



ASOCIACIÓN ARGENTINA DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

SOLICITUD DE BRCA EN CÁNCER DE OVARIO
- GUÍAS DE RECOMENDACIÓN -

El propósito de esta guía es mejorar la práctica clínica apoyando la tarea del médico prescriptor, como herramienta para su accionar diario.

Comité de Redacción

Dra. Rosa María Garrido

Dra. Gabriela Norese

Dra. Natalia P. Zeff



**SOLICITUD DE BRCA EN CÁNCER DE OVARIO
– GUÍAS DE RECOMENDACIÓN –**

INTRODUCCIÓN

En Argentina, según las estimaciones de incidencia del Observatorio Global de Cáncer de la OMS para el año 2018, el cáncer de ovario presenta un volumen de aproximadamente 2330 casos al año, representando el 1.9% de todos los tumores malignos y un 3.5% de los cánceres femeninos. Se calcula un riesgo estimado en población general de un 1.3% a los 80 años, con una edad promedio al diagnóstico de 63 años.

Aproximadamente un 25% tiene carácter hereditario, formando parte principalmente de dos síndromes, ambos con herencia autosómica dominante: el síndrome de Lynch y el de cáncer de mama-ovario-páncreas.

El síndrome de Lynch, también conocido como “cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis” (en inglés, HNPCC), se debe a mutaciones germinales en uno o varios genes reparadores de errores de apareamiento de bases de ADN (genes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 y EPCAM), aumentando el riesgo de cáncer de ovario a lo largo de la vida a un 4-24%.

En cuanto al síndrome de cáncer de mama-ovario-páncreas hereditario, es ocasionado con mayor frecuencia por una mutación germinal en genes de alta penetrancia BRCA1 y BRCA2. A su vez existen genes que en algunos casos se asocian a mayor riesgo de cáncer de mama y no de ovario (ej. ATM, CDH1, CHEK2) o viceversa (ej. BRIP1, RAD51C, RAD51D; todos estos son genes de moderada penetrancia).

De todos los cánceres de ovario con componente hereditario, un 25% es causado por mutaciones en los genes BRCA1/2 (alcanzando esta proporción un 40% en casos de historia familiar de cáncer de ovario), un 10% por mutaciones en otros genes (siendo esta proporción del 25% cuando hay historia familiar de la enfermedad) y aproximadamente un 6% puede ser explicado por riesgo poligénico representado por polimorfismos de nucleótidos únicos (SNPs). El resto son de causa desconocida. [Véase Tabla 1]



**SOLICITUD DE BRCA EN CÁNCER DE OVARIO
– GUÍAS DE RECOMENDACIÓN –**

Tabla 1. Mutaciones genéticas y asociación con cáncer de ovario [Domchek SM, Robson ME. Update on genetic testing in gynecologic cancer. J Clin Oncol. 2019 Sep 20;37 (27):2501-9.]

MUTACIÓN PATOGENICA	ASOCIACIÓN CON CÁNCER DE OVARIO	EVIDENCIA	RIESGO ABSOLUTO (%)
BRCA1	Si	Muy alta	>10
BRCA2	Si	Muy alta	>10
ATM	Si	Alta	<3
BRIP1	Si	Alta	>10
BARD	Incierta	Confusa	--
CHEK2	No	Altamente en contra	No aplica
NBN	Incierta	Confusa	--
MLH1	Si	Muy alta	>10
MSH2	Si	Muy alta	>10
MSH6	Si	Alta	>10
PMS2	Incierta	Limitada	--
PALB2	Posible	Limitada	<3
RAD51C	Si	Alta	>5
RAD51D	Si	Alta	>10

Respecto a las mutaciones en los genes BRCA1 presentan un riesgo de cáncer de ovario a lo largo de la vida de un 20-50% y los BRCA2 del 10-20%, con una edad promedio al diagnóstico de 51 años (siendo los tumores asociados a BRCA1 de aparición a edades más tempranas que BRCA2, aproximadamente 10 años antes). Además, las pacientes portadoras de mutaciones patogénicas en genes BRCA1 y/o BRCA2 presentan un riesgo a lo largo de la vida de 55-80% de desarrollar cáncer de mama. Para cáncer de próstata, el riesgo estimado varía entre el 10-20% y los casos de cáncer de páncreas y melanoma no superan el 10% a lo largo de la vida.



