



## Trabajo Fin de Máster

# ESTUDIO DESCRIPTIVO DE UNA COHORTE DE PACIENTES DIAGNOSTICADAS DE CÁNCER DE OVARIO Y PORTADORAS DE VARIANTE PATOGENICA EN BRCA<sub>1</sub> / 2

Autor

NATALIA ALONSO MARÍN

Directores

RAQUEL ANDRÉS CONEJERO  
ALFONSO YUBERO ESTEBAN

MÁSTER DE INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA  
Facultad de Medicina Zaragoza  
Curso 2016-2017

**INDICE**

<b>ABREVIATURAS</b> .....	1
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	2
1.1 CÁNCER DE OVARIO.....	2
1.2 SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO.....	13
1.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA EL ESTUDIO DE LOS GENES BRCA 1 Y BRCA2.....	18
<b>2. HIPÓTESIS</b> .....	20
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	20
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	20
3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	20
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	22
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	21
4.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	22
4.3 VARIABLES ESTUDIADA.....	22
4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	25
<b>5. RESULTADOS</b> .....	26
5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	26
5.2 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN.....	33
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	35
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	40
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	41

## **ABREVIATURAS**

OMS: Organización mundial de la salud

SCMOH: Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario.

BIC: Breast Cancer Information Core

SOB: Salpingooforectomía bilateral

PARP: Poly (ADP)- ribosa polimerasa

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

ILP: Intervalo libre de platino

SLP: Supervivencia libre de progresión

EMA: European Medicines Agency

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 CÁNCER DE OVARIO

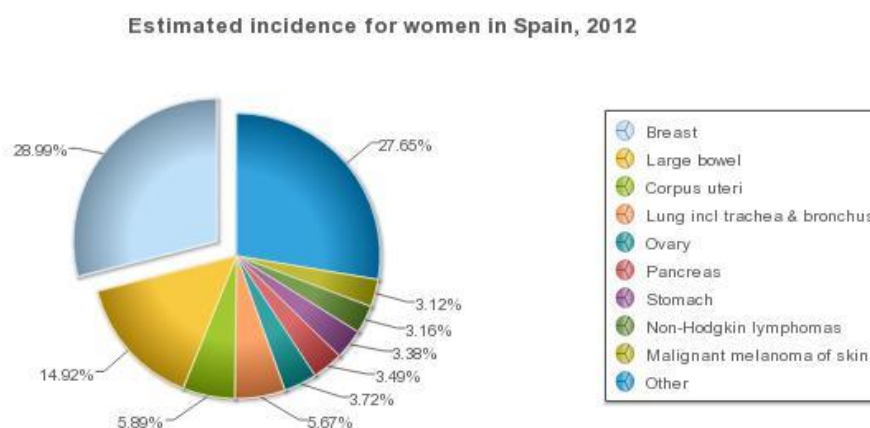
#### Epidemiología

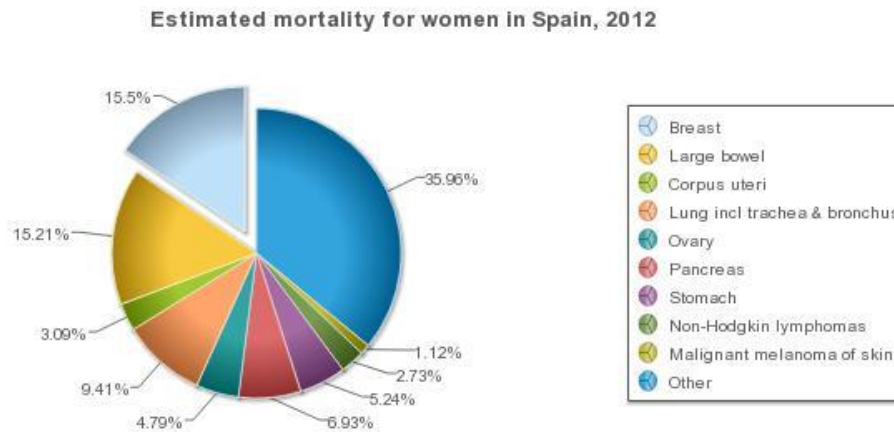
La incidencia del cáncer de ovario varía según las áreas del mundo y el tipo de población estudiada. Las tasas de incidencia más altas se hallan en los países industrializados, entre ellos EE.UU, Europa, Australia etc.

A nivel mundial, el cáncer de ovario representa el sexto cáncer más frecuente y constituye la séptima causa de muerte por cáncer en las mujeres, suponiendo la segunda causa de muerte por cánceres ginecológicos, después del cáncer de cérvix uterino (1).

En España los tumores malignos de ovario en la mujer se encuentran en el quinto lugar más frecuente en cuanto a incidencia y mortalidad, de todos los tumores, después del cáncer de mama, colo-rectal, endometrial y pulmonar (Figura 1 y 2) (2, 3).

**Figura 1. Estimación de la incidencia de tumores en mujeres, en España**



**Figura 2. Estimación de la mortalidad según el tipo de tumor en mujeres, en España**

El cáncer de ovario es la segunda neoplasia del aparato genital femenino en frecuencia en España, tras el cáncer de endometrio. Sin embargo es la principal causa de mortalidad por cáncer ginecológico.

En cuanto a la edad de presentación, el cáncer de ovario es una enfermedad más frecuente en las mujeres postmenopáusicas, con la máxima incidencia entre los 50 y 75 años. La elevada mortalidad del cáncer de ovario se explica por dos razones: la ausencia de síntomas específicos al inicio, lo que motiva que la mayoría de pacientes se presenten con enfermedad diseminada al diagnóstico, y la ausencia de métodos de detección precoz (screening) que sean eficaces y estén validados (4).

Se conocen escasos datos referentes a la etiología o factores predisponentes al cáncer de ovario, la mayor parte de ellos epidemiológicos. Los factores más aceptados están en relación al número de ciclos ovulatorios de la mujer. De este modo, la multiparidad, la lactancia materna y la toma de anticonceptivos orales reducen el riesgo de desarrollar un carcinoma de ovario (5). La diferente incidencia de neoplasias de ovario en los países desarrollados, parece indicar que el estilo de vida occidental incluye algún factor de riesgo como la obesidad, las dietas ricas en carnes y grasas animales, así como derivados lácticos. En un pequeño porcentaje de casos se ha podido observar agrupamiento familiar de casos así como síndromes genéticos asociados a cáncer de ovario. El más importante es secundario a variantes patogénicas en los genes supresores BRCA1 y BRCA2.

### Clasificación histológica

La clasificación de los tumores de ovario es fundamentalmente morfológica, sin embargo intenta reflejar conceptos referidos a su embriogénesis y a su histogénesis (6). Dado que muchos de estos conceptos siguen sin aclararse, su clasificación esta sujeta a modificaciones. La clasificación actual está basada en que el ovario está constituido por 4 tipos principales de tejidos que pueden dar origen a las distintas neoplasias: epiteliales, células germinales, cordones sexuales y estroma ovárico especializado.

Los tumores de origen epitelial constituyen el 90% de la incidencia de los tumores ováricos malignos. Los tumores malignos de células germinales y los tumores de los cordones sexuales- estroma, representan cada uno de ellos menos del 5% de todos los tumores malignos ováricos (7).

La clasificación actualmente aceptada de la OMS (Organización mundial de la Salud), se muestra a continuación (Tabla 1) (8).

Existen otros tipos de histológicos poco frecuentes como los seromucinosos, escamosos o indiferenciados. De estos, los últimos son en los que no se identifica ningún área que permita clasificarlos en los grupos anteriores y suelen presentarse como masas sólidas de células con marcada atipia, necrosis y abundantes mitosis. En estos casos, como en todos los carcinomas de ovario es importante descartar que pueda tratarse de metástasis de tumores de otros orígenes.

**Tabla 1. Clasificación de los tumores epiteliales de ovario (OMS 2014)**

<b>TUMORES DEL EPITELIO DE SUPERFICIE – ESTROMA</b>	
<b>Tumores serosos</b>	
Benignos	Cistoadenoma seroso Adenofibroma seroso Papiloma seroso de superficie
Tumores Borderline	Tumor seroso borderline/Tumor seroso proliferante atípico Tumor seroso borderline variante micropapilar/ Carcinoma seroso de bajo grado no invasivo
Malignos	Carcinoma seroso de bajo grado Carcinoma seroso de alto grado
<b>Tumores mucinosos</b>	
Benignos	Cistoadenoma mucinoso Adenofibroma mucinoso
Tumores Borderline	Tumor mucinoso borderline/Tumor mucinoso proliferante atípico
Malignos	Carcinoma mucinoso
<b>Tumores endometrioides</b>	
Benignos	Cistoadenoma de células claras Cistoadenoma endometriode Adenofibroma endometriode
Tumores borderline	Tumor endometriode borderline/Tumor endometriode proliferante atípico
Malignos	Carcinoma endometriode
<b>Tumores de células claras</b>	
Benignos	Cistoadenoma de células claras Adenofibroma de células claras
Tumores borderline	Tumor de células claras borderline/ Tumor de células claras proliferante atípico
Malignos	Carcinoma de células claras
<b>Tumores de Brenner</b>	
Benigno	Tumor de Brenner
Tumores borderline	Tumor de Brenner borderline/Tumor de Brenner proliferante atípico
Malignos	Tumor de Brenner maligno
<b>Tumores seromucinosos</b>	
Benigno	Cistoadenoma seromucinoso Adenofibroma seromucinoso
Borderline	Tumor seromucinoso borderline/Tumor seromucinoso proliferante atípico
Malignos	Carcinoma seromucinoso
<b>Carcinoma indiferenciado</b>	

### Estadía

Actualmente la exploración quirúrgica es el método que se considera más apropiado, y por ello de elección, para estadificar la enfermedad. Junto al objetivo fundamental de la exéresis adecuada del tumor, la cirugía en el cáncer de ovario posee un papel transcendental en la estadificación de la enfermedad. Las diferencias entre la supervivencia de los estadios iniciales y avanzados es muy significativa. Gracias a la estadificación quirúrgica completa se reclasifican hasta un 20% de los tumores en estadios más avanzados. La determinación o la clasificación de los estadios iniciales, sólo es posible tras la exclusión de las metástasis intraabdominales y/o retroperitoneales mediante una exploración quirúrgica extensa y rigurosa, que tras su consiguiente estudio histológico permitirá la estadificación final de la enfermedad (Tabla 2) (9).


La laparoscopia puede ser una técnica quirúrgica válida para la valoración de la extensión de la enfermedad (estadificación quirúrgica completa), posiblemente con los mismos resultados que la clásica laparotomía, aunque una revisión Cochrane no ha podido confirmar estadísticamente esta aseveración.

