

RECOMENDACIÓN T.2

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica de Clínica de Cáncer de Ovario Epitelial – 2018

A. PREGUNTA CLÍNICA

En mujeres < 50 años con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial, ¿Se debe realizar determinación de BRCA 1 y 2 mutado en comparación no realizarla?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Mujeres < 50 años con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial.

Intervención: Realizar determinación de BRCA 1 y 2 mutado.

Comparación: No realizarla.

Desenlace (outcome): Factores predictivos para la presencia de la mutación.

B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Ovarian cancer”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); PubMed; LILACS; CINAHL; PsychINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores¹

Seleccionadas las revisiones sistemáticas y los estudios incluidos en estas, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Resumen de la evidencia identificada

No se identificaron estudios que evalúen el impacto de la determinación de BRCA 1 y 2 en cáncer de ovario, por lo que se decidió expandir la búsqueda a la capacidad de predicción de diferentes variables sobre la presencia de la mutación, identificando 1 revisión sistemática que incluyó 23 estudios primarios, de los cuales todos corresponden a estudios observacionales que analizan la

¹ Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

capacidad de predicción de diferentes factores sobre la presencia de mutación del gen BRCA. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”², en el siguiente enlace: [Factores predictores de mutación BRCA en cáncer de ovario](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión sistemática	1 [1]
Estudios primarios	23 [2-24]

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificando que una revisión sistemática [1] incluye todos los estudios relevantes, por lo que se decidió reutilizar sus conclusiones para construir la tabla de resumen de resultados.

Metanálisis

No aplica.

² **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

REALIZAR DETERMINACIÓN DE BRCA 1 Y 2 MUTADO PARA CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL.			
Pacientes	Mujeres < 50 años con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial.		
Intervención	Realizar determinación de BRCA 1 y 2 mutado		
Comparación	No realizar.		
Factores	Efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
La prevalencia de mutación de gen BRCA 1 o 2 varió entre 0 a 10% en los estudios analizados por una revisión sistemática [1]			
Ausencia de antecedente familiar	12 a 100% de mujeres con mutación BRCA no tenían historia familiar de cáncer de ovario o mama.	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja	La ausencia de antecedente familiar podría no ser un buen predictor de la presencia de mutación BRCA en mujeres con cáncer de ovario. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Raza	Algunas razas particulares presentan un elevado riesgo de la portación de la mutación (aumentando desde 2% a un 30%). Las razas descritas serían: judíos y personas procedentes de Países Bajos, Islandia, Polonia y Suecia.	⊕⊕○○ ^{1,4} Baja	El factor raza podría predecir la presencia de mutación BRCA en mujeres con cáncer de ovario, pero la certeza de la evidencia es baja.
Presencia de otro cáncer	El riesgo de portación aumentaría en presencia de otros tumores peritoneales, cáncer de ovario seroso invasor o de trompas de falopio (17%).	⊕⊕○○ ^{1,5} Baja	El factor presencia de otros cáncer podría predecir la presencia de mutación BRCA en mujeres con cáncer de ovario, pero la certeza de la evidencia es baja.
Edad	Una edad menor podría asociarse con un mayor riesgo de portación de BRCA, con una disminución de un 15-20% en edades menores a 50 años a un 5-10% en mayores de 50 años. Sin embargo, hasta un 50% de las mujeres con BRCA podrían no detectarse si solo se utiliza la edad.	⊕○○○ ^{1,6} Muy baja	El factor edad podría predecir la presencia de mutación BRCA en mujeres con cáncer de ovario. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Histología	Existiría mayor asociación entre la presencia de mutación de BRCA con el tipo histológico de cáncer de ovario seroso de alto grado (4% to 18%).	⊕⊕○○ ^{1,5} Baja	El factor histología podría predecir la presencia de mutación BRCA en mujeres con cáncer de ovario, pero la certeza de la evidencia es baja.

GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia porque no corresponde al diseño de estudio más apropiado para este tipo de pregunta (Cohorte prospectiva de pronóstico).

² Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que los estudios no ajustaron por variables confundentes o no es posible por limitaciones intrínsecas de cada familia (adopción, falta de comunicación entre las familias, ausencia de parientes femeninos, tamaño familiar, mortalidad precoz por otra causa en familiares femeninos).

³ Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan estimaciones muy diferentes.

⁴ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por ser indirecta, ya que no hay estudios en población latina o similar a la población chilena.

⁵ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por ser indirecta, ya que los estudios no están ajustados por variables confundentes.

⁶ Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que no está ajustado por la principal variable confundente (a mayor edad, mayor probabilidad de cáncer de ovario, lo cual aumenta el denominador en la estimación de pacientes con la mutación).

Fecha de elaboración de la tabla: Noviembre, 2018.

Referencias

1. Trainer AH, Meiser B, Watts K, Mitchell G, Tucker K, Friedlander M. Moving toward personalized medicine: treatment-focused genetic testing of women newly diagnosed with ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2010;20(5):704-16.
2. Anton-Culver H, Cohen PF, Gildea ME, Ziogas A. Characteristics of BRCA1 mutations in a population-based case series of breast and ovarian cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2000;36(10):1200-8.
3. Bjørge T, Lie AK, Hovig E, Gislefoss RE, Hansen S, Jellum E, Langseth H, Nustad K, Tropé CG, Dørum A. BRCA1 mutations in ovarian cancer and borderline tumours in Norway: a nested case-control study. *British journal of cancer*. 2004;91(10):1829-34.
4. Elit L, Baigal G, Jack E, Munkhtaivan A, Narod SA. Risk factors for ovarian cancer and early-onset breast cancer in Mongolia. *European journal of gynaecological oncology*. 2002;23(5):397-400.
5. Janezic SA, Ziogas A, Krumroy LM, Krasner M, Plummer SJ, Cohen P, Gildea M, Barker D, Haile R, Casey G, Anton-Culver H. Germline BRCA1 alterations in a population-based series of ovarian cancer cases. *Human molecular genetics*. 1999;8(5):889-97.
6. Khoo US, Chan KY, Cheung AN, Xue WC, Shen DH, Fung KY, Ngan HY, Choy KW, Pang CP, Poon CS, Poon AY, Ozcelik H. Recurrent BRCA1 and BRCA2 germline mutations in ovarian cancer: a founder mutation of BRCA1 identified in the Chinese population. *Human mutation*. 2002;19(3):307-8.
7. Khoo US, Ngan HY, Cheung AN, Chan KY, Lu J, Chan VW, Lau S, Andrulis IL, Ozcelik H. Mutational analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Chinese ovarian cancer identifies 6 novel germline mutations. *Human mutation*. 2000;16(1):88-9.
8. Liede A, Malik IA, Aziz Z, Rios Pd Pde L, Kwan E, Narod SA. Contribution of BRCA1 and BRCA2 mutations to breast and ovarian cancer in Pakistan. *American journal of human genetics*. 2002;71(3):595-606.
9. Majdak EJ, De Bock GH, Brozek I, Perkowska M, Ochman K, Debniak J, Milczek T, Cornelisse CJ, Jassem J, Emerich J, Limon J, Devilee P. Prevalence and clinical correlations of BRCA1/BRCA2 unclassified variant carriers among unselected primary ovarian cancer cases - preliminary report. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2005;41(1):143-50.
10. Malander S, Ridderheim M, Måsbäck A, Loman N, Kristoffersson U, Olsson H, Nilbert M, Borg A. One in 10 ovarian cancer patients carry germ line BRCA1 or BRCA2 mutations: results of a prospective study in Southern Sweden. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2004;40(3):422-8.
11. Matsushima M, Kobayashi K, Emi M, Saito H, Saito J, Suzumori K, Nakamura Y. Mutation analysis of the BRCA1 gene in 76 Japanese ovarian cancer patients: four germline mutations, but no evidence of somatic mutation. *Human molecular genetics*. 1995;4(10):1953-6.
12. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, Krischer JP, Fiorica J, Arango H, LaPolla J, Hoffman M, Martino MA, Wakeley K, Wilbanks G, Nicosia S, Cantor A, Sutphen R. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer*. 2005;104(12):2807-16.
13. Pegoraro RJ, Moodley M, Rom L, Chetty R, Moodley J. P53 codon 72 polymorphism and BRCA 1 and 2 mutations in ovarian epithelial malignancies in black South Africans. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2003;13(4):444-9.

