiene importantes implicaciones terapéuticas para las mujeres con cáncer de mama (CM) (prueba de BRCA como prueba predictiva de eficacia de las terapias contra el cáncer).

1. Criterios para el envío del paciente a la consulta del genetista

La indicación para la realización de la prueba se basa generalmente en antecedentes personales y familiares, y tiene en cuenta los elementos habitualmente utilizados para el reconocimiento de tumores ligados a la predisposición hereditaria: número de familiares afectados, tipo de neoplasia, tumores primarios múltiples, edad a la que se diagnosticó, características histológicas, inmunohistoquímicas y moleculares de los tumores. Estas variables se organizan en criterios que, de cumplirse, hacen conveniente el asesoramiento genético; En este sentido, se puede hacer referencia a los reportados en las guías AIOM 2019 (1) (Tabla 1) que están de acuerdo con los presentes en las guías internacionales y con los implementados por varias Regiones italianas.

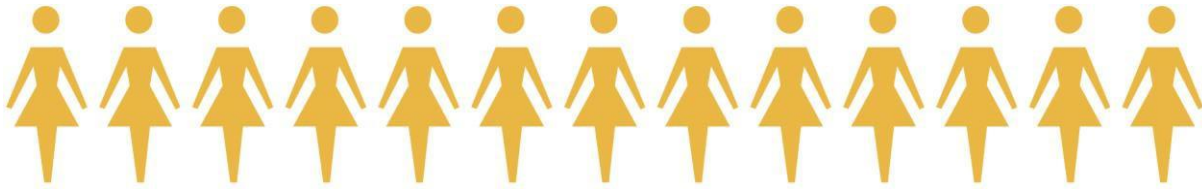


Tabla 1 – Criterios para el envío del paciente, con cáncer de mama, a la consulta del genetista oncológico

Historial clínico de:
1. Cáncer de mama masculino
2. Mujer con cáncer de mama y cáncer de ovario;
3. Mujer con cáncer de mama con menos de 36 años;
4. Mujer con cáncer de mama triple negativo con menos de 60 años;
5. Mujer con cáncer de mama bilateral con menos de 50 años;
Historial clínico de paciente con menos de 50 años con cáncer de mama y antecedentes de familiares de primer grado * para:
<ul style="list-style-type: none"> - Cáncer de mama en paciente con menos de 50 años; - Cáncer ovario no mucinoso o limítrofe en paciente de cualquier edad; - Cáncer de mama bilateral; - Cáncer de mama masculino;
Historial clínico de paciente mayor de 50 años con cáncer de mama y con antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario en 2 o más familiares de primer grado * entre ellos (uno de los cuales en primer grado con ella *)
Antecedentes familiares de: Variante patogénica conocida en un gen predisponente en un miembro de la familia

* Parientes de primer grado = padres, hermanos e hijos.

Entre los parientes del padre, considerar también a los miembros de la familia de segundo grado (abuela, tías)

Estos criterios identifican situaciones asociadas con una probabilidad superior al 10% de identificar un BRCA VP germinal y, por lo tanto, representan una indicación para realizar una prueba con una relación costo / beneficio aceptable. Además, es importante tener en cuenta que los criterios para iniciar el consejo genético ante la sospecha de cáncer hereditario asociado a BRCA están evolucionando, tanto con relación a mayores capacidades tecnológicas y mayor disponibilidad de vías de prevención estructuradas, como a la disponibilidad de fármacos. también específico para otros cánceres. En este sentido, recientemente las guías internacionales de la NCCN han considerado que los pacientes con cáncer de páncreas y cáncer de próstata avanzado son elegibles para la



prueba BRCA independientemente de la edad de inicio (2).

En el contexto de la práctica clínica, los criterios de referencia para iniciar el asesoramiento genético deben contextualizarse adecuadamente, y no utilizarse de forma acrítica, para tomar decisiones sobre pacientes / familias individuales. En particular, en los casos en los que la prueba BRCA sea imprescindible para acceder a tratamientos específicos contra el cáncer, también se debe considerar la oportunidad de realizarla en pacientes que no encajen dentro de los criterios de derivación a asesoramiento genético oncológico. Esta decisión debe compartirse en el contexto de la discusión colegiada del grupo multidisciplinario (ver párrafo 2.2).

2. Prueba de BRCA como prueba predictiva de eficacia para terapias contra el cáncer

La presencia de un PV BRCA tiene implicaciones terapéuticas para las mujeres que ya tienen un diagnóstico de cáncer de mama, tanto en la fase metastásica como no metastásica.

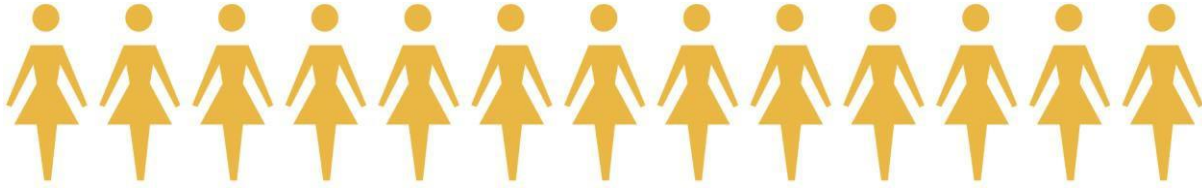
2.1-Mujeres diagnosticadas de cáncer de mama no metastásico

El hallazgo de una VP BRCA en mujeres con MC recién diagnosticada en la fase no metastásica puede influir en la elección tanto del tratamiento loco regional (cirugía radical versus conservadora con radioterapia complementaria; mastectomía mono o bilateral) como de la terapia sistémica adyuvante. / neoadyuvante.

En cualquier caso, el resultado de la prueba puede repercutir en los familiares del paciente: en caso de resultado positivo, permite extender la prueba a familiares en riesgo de haber heredado el BRCA PV (ver apartado 3).

Cirugía e radioterapia

En la actualidad no está comprobado que la cirugía extensa (mastectomía unilateral o bilateral) ofrezca un beneficio de supervivencia global en comparación con la cirugía conservadora asociada a la radioterapia en mujeres con cáncer de mama y VP BRCA (3). La incidencia de recidiva local tras cirugía conservadora y radioterapia parece similar entre mujeres con PV y pacientes con MC no seleccionadas en publicaciones con hasta 7 años de seguimiento. En los análisis con un seguimiento más prolongado, sin embargo, es evidente un exceso significativo de eventos ipsilaterales locales además del exceso significativo de cáncer de mama contralateral (4-6).



Un estudio israelí reciente propone RT profiláctica contralateral en pacientes BRCA que ya se someten a cirugía de cáncer de mama. El estudio parecería demostrar una reducción significativa en la incidencia de cáncer contralateral en comparación con el seguimiento ($P = 0,011$) (7).

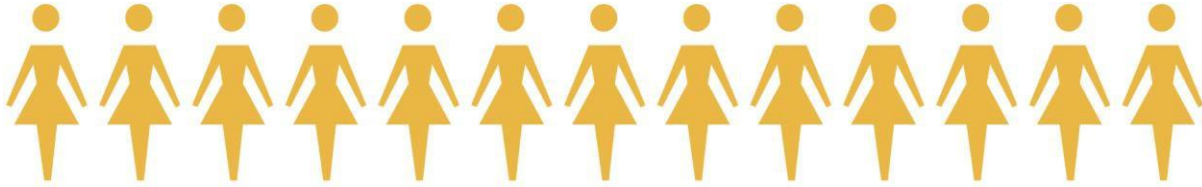
Para tomar una decisión adecuada e individualizada, los pacientes deben ser informados del alcance del riesgo de desarrollar una segunda neoplasia ipsilateral o contralateral y el momento relativo de posible aparición. La cuantificación del riesgo debe estimarse en relación con el gen involucrado (BRCA1 vs BRCA2) y la edad de inicio del primer evento (antes o después de los 40 años) (8). Además, los antecedentes personales y familiares del paciente deben tenerse debidamente en cuenta en el proceso de toma de decisiones.

La cirugía de mastectomía bilateral es capaz de reducir en un 90% el riesgo de un nuevo cáncer de mama (9), por lo que la posibilidad de tener que afrontar un nuevo diagnóstico de cáncer de mama y posteriores tratamientos anticancerosos es mínima, si no nula. Sin embargo, los beneficios de la cirugía prolongada en términos de reducción del riesgo de cáncer deben sopesarse con los riesgos y las posibles consecuencias posoperatorias y debatirse en relación con las opciones alternativas de reducción del riesgo.

La información sobre la presencia de BRCA VP condiciona la elección del tratamiento quirúrgico en función del momento de su disponibilidad. De hecho, en una experiencia italiana se encontró que el 42% de las mujeres se sometieron a mastectomía bilateral donde la información estaba presente antes de la cirugía en comparación con el 5% de las pacientes que optaron por una mastectomía bilateral posterior donde la información estaba disponible solo después de la cirugía inicial (10)

Tratamiento anticanceroso sistémico neoadyuvante

Algunos estudios no aleatorizados han demostrado una mayor sensibilidad a la quimio por parte del cáncer de mama triple negativo, en particular a los derivados del platino, en el entorno neoadyuvante, con el logro de una alta frecuencia de respuestas patológicas completas (pCR) (11-13). En el estudio aleatorizado de fase II GeparSixto / GBC 66 se demostró un aumento en la pCR con la adición de carboplatino a un régimen de quimioterapia neoadyuvante que contenía taxanos, antraciclinas y terapia diana (bevacizumab o trastuzumab / lapatinib según las características biológicas de la neoplasia) (14). Inesperadamente, un análisis secundario del estudio no demostró el mismo beneficio en el subgrupo de cánceres relacionados con BRCA (15). Una posible explicación podría atribuirse a la alta eficacia de un esquema de quimioterapia compuesto por antraciclinas en tumores relacionados con BRCA; Además, debe tenerse en cuenta el número limitado de pacientes con tumores con mutación BRCA incluidos en el ensayo.



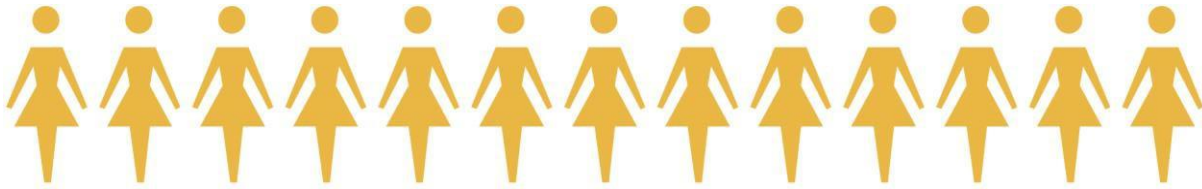
Estudios recientes sugieren que los tumores relacionados con BRCA son sensibles al tratamiento con inhibidores de la enzima Poli ADP-Ribosa Polimerasa (PARP). Algunos inhibidores de PARP (Olaparib, Talazoparib) se han probado en el contexto del cáncer de mama avanzado relacionado con BRCA, lo que demuestra un aumento en la supervivencia libre de progresión en comparación con la quimioterapia (16, 17).

