

Sarah M. Nielsen¹, Peter D. Beitsch², Pat W. Whitworth³, Sara Mokharty¹, Edward D. Esplin¹, Robert L. Nussbaum¹

¹Invitae, San Francisco, CA; ²Dallas Surgical Group, Dallas, TX; ³Nashville Breast Center, Nashville, TN

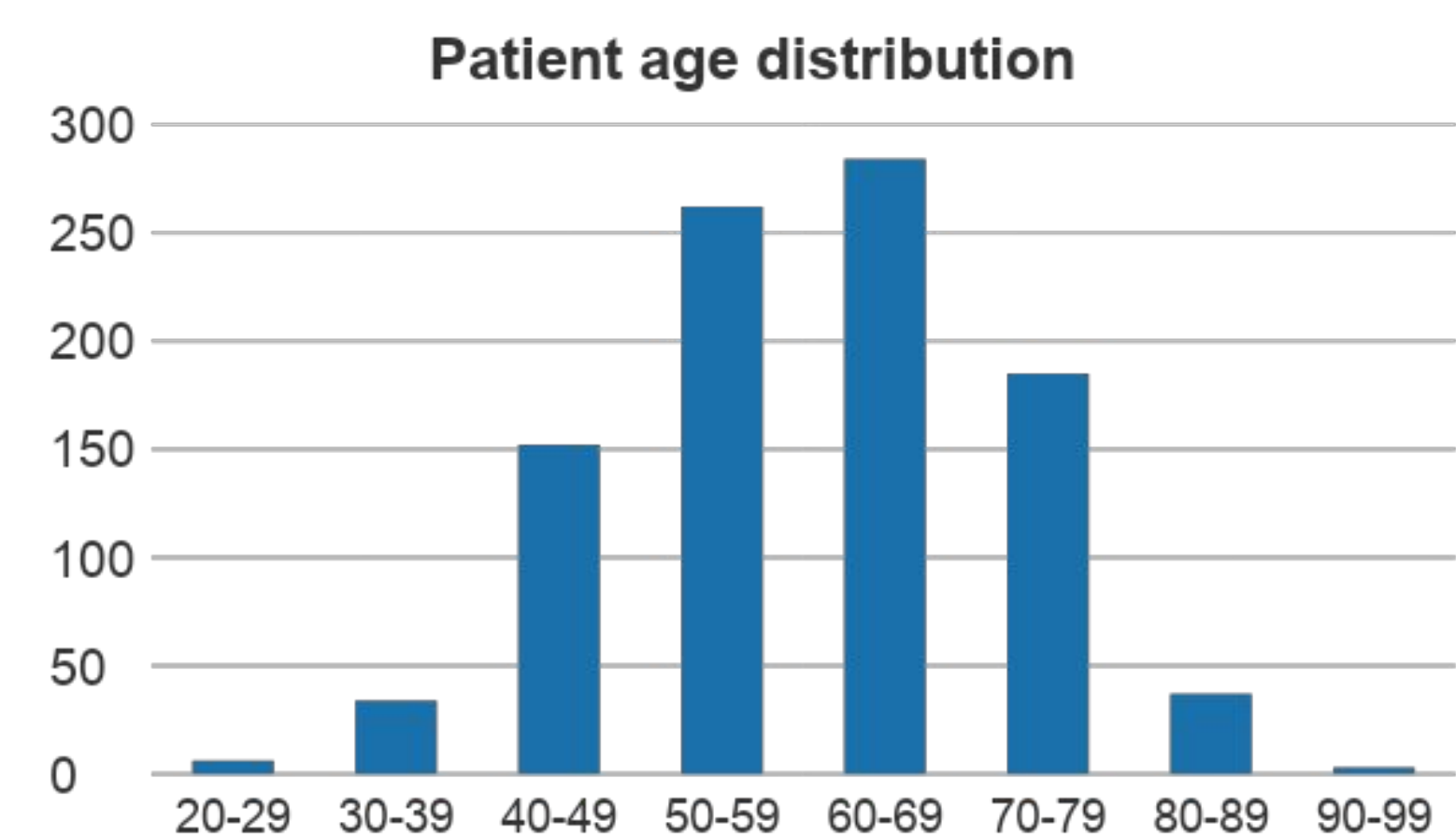
ANTECEDENTES

- Históricamente se han utilizado guías establecidas para el estudio y diagnóstico del cáncer hereditario de mama y ovario con el fin de identificar a pacientes con variantes clínicamente significativas y limitar la carga económica.
- Aunque el número de genes asociados con cáncer de mama y ovario que arrojan resultados accionables han aumentado, el costo de las pruebas genéticas ha disminuido drásticamente. Adicionalmente, el interés y conciencia sobre las pruebas genéticas por parte de los pacientes ha aumentado. Para los médicos, este panorama con evolución constante presenta retos, pero al mismo tiempo oportunidades para mejorar la atención de los pacientes y sus familiares.
- El estudio se realizó con el objetivo de entender el impacto de realizar las pruebas genéticas irrespectivamente de la presentación clínica del paciente en la toma de decisiones clínicas y en el tratamiento de los pacientes, utilizando registro multicéntrico.

