

Evidência sobre os critérios para selecionar pacientes com câncer de ovário para teste de mutação *BRCA* – Achados da literatura e revisão das diretrizes

EB Gómez Garcia,¹ D Eccles,² J Balmaña,³ B Ehlken,⁴ C Schroeder,⁴ J Clune,⁵ C Hirst,^{6*} D Potter,⁶ JE Tyczynski⁶

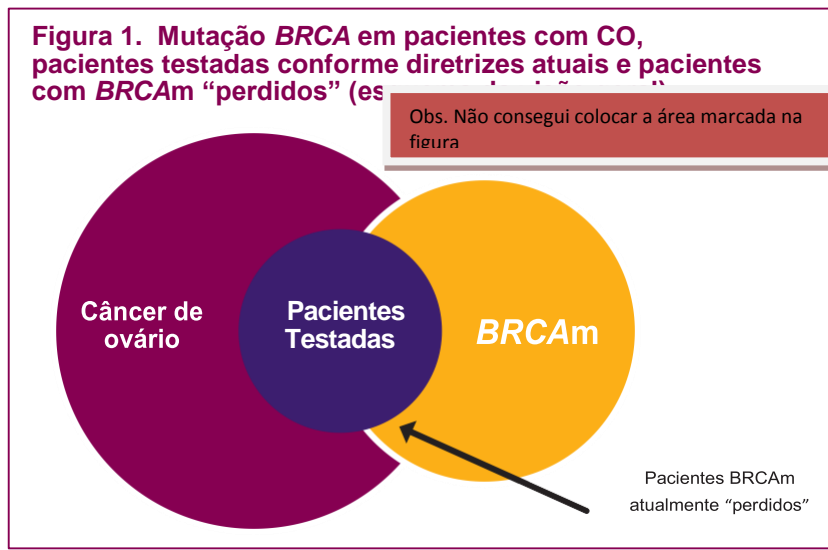
¹Dept of Clinical Genetics, Maastricht UMC+, Maastricht, Netherlands; ²Cancer Sciences Academic Unit Faculty of Medicine, University of Southampton, and Wessex Regional Genetics Service, UHS FT, Southampton, UK; ³Medical Oncology Dept, Familial Cancer Program, Barcelona, Spain; ⁴IMS Health, Munich, Germany; ⁵Global Product and Portfolio Strategy, AstraZeneca, Melbourn, UK; ⁶Observational Research Center, AstraZeneca, Gaithersburg, MD, USA; *Currently with Oncology, F Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland

Fundamento

- Mutação genética no gene de câncer de mama (BC) 1 (*BRCA1*) ou 2 (*BRCA2*) é um fator de risco para câncer de ovário (CO). O risco ao longo da vida na população geral é ~1,5%, em comparação com o risco cumulativo de *BRCA1* e *BRCA2* na idade de 70 anos, que é aproximadamente 39% e 11%, respectivamente.¹
- Câncer *BRCA* são mais sensíveis à quimioterapia com platina e terapia direcionada resulta em taxas superiores gerais e de resposta completa.²
- Estudos clínicos em anos recentes têm fornecido resultados promissores para inibidores da poli (ADP-ribose) polimerase (PARPi) demonstrando atividade clínica em pacientes com câncer de mama e ovário associado com *BRCA1/2m* germinativo.^{3,4}
- Em linha com estes desenvolvimentos, as diretrizes mais recentes de prática clínica do ESMO concluíram que a importância de identificar *BRCA* aumentou, uma vez que há novas opções de tratamento surgindo especificamente para câncer relacionado a *BRCA*.⁵
- Esta revisão avaliou quais características da paciente poderiam auxiliar a direcionar quais pacientes com CO para teste *BRCA* e se as diretrizes atuais possibilitam a identificação de todas as pacientes com CO *BRCA*.