**SOLICITUD DE BRCA EN CÁNCER DE OVARIO
– GUÍAS DE RECOMENDACIÓN –**

La relevancia del conocimiento de la ascendencia de las pacientes remite a que la prevalencia de las mutaciones patogénicas en genes BRCA1/2 es de 1 – 350/800 personas de cualquier etnia aumentando a 1 en 40 en la etnia judía Askenazi, donde el 40% de los casos de cáncer de ovario se debe a 3 mutaciones fundadoras (2 en BRCA1-185delAG y 5282 insC- y 1 en BRCA2 -6174delT).

Considerando la evidencia actual y los riesgos previamente enunciados, se recomiendan las siguientes medidas de prevención en pacientes portadoras de estas mutaciones patogénicas:

1. Vigilancia de alto riesgo para cáncer de mama que consiste en:

- Autoexamen mamario mensual, comenzando a la edad de 18 años
- Examen clínico mamario cada 6 meses, comenzando a los 25 años
- Vigilancia anual con resonancia magnética mamaria (RMN), comenzando a los 25 y hasta los 29 años. Y luego mamografía más RMN en forma anual. De no disponer de resonancia, se sugiere realizar complementariamente a la mamografía anual, una ecografía mamaria (si bien esta estrategia posee menor sensibilidad que la resonancia en la vigilancia de alto riesgo).

La mastectomía bilateral como estrategia de reducción de riesgo para cáncer en la paciente y/o familiares debería ser discutida, ya que la vigilancia del cáncer de mama no evita la aparición de éste. Sin embargo, dado el alto impacto psico-físico de la cirugía y la alta efectividad de las medidas de vigilancia disponibles, y que aún no está demostrado beneficio en sobrevivida con este tipo de procedimientos, ésta es una decisión personal, que deberá ser evaluada en forma conjunta con la paciente y los médicos tratantes, considerando todas las implicancias involucradas.

2. En relación con la vigilancia de cáncer de ovario, las mujeres portadoras de la mutación deberían realizar ecografía transvaginal y dosaje de CA125 en forma semianual, comenzando a los 30 años. Debido a que la vigilancia del cáncer de ovario no es una estrategia efectiva para la detección precoz, ni ha demostrado



**SOLICITUD DE BRCA EN CÁNCER DE OVARIO
– GUÍAS DE RECOMENDACIÓN –**

disminuir la mortalidad por cáncer de ovario en ningún grupo, se sugiere considerar la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica alrededor de los 40 años (35-40 años para BRCA1; 40-45 años para BRCA2), luego de completado el planeamiento familiar y evaluadas todas las implicancias de la cirugía. Esta estrategia no elimina por completo el riesgo de cáncer de ovario, ya que existe un pequeño riesgo de carcinoma peritoneal primario que no ha sido hasta ahora exactamente cuantificado, pero se estima en menos del 5%. Por este motivo, estaría indicado realizar determinaciones periódicas de CA125 posterior a la salpingo-ooforectomía bilateral en mujeres portadoras de mutaciones, aunque la efectividad de esta medida no ha sido completamente confirmada aún.

El seguimiento en pacientes portadoras con cáncer de ovario se realizará según criterio oncológico de recurrencia, considerando el uso de nuevas terapéuticas.

3. Control dermatológico anual.
4. Los hombres portadores de mutación deben realizar vigilancia de cáncer de próstata con examen clínico rectal y determinación de PSA en suero en forma anual, a partir de los 40 años.
5. Debido al mayor riesgo de cáncer de mama en hombres portadores, se sugiere realizar autoexamen mamario periódico y consulta inmediata ante cualquier signo detectado (nódulo, inflamación, presencia de secreciones en el pezón, etc.) hasta los 35 años y luego acompañar de examen clínico mamario anual a partir de esta edad. El valor del seguimiento radiográfico con mamografía en hombres portadores de mutaciones en BRCA no ha sido evaluado. En individuos con tejido mamario clínicamente evidente (ginecomastia) esta estrategia podría ser considerada.
6. En cuanto al cáncer de colon, la vigilancia debe ser como la población general.