En el ensayo aleatorizado de fase III BrighTNess, los pacientes se aleatorizaron para recibir tratamiento neoadyuvante con carboplatino frente a carboplatino en combinación con el inhibidor de PARP Veliparib frente a quimioterapia estándar. La combinación de Veliparib y carboplatino mostró una tasa de pCR significativamente más alta que el tratamiento estándar; También se demostró que la adición de Veliparib no aumenta la tasa de respuesta en comparación con la adición de carboplatino solo. Estos resultados también se mantuvieron en el subgrupo de pacientes con BRCA VP; sin embargo, el estudio no tuvo el tamaño suficiente para analizar la efectividad de agregar solo carboplatino al tratamiento estándar (18).

Un estudio piloto con Talazoparib solo en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama ha mostrado una alta tasa de pCR en pacientes con BRCA VP (19); Se esperan datos de confirmación del estudio de fase II en curso (NCT02282345).

Hasta la fecha, los datos disponibles sobre el beneficio de añadir derivados del platino en el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama relacionado con BRCA siguen siendo controvertidos y no permiten definir un posible tratamiento personalizado. Actualmente, las guías recomiendan basar la decisión sobre el tipo de quimioterapia o terapia hormonal en factores pronósticos y predictivos establecidos para formas esporádicas.

En el contexto neoadyuvante, se puede considerar la adición de sales de platino a una quimioterapia estándar (que contiene antraciclinas y taxanos) en pacientes con cáncer de mama triple negativo (20-22). El uso de inhibidores de PARP en la fase neoadyuvante aún se está evaluando en ensayos clínicos.



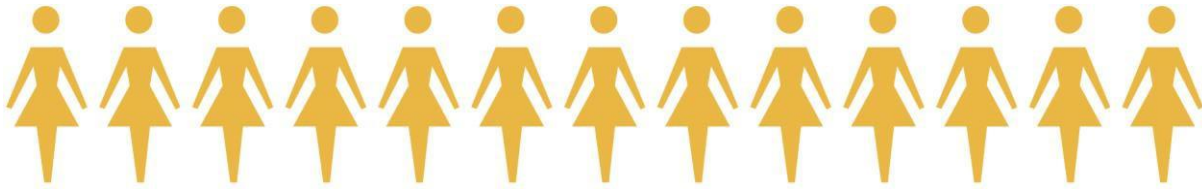
Tratamiento anticanceroso sistémico adyuvante

En cuanto a la quimioterapia adyuvante, actualmente se encuentra en curso el estudio de fase III NRG-BR003 (NCT02488967), que aleatoriza a pacientes con cáncer de mama triple negativo de alto riesgo a doxorrubicina y ciclofosfamida seguido de paclitaxel con o sin carboplatino. Los objetivos secundarios incluyen un análisis de eficacia en función del estado BRCA. A la espera de estos datos, la oferta de quimioterapia adyuvante para pacientes con BRCA VP no difiere de la de los pacientes BRCA negativos.

Hay muchas expectativas con respecto al posible papel de los inhibidores de PARP en el entorno adyuvante. El ensayo clínico de fase III OlympiA (NCT02032823) está actualmente en curso, que consiste en comparar olaparib versus placebo administrado durante 12 meses en pacientes con cáncer de mama triple negativo relacionado con BRCA o HR + HER2- de alto riesgo. Los pacientes se inscriben después de completar el tratamiento quirúrgico y quimioterápico adyuvante o neoadyuvante con antraciclinas, taxanos o ambos, con o sin carboplatino.

A la espera de los resultados de los ensayos clínicos actualmente en curso, los datos disponibles sobre el posible beneficio de los tratamientos adyuvantes intensificados para pacientes con BRCA con cáncer de mama de alto riesgo no son concluyentes en la actualidad. El estudio HOCN BRE09-146 implicó la aleatorización de pacientes con enfermedad residual significativa (ypN + o ypT > 2 cm) después de quimioterapia neoadyuvante con antraciclina y quimioterapia basada en taxanos para recibir cisplatino +/- el inhibidor de PARP rucaparib en dosis bajas en el contexto posterior a la cirugía. El análisis final de eficacia no permitió observar ninguna diferencia en términos de SSE a los 2 años entre los dos brazos de tratamiento en la población general (n=128) o en el subgrupo de pacientes con PV BRCA germinal (n=22) (23). Sin embargo, el reducido número del subgrupo de pacientes con BRCA VP incluidos en este estudio no permite extraer conclusiones definitivas.

Con respecto al tratamiento endocrino, no hay evidencia de que las pacientes con cáncer de mama relacionado con BRCA deban tratarse de manera diferente a aquellas con cáncer de mama esporádico. Por tanto, se debe administrar tratamiento endocrino adyuvante en caso de receptores hormonales positivos y cuando esté clínicamente indicado, independientemente del estado de BRCA. Sin embargo, los datos que surgen de un análisis acumulativo de datos observacionales relacionados con el estudio de cohorte "International BRCA1, y BRCA2 Carrier" que incluyó a 2.464 pacientes con BRCA VP que desarrollaron cáncer de mama unilateral, según el cual la administración de tamoxifeno como tratamiento endocrino adyuvante es asociado con una reducción del 62% y 67% en el riesgo de desarrollar cáncer de mama contralateral en pacientes con BRCA1 y BRCA2 VP, respectivamente, independientemente del estado del receptor de estrógeno (24).



- **En el entorno adyuvante, no hay datos prospectivos sólidos sobre el uso de derivados del platino en pacientes con cáncer de mama relacionado con BRCA.**
- **Será necesario establecer el posible papel de los inhibidores de PARP a partir de estudios en curso.**
- **El tratamiento endocrino adyuvante sigue las mismas recomendaciones dadas para pacientes con cáncer de mama sin BRCA PV.**

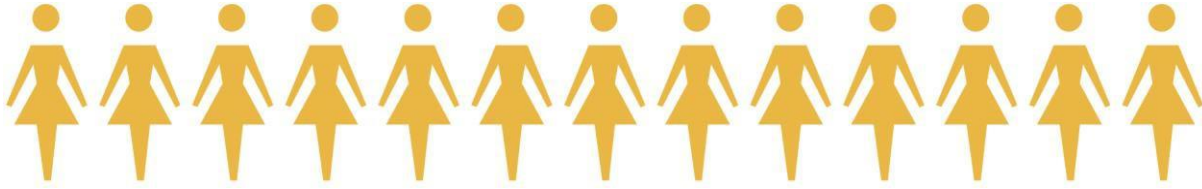
2.2- Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama metastásico

Recientemente, se han publicado los resultados de dos estudios aleatorizados de fase III que evaluaron, en pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 negativo y BRCA VP, la eficacia de dos inhibidores de PARP diferentes: olaparib y talazoparib (16, 17).

El estudio OlympiAD reclutó a 302 pacientes con cáncer de mama HER2 negativo y BRCA VP que no habían recibido más de dos líneas de quimioterapia para la enfermedad metastásica para recibir olaparib en monoterapia (300 mg / os / dos veces al día) frente a la quimioterapia (vinorelbina, capecitabina o eribulina, a elección del investigador). La SLP fue estadísticamente superior en el grupo de mujeres tratadas con olaparib (7 meses frente a 4,2 meses; (HR 0,58; IC del 95%: 0,43-0,80; $p < 0,001$) (16).

La SLP en pacientes sensibles a las hormonas no mostró ventajas sobre la quimioterapia de elección del oncólogo (HR = 0,82, IC: 0,55-1,26), mientras que en los pacientes triple negativos la ventaja de la SLP fue en gran medida significativa (supervivencia a 12 meses del 28% en el grupo de Olaparib vs 0% en el grupo de quimioterapia), con una reducción del 57% en el riesgo de progresión o muerte (HR = 0,43, IC: 0,29-0,63). La supervivencia global final fue comparable en los 2 grupos de tratamiento (19,3 frente a 17,1 meses, respectivamente, HR 0,90, IC del 95%: 0,66-1,23; $P = 0,513$) (25).

El ensayo EMBRACA aleatorizado de fase III, que llevó al registro de talazoparib por la FDA, comparó el inhibidor de PARP con la quimioterapia elegida por el médico (capecitabina, vinorelbina, eribulina o gemcitabina) en 431 pacientes con BRCA VP con cáncer de mama metastásico HER2 negativo (17). Los pacientes no deben haber recibido más de tres regímenes citotóxicos para la enfermedad avanzada y deben haber recibido antraciclina o taxano adyuvante o ambos. Se aleatorizaron 287 pacientes para recibir talazoparib y 144 para recibir quimioterapia. El criterio de valoración principal fue la



SLP evaluada por una revisión central independiente; esto fue estadísticamente superior en el grupo de inhibidores de PARP (8,6 meses frente a 5,6 meses; HR = 0,54; IC del 95%: 0,41-0,71; p <0,001).

Ambos subgrupos tratados con talazoparib, luminal y triple negativo, mostraron una ventaja significativa en la mediana de SLP sobre la quimioterapia (5,8 frente a 2,9 meses y 9,4 frente a 6,7 meses, respectivamente) con una tasa de respuestas duplicada (62,6% en el grupo de talazoparib frente a 27,2 % en el grupo de quimioterapia).

El análisis intermedio de supervivencia global realizado con el 57% de los eventos calculados, mostró una tendencia de ventaja de talazoparib con una reducción del riesgo de muerte del 24%, aunque si no fue estadísticamente significativa.

Las principales toxicidades de los inhibidores de PARP son anemia de grado ≥ 3 , náuseas y fatiga de grado 1-2. Sin embargo, estas toxicidades, que generalmente surgen en los primeros dos meses de tratamiento, son fáciles de manejar con terapias de apoyo adecuadas. Ambos fármacos, olaparib y talazoparib, demostraron un beneficio clínico significativo, incluso en términos de la probabilidad de deterioro de la calidad de vida, para la terapia basada en olaparib en comparación con la quimioterapia.