Objetivos

- Identificar as características de pacientes usadas na diretriz atual para teste *BRCA* em pacientes com CO.
- Estimar o número de pacientes com CO que seriam selecionadas por teste *BRCA* de acordo com as diretrizes locais.
- Estimar o número de pacientes com CO com *BRCA* que podem não ser identificadas se a diretriz atual for seguida.
- Identificar as características das pacientes que aumentam a taxa de detecção de *BRCA* entre pacientes com CO.



Métodos

Busca das diretrizes

A fim de identificar as recomendações atuais para teste *BRCA* em pacientes com CO, fizemos busca para teste *BRCA* nas diretrizes para pacientes CO e CM.

Termos de Busca:
(ovarian cancer OR ovarian OR carcinoma OR Ovarialkarzinom OR Eierstockkrebs OR Eierstockkarzinom OR Ovarialkrebs) AND *BRCA* AND (screening OR testing OR diagnosis)

Tabela 1. Sociedades e bases de dados incluídas na busca de diretrizes

Bases de dados diretrizes	Organizações/sociedades
<ul style="list-style-type: none"> NGC (National Guideline Clearinghouse) G-I-N (Guidelines International Network) NHS-Evidence NICE WHO AWMF Leitlinien.de (ÄZQ) 	<ul style="list-style-type: none"> United States Preventive Services Task Force National Society of Genetic Counselors (NSGC) American Society of Clinical Oncology (ASCO) American Cancer Society National Comprehensive Cancer Network (NCCN) National Cancer Institute (NCI) Society of Gynecologic Oncology Ovarian Cancer National Alliance European Society for Medical Oncology (ESMO) Ovarian Cancer Association Consortium (OCAC) Deutsche Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Chinese Anti-Cancer Association (CACA) Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) International Cancer Genome Consortium (ICGC)

Revisão sistemática da literatura

Uma revisão sistemática da literatura foi realizada para os artigos publicados entre 2003–2013 nos periódicos especializados. O foco foi em:

- Diretrizes/recomendações para teste *BRCA*
- Estudos nos quais uma série de pacientes com CO foram testados para *BRCA*.

As seguintes bases de dados de literatura foram consideradas e pesquisadas via interface OVID:

- Embase
- Medline
- Cochrane – revisões sistemáticas
- Cochrane – estudos controlados

Resultados

Busca de diretrizes

- Doze diretrizes sobre CO ou CO e CM.
- Seis diretrizes sobre CM.
- Dois diretrizes sobre teste genético em câncer.
- Foco no teste *BRCA* em pacientes com CO:
 - Inclusão de diretrizes CO e CO/CM.

Dois de 12 diretrizes (CO ou CM/CO) recomendam teste em pacientes com CO sem qualquer requerimento adicional

Tabela 2. Indicações para encaminhamento para teste em Serviço de Genética Clínica de acordo com diretrizes

Diretrizes sobre câncer de ovário e mama	Histórico familiar CM	Histórico familiar CO	Histórico familiar CM e CO	Mutação <i>BRCA</i> conhecida na família	Descendente de judeu Ashkenazi	Histologia CO com probabilidade aumentada de <i>BRCA</i>
Câncer de ovário/ câncer de ovário e mama						
German Cancer Society, 2013	•	•	•			
U.S. Preventive Services Task Force, 2012	•	•	•			
American College of Radiology, 2012						
University of Michigan Health System, 2010	•	•	•			
American College of Obstetricians and Gynecologists, 2009	•	•	•			Histologia seroso, alto grau
European Society for Medical Oncology, 2013	•	•	•			
Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2013	•	•	•			CO não mucinoso
Patient.UK, 2013	•	•	•			
European Molecular Genetics Quality Network, 2009	•	•	•			
U.S. Preventive Services Task Force, 2005	•	•	•			
National Comprehensive Cancer Network, 2010	•	•	•			CO epitelial
U.S. Preventive Services Task Force, 2013	•	•	•			
Câncer de mama						
European Society for Medical Oncology, 2011	•	•	•			
Institute for Clinical Systems Improvement, 2012	•	•	•			
American Society of Clinical Oncology, 2013	•	•	•			
German Cancer Society, 2012	•	•	•			
American College of Physicians, 2007	•	•	•			
National Institute for Health and Care Excellence, 2013	•	•	•			
Teste genético em câncer						
National Society of Genetic Counselors, 2012	•	•	•			
National Academy of Clinical Biochemistry, 2009	•	•	•			