Como mencionamos previamente, las mutaciones en BRCA son transmitidas en forma autosómica dominante, es decir que tanto hijos como hermanos del/ de la portador/a, poseen un 50% de riesgo de haber heredado la mutación. Aquellos



**SOLICITUD DE BRCA EN CÁNCER DE OVARIO
– GUÍAS DE RECOMENDACIÓN –**

integrantes de la familia que no hayan heredado la mutación, presentan los riesgos habituales de cáncer asociados a población general.

La oportunidad de estrategias de prevención y el desarrollo de terapias dirigida especialmente a cáncer de ovario en pacientes con estas mutaciones lleva a que sea de suma importancia su identificación. La mayoría de las sociedades médicas recomiendan actualmente el testeo genético a todas las pacientes con cáncer de ovario; no obstante, sólo el 30% lo realiza.

A continuación, mencionaremos las recomendaciones del testeo genético en pacientes con cáncer de ovario y sus implicancias terapéuticas.

ABORDAJE INICIAL ANTE EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE OVARIO

1. Criterios de selección para testeo y solicitud del estudio molecular:

Toda paciente (de cualquier edad) con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario, trompa uterina y/o peritoneal primario de alto grado (adenocarcinoma seroso de alto grado, endometroide, células claras) debe ser considerada para realizar el testeo germinal de genes BRCA1 y 2 para diagnóstico de síndrome mama-ovario-páncreas hereditario por las implicancias que conllevan el hallazgo de variantes patogénicas o probablemente patogénicas tanto en la paciente como en su familia.

Quedan excluidos del testeo para BRCA 1 y 2, los tumores de tipo histológico mucinoso (que se asocian a otros genes como KRAS y TP53), tumores del cordón sexual (tumores de células de la granulosa que se pueden asociar a alteración en el gen STK11 o el gen DICER1) y tumores de bajo potencial de malignidad, en los cuales la realización del estudio molecular se debe realizar acorde a los antecedentes familiares y personales de la paciente afectada.

En caso de tratarse de tumores de tipo endometroide, células claras y mucinoso, además se recomienda solicitar el estudio somático para evaluar déficit de proteínas MMR (en inglés: mismatchrepair, MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) asociados al síndrome de Lynch.

Otros de los genes que se deben considerar para el estudio en cáncer de ovario son: BRIP1, PALB2, BARD1, RAD51C, RAD51D como se menciona en apartado anterior.



**SOLICITUD DE BRCA EN CÁNCER DE OVARIO
– GUÍAS DE RECOMENDACIÓN –**

En casos que la paciente presente un testeo germinal sin hallazgo de variantes patogénicas o probablemente patogénicas en genes BRCA 1 y 2 y los antecedentes personales y/o familiares sean de relevancia, se debe considerar estudiar otros genes como los antes mencionados (lo cual puede realizarse a través de un panel multigenético específico que los incluya).

Se deben tener en cuenta los siguientes puntos al momento de solicitar una prueba genética:

A. Solicitud de estudio molecular

Es fundamental prescribir el estudio molecular de manera adecuada. Para el análisis de los genes BRCA 1 y 2 se debe especificar las técnicas que corresponden, para abarcar el estudio de dichos genes de manera completa, por lo que cuando se prescriba, la orden debe tener la siguiente leyenda:

*“Secuenciación completa para genes BRCA 1 y 2 y
grandes rearrreglos por MLPA”.*

La secuenciación completa de los genes BRCA1 y 2 implica el análisis de los todos los exones y los bordes intrón/exón de dichos genes. Se considera que la técnica de MLPA (multiplex ligation probe amplification) es una herramienta de diagnóstico complementaria, con una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de desórdenes genómicos, que detecta grandes rearrreglos (deleciones/inserciones) que no se logran evaluar con la secuenciación.

En pacientes de ascendencia askenazi se puede iniciar el estudio a través del análisis de las 3 mutaciones fundadoras (2 en BRCA1- 185delAG y 5282 insC- y 1 en BRCA2 -6174delT), conocido como **Panel Askenazi**. De ser negativo, se debe continuar con el estudio sea a través de la secuenciación completa de los genes o realizando un panel multigenético.

En casos que se necesite evaluar otros genes se recomienda la realización de un panel multigenético, donde se debe aclarar en la orden de solicitud, todos los genes que interesan estudiar, acorde a las pautas descriptas en el “Protocolo de usos e indicaciones



**SOLICITUD DE BRCA EN CÁNCER DE OVARIO
– GUÍAS DE RECOMENDACIÓN –**

de paneles multigenéticos para cáncer hereditario en Argentina, Programa Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios, INC, 2019”.