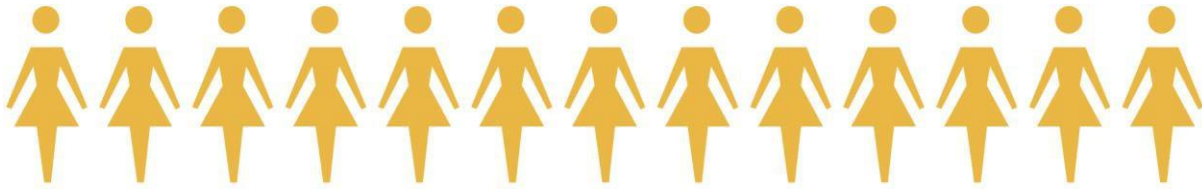
La presencia de una variante patogénica de BRCA en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama metastásico puede tener un impacto en la elección del tratamiento antibiótico sistémico.

Actualmente en Italia, un inhibidor de PARP, olaparib, se puede utilizar como parte de un programa compasivo del 28-2-2019 para pacientes con cáncer de mama metastásico con alteración de la línea germinal (VP) de BRCA, tanto en tumores triple negativos como receptores. Positivo / HER2 -hormonas negativas

3. Prueba BRCA para el diagnóstico de predisposición hereditaria

La prueba de BRCA generalmente se realiza primero en una paciente con cáncer de mama o de ovario que tiene características clínicas y/o familiares sospechosas de una PV BRCA (caso índice).

Sin embargo, en la práctica actual a veces es muy difícil o incluso imposible ofrecer la prueba al candidato más adecuado (por ejemplo, en el caso de un paciente con cáncer



que ha fallecido o no está disponible para someterse a pruebas genéticas). En estos casos es posible evaluar en el campo del asesoramiento genético oncológico si y con qué enfoque realizar la prueba en personas sanas. En cualquier caso, cuando el resultado de la prueba BRCA es informativo, es decir, se identifica una variante patogénica o posiblemente patogénica (ver párrafo 7), la prueba genética dirigida (es decir, la búsqueda de la variante familiar) puede extenderse a otros miembros de la familia que deseen llevarlo a cabo, a partir de los 18 años de edad. La probabilidad de haber heredado la variante es del 50% por cada hijo de un individuo portador de BRCA VP, independientemente del sexo del padre portador, el sexo del hijo y su orden de nacimiento en la fratría. La misma probabilidad, excepto en situaciones particulares, también se aplica a los hermanos / hermanas de una persona portadora.

Como ya se expresó en otros documentos (26,27), se reitera que la prueba genética es parte de un proceso de evaluación genética que requiere un conocimiento experto del tema que se deriva de un entrenamiento no episódico. Este conocimiento es indispensable en muchos momentos del proceso de asesoramiento genético antes y después de la prueba (27).

La presencia de un BRCA PV identifica a las mujeres sanas que tienen un alto riesgo de desarrollar cáncer de mama y de ovario o, en el caso de las mujeres ya diagnosticadas con cáncer de mama, a aquellas mujeres con alto riesgo de desarrollar otro cáncer primario de mama o de ovario.

En cuanto a la magnitud de este riesgo, según un estudio prospectivo reciente (8) en una gran cohorte de mujeres con BRCA VP y sanas en el momento de la prueba, la estimación del riesgo acumulado promedio de desarrollar cáncer de mama y ovario, a 80 años en mujeres con BRCA VP, corresponde al 72% para cáncer de mama y al 44% para cáncer de ovario cuando BRCA1 está involucrado; 69% para cáncer de mama y 17% para cáncer de ovario en caso de alteración del BRCA2 (tabla 2).

El mismo estudio informa de un alto riesgo de cáncer de mama contralateral (Tabla 3).

Tabla 2 - Riesgo acumulado promedio de cáncer de mama y de ovario a los 80 años en mujeres con BRCA VP (Modificado de Kuchenbaecher KB, 8).

	<i>VP BRCA1</i>	<i>VP BRCA2</i>
Probabilidad de Cáncer de mama	72% (95% CI, 65% - 79%)	69% (95% CI, 61% - 77%)
Probabilidad de cáncer de ovario	44% (95% CI, 36% - 53%)	17% (95% CI, 11% - 25%)

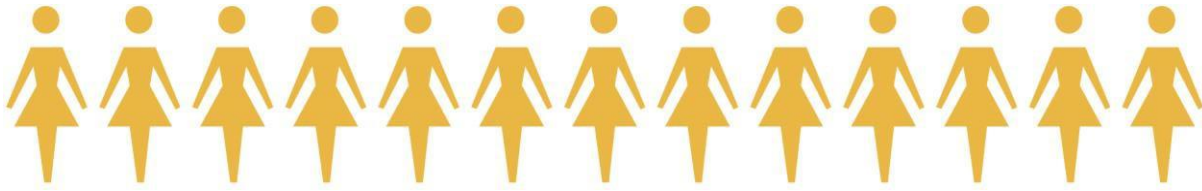


Tabla 3 - Riesgo específico por edad de cáncer de mama contralateral después del primer diagnóstico (modificado de Kuchenbaecker KB, 8)

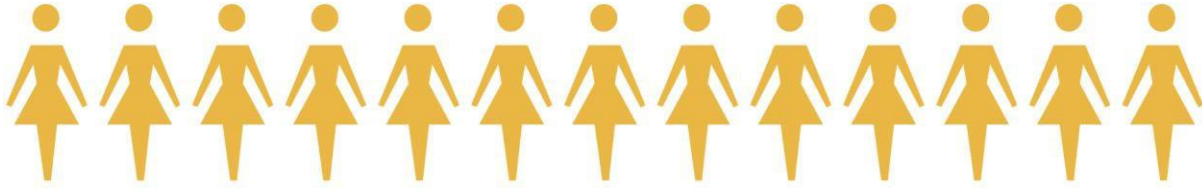
Años después del diagnóstico	Peligro de cáncer de mama contralateral	
	<i>BRCA1</i> (Desviaciones Standard)	<i>BRCA2</i> (Desviaciones Standard)
Menos de 5	0,13 (0,06)	0,08 (0,06)
Entre 5 y 10	0,23 (0,07)	0,16 (0,09)
Entre 10 y 15	0,32 (0,08)	0,21 (0,09)
Entre 15 y 20	0,40 (0,10)	0,26 (0,13)
Entre 20 y 45	0,53 (0,18)	0,65 (0,73)

Estrategias de reducción de riesgos en mujeres sanas con PV BRCA

Las estrategias de reducción de riesgos incluyen un programa personalizado de vigilancia clínico-instrumental y la evaluación de una cirugía de reducción de riesgos (mastectomía y salpingooforectomía), cuyos riesgos y beneficios deben discutirse con el paciente (consulta oncogenética posprueba).

Un modelo probabilístico desarrollado por Kurian et al. (28) destaca que sin ninguna intervención (es decir, ni detección ni mastectomía profiláctica) la probabilidad de supervivencia a los 70 años es del 53% y 71% respectivamente para las portadoras de BRCA1 y BRCA2 VP, en comparación con el 84% de la supervivencia de la población general femenina de EE. UU. , mientras que la combinación de mastectomía profiláctica a los 25 años y ovariectomía profiláctica a los 40 años aumenta la supervivencia global a los 70 años hasta en un 79% en mujeres con BRCA1 VP y hasta en un 83%, similar a la de la población femenina en general (84 %), en portadoras BRCA2 VP.

En esta etapa, el aspecto relacional / comunicativo y la atención a los aspectos psicosociales es de fundamental importancia para ayudar a las mujeres a tomar decisiones informadas. Todavía no tenemos herramientas validadas que ayuden a los profesionales en esta área, por lo que mucho depende de la experiencia de los profesionales individuales y la organización en la que operan. Se enfatiza la importancia de involucrar a un psicólogo capacitado en estos temas en el equipo multidisciplinario.



Mastectomía bilateral de reducción del riesgo

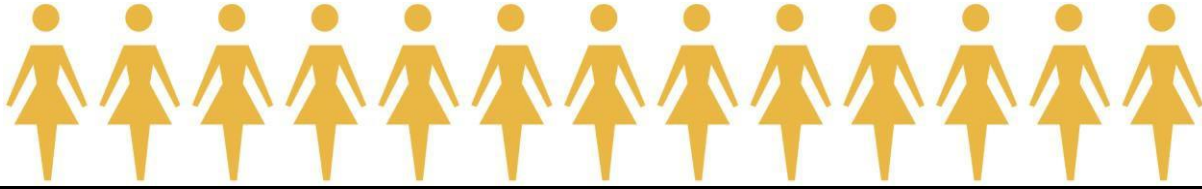
Actualmente no hay evidencia clara de que la cirugía de mama para reducir el riesgo ofrezca un beneficio de supervivencia general sobre la vigilancia en mujeres sanas con BRCA PV. La heterogeneidad de los datos, la efectividad de los métodos de vigilancia activa en términos de diagnóstico precoz y la alta posibilidad de curación hacen que sea poco probable que se demuestre una ventaja en la supervivencia, a diferencia de lo que ocurre con el cáncer de ovario.

Sin embargo, la cirugía sigue siendo actualmente la modalidad de prevención primaria más eficaz. De hecho, la cirugía de mastectomía bilateral es capaz de reducir el riesgo de desarrollar cáncer de mama en aproximadamente un 90%, aunque no es posible eliminarlo por completo, ya que permanece un riesgo residual de aproximadamente 1,1-2% (9). El tipo de cirugía puede variar desde una mastectomía total hasta una mastectomía con conservación de la piel o con conservación de la piel del pezón, que proporcionan mejores resultados cosméticos. Aunque los datos a este respecto son limitados, la mastectomía con preservación del pezón no parece estar asociada con un mayor riesgo de recurrencia local y generalmente es la primera opción de elección, cuando es técnicamente factible.

La mujer debe informarse de los beneficios en términos de reducción del riesgo de cáncer, que debe sopesarse frente a los riesgos de complicaciones y las posibles consecuencias irreversibles de una cirugía extensa realizada en un contexto de prevención y no de tratamiento de una enfermedad.

La ubicación y tipo de alteración genética (BRCA1 frente a BRCA2), variantes asociadas a riesgos intermedios, la presencia / ausencia de familiares con cáncer de mama y la edad de la mujer deben ser consideradas en el proceso de toma de decisiones, las cuales deben abordarse en de manera compartida, respetando las necesidades de la mujer y sin que el personal de salud exprese una opinión gerencial.

No se recomienda la realización de una biopsia de ganglio centinela en pacientes sometidas a mastectomía de reducción de riesgo, pero podría considerarse en casos seleccionados donde existe una sospecha clínico-radiológica que no se puede disipar con diagnósticos preoperatorios.