• = deduzido do contexto
 ♀ = CM feminino ♂ = CM masculino

Prevalência de *BRCA* e determinas características em pacientes com CO

- No geral, 16 estudos e uma revisão sistemática foram identificados que reportaram a prevalência de *BRCA* em pacientes com CO foi entre 6–14%.
- 85,3% das pacientes com CO com *BRCA* apresentam uma histologia de tumor seroso, portanto, uma histologia de tumor seroso parece ser um preditivo adequado.

Tabela 3. Prevalência de *BRCA* por características de paciente e percentual de determinadas características entre todas as pacientes *BRCA*

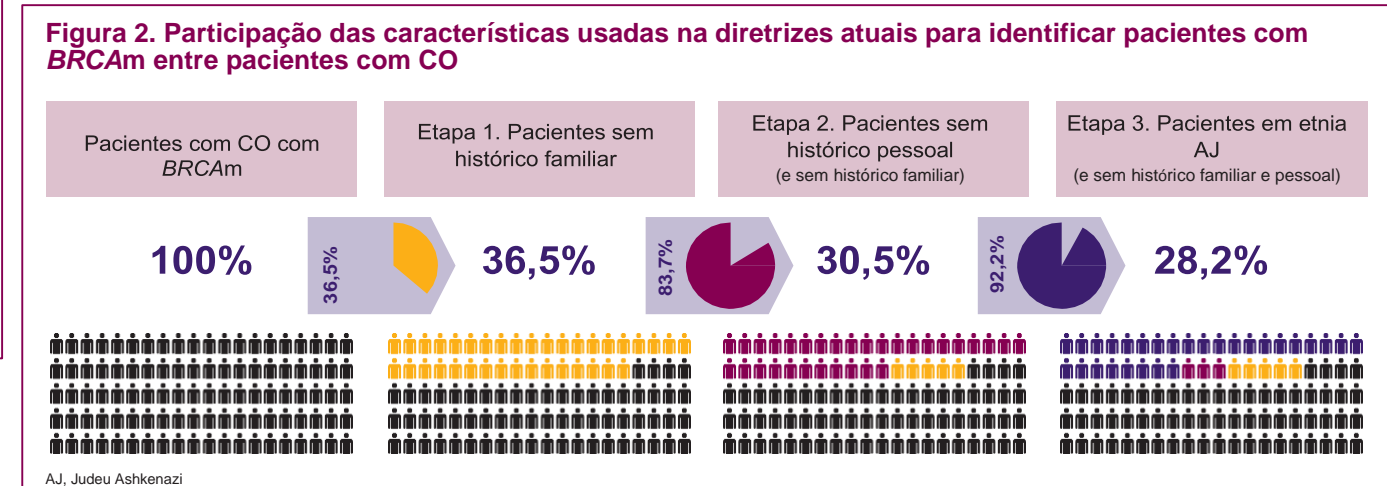
Características da paciente	Média ponderada da prevalência de <i>BRCA</i> dentro do grupo, %	Média ponderada da proporção de pacientes <i>BRCA</i> , %	Média ponderada da proporção de pacientes tipo selvagem, %
Histórico familiar	35,3 (94/266)	63,5 (94/148)	15,0 (172/1150)
Histórico pessoal	42,0 (21/50)*	16,3 (21/129)*	3,7 (39/1042)*
Idade no diagnóstico <60 anos	13,0 (95/729)*	73,6 (95/129)*	60,8 (634/1042)*
Histologia tumor seroso	15,9 (369/2322)	85,3 (110/129)*	48,0 (500/1042)*
Grupo étnico: Judeu Ashkenazi	28,6 (10/35)*	7,8 (10/129)*	11,4 (119/1042)*