Asimismo, todas las pacientes que vayan a realizar un estudio genético deben recibir previamente una consulta de asesoramiento genético oncológico donde se expliquen las implicancias principales del estudio.

La prescripción del estudio molecular debe ser llevada a cabo por un médico acorde a la ley de ejercicio de la medicina N°17.132. Se debe considerar que el acto no se reduce a la simple solicitud de un análisis de laboratorio. Se requiere de profesionales capacitados en el área para el manejo correcto de las pacientes (de preferencia especialistas en oncología clínica, ginecología oncológica, genética médica, asesor genético).

B. Momento de realización del estudio molecular:

El estudio de la paciente con diagnóstico de cáncer de ovario se puede realizar en cualquier etapa de su enfermedad, o sea al diagnóstico, o en el seguimiento.

Un diagnóstico temprano y oportuno de un síndrome hereditario permite tomar medidas costo efectivas de tratamiento y prevención en la paciente afectada, y preventivas en los no afectados, que son distintas a la población general. Es por ello que **se sugiere la realización del testeo al momento del diagnóstico.**

Si una paciente tuvo diagnóstico de cáncer de ovario y se encuentra curada, realizando seguimiento, también es importante su estudio principalmente para la prevención de otros tumores en ella y para el estudio de sus familiares.

Se debe respetar el principio de autonomía por lo que se debe considerar siempre el deseo de la paciente de realizar o no un estudio germinal, por las implicancias del resultado del estudio más allá de lo terapéutico. Se requiere de la firma de consentimiento informado por parte de la paciente y profesional médico interviniente para la realización del estudio molecular.



**SOLICITUD DE BRCA EN CÁNCER DE OVARIO
– GUÍAS DE RECOMENDACIÓN –**

2. Derivación a Asesoramiento Genético Oncológico:

Si bien toda paciente con diagnóstico de cáncer de ovario debe ser testada para BRCA, como se mencionó anteriormente, previo a la solicitud del estudio molecular, se debe realizar una adecuada anamnesis con recopilación de antecedentes personales clínicos, quirúrgicos y teco ginecológicos y de sus antecedentes familiares (idealmente con información de familiares de primer y segundo grado, tanto por rama paterna como rama materna, afectados por patología oncológica con histología confirmada y edad de diagnóstico de la misma), incluyendo ascendencia. Esto se sugiere realizar por parte del médico tratante, independientemente del motivo de realización del estudio dado a que el cáncer de ovario se puede asociar con distintos síndromes hereditarios.

La derivación para asesoramiento genético oncológico se recomienda realizar en todos los casos con hallazgos sugestivos de cáncer hereditario. Por lo mencionado en párrafos anteriores, la presencia de cáncer de ovario es uno de ellos. El asesoramiento genético está considerado hoy en día estándar de cuidado y se recomienda que toda institución donde se manejen pacientes oncológicas debe contar con profesional entrenado en asesoramiento genético para que intervenga en la interpretación del cuadro clínico. El mismo será llevado a cabo por un profesional de la salud capacitado (genetista o médico entrenado en asesoramiento genético oncológico) que evaluará el caso y solicitará (o no) el estudio acorde a la sospecha. En Argentina se cuenta con la Red Argentina de Cáncer Familiar (RACAF), perteneciente al Programa Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios del Instituto Nacional del Cáncer (INC), formada por profesionales e instituciones que realizan consultas de asesoramiento genético oncológico clínico a lo largo del país. (<https://www.directorioprocafa.inc.gob.ar>)

Respecto a los resultados de los estudios moleculares, es extremadamente importante la interpretación de las variantes detectadas. Las variantes se clasifican acorde a consensos de sociedades y bases de datos internacionales, como por ejemplo ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) que las cataloga como benignas, probablemente benignas, variantes de significado incierto, probablemente patogénicas o patogénicas según la información hallada y publicada hasta la fecha sobre la asociación de esas variantes con el desarrollo de cáncer. Las variantes patogénicas o probablemente



**SOLICITUD DE BRCA EN CÁNCER DE OVARIO
– GUÍAS DE RECOMENDACIÓN –**

patogénicas son las mutaciones “accionables”, o sea que son las que cuentan con relevancia clínica para la toma de decisiones. No se debe determinar un accionar clínico en casos de variantes de significado incierto.