Por el momento, la cirugía sigue siendo el método de prevención primaria más eficaz. De hecho, la cirugía de mastectomía bilateral es capaz de reducir el riesgo de desarrollar cáncer de mama en aproximadamente un 90%, aunque no es posible eliminarlo por completo, ya que permanece un riesgo residual de aproximadamente 1-2% (9).

Hasta la fecha, no se ha demostrado que la mastectomía profiláctica bilateral produzca un beneficio de supervivencia general.

Salpingooforectomía para reducir el riesgo

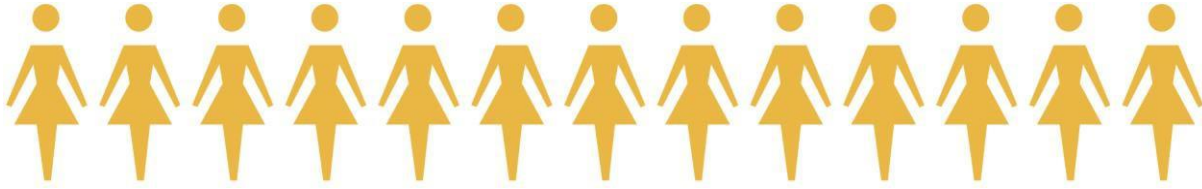
Aunque el riesgo de desarrollar cáncer de ovario en una mujer con BRCA VP es menor que el de desarrollar cáncer de mama, la falta de métodos confiables de diagnóstico temprano y el mal pronóstico del cáncer de ovario en etapa tardía llevan a considerar la cirugía de anexectomía bilateral como principal opción a discutir, incluso en ausencia de antecedentes familiares de cáncer de ovario. Un metaanálisis de 10 estudios realizados en pacientes con BRCA VP mostró una reducción en el riesgo de cáncer de ovario de aproximadamente un 80% después de la salpingooforectomía bilateral (29). De manera similar, en un gran estudio prospectivo de 1079 mujeres con BRCA VP, la salpingooforectomía bilateral se asoció con una reducción en el riesgo de cánceres ginecológicos (cáncer de ovario, trompas de Falopio, peritoneales) del 85% en comparación con el grupo de control de tres años (30).

En un estudio retrospectivo, la ovariectomía se asoció con una reducción del 80% en el riesgo de cáncer de ovario, de las trompas de Falopio o peritoneal primario en portadoras de VP BRCA1 o BRCA2 y una reducción del 77% en las muertes por todas las causas.

Sin embargo, después de la salpingectomía y la ooforectomía profiláctica todavía existe un riesgo del 5% de desarrollar un tumor primario del peritoneo.

La cirugía de salpingooforectomía bilateral en mujeres con BRCA VP también se correlaciona con una reducción en el riesgo de cáncer de mama de aproximadamente 50% en relación con la menor exposición hormonal que sigue a la extirpación quirúrgica de los ovarios. La mayor reducción del riesgo de cáncer de mama se observó en mujeres con VP BRCA1 que se sometieron a salpingooforectomía a una edad menor o igual a 40 años.

La salpingooforectomía bilateral debe recomendarse como una opción de reducción del riesgo para todas las mujeres con BRCA VP a partir de los 35-40 años y, en cualquier caso, después de haber satisfecho el deseo de tener descendencia. La extirpación



quirúrgica debe incluir los ovarios y las trompas. Después de la cirugía, para identificar carcinomas ocultos de las trompas de Falopio, se debe seguir un protocolo patológico específico de disección de trompas. Teniendo en cuenta el riesgo residual de desarrollar un tumor primario del peritoneo (relacionado con la posible presencia de islotes de tejido ovárico peritoneal que podrían evolucionar a carcinoma), la dosis de CA125 debe continuar aplicándose incluso después de la cirugía.

La extirpación del útero generalmente no está indicada, aunque se ha observado un aumento estadísticamente significativo de tumores endometriales de tipo seroso en mujeres con VP BRCA1; esta información debe proporcionarse durante el asesoramiento genético oncológico (31). La histerectomía realizada en mujeres con BRCA1 VP a la edad de 40 años muestra una ganancia de vida de 4.9 meses y se considera rentable (32).

Para evitar la menopausia precoz inducida por salpingooforectomía y mejorar la calidad de vida, algunos estudios están evaluando la posibilidad de realizar una salpingectomía a una edad temprana con ooforectomía diferida como procedimiento alternativo en mujeres con BRCA VP (33-35). La justificación se basa en la observación de que los carcinomas serosos asociados con VP BRCA se iniciarían a partir de las trompas de Falopio, en particular de las fimbrias; por esta razón, también se ha propuesto la fimbriectomía como procedimiento quirúrgico inicial. Sin embargo, estos enfoques aún no están validados para la práctica clínica.

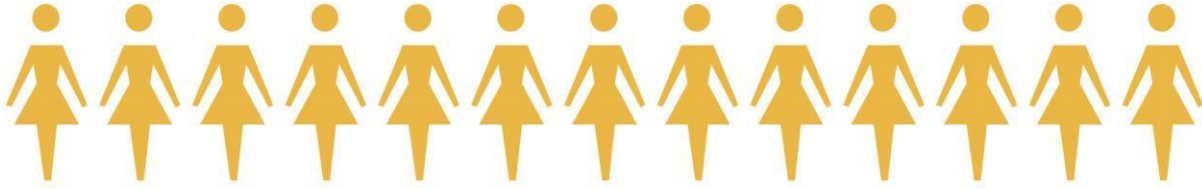
La salpingooforectomía profiláctica bilateral se asocia con una reducción del 80% en el riesgo de cáncer de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario en portadoras de VP BRCA1 o BRCA2 y una reducción del 77% en la muerte por todas las causas.

Sin embargo, después de la salpingooforectomía profiláctica todavía existe un riesgo del 5% de desarrollar un tumor primario del peritoneo.

La cirugía de salpingooforectomía bilateral en mujeres con BRCA VP también se correlaciona con una reducción del riesgo de cáncer de mama de aproximadamente un 50%.

Programa de vigilancia clínico-instrumental

En cuanto a las estrategias de vigilancia recomendadas en mujeres con BRCA VP no sometidas a cirugía profiláctica, recientemente se han publicado las guías del Grupo de



Trabajo para la Prevención de EE. UU. que definen algunas recomendaciones basadas en una revisión sistemática (36) que no muestra ninguna ventaja en la realización de detección en mujeres con riesgo genético. La resonancia magnética anual puede dar un porcentaje más alto de falsos positivos pero en asociación con la mamografía muestra una sensibilidad cercana al 100% (37,38).

Una revisión sistemática reciente de la rentabilidad de las estrategias de reducción del riesgo ha demostrado una ventaja de la RM anual asociada con la mamografía en mujeres con PV BRCA, aunque ningún estudio ha demostrado una ventaja de supervivencia (32).

La adición de la ecografía mamaria a la mamografía en comparación con la mamografía sola se ha evaluado en algunos estudios prospectivos en mujeres en riesgo, demostrando un aumento de 1,1 por 1000 personas por año en la tasa de detección, aunque esto ha producido un aumento simultáneo de falsos positivos (39).

Desde 2012, varias regiones italianas han preparado pautas o vías para los cánceres hereditarios de mama / ovario que prevén el uso de resonancia magnética de mama anual en mujeres con BRCA VP. En cambio, la asociación de la ecografía mamaria y la mamografía con la resonancia magnética se contempla con diferentes métodos y tiempos, reflejando la diferente interpretación del conocimiento disponible desde una perspectiva de la vía de atención (por ejemplo, algunas vías no incluyen la ecografía de rutina, otras se alternan cada 6 meses la resonancia magnética y la mamografía).

Es deseable que en el próximo año se disponga de los datos derivados del seguimiento de los cursos implantados, con el fin de evaluar la adhesión de las mujeres y los resultados en términos de diagnóstico precoz a través de indicadores nacionales comunes.

Quimio prevención.

La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) confirmó en 2009 el papel del tamoxifeno (20 mg / día durante 5 años) como agente quimiopreventivo para mujeres con riesgo de cáncer de mama (índice $\geq 1,66$ según el algoritmo de Gail para formas dependientes de estrógenos), pero los datos sobre portadores sanos de VP BRCA1 / 2 son muy limitados. Todos los estudios prospectivos realizados hasta la fecha en esta población no han logrado demostrar un efecto estadísticamente significativo en la reducción del riesgo de cáncer de mama para el pequeño número de mujeres evaluadas (40).

Un metaanálisis publicado en 2015 informó una reducción significativa en el riesgo de cáncer de mama contralateral, igual al 53% y 61% en mujeres con PV de BRCA1 y



BRCA2, respectivamente (41). Sin embargo, se necesitan más estudios para evaluar los pros y los contras del tamoxifeno en estos pacientes. En Italia, con la resolución del 29/11/2017, AIFA ha incluido el tamoxifeno en la lista de medicamentos que pueden ser pagados íntegramente por el Servicio Nacional de Salud establecido de conformidad con la ley del 23 de diciembre de 1996, núm. 648, para el tratamiento preventivo del cáncer de mama en mujeres de alto riesgo (mujeres con riesgo de desarrollar cáncer de mama en el futuro 5 años $\geq 1,66\%$ según el modelo Gail (42) o con riesgo $> 8\%$ a los 10 años en lapsos 40-50 o $> 30\%$ de vida útil según el modelo Tyrer-Cuzick (43).

Además, con la misma resolución del 29/11/2017, AIFA ha incluido el raloxifeno en la lista de medicamentos que pueden ser pagados íntegramente por el Servicio Nacional de Salud para el tratamiento preventivo del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo (riesgo de desarrollar cáncer de mama en el futuro 5 años $> 1,66\%$ según el modelo de Gail o con un riesgo $> 8\%$ a 10 años en la década 40-50 o $> 30\%$ de por vida según Tyrer-Cuzick) (44)

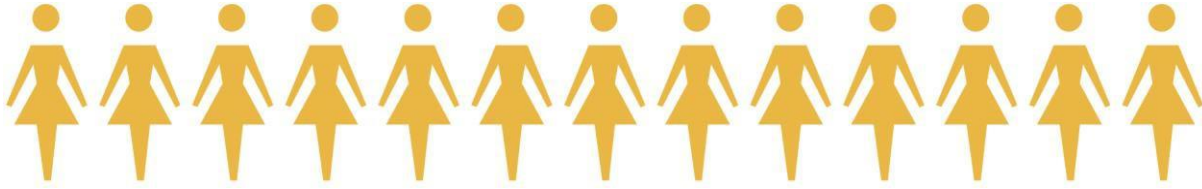
Hasta la fecha, la indicación del uso de inhibidores de la aromatasa para la quimio prevención del cáncer de mama no está registrada en ningún país y, por lo tanto, su uso no está indicado en la etiqueta.