* Características usadas em pelo menos uma diretriz; *resultados de Risch et al isolados, uma vez que síntese de dados não é possível

Pacientes com CO *BRCA* “perdidas” pelas diretrizes atuais

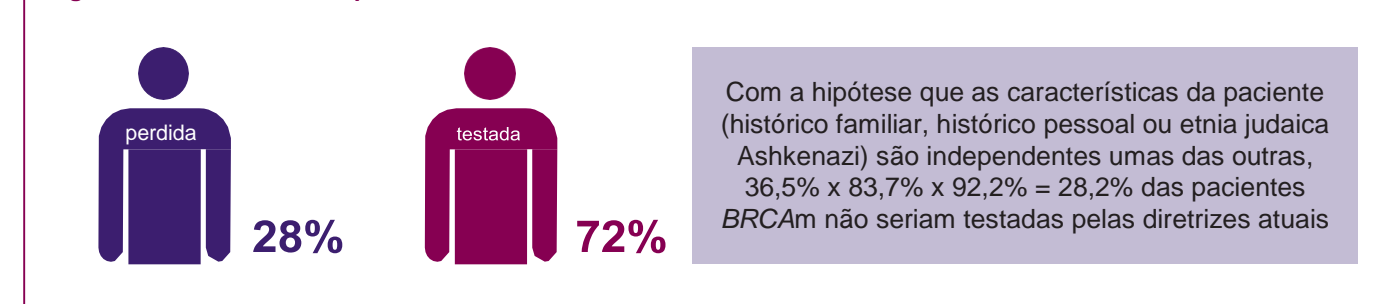
- Diretrizes atuais recomendam teste no caso de CO mais:
 - Histórico familiar de CM e/ou CO
 - Histórico pessoal de CM
 - Etnia judaica Ashkenazi
- De acordo com a revisão da literatura, o percentual de pacientes *BRCA* sem estas características entre pacientes com CO são:
 - 36,5% (histórico familiar de CM/CO)
 - 83,7% (histórico pessoal de CM)
 - 92,2% (etnia judaica Ashkenazi)