En caso de que el estudio se haya llevado a cabo con el fin de implementar una terapia dirigida, se sugiere derivación a asesoramiento genético oncológico independientemente del resultado, por la implicancia en el estudio de familiares y/o necesidad de realizar otros estudios moleculares en la paciente.

El impacto que genera la presencia de un síndrome hereditario puede ser importante, principalmente asociado al sentimiento de culpa por parte de la portadora de la mutación es por ello que se recomienda durante el proceso de asesoramiento genético la evaluación por psicooncología, para el manejo integral de la paciente y su familia.

3. Testeo somático:

Del 3 al 6% de las pacientes pueden presentar mutaciones en BRCA 1 y 2, en tumor con estudio germinal negativo. Es por ello que en mujeres que no presentan una variante patogénica o probablemente patogénica en estudio germinal de dichos genes, se puede solicitar la determinación de las mutaciones BRCA 1 y 2 en el tumor (mutación somática), con el fin de detectarlas para la indicación de terapia dirigida. Actualmente existen plataformas genómicas para el estudio somático de BRCA1 y 2 por PCR y NGS, que debe ser solicitado por el médico tratante en caso de requerirse.

El hallazgo de una mutación somática en dichos genes (con estudio germinal previo negativo) no tiene impacto en familiares sanos por lo que no se indica la realización de estudio molecular en ellos.

En caso de que la mutación haya sido detectada en tumor como primera instancia o se trate de un hallazgo incidental (en un estudio somático de otro cáncer buscando blanco molecular) se recomienda la realización de estudio germinal para confirmar el origen hereditario de esa patología, por las implicancias en la aparición de segundos tumores primarios en la paciente y en el estudio de su familia.



**SOLICITUD DE BRCA EN CÁNCER DE OVARIO
– GUÍAS DE RECOMENDACIÓN –**

Por cuestión de accesibilidad al estudio molecular, en Argentina, hoy en día se recomienda iniciar el testeo genético por estudio germinal, el cual se realiza a través de una muestra de sangre o saliva.

IMPLICANCIAS TERAPEUTICAS DEL ESTUDIO BRCA

Tanto las mutaciones germinales como las mutaciones somáticas tienen valor pronóstico y predictivo en pacientes con cáncer de ovario.

Las pacientes con cáncer de ovario portadoras de una mutación germinal en *BRCA1* y *BRCA2* tienen mejor pronóstico en términos de supervivencia global que las pacientes con *BRCA* no mutado (*BRCA2*>*BRCA1*>*BRCA* no mutado) y responden mejor a la terapia con platinos en primera línea.

La recombinación homóloga (HRR) es un tipo de reparación de ADN que utiliza la célula cuando sufre daños en su ADN ocasionado por agentes ambientales y endógenos y es un tipo de recombinación genética en la que las secuencias de nucleótidos se copian de la cromátide hermana generando homocigosis en el segmento copiado. Es la más ampliamente utilizada por las células para reparar roturas nocivas que se producen en ambas cadenas de ADN, conocidas como rupturas de doble cadena.

La integridad de las proteínas BRCA es clave para la reparación por recombinación homóloga eficaz, aunque otras proteínas como PALB2, CHEK1/2, y RAD51 también son importantes para este proceso.

El déficit de recombinación homóloga, entre los que se encuentran las mutaciones germinales en *BRCA1* y *BRCA2* y las somáticas posiblemente debidas a pérdida de heterocigosis, se han relacionado con mayor sensibilidad a platinos, a doxorubicina liposomal pegilada y recientemente a inhibidores de la Poli (ADP Ribosa) Polimerasa (IPARP).