- **El tratamiento de quimio prevención con tamoxifeno 20 mg / día durante 5 años no ha demostrado ningún beneficio real en la prevención de la aparición del cáncer de mama en mujeres sanas con BRCA VP.**
- **Se recomienda el tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama con BRCA VP para reducir la incidencia de cáncer contralateral.**
- **En mujeres sanas con BRCA VP, no está indicado el uso de inhibidores de aromatasa en quimio prevención**

Modificación del estilo de vida (dieta y actividad física)

En algunos estudios se ha evaluado el posible impacto del estilo de vida y la dieta sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres con BRCA PV. Se ha demostrado que la ingesta total de calorías y el sobrepeso en la edad adulta se correlacionan con un mayor riesgo de cáncer de mama (45).

También se ha demostrado una correlación inversa entre dieta saludable y riesgo de



cáncer de mama y la actividad física realizada durante la adolescencia parece estar asociada a una reducción del riesgo de cáncer de mama (46,47).

Un estudio de casos y controles en familias con cánceres de mama y de ovario ha demostrado que los niveles séricos elevados de IGF-1 están asociados con una mayor penetrancia de los genes BRCA (48). Por lo tanto, se activó un estudio controlado aleatorizado en mujeres con BRCA VP con el objetivo de evaluar los efectos de la dieta y la actividad física en la reducción de los niveles de IGF-1 (49)

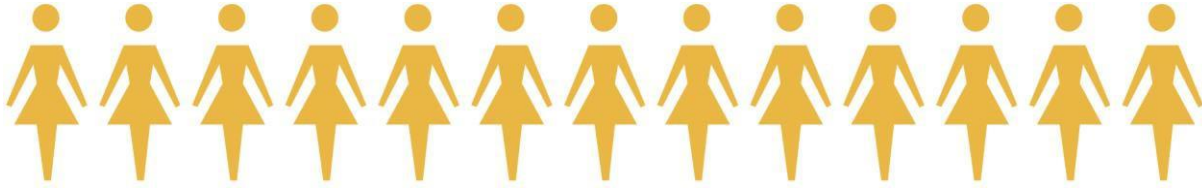
Factores hormonales y riesgo de cáncer de mama en mujeres con BRCA VP

Aunque varios factores hormonales y reproductivos se encuentran entre los principales factores de riesgo establecidos para el desarrollo de cáncer de mama en la población general, su papel en las mujeres con BRCA VP sigue siendo objeto de debate en la actualidad.

Historial reproductivo

Hasta la fecha, no existen estudios concluyentes sobre el impacto de la igualdad en el riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres con BRCA VP. Un metaanálisis de 2014 que incluyó 7 estudios de casos y controles y 3 estudios de cohortes retrospectivos (10.807 casos de cáncer de mama y aproximadamente 10.591 controles portadores de mutaciones de BRCA) no encontró asociación entre la paridad y el riesgo de cáncer de mama en pacientes con VP BRCA 1 o 2 (50). Más recientemente, un estudio retrospectivo que incluyó a 2.522 mujeres con mayor riesgo genético o familiar de cáncer de mama informó que, entre las mujeres con BRCA PV, aquellas con al menos un embarazo a término tenían una reducción del 73% en el riesgo de desarrollar cáncer de mama en comparación con mujeres nulíparas, con un efecto protector creciente a medida que aumenta el número de embarazos (51).

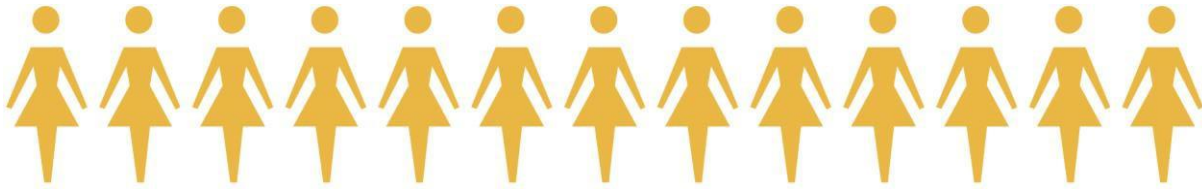
Con respecto a la lactancia materna, en el metaanálisis mencionado anteriormente se informó que se asocia con una reducción del 26% en el riesgo de cáncer de mama en mujeres con BRCA VP cuando dura más de 1-2 años (50). Sin embargo, en el estudio más reciente de Toss et al (51), se informó que la lactancia materna se asocia con una reducción en el riesgo de cáncer de mama de aproximadamente un 75% independientemente de su duración (mayor o menor de 1 año).



Exposición hormonal exógena

En la población general, el uso de la píldora anticonceptiva se asoció con un modesto aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama, que tiende a disminuir progresivamente tras la interrupción (52,53). Sin embargo, a la luz del reconocido efecto protector sobre el riesgo de desarrollar cáncer de ovario, una definición adecuada de la seguridad de la píldora anticonceptiva en términos de riesgo de cáncer de mama parece de gran interés en la población de portadoras de BRCA PV. En un metaanálisis de 2010, que incluyó 7 estudios de cohortes retrospectivos y 2 estudios de casos y controles, se informó que el riesgo de desarrollar cáncer de mama no está influenciado ni por el uso de píldoras anticonceptivas con las formulaciones recientes ni por la duración de este uso. Por el contrario, las formulaciones anteriores a 1975 y, por lo tanto, actualmente obsoletas, se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama entre las mujeres con BRCA VP (54). Esto se confirmó en parte en un metaanálisis que incluyó 9 estudios (5 de casos y controles, 3 de casos y 1 cohorte) de mujeres con BRCA PV. Si bien este metaanálisis no informó ningún aumento significativo en el riesgo de cáncer de mama asociado con el uso de la píldora anticonceptiva, los autores concluyen que los datos al respecto son muy heterogéneos y no concluyentes (55). Más recientemente, un estudio retrospectivo que incluyó una cohorte de 2527 mujeres con alto riesgo genético o familiar de cáncer de mama, incluidas 113 portadoras confirmadas de VP BRCA, informó que el uso de la píldora anticonceptiva no está asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama. independientemente de la duración de la ingesta, en todas las categorías de riesgo genético / familiar (56). Sin embargo, en un estudio de casos y controles que incluyó a 2.492 portadoras de BRCA1 VP, se informó un mayor riesgo de cáncer de mama de inicio temprano en mujeres que comenzaron la píldora de la concepción antes de los 20-25 años, con un aumento del riesgo proporcional a la duración. de uso, lo que sugiere precaución al sugerir esta intervención en mujeres con BRCA VP menores de 25 años (57)

Como se discutió ampliamente en la sección dedicada, la salpingooforectomía profiláctica bilateral es la opción principal para reducir el riesgo de cáncer de ovario y de mama en mujeres con BRCA1 / 2 VP, lo que resulta en la inducción de la menopausia quirúrgica. Sin embargo, puede asociarse a síntomas climatéricos, incluso severos, en forma de sofocos, disfunciones del aparato urogenital y de la esfera sexual, alteraciones del ritmo sueño-vigilia y alteraciones cognitivas, con impacto en la calidad de vida. Aunque en algunos casos se tiene en cuenta el uso de terapia hormonal sustitutiva para paliar esta sintomatología, los datos disponibles sobre la seguridad de esta intervención en la población de mujeres con BRCA VP no son concluyentes, aunque tranquilizadores. Un estudio prospectivo que incluyó a 462 mujeres con BRCA VP informó que la terapia de reemplazo hormonal a corto plazo no reduce el efecto protector sobre la reducción del riesgo de desarrollar cáncer de mama causado por la salpingooforectomía (58).



Hasta la fecha, no tenemos evidencia concluyente sobre la seguridad del uso de técnicas de reproducción asistida en mujeres con BRCA VP. Un estudio de casos y controles (alrededor de 1.380 casos de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama relacionado con BRCA y alrededor de 1.380 controles de mujeres con BRCA 1 o 2 VP que no desarrollaron cáncer de mama) sugiere que el uso de técnicas de reproducción asistida (medicamentos para la fertilidad basados en clomífero, gonadotropinas u otras técnicas de fertilización in vitro) no aumenta el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, la naturaleza exploratoria de este estudio y el bajo número imponen la necesidad de más estudios confirmatorios (59).

4. BRCA y cáncer de mama masculino

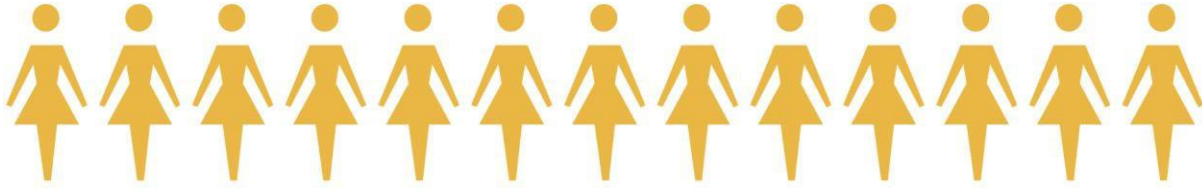
El cáncer de mama masculino es una neoplasia maligna poco frecuente, que representa aproximadamente el 1% de todos los cánceres de mama y menos del 1% de los cánceres masculinos. En Italia se estima que el cáncer de mama afecta aproximadamente a un hombre de cada 600. Su incidencia está aumentando ligeramente y se extiende al grupo de edad menor de 50 años, incluso si la edad de mayor riesgo es entre 60 y 70 años (60).

A menudo, debido a la menor concienciación de la población, el cáncer de mama en los hombres se diagnostica en una etapa posterior y a una edad más avanzada que en las mujeres, y esto puede ser un factor de pronóstico desfavorable en general.

Aproximadamente el 20% de los hombres con cáncer de mama tienen antecedentes familiares de cáncer de mama en parientes femeninas de primer grado, aproximadamente el 2% desarrolla un segundo cáncer de mama y más del 20% desarrolla un segundo cáncer que no es de mama (predominantemente de próstata). en general, lo que sugiere un papel importante del componente genético en esta enfermedad (61,62).

Se estima que alrededor del 10% de los hombres con cáncer de mama tienen una predisposición genética a la enfermedad que, en la mayoría de los casos, está determinada por variantes patogénicas (VP) heredadas de los genes BRCA1 y BRCA2 (63).