Número estimado de pacientes com CO e *BRCA* perdidas



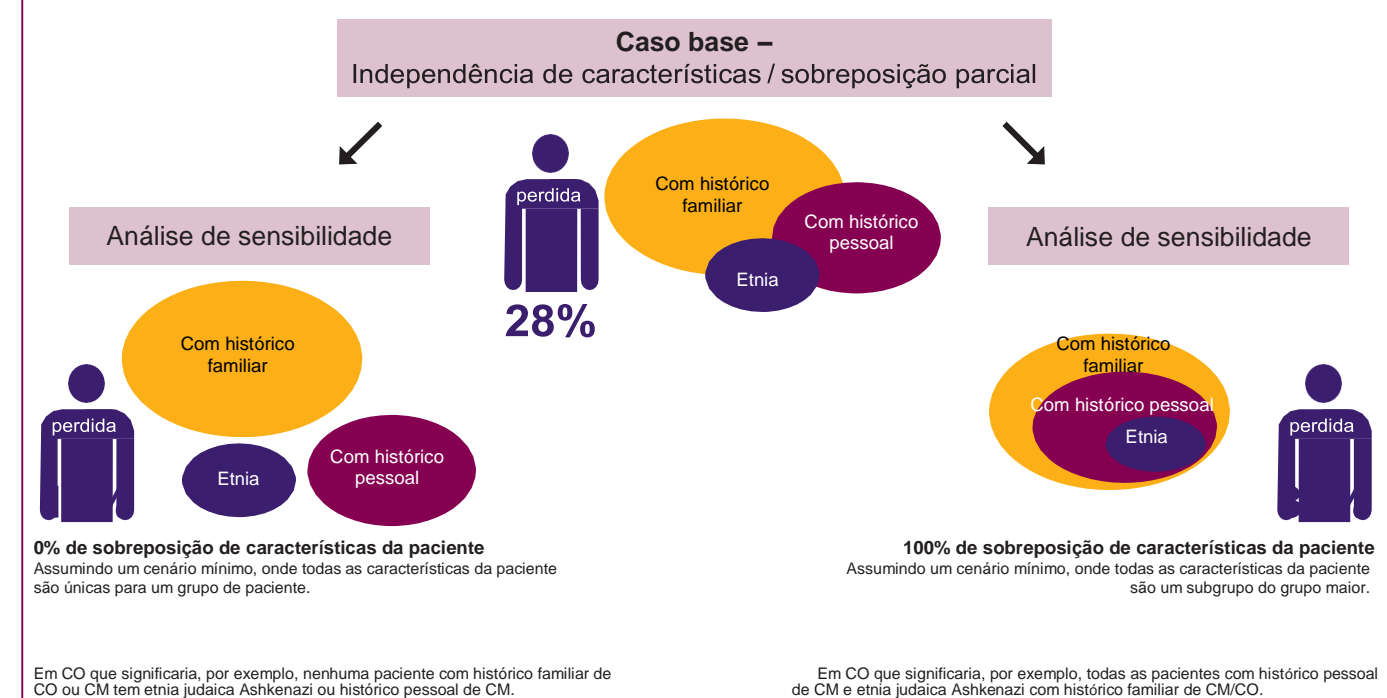
- Para a análise de caso base, assumiu-se que todas as características da paciente foram independentes umas das outras, ou seja, a presença de uma característica não altera a probabilidade de outra estar presente.
- Independência das características da paciente não é totalmente explorada. Achados da literatura indicam que as características: idade jovem no início, histologia do tumor de subtipo seroso de alto grau e herança de grupo étnico específico com mutações fundadoras conhecidas são independentes.⁸

Figura 3. Probabilidade de pacientes com CO e *BRCA* não ser testada



Análises de sensibilidade foram realizadas ao assumir a) que as características da paciente não se sobrepõem, ou b) que as características da paciente se sobrepõem completamente.

Figura 4. Análise de sensibilidade – variação de pacientes que são perdidas pelas restrições nas diretrizes atuais



Resumo e conclusões

- Nas diretrizes atuais, histórico familiar de CM/CO, histórico pessoal de CM e etnia são principalmente recomendados como características para selecionar pacientes com CO para teste *BRCA*.
- Ao seguir as recomendações atuais, um número substancial de pacientes com CO por *BRCA* herdada não seria selecionado para teste.
 - A adesão às diretrizes atuais resultaria em ~30% das portadoras de *BRCA* com CO permanecessem não identificadas e assim, impossibilitadas de se beneficiar com novas terapias direcionadas para *BRCA*.
 - No interesse das pacientes, ser capaz de se beneficiar destes tratamentos novos direcionados, o teste genético em todas as pacientes com CO, definitivamente CO seroso de alto grau, parece razoável.
 - Adicionalmente, identificar uma paciente com *BRCA* irá informar aos familiares e pode levar à identificação precoce de câncer em outros membros da família.⁹

Referências

- Antoniou et al. 2003; 2. Tan et al. 2008; 3. Lee, Ledermann, and Kohn 2014; 4. Chen, Zhang, and Hao 2013; 5. Ledermann et al. 2013; 6. Risch et al. 2006; 7. Brozek et al. 2008; 8. Trainer et al. 2010; 9. Pruthi, Gostout, and Lindor 2010.

Agradecimento

Esta revisão teve suporte financeiro da AstraZeneca.