En cambio ante la presencia de carcinomatosis, la sensibilidad y especificidad de la laparoscopia, son elevadas para la valoración de irresecabilidad, pudiendo evitar laparotomías innecesarias que no van a conseguir la citorreducción óptima. La aplicación de modelos de predicción para valorar resecabilidad, basados en parámetros clínicos y biológicos, no mejora la sensibilidad e incluso podría aumentar el número de pacientes con cirugía subóptima. En pacientes con deseo reproductivo, estadio FIGO IA/IB y bajo grado histológico (en particular carcinomas endometrioides G1 y mucinosos borderline o carcinomas GI-II) es aceptable practicar una estadificación completa preservando útero y/o ovario contralateral con finalidad reproductiva posterior).



Tabla 2. Estadificación del cáncer de ovario (NCCN Guidelines)

Printed by ALFONSO YUBERO on 4/15/2015 6:24:18 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2015 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

	National Comprehensive Cancer Network®	<b>NCCN Guidelines Version 1.2015</b> <b>Epithelial Ovarian Cancer/Primary Peritoneal Cancer</b>		<a href="#">NCCN Guidelines Index</a> <a href="#">Ovarian Cancer TOC</a> <a href="#">Discussion</a>
	<b>Staging*</b>			
<b>Table 1</b> <b>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</b> <b>TNM and FIGO Staging System for Ovarian and Primary Peritoneal Cancer (7th ed., 2010)</b>				
<b>Primary Tumor (T)</b>				
TNM	FIGO		TNM	FIGO
TX		Primary tumor cannot be assessed	T3	III
T0		No evidence of primary tumor		
T1	I	Tumor limited to ovaries (one or both)	T3a	IIIA
T1a	IA	Tumor limited to one ovary; capsule intact, no tumor on ovarian surface. No malignant cells in ascites or peritoneal washings		
T1b	IB	Tumor limited to both ovaries; capsules intact, no tumor on ovarian surface. No malignant cells in ascites or peritoneal washings	T3b	IIIB
T1c	IC	Tumor limited to one or both ovaries with any of the following: capsule ruptured, tumor on ovarian surface, malignant cells in ascites or peritoneal washings	T3c	IIIC
T2	II	Tumor involves one or both ovaries with pelvic extension		
T2a	IIA	Extension and/or implants on uterus and/or tube(s). No malignant cells in ascites or peritoneal washings		
T2b	IIB	Extension to and/or implants on other pelvic tissues. No malignant cells in ascites or peritoneal washings		
T2c	IIC	Pelvic extension and/or implants (T2a or T2b) with malignant cells in ascites or peritoneal washings		
			<b>Regional Lymph Nodes (N)</b>	
			NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
			N0	No regional lymph node metastasis
			N1	III C Regional lymph node metastasis
			<b>Distant Metastasis (M)</b>	
			M0	No distant metastasis
			M1	IV Distant metastasis (excludes peritoneal metastasis)
			Note: Liver capsule metastasis is T3/stage III; liver parenchymal metastasis, M1/stage IV. Pleural effusion must have positive cytology for M1/stage IV.	

## Tratamiento

- Cirugía de citorreducción óptima primaria

La piedra angular en el tratamiento del cáncer de ovario continúa siendo el tratamiento quirúrgico (cito- reducción óptima primaria), seguido según se requiera de quimioterapia adyuvante, con base en platinos y taxanos.

En el tratamiento inicial del cáncer epitelial de ovario, los únicos factores independientes relacionados con la supervivencia que mantienen relevancia estadística, son el tamaño del tumor residual tras la cirugía y la quimiosensibilidad a platino (10).

Se denomina cirugía citorrreductora o cirugía de debulking al conjunto de maniobras quirúrgicas que tienen por objetivo reseca la mayor cantidad de tumor con intención curativa. La respuesta a la quimioterapia y la supervivencia, están directamente

relacionadas con la enfermedad residual tras cirugía. De ahí la necesidad de insistir en el que se efectúe el máximo esfuerzo quirúrgico para obtener una citorreducción primaria óptima, o aún mejor, completa (ausencia de tumor residual macroscópico).

En casos seleccionados (estadios IA bien diferenciados), en mujeres jóvenes se puede optar por una salpingooforectomía unilateral con preservación del útero y del ovario contralateral y completar la cirugía cuando la paciente haya completado sus deseos genésicos o a una edad aproximada de 35 años.

➤ Quimioterapia adyuvante

La mayoría de las pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios precoces recibirán quimioterapia adyuvante. Las pacientes de bajo riesgo, en estadios IA-IB y una correcta cirugía de estadificación, no requieren tratamiento adyuvante, ya que la supervivencia a largo plazo en estos casos es superior al 90%. Sin embargo existe aún bastante discordancia respecto a estos mismos estadios con moderado grado de diferenciación, siendo válidas las opciones de tratar o recomendar observación. Para el grupo de alto riesgo: estadio IA-IB mal diferenciados; los estadios IC y II o cualquier estadio con histología de células claras se recomienda el tratamiento con quimioterapia adyuvante. Las pautas recomendadas son las mismas que se utilizan en la enfermedad avanzada, la asociación de platino y paclitaxel (3-6 ciclos).

En los estadios avanzados el tratamiento sistémico con quimioterapia adyuvante continúa siendo un estándar, recomendándose de primera elección la asociación de paclitaxel- carboplatino trisemanal (6 ciclos).

Otra opción sería administrar el tratamiento con paclitaxel- carboplatino a “dosis densas” que consiste en administrar el paclitaxel semanal, no obstante un estudio realizado no confirma el beneficio de esta terapia en términos de supervivencia global ni progresión libre de enfermedad (11).

Estudios aleatorizados demuestran que el tratamiento con quimioterapia intraperitoneal aumenta la supervivencia en pacientes seleccionadas (12).

El tratamiento con Bevacizumab, es el único agente anti-diana aprobado para el tratamiento de cáncer de ovario en pacientes de alto riesgo, que se está utilizando en la actualidad en adyuvancia y en enfermedad recurrente (13).

➤ Quimioterapia neoadyuvante con cirugía de intervalo

La quimioterapia neoadyuvante es la que se administra tras la confirmación histológica de cáncer de ovario pero antes de realizar la cirugía citorreductora, puesto que se considera que el caso no es operable de inicio, bien sea por criterios de irresecabilidad o por contraindicación quirúrgica de la paciente. Tras 3 ciclos de platino-paclitaxel trisemanal las enfermas son sometidas a cirugía, completando los 3 ciclos de quimioterapia restantes tras la misma. En los estudios realizados la quimioterapia neoadyuvante mejoró significativamente la tasa de citorreducción óptima pero no encontró diferencias significativas en supervivencia (14).

Este proceso sólo estaría justificado en pacientes seleccionadas:

Pacientes con enfermedad irresecable:

- Afectación de la arteria mesentérica superior
- Infiltración difusa de la raíz del mesenterio del intestino delgado
- Gran afectación de la serosa intestinal que obligara a extensa resección intestinal ( síndrome del intestino corto)
- Metástasis hepáticas o pulmonares múltiples
- Infiltración de los vasos del ligamento hepatoduodenal o del tronco celíaco
- Conglomerados adenopáticos retroperitoneales voluminosos por encima de los vasos renales.
- Nódulos diafragmáticos voluminosos, con penetración en tórax.
- Metástasis cerebrales u otras metástasis a distancia irresecables

Pacientes inoperables

- Deterioro del estado general y comorbilidades que no permitan una cirugía de máximo esfuerzo para lograr una resección completa
- Pacientes que no acepten medidas tales como trasfusión de sangre o estomas temporales.

Figura 3. Resumen de tratamiento de cáncer de ovario en estadios I/II

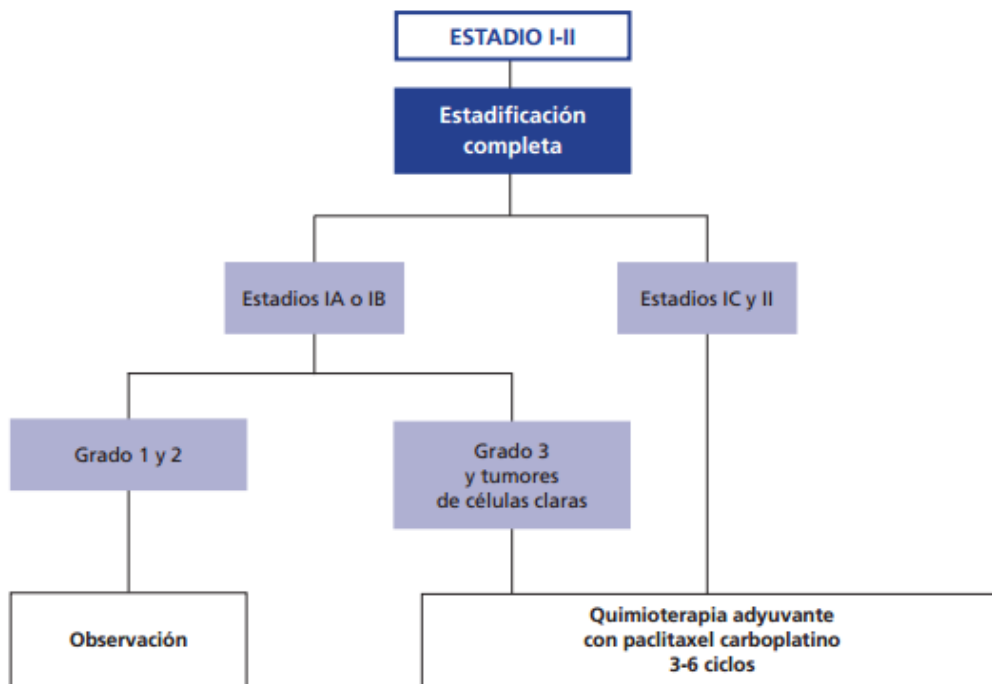
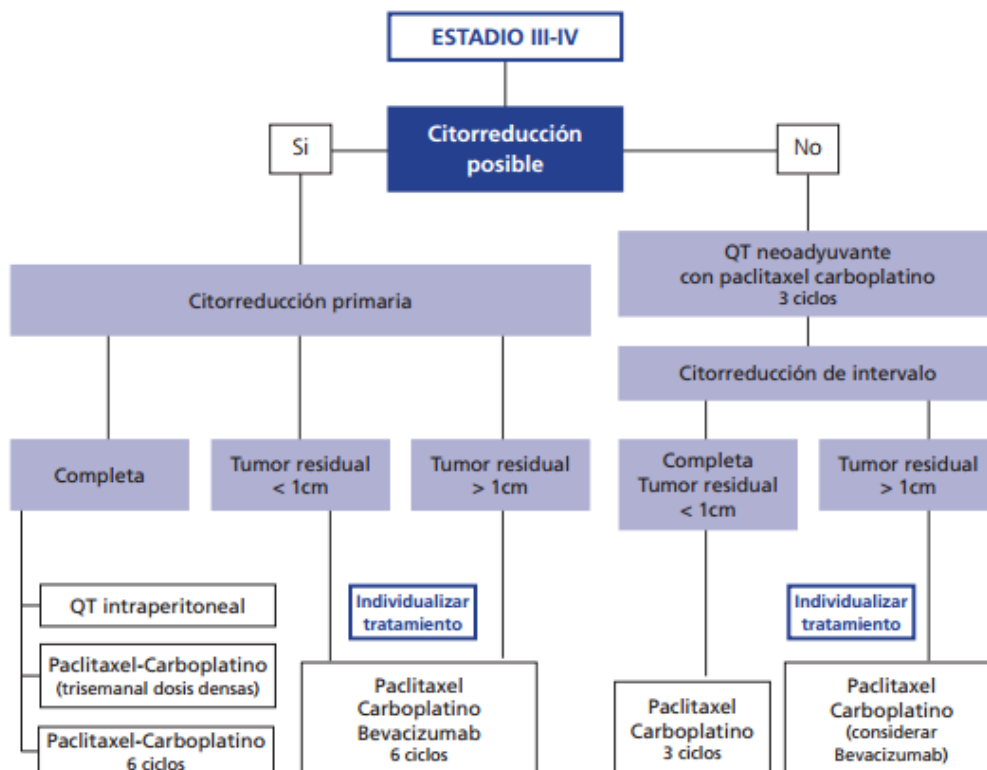