Los VP germinales de los genes BRCA se encuentran a menudo en hombres con cáncer de mama que tienen antecedentes familiares de esta neoplasia, pero también en hombres afectados sin antecedentes familiares. Por lo tanto, independientemente de los antecedentes familiares, todo hombre con cáncer de mama debe someterse a un cribado genético para evaluar la posible presencia de VP en los genes BRCA, lo que proporciona información genética importante para todos los miembros de la misma familia. Según las pautas de la NCCN, ASCO y AIOM (tabla 1), el diagnóstico de cáncer de mama



masculino es suficiente para recomendar las pruebas genéticas de BRCA.

Los PV hereditarios de BRCA2 tienen un papel predominante sobre BRCA1 en la determinación de la susceptibilidad al cáncer de mama masculino. Se estima que las VP en BRCA2 son responsables de aproximadamente el 60-70% de los casos de cáncer de mama masculino que ocurren en familias de alto riesgo, mientras que la frecuencia de VP en BRCA1 es de aproximadamente 10-15%.

Los hombres con PV en BRCA1 y BRCA2 tienen un riesgo estimado de cáncer de mama del 1 al 5% y del 5 al 10%, respectivamente, en comparación con el 0,1% de la población general.

También hay evidencia que sugiere que los tumores de mama masculinos asociados con VP en BRCA2 representan un subgrupo de tumores con un fenotipo peculiar, no identificado en la contraparte femenina, caracterizado por un grado alto de tumor, y es probable que sean más agresivos que su correspondiente mama femenina. cánceres asociados con VP en BRCA2.

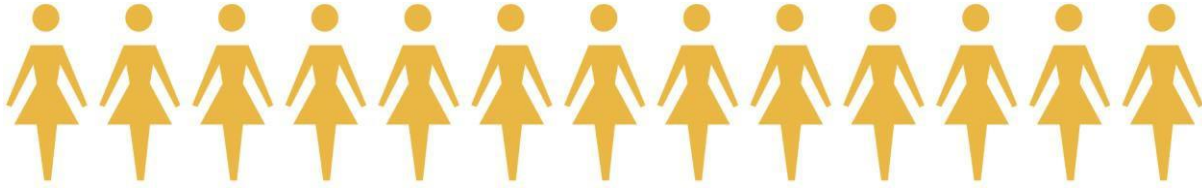
En cuanto a las mujeres, los genes BRCA también son objeto de directrices para la vigilancia y el cribado del cáncer de mama en los hombres portadores de PV (2,64). Las guías incluyen en particular recomendaciones de información y educación en el autoexamen de mama y el examen clínico a partir de los 30-35 años. La guía también incluye recomendaciones para la prevención y el cribado del cáncer de próstata, también asociado a PV en los genes BRCA, en particular BRCA2, a partir de los 40-45 años.

A diferencia de la mujer, para el hombre con PV en los genes BRCA y con cáncer de mama, actualmente no hay datos suficientes para recomendar tratamientos terapéuticos y de reducción de riesgos específicos. Por otro lado, datos recientes (estudio TOPARP-B fase II, ASCO 2019) sobre el cáncer de próstata asociado a BRCA VP han demostrado un potencial terapéutico para los inhibidores de PARP. La asociación entre el cáncer de mama masculino y la deficiencia de BRCA sugiere la posible aplicabilidad de las terapias dirigidas también para el cáncer de mama masculino.

Más estudios sobre el papel de los genes BRCA en pacientes masculinos son necesarios y fundamentales para mejorar, también para los hombres, la adecuación y personalización del manejo clínico, desde el consejo genético, el cribado, el diagnóstico precoz, hasta la elección de los más adecuados. tratamientos terapéuticos, como lo recomendó recientemente la Administración de Alimentos y Medicamentos (65).

5. Tipos de pruebas BRCA

Actualmente, la prueba BRCA en sangre periférica (prueba constitucional o de línea



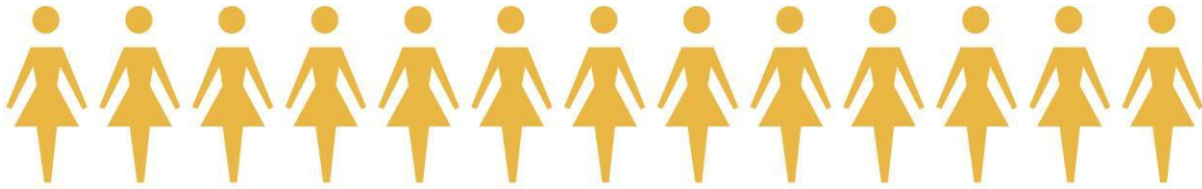
germinal) para la detección de PV constitucionales se realiza en muchos laboratorios utilizando metodologías ampliamente validadas, en particular secuenciación de próxima generación (NGS) posiblemente seguida de secuenciación Sanger para la validación de variantes.

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 los PV que llevan estos genes. Una vez completada, se debe realizar la búsqueda de grandes reordenamientos genéticos (por ejemplo, deleciones de uno o más exones o del gen completo), que representan una fracción variable de las VP de BRCA germinales de una población a otra, globalmente igual a aproximadamente el 10%. Los análisis que utilizan métodos NGS permiten predecir con cierto grado de fiabilidad cualquier reordenamiento desequilibrado grande en BRCA1 / 2, que también puede identificarse 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 (66,67).

Los BRCA VP constitucionales (presentes en todas las células del cuerpo) identificables en pacientes con cáncer de mama generalmente se heredan de la madre o el padre y rara vez aparecen como resultado de mutaciones (menos del 1% de los casos); en ambos casos, son transmisibles a los niños (50% de probabilidad para cada niño).

La evidencia actualmente disponible no respalda la prueba de tejido tumoral BRCA. Sin embargo, es probable que la prevalencia de PV somática en BRCA1 / 2 sea mayor de lo que se pensaba anteriormente. En un estudio que incluyó a 273 pacientes suecas con cáncer de mama, la prevalencia de PV somáticas BRCA fue ~ 1/3 del total identificado, mientras que 2/3 eran de origen germinal (68).

Por tanto, es posible que en el futuro sea importante para fines terapéuticos la búsqueda de variantes en el tejido tumoral, similar a lo que ocurre con el cáncer de ovario (27). En la actualidad, la prueba somática se puede realizar en el contexto de estudios con fines de investigación.



6. Calendario de presentación de informes

Los tiempos de presentación de informes pueden variar según el propósito para el que se realiza la prueba y se han compartido varias veces en discusiones técnicas. El rendimiento depende en gran medida del número de muestras procesadas por el laboratorio: los laboratorios con baja capacidad (bajos rendimientos) difícilmente pueden garantizar tiempos rápidos, si tenemos en cuenta la necesidad de contención de costos y reproducibilidad de los datos en sí.

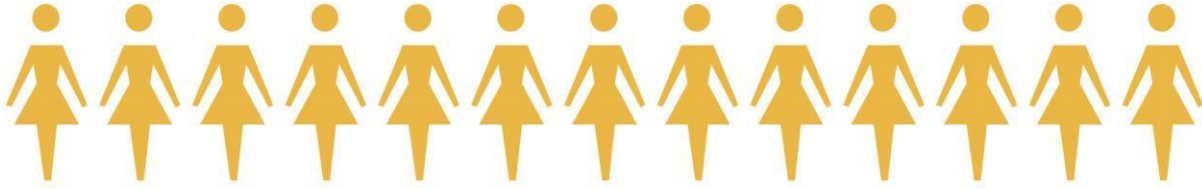
Sin embargo, para fines clínicos, cuando se refiere al tratamiento (quimioterapia o cirugía profiláctica), la prueba debe asegurarse dentro de los 30-40 días posteriores a la llegada de la muestra (sangre) al laboratorio. En el caso de la cirugía después de la terapia neoadyuvante, este momento es totalmente aceptable. En el escenario de cirugía primaria seguida de terapia adyuvante, este tiempo puede responder a las necesidades clínicas solo bajo la condición de una perfecta coordinación del grupo multidisciplinar de diagnóstico y tratamiento (solicitud inmediata de la prueba en el momento del diagnóstico y vía de emergencia en el laboratorio).

En el escenario de una prueba genética completa en el contexto del asesoramiento por riesgo genético a nivel familiar, la ventana de tiempo puede ser más amplia.

7. Interpretación de las 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 variantes genéticas identificadas es de gran relevancia, 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 (69), es apropiado adoptar los criterios desarrollados por la Red basada en evidencia para la interpretación de alelos mutantes de la línea germinal (ENIGMA), disponible en el sitio web del consorcio (70), 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 (71): benignas, probablemente benignas, inciertas, probablemente patogénicas y patogénicas (ver Tabla 4).

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 las terapias 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 (72). En este contexto, los laboratorios deben participar en programas externos de control de calidad y redes colaborativas, tanto nacionales como internacionales, orientadas a la recolección sistemática y centralizada de las variantes BRCA observadas, a fin de contribuir a la mejor clasificación de estas (73), en tanto en lo que respecta a la definición del riesgo hereditario como a la predicción de la respuesta a las terapias antitumorales.

También es conveniente verificar periódicamente la clasificación de variantes.

Cualquier reclasificación debe comunicarse al clínico remitente, con el fin de transferir la información a la persona que se había sometido a la prueba.

La importancia clínica de la variante genética BRCA identificada debe indicarse en el informe y debe incluirse la información esencial utilizada para la clasificación. Recientemente, el consorcio ENIGMA (71) ha desarrollado criterios específicos para la interpretación del significado clínico (evaluación del riesgo hereditario) de las variantes constitucionales de los genes BRCA

Desde el punto de vista clínico, las mismas medidas de prevención / reducción del riesgo propuestas a mujeres con variantes patógenas (clase 5) se proponen a mujeres portadoras de variantes probablemente patógenas (clase 4) (aun sabiendo que 1 de cada 20 de las variantes de clase 4 lo harán). posteriormente ser reclasificado como "no patogénico") mientras que en presencia de una variante de significado incierto (clase 3) las indicaciones para la prevención / reducción del riesgo deben basarse en antecedentes personales / familiares en espera de una reclasificación de la variante (la mayoría las variantes de la clase 3 se reclasificarán como clase 1).

En presencia de variantes posiblemente benignas (clase 2) o benignas (clase 1), el resultado de la prueba se considera normal y las indicaciones de prevención / reducción del riesgo deben basarse en antecedentes personales / familiares porque las limitaciones actuales de las pruebas genéticas no permiten para descartar la presencia de una forma hereditaria de predisposición (las pruebas actuales no identifican todos los VP de BRCA u otros genes pueden estar involucrados).