MECANISMO DE ACCION IPARP

Los **Inhibidores de la PARP** (IP) son un grupo de fármacos que se administran por vía oral que inhiben a la enzima [poli ADP ribosa polimerasa](#) (PARP). La enzima PARP



SOLICITUD DE BRCA EN CÁNCER DE OVARIO
– GUÍAS DE RECOMENDACIÓN –

participa en la reparación del daño de simple hebra del ADN. Los IP producen un atrapamiento de la enzima PARP en el ADN inhibiendo la reparación del mismo y generando rupturas de doble cadena durante el proceso de replicación. Las células que tienen defectos en la reparación por recombinación homóloga (como las que presentan mutaciones patogénicas en los genes BRCA 1 y 2) son especialmente susceptibles a los IP y acumulan rápidamente mutaciones genéticas que las llevan a la muerte celular. El mecanismo de acción de estos agentes recibe el nombre de LETALIDAD SINTÉTICA. [Véase Figuras 1 y 2]

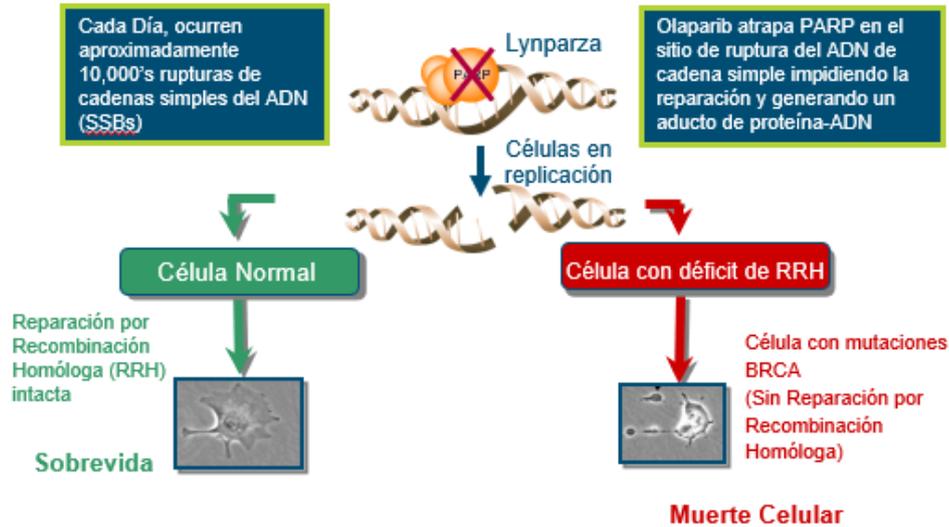
Olaparib atrapa la proteína PARP en el daño de simple cadena del ADN impidiendo la reparación y generando daños de doble cadena durante la replicación del ADN



Figura 1. Mecanismo de acción de los IP. El IP olaparib atrapa a la enzima PARP en el ADN, inhibiendo la reparación del daño de simple cadena y generando daños de doble cadena durante el proceso de replicación del ADN y acumulación de múltiples mutaciones genéticas que determinan la muerte celular.



SOLICITUD DE BRCA EN CÁNCER DE OVARIO
– GUÍAS DE RECOMENDACIÓN –



1. Jackson and Bartek Nature 2009 461: 1071-8

Figura 2.

Mecanismo de acción de los IP– implicancias en las células con déficit de recombinación homóloga

Los IP presentan múltiples indicaciones; la más importante para el tratamiento del cáncer de ovario.

En la actualidad, existen en Argentina terapias dirigidas a pacientes con cáncer de ovario y mutaciones de BRCA de origen germinal o somático. El inhibidor PARP denominado Olaparib fue aprobado por primera vez en junio de 2014 por la FDA para su utilización en pacientes con cáncer de ovario y posteriormente en 2016 fue aprobado en Argentina por la ANMAT. Actualmente las indicaciones para este agente son las siguientes:

1. En terapia de mantenimiento luego de la primera línea de quimioterapia. En el Estudio SOLO 1, el IP Olaparib demostró una reducción del riesgo de progresión o muerte del 67% luego de un seguimiento de 60 meses (Hazard ratio 0,33 (IC 0.25-0.43). El 48% de las mujeres que recibieron esta terapia por un máximo de 24 meses permanecían libres de enfermedad luego de 5 años. [Véase Figura 3]



SOLICITUD DE BRCA EN CÁNCER DE OVARIO
– GUÍAS DE RECOMENDACIÓN –

5 años de seguimiento del estudio SOLO-1: El beneficio en supervivencia libre de progresión se mantiene a pesar de suspender el tratamiento a los 24 meses.