MÉTODOS

- De acuerdo al estudio previo (*Beitsch et al. J Clin Oncol. 2019;37:453-60*), un grupo de especialistas en mama de 20 centros mayormente comunitarios reclutaron pacientes con cáncer de mama no evaluados en un registro aprobado por un comité de revisión institucional. De estos pacientes, únicamente el 50% cumplía los criterios analíticos de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN).
- Los resultados de un panel de pruebas de 80 genes mostraron variantes de línea germinal patogénicas/probablemente patogénicas (PGV) en el 8.7% de los pacientes. Se analizaron los datos clínicos anonimizados de 912 pacientes informativos de esta cohorte.

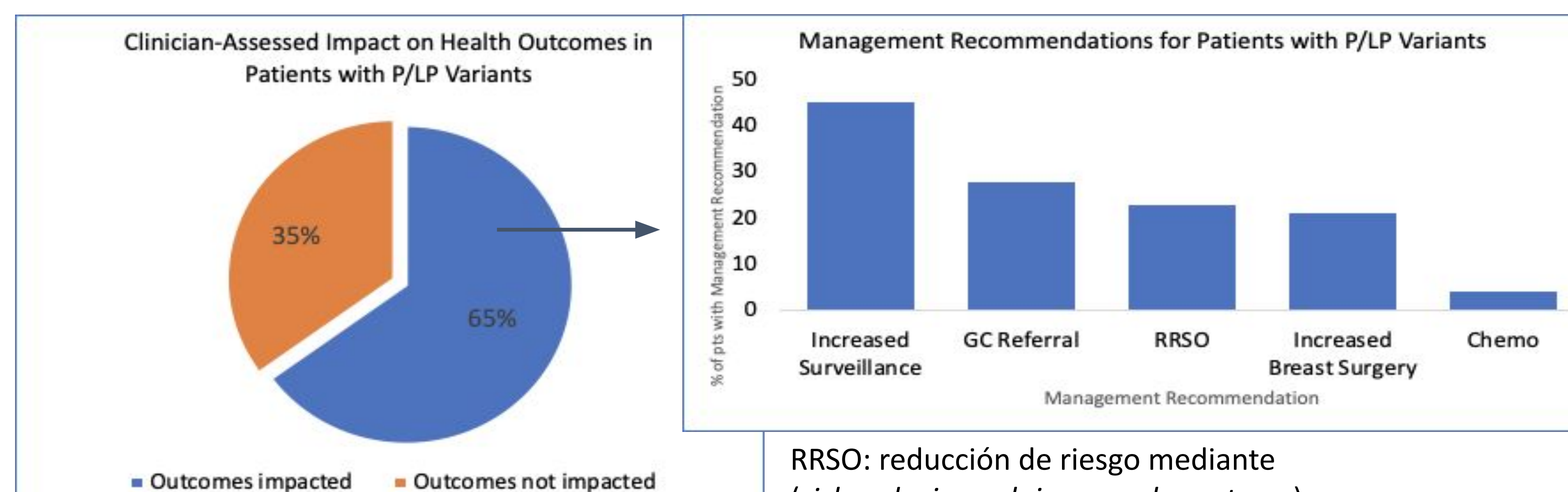
PACIENTES



| | Paciente con variantes P/LP | Paciente sin variantes P/LP |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Pacientes que cumplían las guías diagnósticas de la NCCN | 46 (9.5%) | 438 (90.5%) |
| Pacientes que NO cumplían criterios por las guías de la NCCN | 39 (8.1%) | 443 (91.9%) |