De manera similar, todos los casos en los que ninguna variante de BRCA de clase 3, 4 o 5 (es decir, la mayoría de las clases 3, 4 o 5) deben ser considerados "no informativos" y manejados sobre la base de la situación de antecedentes oncológicos personales / familiares parte de los casos sometidos a pruebas BRCA).

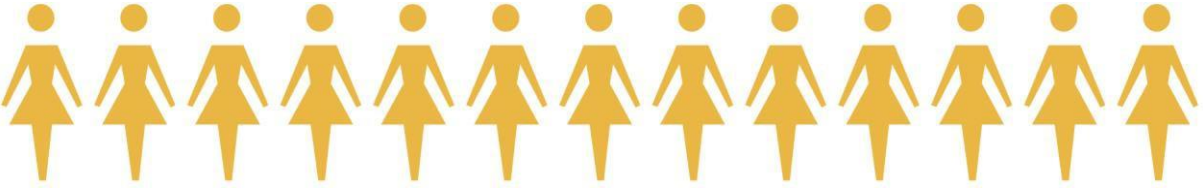
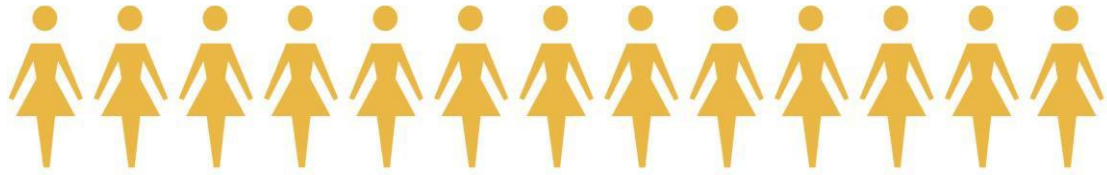


Tabla 4-Clasificación Variantes BRCA según ENIGMA

Clase 5: patogénico	Clase 4: probablemente patogénico	Clase 3: incierto	Clase 2: probablemente no patogénico	Clase 1: no patogénico
<p>Probabilidad de patogenicidad > 99% con modelos multifactoriales</p> <p>0</p>	<p>Probabilidad de patogenicidad 0,95-0,99 con modelos multifactoriales</p> <p>0</p>	<p>Probabilidad de patogenicidad 0,05-0,949 con modelos multifactoriales</p> <p>0</p>	<p>Probabilidad de patogenicidad 0,001-0,049 con modelos multifactoriales</p> <p>0</p>	<p>Probabilidad de patogenicidad <0,001 con modelos multifactoriales</p> <p>0</p>
<p>Deleciones que alteran un dominio proteico funcional</p> <p>0</p>	<p>Sitio de empalme canónico no probado que no predice una isoforma natural</p> <p>0</p>	<p>Evidencia insuficiente para clasificarlo</p> <p>0</p>	<p>Cambio que codifica el mismo aminoácido considerado no patógeno y sin evidencia de aberraciones en el mRNA</p>	<p>Frecuencia alélica \geq 1% en grupos de control</p> <p>0</p>
<p>Duplicaciones que alteran un dominio proteico funcional</p> <p>0</p>	<p>Codificación de un aminoácido ya evaluado como error patogénico</p> <p>+</p> <p>Sin evidencia de empalme aberrante</p> <p>+</p> <p>Ausencia de los grupos de control de referencia</p>	<p>Variante de empalme con dificultad de interpretación</p> <p>0</p>		<p>Variante intrónica o exónica con probabilidad a priori según A-GVGD $<2\%$</p> <p>+</p> <p>Variante trans con una variante patogénica y ningún fenotipo distinto al cáncer de mama</p> <p>+</p> <p>Baja probabilidad de alterar el empalme o alta probabilidad de alterar el empalme sin ninguna evidencia de aberración del empalme de mRNA</p>
<p>Ensayo de empalme del ARNm que altera un dominio proteico funcional</p> <p>0</p>	<p>Detección en marco para la que ya se ha descrito una variante patogénica</p> <p>+</p> <p>Ausencia de los grupos de control de referencia</p>	<p>Variante de riesgo intermedio</p>		
<p>Cambio de cuadro que conduce a un codón de parada prematuro</p>				



8. PREGUNTAS ABIERTAS

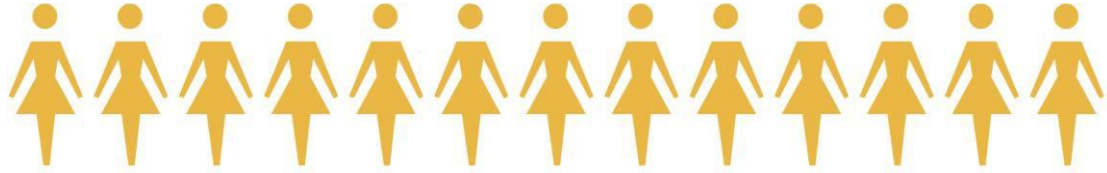
1. **Dado que se espera un aumento significativo de la demanda de pruebas genéticas en el próximo año, puede ser conveniente instituir un “mini asesoramiento”, para reducir los tiempos de espera y la carga de trabajo de los profesionales involucrados en el proceso de asesoramiento oncogenético.**

El mini-asesoramiento debe realizarse dentro de la semana posterior al diagnóstico histológico.

Se reitera que también se requiere conocimiento experto en el caso del llamado "mini-asesoramiento" porque durante una entrevista corta es necesario poder transmitir los contenidos fundamentales del asesoramiento genético pre-prueba en poco tiempo, adaptándolos a la situación oncológica y familiar del paciente.

2. **¿La prueba genética debe incluir otros genes además del estudio BRCA1 / 2? ¿Cuándo se recomienda realizar un análisis de un panel de genes? ¿Qué genes deberían incluirse en el panel?**

Numerosos otros genes se han implicado en la predisposición hereditaria al cáncer de mama y, en función del riesgo conferido, se pueden clasificar en penetrancia alta, media y baja. Los principales son TP53, STK11, PTEN, CDH1, genes asociados a síndromes de cáncer hereditario que incluyen el cáncer de mama en el espectro tumoral y que confieren un alto riesgo, PALB2 que confiere riesgo medio / alto, CHEK2 y ATM que se asocian a un intermedio riesgo. Varios laboratorios utilizan rutinariamente paneles multigénicos que pueden incluir algunos o todos los genes mencionados anteriormente. La ventaja de utilizar estos paneles multigénicos es la de incrementar el rendimiento diagnóstico, ya que se identifican casos hereditarios adicionales no determinados por los genes BRCA. Por otro lado, aumenta la fracción de pruebas con variantes de significado desconocido. Además, la inclusión de genes de penetrancia intermedia es objeto de mucho debate y las recomendaciones al respecto son variables. Una opción podría ser utilizar paneles que comprendan sólo genes "clínicamente útiles", correspondientes a los genes de alta penetrancia para el cáncer de mama, para los que las recomendaciones son bastante uniformes. Sin embargo, también en este caso se debe considerar que las alteraciones de estos genes se asocian generalmente a características específicas (tabla 5), por lo que la sospecha de su afectación ya debe situarse sobre una base clínica (asociación con otras neoplasias, tumores



histológicos asociados).

Sin embargo, el uso de paneles debe permitir mantener niveles aceptables de sensibilidad para los genes BRCA.

Tabla 5: Síndromes hereditarios asociados a alto riesgo de cáncer de mama

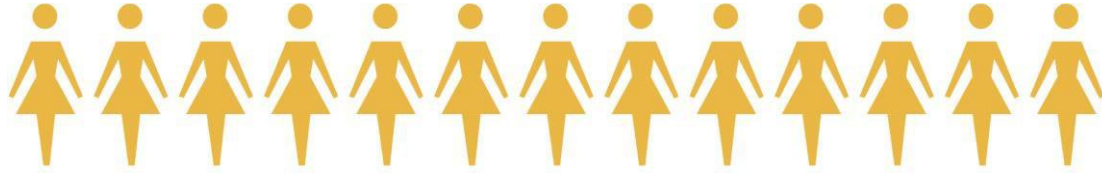
SINDROME	ESPECTRO TUMORAL	GEN
CÁNCER HEREDITARIO DE MAMA Y DE OVARIO	Mama, ovario, útero, próstata, páncreas, melanoma	<i>BRCA 1</i> <i>BRCA2</i>
LI-FRAUMENI	Sarcomas, mama, leucemia, SNC, carcinoma suprarrenal, cerebro, otros	<i>TP53</i>
COWDEN/ ¹ PHTS	Mama, tiroides, endometrio	<i>PTEN</i>
PEUTZ-JEGHERS	Colorrectal, estómago, ovario, testículo, cuello uterino, páncreas, mama	<i>STK11</i>
^{2,3} <i>PALB2</i>	Mama, ovario, páncreas	<i>PALB2</i>
^{2,3,4} <i>ATM</i>	Mama, estomago	<i>ATM</i>
^{2,3} <i>CHEK2</i>	Mama	<i>CHK2</i>

¹ PHTS: *PTEN* Hamartoma Tumor Syndrome

² No se utilizan definiciones específicas para las formas de predisposición ligadas a estos genes, por lo que aquí solo se indica la abreviatura del gen de riesgo respectivo.

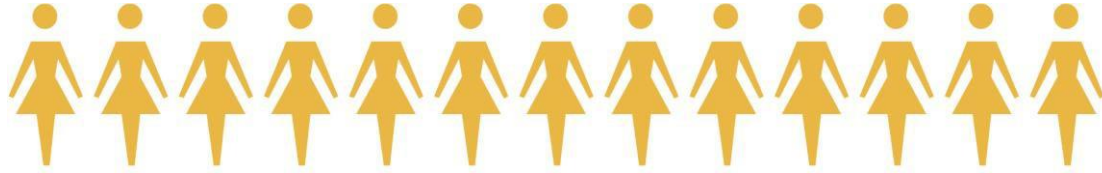
³ Las VP bialélicas de *PALB2* y *TMJ* causan respectivamente un subtipo de anemia de Fanconi y ataxia-telangiectasia, enfermedades autosómicas recesivas.