Figura 4. Resumen de tratamiento de cáncer de ovario en estadios III/IV



### Seguimiento y tratamiento de las recidivas

Las pautas de seguimiento son similares para todos los estadios. No existe un programa de seguimiento universalmente aceptado, sin embargo existen guías orientativas que nos permiten realizar un seguimiento más o menos homogéneo. El seguimiento se realizará mediante exploración física con valoración pélvica, marcadores tumorales y TAC abdominopélvico según indicación clínica. Los controles se realizarán cada 3- 6 meses durante los dos primeros años, cada 6 meses los siguientes 3 años y con carácter anual a partir de los 5 años (15).

El tratamiento de la recidiva del cáncer de ovario y el pronóstico de la enfermedad en ese momento depende de varios factores: Los más importantes son: la respuesta al tratamiento de quimioterapia inicial y el intervalo transcurrido desde que finalizó dicho tratamiento hasta la aparición de la recidiva. Clasificando de esta manera a las pacientes en 3 grupos: Pacientes platino resistentes, platino sensibles, y con sensibilidad intermedia al platino.

#### ➤ Pacientes platino resistentes

Se incluyen dentro de este grupo pacientes que progresan durante el tratamiento (platino refractarias) y las que progresan en los 6 primeros meses tras finalizar el mismo. En este caso no se recomienda volver a tratar con compuestos de platino dada la escasa probabilidad de respuesta. Lo más recomendable es usar otros compuestos de quimioterapia en monoterapia (adriamicina liposomal, gemcitabina, etoposido, etc.). También se puede considerar añadir Bevacizumab.

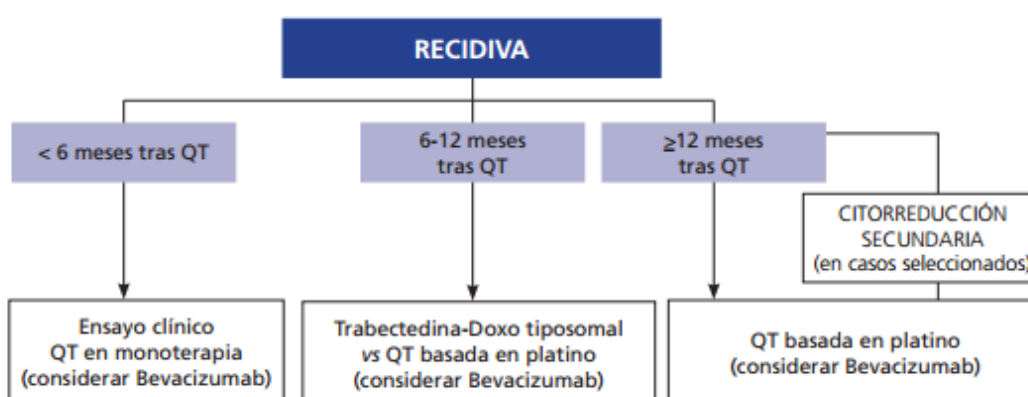
#### ➤ Pacientes platino sensibles

Se incluye en este grupo a las pacientes que responden al tratamiento inicial con platino y tienen un intervalo libre de progresión superior a los 12 meses. Estas pacientes tienen mayor probabilidad de responder nuevamente al platino. Así pues la recomendación es tratar a estas pacientes con regímenes que incluyan platino. En esta población de pacientes la adicción de Bevacizumab ha demostrado un beneficio en términos de supervivencia global (16).

#### ➤ Pacientes con sensibilidad intermedia al platino

Se incluyen en este grupo las pacientes que progresan entre los 6 y los 12 meses de finalizado en tratamiento adyuvante. La combinación de adriamicina liposomal y trabectedina ha demostrado ser más activa que la adriamicina en monoterapia, además de prolongar el intervalo libre de platino, cuando se vuelve a utilizar en siguientes líneas.

**Figura 5. Resumen de tratamiento en la recidiva de cáncer de ovario**



#### Citorreducción secundaria tras recidiva de la enfermedad

La cirugía de citorreducción secundaria es la que se realiza en una paciente cuya enfermedad recidiva después de un periodo libre de enfermedad tras el tratamiento primario. El periodo libre de enfermedad mínimo para recomendar esta cirugía es de 6 meses desde la finalización de la quimioterapia, si bien el beneficio es mayor cuanto mayor es este periodo. Mientras que el papel de la citorreducción primaria está plenamente aceptado en el tratamiento del cáncer de ovario, el lugar de la citorreducción secundaria no está bien establecido, y probablemente, alguno de los beneficios que le son atribuidos se deba a la selección de pacientes de buen pronóstico y a la biología tumoral que permitió realizar una cirugía óptima (17,18).

## 1.2 SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO

Aproximadamente un 3 - 5% de los casos de cáncer de mama y un 15-20 % de los casos de cáncer de ovario se asocian a variantes patogénicas en los genes BRCA1 Y BRCA2, responsables del síndrome de Cáncer de Mama y Ovario hereditario (SCMOH), también asociado a otras neoplasias. Las familias afectadas por este síndrome se caracterizan por la agregación de múltiples casos de cáncer de mama y/o de ovario en diferentes generaciones siguiendo un patrón de herencia autosómica dominante. Además, los tumores asociados a pacientes del SCMOH suelen aparecer a una edad más temprana que los esporádicos (pre-menopáusicas) y a menudo, se observa bilateralidad (19,20).

Las familias con riesgo de sufrir cáncer hereditario se pueden seleccionar en base a guías de consenso clínico desarrolladas por paneles de expertos, o en base a numerosos estudios que proporcionan datos empíricos sobre la probabilidad de tener una variante patogénica en genes de predisposición (21).

### Variantes patogénicas en BRCA1 Y BRCA2

El gen BRCA 1 es un gen de gran tamaño localizado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21). Se transcribe en numerosos tejidos entre ellos mama y ovario. La proteína BRCA 1 interactúa con muchas otras correspondientes a genes supresores de tumores, oncogenes, activadores y represores de la transcripción, reguladores del ciclo celular, replicación del DNA etc., con la finalidad de mantener la estabilidad genómica.

El gen BRCA 2 se localiza en el cromosoma 13 (13q12). Las funciones de BRCA2 parecen más limitadas que las de BRCA1. BRCA 2 participa en la progresión del ciclo celular y específicamente en la reparación del DNA mediante recombinación homóloga.

Se han registrado más de mil variantes patogénicas distintas tanto en BRCA1 como en BRCA2, recogidas en la base de datos del BIC (Breast Cancer Information Core) y en múltiples publicaciones (22). En nuestro país se conocen por ahora un centenar de variantes patogénicas distintas para cada gen, pero no todas se han publicado y la variedad puede ser todavía mayor. Una pequeña proporción de las variantes

patogénicas se identifica de forma recurrente (una misma variante aparece en familias no emparentadas), en ocasiones asociadas con áreas geográficas del país (23).

Las estimaciones de la penetrancia varían considerablemente en función del contexto en el cual se analice. En 1995, Easton et al estimaron un riesgo acumulado a lo largo de la vida de padecer cáncer de mama superior al 80% (24). Sin embargo, estas estimaciones probablemente no puedan ser aplicables a familias con agregación familiar de cáncer menos severa o en casos incidentes como se ha ilustrado en estudios realizados en pacientes no seleccionados con cáncer de mama cuyas estimaciones han sido entre 40 al 60% (25).

Además la penetrancia también puede ser variable dentro de mujeres de una misma familia portadoras de la misma variante patogénica en BRCA1/2, lo que sugiere que no hay un riesgo exacto aplicable a todos los individuos con variantes patogénicas en dichos genes, y que este riesgo puede estar influenciado por heterogeneidad alélica, genes modificadores y cofactores ambientales y hormonales (26,27).

Se ha analizado el riesgo de padecer cáncer de mama y/o cáncer de ovario en pacientes BRCA positivas y estudios recientes concluyen que aproximadamente el 40-60% de pacientes con variantes patogénicas en BRCA 1 desarrollarán cáncer de ovario a lo largo de su vida frente a un 11-27% en pacientes portadores de variantes patogénicas en BRCA2 (28).

Así mismo el riesgo relativo de padecer cáncer de ovario empieza a incrementarse a partir de los 40 años en BRCA 1 y a partir de los 50 años en BRCA2, persistiendo éste riesgo incrementado al menos hasta la séptima década para ambos genes (29,30).



### Características patológicas y clínicas de los tumores de ovario asociados a variantes patogénicas en los genes BRCA

Más del 90% de los tumores de ovario en portadoras de una variante patogénica en BRCA son, desde el punto de vista de la histología, serosos, comparado con un 50% en mujeres BRCA negativas. Generalmente son de alto grado, y bilaterales. El estudio histopatológico minucioso de las trompas de Falopio resecaadas durante la ooforectomía ha permitido identificar la fimbria como el origen potencial del carcinoma de trompa y del carcinoma intraepitelial tubárico. La mayoría de estos carcinomas también presentan tinción para p53, que está sobreexpresada en el carcinoma seroso (31). Estos hallazgos sugieren que la fimbria además podría representar el origen de algunos carcinomas de ovario serosos y de carcinomas peritoneales (32).

Entre el 6- 21% de las pacientes afectas de un cáncer de ovario, trompa o peritoneo de tipo seroso de alto grado presentan variantes patogénicas en BRCA. Por tanto existe indicación de solicitar un estudio genético para detectar dichas variantes, independientemente de los antecedentes familiares de cáncer (28).