EFFECTOS DE LAS PRUEBAS GENÉTICAS SOBRE LAS RECOMENDACIONES DE LOS MÉDICOS Y LOS DESENLACES DE SALUD DE LOS PACIENTES

- En el 65% de los pacientes con variantes patogénicas/probablemente patogénicas (P/LP), los médicos reportaron que los resultados afectaron sus recomendaciones y los desenlaces de salud de los pacientes a corto y, potencialmente, largo plazo.
- En el 69% de los pacientes, los resultados afectaron los desenlaces de salud de sus familiares, en parte, porque se refirieron a consultas con consejería genética, evaluación del riesgo y pruebas genéticas



- No hubo diferencias significativas entre la utilidad clínica, comunicada por los médicos, sobre las variantes de significado incierto (VUS) y los resultados negativos ($p = 0.47$).

CONCLUSIONES

- En este estudio se determinó que el valor clínico de las pruebas genéticas a corto plazo se da por los cambios en las recomendaciones de manejo clínico y la toma de decisiones de los pacientes.
- Las pruebas de paneles exhaustivos realizadas en pacientes con cáncer de mama afectaron sus desenlaces en salud y guiaron cambios en las estrategias de tratamiento quirúrgico, las terapias diana y el tamizaje proactivo de cánceres secundarios.
- Los médicos demostraron la capacidad para diferenciar entre variantes P/LP clínicamente accionables y VUS no accionables. Estos resultados cuestionan dos de las críticas que se hacen a las pruebas genéticas irrestrictas: 1) que los médicos no son capaces de utilizar debidamente la información resultante, y 2) que los paneles amplios —que por naturaleza dan lugar a más VUS— tendrían que someterse a validaciones mucho más extensas para que fueran aptos para el uso. Los paneles multigénicos influyen la atención de los pacientes con cáncer de mama, no solo porque identifican oportunidades terapias diana para una gama más amplia de pacientes, sino también porque orientan la vigilancia y el manejo médico a largo plazo para los pacientes y sus familiares.
- Los paneles multigénicos influyen la atención de los pacientes con cáncer de mama, no solo porque identifican oportunidades terapias diana para una gama más amplia de pacientes, sino también porque orientan la vigilancia y el manejo médico a largo plazo para los pacientes y sus familiares.
- En estudios futuros de esta cohorte de pacientes se evaluará el efecto a largo plazo que tienen las pruebas en otros desenlaces médicos cuantificables.

IMPLICACIONES PARA EL MANEJO MÉDICO Y TRATAMIENTO

- De todos los pacientes con hallazgos P/LP, el 88% presentó variantes genéticas para las que existían recomendaciones de manejo establecidas, mientras que el 65% tenían variantes que los hacía elegibles para participar en ensayos clínicos o terapias diana como el de inhibidores de la PARP (por ejemplo, el estudio NCT02401347)

| Genes | Pacientes |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Con guías de manejo del cáncer de mama (<i>ATM*</i> , <i>BRCA1*</i> , <i>BRCA2*</i> , <i>CHEK2*</i> , <i>NBN*</i> , <i>NF1</i> , <i>PALB2*</i> , <i>TP53*</i>) | 48 (57%) |
| Con implicaciones para el manejo del cáncer (<i>BARD1*</i> , <i>FH</i> , <i>MITF</i> , <i>MSH6*</i> , <i>MUTYH*</i> , <i>PTCH1</i> , <i>RAD50*</i> , <i>RAD51C*</i> , <i>RAD51D*</i> , <i>RB1</i> , <i>RET</i> , <i>VHL</i>) | 32 (38%) |
| Con evidencia de usabilidad preliminar (<i>BLM</i> , <i>DIS3L2</i> , <i>RECQL4</i>) | 5 (6%) |
| Total | 85 (100%) |

*confieren elegibilidad para ensayos clínicos