⁴ Genes de penetrancia intermedia (utilidad clínica y tipo de recomendaciones no únicas)



9. Bibliografia

- 1) Linea Guida AIOM 2019- Neoplasie della mammella- www.aiom.it
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 3.2019. <http://www.nccn.org>
- 3) Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA, et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121:389-398
- 4) Nilsson MP, Hartman L, Kristoffersson U, et al. High risk of in-breast tumor recurrence after BRCA1/2-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 147:571-578
- 5) Hallam S, Govindarajulu S, Hockett B, Bahl A. BRCA1/2 mutation-associated breast cancer, wide local excision and radiotherapy or unilateral mastectomy: a systematic review *Clin Oncol* 2015; 527-35
- 6) Valachis A, Nearchou Ad, Lind P, et al. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144:443-455
- 7) Evron E., Ben-David AM, Goldberg H. et al., Prophylactic irradiation to the contralateral breast for BRCA mutation carriers with early-stage breast cancer. *Annals of Oncology* 2019: 1-6
- 8) Kuchenbaecher KB, Hopper JL, Barner DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017;23:2402-2416
- 9) Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carrier risk and mortality. *JAMA* 2010; 304:967-975
- 10) Cortesi L, Razzaboni E, Toss A, et al. A rapid genetic counseling and testing in newly diagnosed breast cancer is associated with high rate of risk-reducing mastectomy in BRCA1/2- positive Italian women. *Ann Oncol* 2014; 25:57-63
- 11) Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:1145-1153.
- 12) Byrski T, Huzarski T, Dent R, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;147:401-405.
- 13) Gómez HL, Prat A, Moreno F, et al. Efficacy of neoadjuvant carboplatin plus docetaxel in triple negative breast cancer : Combined analysis of two cohorts. *Clin Cancer Res* 2017;23:649-657.
- 14) Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): A randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:747-756.
- 15) Hahnen E, Lederer B, Hauke J, et al. Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in triple-negative breast cancer: Secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3:1378-1385.
- 16) Robson M, Im S-A, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017;377:523-533.

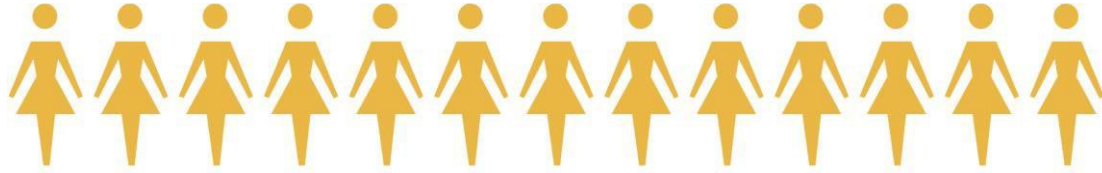


- 17) Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2018;379:753-763.
- 18) Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:497-509.
- 19) Litton JK, Scoggins M, Hess KR, et al. Neoadjuvant talazoparib (TALA) for operable breast cancer patients with a BRCA mutation (BRCA+). *J Clin Oncol.* 2018;36(15_suppl):508.
- 20) Balmaña J, Díez O, Rubio IT, Cardoso F. BRCA in breast cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl 6):31-34.
- 21) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 3.2019. <http://www.nccn.org>.
- 22) Dieci MV, Del Mastro L., Cinquini M et al., Inclusion of platinum-agents in neoadjuvant triple-negative breast cancer patients:development of GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation)recommendation by the Italian Association of Medical Oncology. *Cancers (Basel)* 2019;11(8)
- 23) Miller KD, Tong Y, Jones DR, et al. Cisplatin with or without rucaparib after preoperative chemotherapy in patients with triple negative breast cancer: Final efficacy results of Hoosier Oncology Group BRE09-146. *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl 15):1082-1082
- 24) Phillips KA, Milne RL, Rookus MA, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2013 ;31:3091-9.
- 25) Robson ME, Tung N, Conte P, et al.. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;30:558-566
- 26) <http://www.sigu.net>: Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte di AIOM-SIGU 2013
- 27) Gori S, Barberis M, Bella MA , et al. Recommendations for the implementation of BRCA testing in ovarian cancer patients and their relatives. *Clin Rev Oncol Hematol* 2019; 140:67-72
- 28) Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2010; 28:222-231
- 29) Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutations carriers. *J Natl cancer Inst* 2009; 101:80-87
- 30) Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, et al. Risk reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of the BRCA1 and BRCA2 associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008; 26:1331-1337
- 31) Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, et al. Uterine cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy without hysterectomy in women with BRCA mutations. *JAMA Oncol* 2016; 2:1434-1440
- 32) Petelin L, Trainer AH, Mitchell G et al., Cost-effectiveness and comparative effectiveness of cancer risk management strategies in BRCA1/2 mutation carriers: a systematic review. *Genet Med.* 2018;20(10):1145-1156
- 33) Harmsen MG, Arts-de Jong M, Hoogerbrugge N, et al. Early salpingectomy (TUbectomy) with

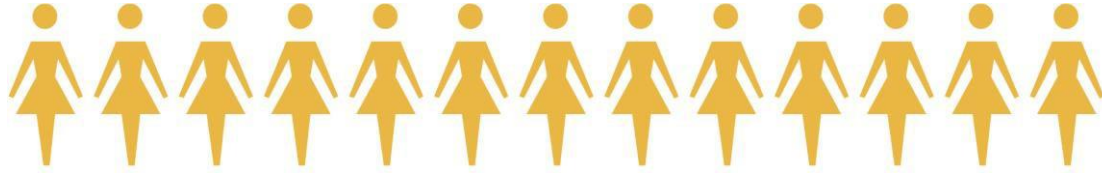


delayed oophorectomy to improve quality of life as alternative for risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers (TUBA study): a prospective non-randomised multicentre study. *BMC Cancer* 2015;15:593

- 34) Kwon JS, Tinker A, Pansegrau G, et al. Prophylactic salpingectomy and delayed oophorectomy as an alternative for BRCA mutation carriers. *Obstet Gynecol* 2013; 121:14-24
- 35) Nebgen DR, Hurteau J, Holman LL, et al. Bilateral salpingectomy with delayed oophorectomy for ovarian cancer risk reduction: a pilot study in women with BRCA1/2 mutations. *Gynecol Oncol* 2018;150, 79-84
- 36) Nelson HD, Pappas M, Zakher B, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med.* 2014;160(4):255-66
- 37) Cortesi L, Turchetti D, Marchi I, et al. Breast cancer screening in women at increased risk according to different family histories: an update of the Modena Study Group experience. *BMC Cancer.* 2006; 6: 210.
- 38) Cho N, Han W, Han B-K, et al. Breast Cancer Screening With Mammography Plus Ultrasonography or Magnetic Resonance Imaging in Women 50 Years or Younger at Diagnosis and Treated With Breast Conservation Therapy. *JAMA Oncol.* 2017; 3(11):1495-1502
- 39) Berg WA, Blume JD, et al; ACRIN 6666 Investigators. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA.* 2008;299(18):2151-63
- 40) Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurley P, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2009; 27:3235-3258
- 41) Xu L, Zhao Y, Chen Z, Wang Y, Chen L, Wang S. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: a meta-analysis. *Breast Cancer.* 2015;22(4):327-34
- 42) Gail MH, Brinton LA, Byar DP et al., Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81(24):1879-86.
- 43) Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med.* 2004;23:1111–1130
- 44) Vogel VG, Costantino, JP, Wickerham, DL, et al: Effects of tamoxifen vs. raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: The NSABP study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 295 :2727-2741, 2006.
- 45) Nkondjock A, Robidoux A, Paredes Y, et al. Diet, lifestyle and BRCA-related breast cancer risk among French-Canadians. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 98:285-294
- 46) Manders P, Pijpe A, Hoening MJ, et al. Body weight and risk of breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126:193-202
- 47) King MC, Marks JH, Mandell JB. New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003; 302:643-646



- 48) Pasanisi P, Bruno E, Venturelli E, et al. Serum levels of IGF-1 and BRCA penetrance: a case control study in breast cancer families. *Fam Cancer* 2011; 10:521-528
- 49) Pasanisi P, Bruno E, Manoukian S, et al. A randomized controller trial of diet and physical activity in BRCA mutation carriers. *Fam Cancer* 2014; 13: 181-187
- 50) Pan H, He Z, Ling L, et al. Reproductive factors and breast cancer risk among BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: results from ten studies. *Cancer Epidemiol.* 2014; 38:1-8.
- 51) Toss A, Grandi G, Cagnacci A, et al. The impact of reproductive life on breast cancer risk in women with family history or BRCA mutation. *Oncotarget.* 2017; 8:9144-9154.
- 52) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996, 347 (9017): 1713-1727
- 53) Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer(1), Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet.* 2008 6;371(9609):303-14.
- 54) Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011; 11:1197-207.
- 55) Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2010; 46:2275-84.
- 56) Grandi G, Toss A, Cagnacci A, et al. Combined Hormonal Contraceptive Use and Risk of Breast Cancer in a Population of Women With a Family History. *Clin Breast Cancer.* 2018;18: e15-e24.
- 57) Kotsopoulos J, Lubinski J, Moller P, et al. Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation Carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 143:579-86.
- 58) Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol.* 2005; 23:7804-10.
- 59) Kotsopoulos J, Librach CL, Lubinski J Infertility, treatment of infertility, and the risk of breast cancer among women with BRCA1 and BRCA2 mutations: a case-control study. *Cancer Causes Control.* 2008; 19:1111-9.
- 60) I numeri del cancro in Italia, edizione 2019.
- 61) Ottini L, Palli D, Rizzo S, et al. Male breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010 ;73(2):141-55.
- 62) Silvestri V, Barrowdale D, Mulligan AM, et al. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. *Breast Cancer Research.* 2016;18(1):15.
- 63) Lecarpentier J, Silvestri V, Kuchenbaecker KB, et al. Prediction of Breast and Prostate Cancer Risks in Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers Using Polygenic Risk Scores. *J Clin Oncol.* 2017;35(20):2240-2250.



- 64) Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al. ESMO Guidelines Committee. Prevention and screening in BRCA1/2 mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5): v103-v110.
- 65) FDA GUIDANCE DOCUMENT: Male Breast Cancer: Developing Drugs for Treatment, August 2019. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/male-breast-cancer-developing-drugs-treatment>
- 66) 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; 19 (4). pii:E961
- 67) 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; 480:173-179
- 68) Winter C, Nilsson MP, Olsson E, et al., Targeted sequencing of BRCA1 and BRCA2 across a large unselected breast cancer cohorts suggests that one-third of mutations are somatic *Ann Oncol* 2016;27, 1532-8
- 69) Richards S, Aziz N, Bales S, et al. A CMG 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; 17:405-424
- 70) <https://enigmaconsortium.org>
- 71) 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; 20:1282-1291
- 72) Claustres M, Kozich V, Dequeker E, et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). *Eur J Hum Genet* 2014; 22:160-170
- 73) <https://www.emqn.org/>