### Riesgo de otras neoplasias

#### ➤ Variantes patogénicas en BRCA 1:

El carcinoma de trompas de Falopio es una neoplasia asociada al espectro de tumores relacionados con BRCA1, con un riesgo relativo muy elevado (33). También se ha observado un aumento del riesgo de un carcinoma primario de peritoneo tras una ooforectomía.

El riesgo de cáncer de próstata en portadores de una variante patogénica en BRCA1 esta incrementado, con una edad al diagnostico similar a la población general.

La mayoría de estudios coinciden en la observación de un incremento del riesgo de cáncer de mama en varones y de páncreas (34,35). En diversos estudios se han reportado de forma inconsistente un incremento del riesgo de otras neoplasias. Por ejemplo, estudios iniciales sugerían un mayor riesgo de cáncer colorrectal, cuerpo uterino y cérvix.

➤ Variantes patogénicas en BRCA2

Se ha reportado un riesgo incrementado de carcinoma de trompas de Falopio y de carcinoma papilar seroso de peritoneo, si bien la frecuencia de estas neoplasias es inferior que en pacientes BRCA1 positivas. También se ha observado un aumento de riesgo de CM en varones, cáncer de próstata, que se puede presentar a edades más jóvenes que la población general, neoplasia de páncreas, vesícula biliar y vías biliares, gástrico y melanoma.

Estrategias reductoras de riesgo en portadoras de variantes patogénicas en los genes BRCA

Se han publicado numerosos estudios que investigan la eficacia de las diferentes estrategias preventivas en pacientes con variantes patogénicas en los genes BRCA.

La mayoría de las pacientes optan por medidas de seguimiento para la detección precoz, es decir, medidas de prevención secundaria, entre las que se incluyen la autoexploración y exploración clínica mamaria, la mamografía anual, la ecografía transvaginal y el marcador CA 125.

Las estrategias para la prevención primaria incluyen cambios en el estilo de vida, quimioprevención y cirugías reductoras de riesgo (mastectomía bilateral profiláctica y salpingooforectomía bilateral)

La salpingooforectomía bilateral (SOB) está recomendada en pacientes con variantes patogénicas en BRCA1/2 que hayan finalizado su deseo genésico. Siempre debe realizarse la SOB, puesto que estudios recientes sobre la carcinogénesis del cáncer de ovario, apuntan a un origen a nivel tubárico.

Se debe valorar cual es el momento óptimo para realizar la SOB teniendo en cuenta que la media de edad de aparición del cáncer de ovario, trompa o peritoneal está entre 53 y 57 años para mujeres con variantes patogénicas en BRCA1/2. Se ha demostrado reducción en la mortalidad global y la mortalidad por cáncer en pacientes BRCA positivas (36).

De igual forma análisis retrospectivos han demostrado una reducción del riesgo de padecer cáncer de mama tras una mastectomía bilateral profiláctica, en pacientes con variantes patogénicas en BRCA1 /2 (37).

### Quimiosensibilidad del cáncer de ovario asociado a BRCA.

Diversos estudios han descrito una mayor supervivencia después del diagnóstico de un cáncer de ovario en pacientes con variante patogénica en BRCA comparado con los casos esporádicos. Una hipótesis es que la ventaja en la supervivencia está asociada a una mayor sensibilidad al platino. Este beneficio se observa para ambos genes, ser portador de variantes patogénicas en BRCA 1 y 2 desciende la tasa de mortalidad en un 28%. Los estudios sugieren que el estado de portador de una variante patogénica en BRCA es uno de los principales factores pronósticos en el cáncer de ovario, y es independiente de otros factores pronósticos como edad, histología, estadio y grado (38,39).

### Inhibidores del PARP.

Una nueva estrategia terapéutica en SCMOH son los inhibidores del PARP (Poly (ADP)-ribosa polimerasa). El PARP es una enzima nuclear esencial para la reparación de roturas de cadena única del ADN a través de la vía de reparación de excisión de bases. Se ha reportado que los inhibidores del PARP incrementan la citotoxicidad de la radioterapia y la quimioterapia (40). En cáncer de ovario se han publicado estudios que confirman la actividad del inhibidor PARP, Olaparib, en cáncer de ovario asociado a BRCA. La tasa de respuesta se correlaciona con la sensibilidad al platino. De todos modos, pacientes con enfermedad resistente o refractaria a platino, también tienen beneficio potencial, aunque inferior (41).

### Variantes patogénicas a nivel somático en los genes BRCA

Las alteraciones en estos genes también pueden ocurrir a través de otros mecanismos diferentes a variantes patogénicas en la línea germinal, por ejemplo a variantes somáticas en los genes BRCA 1 y BRCA 2, o alteraciones epigenéticas en cáncer de ovario esporádico.

Hay diferencias entre los diferentes estudios dependiendo de los criterios de selección, los diferentes métodos de análisis etc., pero en general se puede decir que una variante patogénica a nivel somático en BRCA se detecta aproximadamente en el 5-7% de las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario. Por tanto, por cada 4-5 casos de

pacientes BRCA positivas en la línea germinal, podría haber 1 paciente con alguna variante patogénica a nivel somático (42).

Pese a que la relevancia clínica de una variante patogénica en la línea germinal en BRCA es ampliamente conocida, el completo significado de las variantes patogénicas a nivel somático está todavía en estudio.

Diferentes estudios han demostrado resultados similares en cuanto a aumento de supervivencia libre de progresión en pacientes con variantes patogénicas en línea germinal y somática comparado con pacientes BRCA negativas. De la misma forma hay estudios que demuestran mejor respuesta al tratamiento con quimioterapia basada en platino, en pacientes con variantes patogénicas tanto en línea germinal como somática, respecto a pacientes BRCA negativas (43).

En cuanto al tratamiento con Inhibidores del PARP, en concreto Olaparib, hay estudios que concluyen su efectividad en pacientes con variantes patogénicas a nivel somático.

El estudio genético en BRCA, tanto en línea germinal como somática, se ha convertido en un importante conocimiento para el manejo de pacientes con cáncer de ovario.

En la mayoría de países el estudio genético de variantes patogénicas en BRCA en la línea germinal está bien establecido y sigue siendo el primer estudio a realizar. No obstante en muchos países aún no están establecidos los criterios ni el momento de realización del análisis somático, el cual sería necesario para un completo conocimiento de la deficiencia en los genes BRCA (42).

### **1.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA EL ESTUDIO DE LOS GENES BRCA 1 Y BRCA 2.**

En el SCMOH no existen unos criterios de estudio aprobados por consenso a nivel internacional, y estos pueden variar entre países basándose en la prevalencia de variantes patogénicas. De todos modos, los criterios de selección de familias para estudios de los genes BRCA1/BRCA2 adoptados por los diferentes grupos a nivel nacional e internacional suelen ser bastantes similares, y por lo general la mayoría de ellos comparten unas tasas de detección de variantes patogénicas en dichos genes, que suelen ser como mínimo superiores al 10%. Estos criterios deben ser revisados y

modificados periódicamente en función de la evidencia y conocimiento que se vayan adquiriendo.

Los criterios personales y familiares para la realización de estudio genético, según la sociedad española de oncología médica (SEOM), se recogen en la siguiente tabla (44).

**Tabla 3. Criterios de realización de estudio genético (SEOM)**

n	Características Clínico-Patológicas
<b>1 caso de cáncer en la familia</b>	Cáncer de mama y Cáncer de ovario sincrónico o metacrónico en la misma persona Cáncer de mama diagnosticado antes de los 35 años Cáncer de mama bilateral, cuando el 1º fue diagnosticado antes de los 40 años Cáncer de mama triple negativo diagnosticado antes de los 50 años Carcinoma de ovario seroso-papilar de alto grado
<b>2 casos de cáncer en la familia</b>	Cáncer de mama bilateral + Cáncer de mama diagnosticado antes de los 50 años 1 cáncer de mama en el varón Cáncer de mama + Cáncer de ovario 2 Cáncer de mama diagnosticados antes de los 50 años
<b>≥3 casos de cáncer en la familia</b>	≥3 casos de cáncer de mama y/o cáncer de ovario (independientemente de la edad)

## 2. HIPÓTESIS

Aproximadamente un 3 a 5% de los casos de cáncer de mama y un 10% de los casos de cáncer de ovario se asocian a variantes patogénicas germinales en los genes BRCA1 y BRCA2, responsables del síndrome del Cáncer de Mama y Ovario Hereditario. La detección de variantes patogénicas en BRCA 1 y BRCA2 en familias con criterios clínicos indicativos de cáncer de mama y ovario ha permitido identificar a individuos con un riesgo elevado significativamente superior a la población general, de presentar cáncer de mama y/u ovario. El manejo de estas pacientes debe ser individualizado y realizarse en un contexto multidisciplinario.

La identificación de variantes patogénica germinales en BRCA en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario es relevante por las implicaciones terapéuticas y pronósticas que conlleva.

En este trabajo se pretende evaluar la prevalencia de variantes patogénicas en los genes BRCA1 y BRCA2 en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario seroso de alto grado no seleccionadas por historia familiar y determinar como el resultado del test genético influye en el manejo clínico del cáncer de ovario

## 3. OBJETIVOS

### 3.1 Objetivo principal:

Prevalencia de variantes patogénicas BRCA 1 y BRCA 2 en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario seroso de alto grado diagnosticadas a cualquier edad y que no son seleccionadas por historia familiar de cáncer de mama y/u ovario.

### 3.2 Objetivos secundarios:

- Determinar las diferencias en cuanto a la edad y estadio al diagnóstico en portadoras y no portadoras.
- Determinar las diferencias en cuanto a la historia familiar oncológica de portadoras y no portadoras.
- Determinar la presencia de segundos tumores en pacientes portadoras y no portadoras.

- Valorar la respuesta al tratamiento de primera línea con platino y el intervalo de tiempo entre el fin de la primera línea y la recaída en portadoras y no portadoras.
- Prevalencia de pacientes con variante patogénica en BRCA1/2 que reciben un inhibidor PARP como parte de su tratamiento y duración del mismo
- Análisis de la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes portadoras y no portadoras.

#### **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

##### 4.1Diseño del estudio

- Se trata de un estudio observacional, unicéntrico, retrospectivo , basado en una cohorte de 40 pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario seroso de alto grado, que se encuentran en seguimiento por el Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza.
- La selección de paciente se realizó a partir de la base de datos de pacientes diagnosticadas de cáncer epitelial de ovario a las que se les había realizado el estudio genético de BRCA, empleando los criterios de selección validados por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).
- Tras cumplimentar la solicitud de autorización para la realización de proyectos de Investigación dentro del Sector Zaragoza III y recibir la correspondiente autorización de la dirección del centro, se solicitó al servicio de Archivos las historias clínicas de los pacientes seleccionados previamente.
- Se obtuvieron los datos de forma retrospectiva a través de la revisión de la historia clínica y los datos recogidos en la historia clínica electrónica. Para los datos relacionados con el tratamiento se utilizó el programa informático Dominion Gestión de Paciente Ambulantes, en el apartado de Citostáticos del Servicio de Oncología.