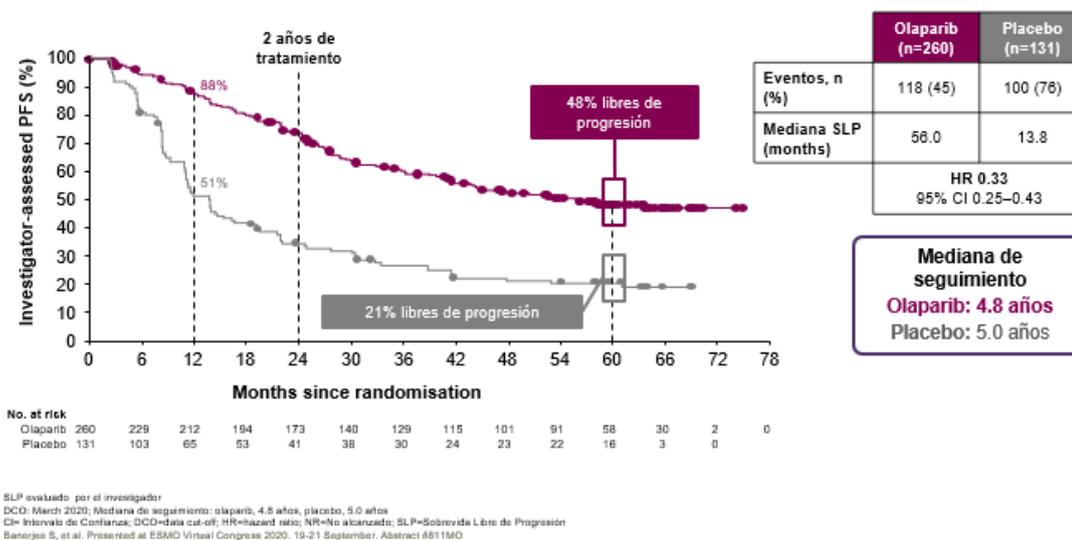


Figura 3. Estudio SOLO-1. Curva de supervivencia libre de progresión luego de un seguimiento de 5 años de pacientes que recibieron mantenimiento con Olaparib por dos años versus mantenimiento con placebo. El beneficio en la supervivencia se mantuvo luego del fin del tratamiento. La disminución de la progresión fue del 67% en las pacientes que recibieron Olaparib.

2. En cáncer de ovario **platino sensibles (periodo libre de enfermedad >6 meses)** recaído en pacientes con o sin mutación de BRCA como terapia de mantenimiento luego de recibir y mostrar respuesta a la quimioterapia con platino (Estudio 19). Este ensayo de fase II que estudió la utilización de Olaparib en cápsulas como mantenimiento mostró un beneficio en la supervivencia libre de progresión en pacientes con y sin mutación de BRCA.

El Estudio SOLO 2 incluyó pacientes con mutación BRCA con cáncer de ovario **platino sensibles (periodo libre de enfermedad >6 meses)** recaído luego de presentar respuesta a la quimioterapia con platino. Aquellas que recibieron tratamiento de mantenimiento con olaparib tuvieron una supervivencia libre de progresión de 13,6 meses mayor al grupo que recibió placebo y la diferencia fue estadísticamente significativa. El análisis de supervivencia global mostró que el tratamiento con olaparib extendió la supervivencia global en aproximadamente 12,9 meses comparado con el grupo placebo.



ASOCIACIÓN ARGENTINA DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

**SOLICITUD DE BRCA EN CÁNCER DE OVARIO
– GUÍAS DE RECOMENDACIÓN –**

CONCLUSIÓN

La presencia de una mutación patogénica germinal y/o somática de los genes BRCA1 y/o 2 en pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario tiene un valor pronóstico y predictivo, por lo que es de suma importancia su identificación en lo posible al diagnóstico de la enfermedad. Las nuevas terapéuticas dirigidas, como son los inhibidores de la PARP, lograron que estos pacientes presenten una mayor supervivencia libre de enfermedad. Así mismo, la evaluación y estudio de la paciente afectada y familiares sanos permite tomar medidas costo efectivas de prevención (cirugías reductoras de riesgo, seguimiento de alto riesgo, quimioprevención), con el objetivo final que es reducir la mortalidad por cáncer.

El propósito de esta guía es mejorar la práctica clínica apoyando la tarea del médico prescriptor, como herramienta para su accionar diario.