14. Rafnar T, Benediktsdottir KR, Eldon BJ, Gestsson T, Saemundsson H, Olafsson K, Salvarsdottir A, Steingrimsdottir E, Thorlacius S. BRCA2, but not BRCA1, mutations account for familial ovarian cancer in Iceland: a population-based study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2004;40(18):2788-93.
15. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Fan I, Tang J, Li S, Zhang S, Shaw PA, Narod SA. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(23):1694-706.
16. Rubin SC, Blackwood MA, Bandera C, Behbakht K, Benjamin I, Rebbeck TR, Boyd J. BRCA1, BRCA2, and hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene mutations in an unselected ovarian cancer population: relationship to family history and implications for genetic testing. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;178(4):670-7.
17. Sarantaus L, Vahteristo P, Bloom E, Tamminen A, Unkila-Kallio L, Butzow R, Nevanlinna H. BRCA1 and BRCA2 mutations among 233 unselected Finnish ovarian carcinoma patients. *European journal of human genetics : EJHG*. 2001;9(6):424-30.
18. Smith SA, Richards WE, Caito K, Hanjani P, Markman M, DeGeest K, Gallion HH. BRCA1 germline mutations and polymorphisms in a clinic-based series of ovarian cancer cases: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2001;83(3):586-92.
19. Soegaard M, Kjaer SK, Cox M, Wozniak E, Høgdall E, Høgdall C, Blaakaer J, Jacobs IJ, Gayther SA, Ramus SJ. BRCA1 and BRCA2 mutation prevalence and clinical characteristics of a population-based series of ovarian cancer cases from Denmark. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(12):3761-7.
20. Stratton JF, Gayther SA, Russell P, Dearden J, Gore M, Blake P, Easton D, Ponder BA. Contribution of BRCA1 mutations to ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 1997;336(16):1125-30.
21. Takahashi H, Chiu HC, Bandera CA, Behbakht K, Liu PC, Couch FJ, Weber BL, LiVolsi VA, Furusato M, Rebane BA, Cardonick A, Benjamin I, Morgan MA, King SA, Mikuta JJ, Rubin SC, Boyd J. Mutations of the BRCA2 gene in ovarian carcinomas. *Cancer research*. 1996;56(12):2738-41.
22. Tonin PN, Mes-Masson AM, Narod SA, Ghadirian P, Provencher D. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in French Canadian ovarian cancer cases unselected for family history. *Clinical genetics*. 1999;55(5):318-24.
23. Yamashita Y, Sagawa T, Fujimoto T, Sugawara T, Yamada H, Hoshi N, Sakuragi N, Ishioka C, Fujimoto S. BRCA1 mutation testing for Japanese patients with ovarian cancer in breast cancer screening. *Breast cancer research and treatment*. 1999;58(1):11-7.
24. Yazici H, Glendon G, Yazici H, Burnie SJ, Saip P, Buyru F, Bengisu E, Andrulis IL, Dalay N, Ozcelik H. BRCA1 and BRCA2 mutations in Turkish familial and non-familial ovarian cancer patients: a high incidence of mutations in non-familial cases. *Human mutation*. 2002;20(1):28-34.