#### 4.2 Criterios de inclusión/exclusión:

Pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario a las que se les realizó estudio genético de BRCA 1 y BRCA 2, y que se encuentran en seguimiento por el Servicio de Oncología médica del Hospital Clínico Lozano Blesa.

Pacientes que han recibido asesoramiento genético en una Unidad de consejo genético especializada en cáncer. El asesoramiento incluye:

- Realizar un árbol familiar centrado en los antecedentes oncológicos.
- Informar y explicar los riesgos, las medidas de seguimiento y prevención en caso de identificar una variante patogénica.
- Informar sobre los límites éticos y legales del estudio genético.
- Disponer del consentimiento informado de la paciente antes de la realización del test genético.
- Informar del resultado del estudio genético.

#### Variables estudiadas

Se han analizado diferentes variables relacionadas con la propia paciente y con sus antecedentes personales, así como datos referentes a su historia familiar.

Variables relacionadas con el objetivo primario

- **Presencia de variante patogénica en BRCA:** Se ha analizado la frecuencia de variantes patogénicas en los genes BRCA.  
El estudio de variantes patogénicas en BRCA se realizó en el laboratorio de Bioquímica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa mediante la extracción de sangre periférica para obtención de ADN genómico.  
Al tratarse de un estudio genético en la línea germinal, puede llevarse a cabo en cualquier célula nucleada del organismo, y en este caso se hizo en DNA de linfocitos de sangre periférica.
- **Identificación de variantes patogénicas a nivel somático en BRCA:** Se ha analizado el tejido tumoral en las pacientes en las que no se ha detectado la existencia de variantes patogénicas germinales en los genes BRCA y que están



en recaída platino sensible (ILP > 6 meses) y en respuesta a una segunda línea de quimioterapia basada en platino.

Variables relacionadas con la paciente y sus antecedentes personales

- **Edad al diagnóstico**
- **Estadio al diagnóstico:** Según la clasificación de la FIGO: Estadio I, estadio II, estadio III, estadio IV.

**Tabla 4. Clasificación FIGO**

<b>ESTADIO I</b>	<b>Tumor limitado a los ovarios</b>
<b>ESTADIO II</b>	El tumor afecta a uno o ambos ovarios con extensión a órganos o estructuras de la pelvis
<b>ESTADIO III</b>	Afectación de uno o ambos ovarios con metástasis peritoneales fuera de la pelvis y/o en los ganglios linfáticos regionales.
<b>ESTADIO IV</b>	Metástasis en órganos distantes (excluidas las metástasis peritoneales)

- **Histología:** Según los resultados registrados en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, se seleccionaron las pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de ovario seroso de alto grado
- **Antecedentes personales de segundos tumores:** Historia personal oncológica de segundos tumores que pudieran estar en relación con el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, principalmente cáncer de mama ya sea sincrónico o metacrónico.
  - Cáncer de mama sincrónico
  - Cáncer de mama metacrónico
  - Cáncer de ovario metacrónico
  - Otros tumores

### Variables relacionados con los antecedentes familiares

- **Antecedentes familiares de cáncer de mama**
  - Antecedentes en familiares de primer grado
  - Antecedentes en familiares de segundo grado
  - Antecedentes en familiares de primer y segundo grado
- **Antecedentes familiares de cáncer de ovario**
  - Antecedentes en familiares de primer grado
  - Antecedentes en familiares de segundo grado
  - Antecedentes en familiares de primer y segundo grado
- **Antecedentes familiares de otros tumores relacionados con el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario**, incluyendo aquellos que se relacionan con más frecuencia con este síndrome
  - Antecedentes familiares de cáncer de páncreas, próstata, tumores digestivos, cérvix, y otros tumores
  - Dentro de los tumores digestivos se engloban tumores colorectales, gástricos y de vía biliar).
  - Otros tumores, hace referencia a antecedentes familiares de tumores en principio no relacionados con el SCMOH.

### Variables relacionadas con la evolución de la enfermedad

- **Intervalo libre de progresión tras la primera línea de tratamiento con platino :**

Se ha dividido a las pacientes en 3 grupos según la sensibilidad que presentan al tratamiento estándar de primera línea con platino. Se correlaciona la sensibilidad al platino con el tiempo (meses) que tarda en progresar la enfermedad tras la administración del último ciclo con platino.

  - Progresión en menos de 6 meses: pacientes resistentes a platino
  - Progresión a los 6- 12 meses: pacientes con sensibilidad intermedia a platino
  - Progresión en más de 12 meses: Pacientes sensibles a platino
- **Exitus:** si/ no

### Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables recogidas tanto epidemiológicas, clínicas, como las relacionadas con los antecedentes personales y familiares

Las variables cualitativas nominales se expresan mediante frecuencias y valores absolutos con gráficos y tablas explicativas.

Las variables cualitativas ordinales se representaron en tablas gráficas con porcentajes de los valores absolutos.

Para el análisis de las curvas de supervivencia libre de progresión se ha utilizado el método de Kaplan y Meier

Todos los análisis estadísticos se han realizado con el programa IBM SPSS Statistics versión 22.0; SPSS Inc; Chicago, IL, USA.

Para la realización de tablas y gráficos se ha utilizado el programa de Microsoft Office Excel versión 97-2003.

## 5. RESULTADOS

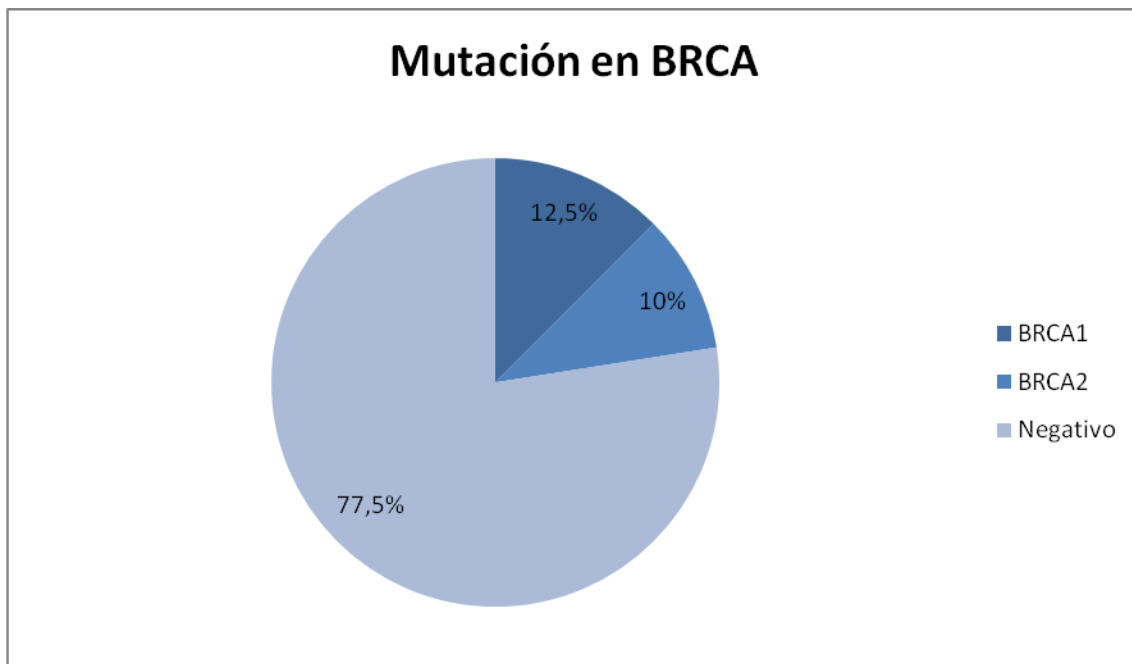
### 5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

En este estudio se han analizado a 40 pacientes (n=40) con diagnóstico de cáncer de ovario seroso de alto grado, obteniendo los siguientes resultados:

#### Datos relacionados con el objetivo primario

Se ha dividido a las pacientes según el resultado del estudio genético en BRCA, identificándose variantes patogénicas en 9 (22,5%) pacientes. De las 9 pacientes, 5 (55,5%) tenían variantes patogénicas en el gen BRCA 1 y 4 (44,4%) pacientes en el gen BRCA 2.

**Figura 6. Prevalencia de variante patogénica en BRCA**



Se realizó el estudio a nivel somático en BRCA a 7 pacientes (17,5%), siendo todos negativos.

### Datos relacionados con los antecedentes epidemiológicos y personales de la paciente

La **edad** mediana de las pacientes incluidos en el estudio fue de 58,5 años, con una edad mínima de 44 años y una edad máxima de 84 años.

La mediana de edad de las pacientes con variante patogénica en BRCA 1 fue de 53 años y de 69 años en las pacientes con variante patogénica en BRCA 2.

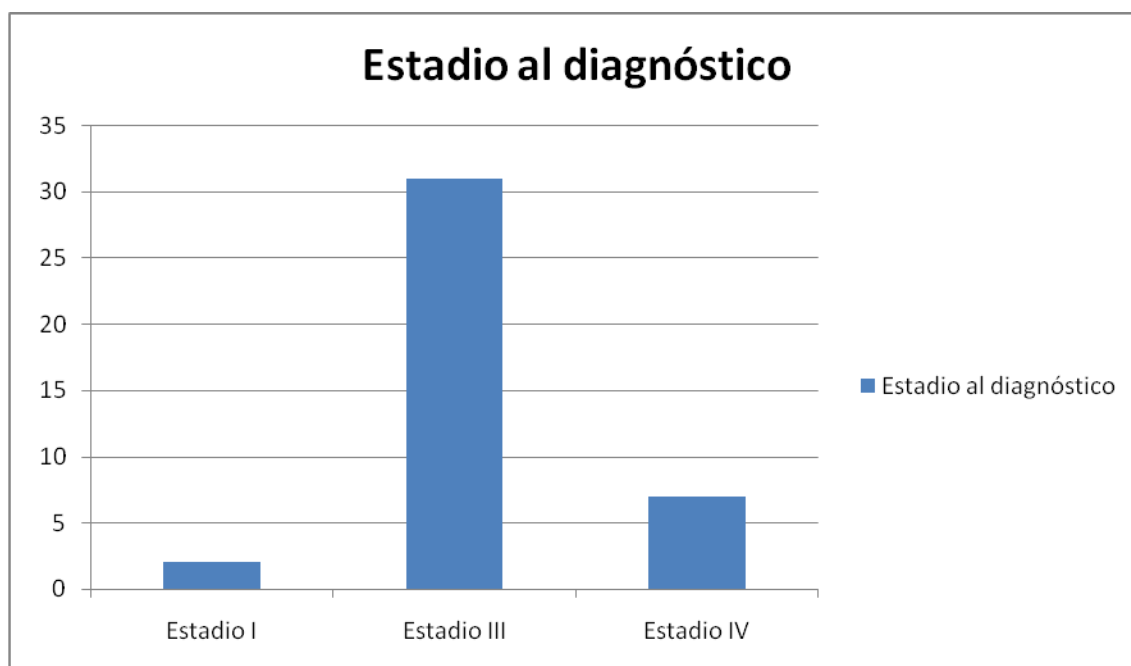
En cuanto al **sexo**, el 100% de los pacientes estudiados fueron mujeres.