SOLICITUD DE BRCA EN CÁNCER DE OVARIO
– GUÍAS DE RECOMENDACIÓN –

PUNTOS RELEVANTES

- 1. Se recomienda ofrecer la realización del análisis mutacional de BRCA1 y BRCA2 a mujeres con cáncer de ovario epitelial (o cáncer de trompa de Falopio o primario peritoneal) de alto grado no mucinoso al momento del diagnóstico o lo antes posible.***
- 2. Es importante identificar a las mujeres con cáncer de ovario portadoras de mutación patogénica en BRCA1 y BRCA2 para establecer las medidas de prevención y seguimiento más adecuadas, así como para evaluar las posibles implicancias pronósticas y terapéuticas.***
- 3. Las pacientes portadoras de una mutación germinal en BRCA1 y BRCA2 tienen mejor pronóstico y mejor respuesta al tratamiento con derivados de platino.***
- 4. Es necesario el asesoramiento genético (pre y post-test) en estas pacientes, así como en sus familiares directos, por las implicancias que conllevan los resultados del estudio genético sobre el riesgo de desarrollar cáncer.***
- 5. En la actualidad, en Argentina, existen terapias dirigidas a pacientes con cáncer de ovario y mutación BRCA de origen germinal o somático.***
- 6. Es conveniente implementar los recursos necesarios para realizar el estudio mutacional de BRCA1 y BRCA2 en pacientes con cáncer de ovario con una finalidad terapéutica inmediata, y garantizar a la paciente un asesoramiento genético adecuado e integrado con el equipo de médicos tratantes.***



**SOLICITUD DE BRCA EN CÁNCER DE OVARIO
– GUÍAS DE RECOMENDACIÓN –**

Bibliografía

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J CLIN*. 2018;68:394-424.
2. Domchek SM, Robson ME. Update on genetic testing in gynecologic cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Sep 20;37(27):2501-9.
3. Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, Armstrong D, Grisham RN, Goodfellow PJ, et al. Germline and somatic tumor testing in epithelial ovarian cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020 Apr 10;38(11):1222-45.
4. Daly M, Pilarski R, Berry M, Buya S, Dickson P, Domchek S, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic. Version 1.2020. Dic 2019.
5. Consenso sobre informes de estudios moleculares en cáncer hereditario. PROCAFA. Instituto Nacional del Cáncer de Argentina. Fecha de publicación: abril 2018. <https://bit.ly/2L9tVGm>
6. Red argentina de cáncer familiar (RACAF). Programa Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios. Instituto Nacional del Cáncer de Argentina. Protocolo de usos e indicaciones de paneles multigenéticos para cáncer hereditario en Argentina. 2019.
7. Bednar EM, Oakley HD, Sun CC, et al. A universal genetic testing initiative for patients with high-grade, non-mucinous epithelial ovarian cancer and the implications for cancer treatment. *Gynecol Oncol*. 2017; 146 (2):399-404.
8. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. 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(5):405-424.
9. Nykamp K, Anderson M, Powers M, Garcia J, Herrera B. Sherlock: a comprehensive refinement of the ACMG–AMP variant classification criteria. *Genet Med*. 2017; 19: 1105–1117
10. Alldredge J, Randall L. Germline and Somatic Tumor Testing in Gynecologic Cancer Care. *ObstetGynecolClin North Am* 2019;46(1): 37-53



**SOLICITUD DE BRCA EN CÁNCER DE OVARIO
– GUÍAS DE RECOMENDACIÓN –**

11. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379: 2495-2505.
12. Ledermann J, Harter P, GOURLEY C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1382-1392
13. Poveda A, Floquet A, Ledermann J, et al. Final overall survival results from SOLO2/ENGOT-ov21: a phase III trial assessing survival after maintenance treatment with the PARP inhibitor olaparib in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. Presented at: 2020 American Society of Clinical Oncology Virtual Scientific Program; May 29-31; online.
14. Maintenance Therapy With PARP Inhibitor Olaparib Extends Survival By Over 1 Year in Patients With Relapsed Ovarian Cancer and BRCA Mutation. News Release. ASCO; May 13, 2020. Accessed May 13, 2020. <https://www.asco.org/about-asco/press-center/news-releases/maintenance-therapy-parp-inhibitor-olaparib-extends-survival>.