#### ➤ Datos clínicos

**Estadio al diagnóstico:** 2 pacientes (5%) se encontraban en un estadio I al diagnóstico, 31 pacientes (77,5 %) en estadio III, y 7 pacientes (17,5%) en estadio IV.

Ninguna de las pacientes fue diagnosticada en estadio II.

Figura 7. Estadio al diagnóstico



**Antecedentes personales:** 3 pacientes (7,5 %) tenían antecedentes personales de otros tumores. El 100% de estas pacientes fueron diagnosticadas de cáncer de mama. 1 paciente (2,5%) tuvo cáncer de mama y ovario sincrónicos y 2 pacientes (5%) tuvieron cáncer de mama metacrónico.

Datos relacionados con los antecedentes familiares

**Antecedentes familiares de cáncer de mama:** 9 pacientes (22,5%) tenía antecedentes familiares de cáncer de mama. De esas 9 pacientes, 4 (44,4%) en familiares de primer grado, 3 (33,3%) en familiares de segundo grado y 2 (22,2%) en familiares de primer y segundo grado.

De las 9 pacientes con variante patogénica en BRCA, sólo 2, con variante patogénica en BRCA 2, tenían antecedentes de cáncer de mama (1 en un familiar de primer grado y otra en un familiar de segundo grado)

**Tabla 5. Antecedentes personales de cáncer de mama según BRCA + 1/2**

	Familiar 1er grado	Familiar 2º grado	Familiar 1 er y 2º grado
<b>BRCA 1</b>	0	0	0
<b>BRCA 2</b>	1	1	0
<b>BRCA NEGATIVO</b>	3	2	2

**Antecedentes de cáncer de ovario:** 6 pacientes (15%) tenían antecedentes familiares de cáncer de ovario. De esas 6 pacientes, 2 (33,33%) en familiares de primer grado y 4 (66,67%) en familiares de segundo grado.

De las 9 pacientes con variante patogénica en BRCA, sólo 2, con variante patogénica en BRCA 1 tenían antecedentes de cáncer de ovario (1 en un familiar de primer grado y otra en un familiar de segundo grado)

**Tabla 6. Antecedentes personales de cáncer de ovario según BRCA + 1/2**

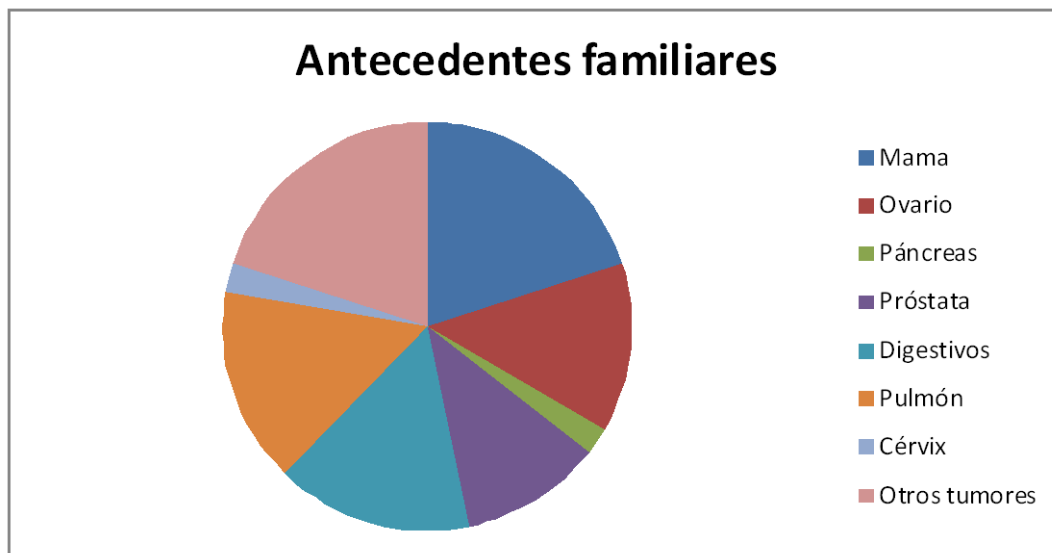
	Familiar 1er grado	Familiar 2º grado
<b>BRCA 1</b>	1	1
<b>BRCA 2</b>	0	0
<b>BRCA NEGATIVO</b>	1	3

### Antecedentes familiares de cáncer

- Páncreas: 1 paciente (2,5%)
- Próstata: 4 pacientes (10 %)
- Digestivos: 7 pacientes (17,5%)
- Pulmón: 7 pacientes (17,5%)
- Melanoma: 0 pacientes
- Cérnix: 1 paciente (2,5%)
- Otros tumores 9 pacientes (22,5%)

De las pacientes con variante patogénica en BRCA únicamente 2, con variante patogénica en BRCA 2, tenían antecedentes familiares de tumores digestivos y otras dos pacientes, también BRCA2 positivas tenían antecedentes familiares de otros tumores.

**Figura 8. Antecedentes familiares de otros tumores**



### Datos relacionados con la evolución de la enfermedad

\*4 de las pacientes estudiadas han sido diagnosticadas recientemente, por lo que aun no se ha podido analizar el curso de su enfermedad y han sido excluidas de este apartado, siendo la n= 36.

\* Las 4 pacientes son portadoras de variante patogénica en BRCA.

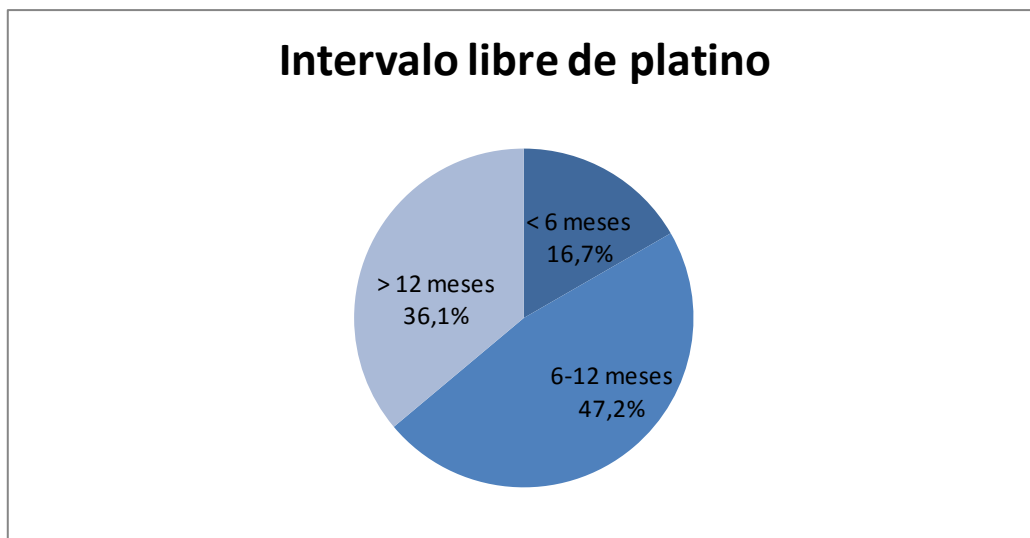
**Progresión de la enfermedad:** La mediana de progresión de la enfermedad (en meses), tras el último ciclo de QT, fue de 11 meses, con un tiempo mínimo de progresión de 2 meses y un tiempo máximo de 96 meses.

La mediana de progresión de las pacientes con variante patogénica en BRCA 1 fue de 19 meses y en las pacientes BRCA 2 positivas de 8 meses.

**Intervalo libre de platino:**

- < 6 meses: 6 pacientes (16,7%) → pacientes resistentes a platino
- 6-12 meses: 17 pacientes (47,2%) → pacientes con sensibilidad intermedia a platino
- > 12 meses: 13 pacientes (36,1%) → pacientes sensibles a platino.

**Figura 9. Sensibilidad al tratamiento con platino**



De las pacientes con variante patogénica en BRCA analizadas, 1 de ellas presentó resistencia al platino, otra sensibilidad intermedia y 3 de ellas fueron sensibles a platino.



**Tabla 7. Sensibilidad al tratamiento con platino según BRCA + 1/2**

	<6 meses	6-12 meses	>12 meses
<b>BRCA 1</b>	0	0	2
<b>BRCA 2</b>	1	1	1

**Tratamiento con Olaparib:**

Tres de las pacientes portadoras de una variante patogénica en BRCA se encuentran actualmente en tratamiento con este inhibidor PARP. El periodo de tratamiento ha sido de 30, 17 y 2 meses.

Todas ellas se encuentran en respuesta completa de la enfermedad.

**Éxitus:** De todas las pacientes en seguimiento se han producido 11 éxitus secundarios a la enfermedad, las 29 pacientes restantes siguen vivas.

De las pacientes con variante patogénica en BRCA sólo 1 de ellas ha fallecido, portadora de una variante patogénica en BRCA 2.

## Tabla- resumen de las pacientes con variante patogénica en BRCA

Tabla 8. Pacientes con variante patogénica en BRCA

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4	PACIENTE 5	PACIENTE 6	PACIENTE 7	PACIENTE 8	PACIENTE 9
<b>BRCA (1/2)</b>	2	1	2	1	2	1	1	1	2
<b>EDAD</b>	77	77	73	45	58	53	58	51	65
<b>ESTADIO</b>	4	4	3	3	3	3	3	3	3
<b>ANTECEDENTES PERSONALES</b>	No	No	No	No	Si Ca.mama Sincrónico	No	No	No	No
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES (Mama/ovario)</b>	CA. Mama Familiar 1er grado	Ca. ovario Familiar 1er grado	Ca. Mama Familiar 2º grado	No	No	Ca. Ovario Familiar 1er grado	No	No	No
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES (otros tumores)</b>	No	-Digestivo, -Otros tumores	No	-Digestivo -Otros tumores	No	No	No	No	No
<b>PROGRESIÓN A PRIMERA LÍNEA</b>	Si	Si	Si	Si	SI	No	No	No	No
<b>ILP</b>	3 meses	15 meses	8 meses	22 meses	25 meses	10 meses	2 meses	10 meses	4 meses
<b>SLP</b>	10 meses	19 meses	11 meses	29 meses	28 meses	16 meses	6 meses	15 meses	9 meses
<b>TTO CON OLAPARIB</b>	No	No	Si (17 m)	Si (2 m)	Si (30 m)	No	No	No	No
<b>ÉXITUS</b>	Si	No	No	No	No	No	No	No	No

## 5.2 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

En la Figura 10 y tablas 8 y 9 se muestra el análisis de supervivencia libre de progresión según el método Kaplan Meier.

**Tabla 9. Procesamiento de casos**

### Resumen del procesamiento de los casos

BRCA	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Negativo	31	31	0	0,0%
Positivo	9	5	4	44,4%
Global	40	36	4	10,0%

Es importante destacar que en 4 de las pacientes con variante patogénica en BRCA no se ha producido todavía progresión de la enfermedad, lo que se corresponde con los casos censurados (44,4%).

La mediana de supervivencia libre de progresión en pacientes con variante patogénica en BRCA fue de 19 meses frente a 16 meses en pacientes BRCA negativas

**Tabla 10. Cálculo de la media y mediana de supervivencia**

BRCA	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Negativo	19,290	2,873	13,658	24,922	16,000	1,099	13,846	18,154
Positivo	21,095	3,511	14,213	27,978	19,000	8,042	3,237	34,763
Global	19,744	2,612	1,625	24,863	16,000	1,723	12,623	19,377

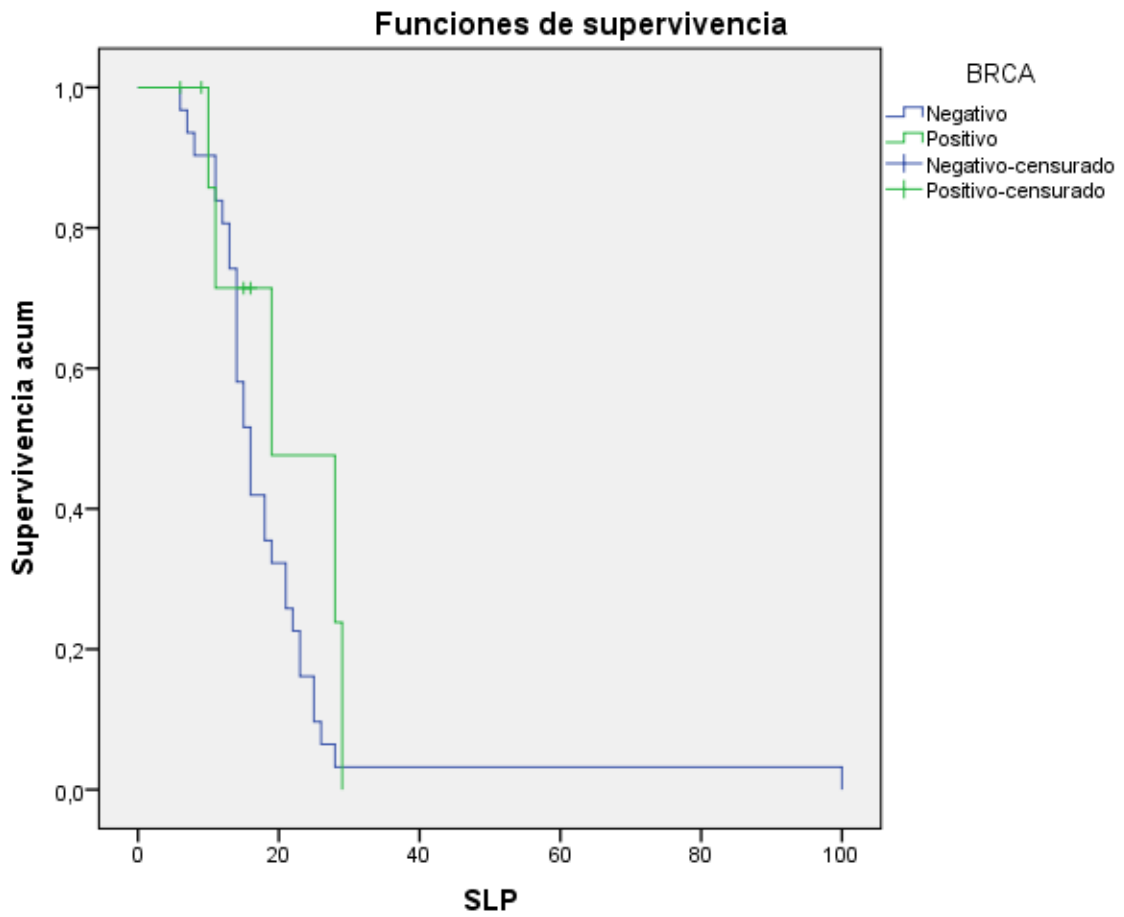
a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

**Tabla 11. Tabla de comparación**

	Chi-cuadrado	Gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,751	1	,186

Los datos no fueron estadísticamente significativos: Long Rank: 0,186 (Long Rank > 0,05)

**Figura 10. Análisis de supervivencia libre de progresión según el método Kaplan Meier**



## 6. DISCUSIÓN.

La susceptibilidad genética de presentar cáncer epitelial de ovario hereditario está presente en aproximadamente el 15% de las pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario, la mayoría debido a variantes patogénicas germinales en BRCA 1 y BRCA2 (19). Debido a las implicaciones terapéuticas y pronósticas que conlleva existe un claro consenso en la importancia de identificar correctamente a estas pacientes. El objetivo de esta revisión consiste principalmente en revisar las características de este tipo de pacientes en nuestro medio y hacer hincapié en los avances en cuanto a prevención, diagnóstico y tratamiento que conlleva el ser portadora de una variante patogénica en BRCA.

En nuestra serie, la prevalencia de variantes patogénicas en BRCA fue del 22,5% cifras similares a las publicadas en otros estudios (28).

Igualmente se observa una mayor prevalencia de variantes patogénicas en el gen BRCA 1 (55,5%) con respecto a BRCA 2 (44,4%), esto se podría explicar por el hecho de que las pacientes con variante patogénica en BRCA 1 tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de ovario a lo largo de la vida. Este riesgo es de un 40-60% en las pacientes con variantes patogénicas en BRCA 1 frente a un 11-27% en las portadoras en BRCA2 (28).

Según la literatura la prevalencia de variantes patogénicas a nivel somático en BRCA es del 5-7 %. No obstante se realizó este estudio a 7 de las pacientes de nuestra serie, sin conseguir ningún resultado positivo. Probablemente estos resultados estén en relación con el pequeño tamaño de la muestra y la falta de consenso en cuanto a los criterios para la realización del test, siendo necesario implementar un protocolo de estudio de variantes patogénicas a nivel somático ya que estas pacientes se podrían beneficiar de tratamiento con inhibidores del PARP, del mismo modo que las pacientes con variantes patogénicas en la línea germinal (42).

Todas las pacientes incluidas en nuestro estudio habían sido diagnosticadas de carcinoma seroso de alto grado, esto es debido a que la mayor parte de los tumores de ovarios relacionados con variantes patogénicas en BRCA son tumores epiteliales de

alto grado, muy frecuentemente serosos. De aquí la importancia de la realización del test genético a todas las pacientes diagnosticadas de carcinoma seroso de alto grado para garantizar un correcto tratamiento y seguimiento de estas pacientes.

Se han estudiado las características histológicas del tejido ovárico obtenido tras salpingooforectomías profilácticas y la única diferencia encontrada entre pacientes portadoras de variantes patogénicas en BRCA y no portadoras fue la alta frecuencia de micropapilas superficiales en las pacientes portadoras de dichas variantes, cuyo significado clínico está aún por discernir (45).

Aunque aun debe ser confirmado por otros estudios, existe una primera evidencia de que las displasias fimbriales constituyen las lesiones precancerosas en los tumores serosos de alto grado (46).

En cuanto a las características clínicas, en nuestro estudio la mediana de edad de diagnóstico en pacientes con variante patogénica en BRCA 1 fue de 53 años y de 69 en pacientes BRCA2 positivas. Datos que concuerdan con la literatura, ya que el riesgo de padecer cáncer de ovario empieza a incrementarse a partir de los 40 años en BRCA 1 y partir de los 50 en BRCA2 (29,30).

La mayor parte de las pacientes se encontraban en un estadio avanzado al diagnóstico III (77,5%) y IV (17,5%). Concuerda con lo descrito en la literatura (4), encontrándonos hoy en día todavía muy limitados en cuanto a métodos de screening para diagnóstico precoz.

Haciendo referencia a los antecedentes personales, en este estudio sólo 4 pacientes (10%) fueron diagnosticadas de otro tipo de tumor aparte del de ovario, todos ellos correspondían con cáncer de mama, 1 de ellas sincrónico con el de ovario y 3 pacientes padecieron cáncer de mama metacrónico.

El cáncer de mama en pacientes con variantes patogénicas en BRCA, frecuentemente se diagnostica a edades más jóvenes que el cáncer de ovario, por lo que tras el diagnóstico de una neoplasia de mama en paciente portadora de una variante patogénica, la paciente tiene un riesgo significativo de desarrollar una neoplasia de ovario (47).

Es importante conocer la historia personal de otros tumores ya que el SCMOH a parte de incrementar significativamente el riesgo de padecer cáncer de mama y ovario también se asocia a otras neoplasias, no obstante en nuestra serie no se han diagnosticado otros tumores diferentes a mama u ovario.

En este estudio, se han seleccionado a las pacientes independientemente de su historia familiar de cáncer, en cualquier caso dentro de los criterios de selección, para la realización del test, validados por la SEOM también se incluyen los antecedentes familiares (44).

En esta serie el cáncer más frecuente diagnosticado en familiares fue el de mama, seguidos de los tumores digestivos, ováricos y prostáticos.

Por otro lado, en cuanto al tratamiento, los regímenes quimioterápicos basados en platinos (cisplatino o carboplatino) son los más usados en el tratamiento del cáncer de ovario. Numerosos estudios han demostrado que las pacientes con variante patogénica en BRCA responden mejor al tratamiento basado en platinos lo que conlleva un pronóstico y mayor supervivencia.

Este aumento de respuesta a los tratamientos puede ser atribuida al daño ocasionado en el DNA, hecho que se ve favorecido por las características fenotípicas y moleculares de este tipo de tumores.

Relativo a estos hechos, un metaanálisis reciente de 14 estudios demuestra que las pacientes con variante patogénica en BRCA presentan mayor supervivencia global y supervivencia libre de progresión de la enfermedad (28).

De la misma forma en un análisis retrospectivo Hyman DM et al. Obtienen mejores resultados en cuanto a supervivencia global en pacientes con variantes patogénicas en BRCA 2 con respecto a pacientes con variantes patogénicas en BRCA 1 y pacientes BRCA negativas (48).

En este estudio, a pesar de ser una serie pequeña, la mayor parte de pacientes BRCA positivas presentaron sensibilidad al tratamiento con platino.

Sin embargo al realizar en análisis de supervivencia libre de progresión no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre pacientes portadoras de variantes patogénicas y pacientes no portadoras. Cabe destacar que 4 de las pacientes portadoras de variantes patogénicas en BRCA, no han presentado progresión de la enfermedad en la actualidad lo que podría influir en los resultados de dicho análisis.

En cuanto al tratamiento con Olaparib, en 2014 la EMA (European Medicines Agency) aprobó el uso de este inhibidor del PARP para el cáncer de ovario en pacientes con variantes patogénicas en BRCA. Está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, con variantes patogénicas en BRCA (germinal y/o somática), sensible a platino, en recaída, que están en respuesta (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino (28). En este estudio se ha utilizado en 3 pacientes que ya han progresado a varias líneas de tratamiento, y que actualmente se encuentran en seguimiento, pero probablemente, en un futuro habrá más pacientes que serán candidatas a recibirlo si progresan.

Oza AM et al, demuestran en un ensayo fase un aumento de supervivencia libre de progresión en pacientes portadoras de variantes patogénicas en BRCA tratadas con Paclitaxel + carboplatino + olaparib de mantenimiento versus carboplatino + paclitaxel.

Cabe reseñar que el resultado del test genético a parte de ayudar a la toma de decisiones en cuanto a tratamiento, en pacientes que ya han desarrollado la enfermedad, también es muy buena herramienta para utilizar medidas de prevención en pacientes con variantes patogénicas en BRCA y por tanto con un alto riesgo de desarrollar la enfermedad. Por ello, tras la identificación de una variante patogénica en una paciente, sus familiares pueden beneficiarse de la realización del estudio genético directo de dicha variante.

El principal método propuesto a estas pacientes sería la salpingooforectomía bilateral profiláctica. Varios estudios han demostrado una reducción del riesgo de desarrollar la enfermedad de hasta el 85% (50).



Por otro lado, y de la misma forma que en la población general, la disminución de ciclos ovulatorios se ha relacionado con una disminución del riesgo de desarrollar cáncer de ovario, por ellos los anticonceptivos orales serían un método preventivo válido (51).

En nuestra serie todas las pacientes están en seguimiento con RMN mamaria o mamografía anuales. De la misma forma se ofreció asesoramiento genético a los familiares de las pacientes portadoras de variantes patogénicas en los genes BRCA.

## 7. CONCLUSIONES

- Es importante identificar a las mujeres con cáncer de ovario portadoras de variantes patogénicas en BRCA1 y BRCA2 para establecer las medidas de prevención y seguimiento más adecuadas, así como para evaluar las posibles implicaciones pronósticas y terapéuticas
  
- Las pacientes con cáncer de ovario portadoras de una variante patogénica germinal en BRCA1 y BRCA2 tienen mejor pronóstico en términos de supervivencia global que las pacientes con BRCA negativo y responden mejor a la terapia con platinos en primera línea.
  
- Se recomienda ofrecer la realización del estudio genético de BRCA1 y BRCA2 a mujeres con cáncer de ovario epitelial (o cáncer de trompa de Falopio o primario peritoneal) seroso de alto grado ya que un alto porcentaje de estos tumores se relacionan con variantes patogénicas en estos genes.
  
- Es necesario el asesoramiento genético en estas pacientes, así como en sus familiares directos, por las implicaciones que conllevan los resultados del estudio genético sobre el riesgo de desarrollar cáncer
  
- En la actualidad, existen terapias dirigidas (inhibidores PARP) aprobadas para el tratamiento del cáncer de ovario y variante patogénica en BRCA de origen germinal o somático
  
- Es conveniente implementar los recursos necesarios para realizar el estudio genético de BRCA1 y BRCA2 en pacientes con cáncer de ovario con una finalidad terapéutica inmediata, garantizando a la paciente un asesoramiento genético adecuado e integrado con el servicio de Oncología Médica.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisan P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.
2. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. [Citado el 16 de Julio de 2017]. Recuperado a partir de: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
3. EUCAN [Internet]. [Citado el 16 de Julio de 2017]. Recuperado a partir de: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Default.aspx>.
4. SEOM. Cáncer de ovario. [Internet]. [Citado el 16 de Julio de 2017]. Recuperado a partir de: <http://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/ovario?start=1#content>.
5. Royar J, Becher H, Chang- Claude J. Low-dose oral contraceptives: protective effect on ovarian cancer risk. *InterJcancer.* 2001;95(6):370-4.
6. Godwin AK, Testa JR, Hamilton TC. The biology of ovarian cancer development. *Cancer.* 1993;71(2 Suppl):530-6.
7. Crum CP. Ovaries. In Cotran RS, Tucker C, eds. *Pathologic Basis of Disease*, Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1999.
8. Kurman RJ. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.307 p.
9. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as Prognostic Factor in Advances Epithelial Ovarian Cancer: Combined Exploratory Analysis of 3 Prospectively Randomized Phase 3 Multicenter Trials. *Cancer.* 2009 ;115(6):1234-44.
10. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol.* 1998;69(2):103-8.
11. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):1020-6.
12. Tewari D, Java JJ, Salani R, Armstrong DK, Markman M, Herzog T, et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2015;33(13):1460-6.

13. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Eng J Med* 2011;365(26):2473-83.
14. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(10):943-953.
15. Skates SJ, Menon U, MacDonald N, Rosenthal AN, Oram DH, Knapp RC et al. Calculation of the risk of ovarian cancer from serial CA 125 values for preclinical detection in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2003;21(10 Suppl):206- 210.
16. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A et al. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(17): 2039-2045.
17. Zang RY, Zhang ZY, Li ZT, Cai SM, Tang MQ, Chen J, et al. Impact of secondary cytoreductive surgery on survival of patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000;26(8):798-804.
18. Rose PG, Nerenstone S, Brady M, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2004 351(24):2489-97.
19. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, , Rosen B, Bradley L, Fan I, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(23):1694-1706.
20. Rubin SC, Blackwood MA, Bandera C, Behbakht K, Benjamin I, Rebbeck TR, et al. BRCA1, BRCA2, and hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene mutations in an unselected ovarian cancer population: relationship to family history and implications for genetic testing . *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178 (4):670-677.
21. De la Hoya M, Diez O, Perez-Segura P, Godino J, Fernandez JM, Sanz J, et al. Pre-test prediction models of BRCA 1 or BRCA2 mutation un breast/ovarian families attending familial cáncer clinics. *J Med Genet*. 2003;40(7):503-10.
22. BIC [Internet]. [ Citado el 16 de Julio de 2017] Recuperado a partir de: <http://research.nhgri.nih.gov/bic>.
23. Diez O, Gutiérrez-Enríquez S, Balmaña J. Heterogeneous prevalence of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Spain according to the geographical area: implications for genetic testing. *Fam Cancer*. 2010;9(2):187-91.
24. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*. 1995;56(1):265-271.

25. Hopper JL, Southey MC, Dite GS, Jolley DJ, Giles GG, McCredie MR, et al. Population-based estimate of the average age-specific cumulative risk of breast cancer for a defined set of protein-truncating mutations in BRCA1 and BRCA2. Australian Breast Cancer Family Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8(9):741-747.
26. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(9):665-676.
27. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science.* 2003;302(5645):643-646.
28. Pan Z, Xie X. BRCA mutations in the manifestation and treatment of ovarian cancer. *Oncotarget.* 2017;30.
29. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003;72(5):1117-1130.
30. Milne RL, Osorio A, Cajal TR, Vega A, Lloret G, de la Hoya M, et al. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain. *Clin Cancer Res.* 2008;14(9):2861-9.
31. Crum CP, Drapkin R, Kindelberger D, Medeiros F, Miron A, Lee Y. Lessons from BRCA: the tubal fimbria emerges as an origin for pelvic serous cancer. *Clin Med Res.* 2007;5(1):35-44.
32. Carlson JW, Miron A, Jarboe EA, Parast MM, Hirsch MS, Lee Y, et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *J Clin Oncol.* 2008;26(25):4160-4165.
33. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(2):230-236.
34. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet.* 2006;367(9510):595-604.
35. Lynch HT, Deters CA, Snyder CL, Lynch JF, Villeneuve P, Silberstein J, et al. BRCA1 and pancreatic cancer: pedigree findings and their causal relationships. *Cancer Genet Cytogenet.* 2005;158(2):119-125.
36. Finch AP, Lubinski J, Moller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol.* 2014;32(15):1547-53.

37. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(21):1633–7
38. Cass I, Baldwin RL, Varkey T, Moslehi R, Narod SA, Karlan BY. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. *Cancer.* 2003;97(9):2187-2195.
39. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, Bogomolny F, Rhei E, Maresco DL, et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA.* 2000;283(17):2260-2265.
40. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature.* 2005;434(7035):913-917.
41. Fong PC, Yap TA, Boss DS, Carden CP, Mergui-Roelvink M, Gourley C, et al. Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2512-2519.
42. M. Moschetta, A. George, S.B. Kaye, S. Banerjee. BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer. *Annals of Oncology Advance Access published March 31, 2016.* Downloaded from <http://annonc.oxfordjournals.org/> by guest on April 5, 2016.
43. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30(21): 2654-2663.
44. Llorca G, Chirivella I, Morales R, Serrano R, Beatriz Sanchez A, Teule A, et al. SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer. *Clin Transl Oncol.* 2015; 17:956-961.
45. Casey MJ, Bewtra C, Hoehne LL, Tatpati AD, Lynch HT, Watson P. Histology of prophylactically removed ovaries from BRCA1 and BRCA2 mutation carriers compared with noncarriers in hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds. *Gynecol Oncol.* 2000; 78(3 Pt 1):278–87.
46. Crum CP, Drapkin R, Kindelberger D, Medeiros F, Miron A, Lee Y. Lessons from BRCA: the tubal fimbria emerges as an origin for pelvic serous cancer. *Clin Med Res.* 2007; 5(1):35–44.
47. Metcalfe KA, Lynch HT, Ghadirian, Tung N, Olivetto IA, Foulkes WD, et al. The risk of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecologic Oncology.* 2005;96(1):222-226.

48. Hyman DM, Zhou Q, Iasonos A, Grisham RN, Arnold AG, Phillips MF, et al. Improved survival for BRCA2-associated serous ovarian cancer compared with both BRCA-negative and BRCA1-associated serous ovarian cancer. *Cancer*. 2012; 118(15):3703–9.

49. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, Poole C, Mathijssen RH, Sonke GS, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(1):87–97.

50. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, van't Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic Oophorectomy in Carriers of BRCA1 or BRCA2 Mutations. *N Engl J Med*. 2002; 346(21):1616–22.

51. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, Dicioccio RA, Oakley-Girvan I, Ramus SJ, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer*. 2004; 91(11):1911–5.