

FRECUENCIA DE LA MUTACIÓN BRCA1/BRCA2 EN CÁNCER DE OVARIO Y USO DE INHIBIDORES PPAR

GUILLERMO BORGA H, CARLOS SUCRE M, LILIAM VIVAS C, HÉCTOR SALAZAR A.

SERVICIO DE ONCOLOGÍA ARSUVE SC. CARACAS, VENEZUELA.

Trabajo Ganador Premio” Dr. Francisco Medina Echenagucia” 2024.

RESUMEN

El cáncer de ovario, es la segunda causa de cáncer ginecológico en Estados Unidos, y la primera causa de muerte por cáncer ginecológico en ese país. En Venezuela, es la tercera causa de cáncer ginecológico, aportando cifras más bajas de mortalidad. El riesgo en personas con mutación germinal del gen BRCA-1 es superior al 50 %, mientras que el BRCA-2 aumenta entre 12 % y 20 %. Las mutaciones BRCA-1 y BRCA-2 tienen prevalencias distintas dependiendo de la etnia. **OBJETIVO:** Determinar las mutaciones BRCA-1 y BRCA-2 en líneas germinal y somática, en pacientes con cáncer de ovario epitelial y otras neoplasias sólidas, entre 2022-2024 en el servicio de oncología médica ARSUVE SC. **MÉTODO:** Estudio retrospectivo transversal, de cohorte analítico, multicéntrico. 40 pruebas de línea germinal, 190 pruebas de secuenciación genética. Seleccionamos 14 pacientes, con alguna mutación de los genes BRCA1- BRCA2 con cáncer de ovario epitelial en tratamiento con olaparib. Utilizamos Kaplan-Meier para intervalo libre de progresión y X² para significancia estadística. **RESULTADOS:** Se registran 12 mutaciones del gen BRCA-1 (42,9 %) 16 del BRCA-2 (57,1 %). De 28 mutaciones registradas, 50 % eran de línea germinal y 50 % de línea somática. Más frecuente la pérdida de heterocigocidad con 35,7 %. La mutación BRCA1 c.3331_3334del (p.Gln1111Asnfs*5) es la única que está presente en 2 pacientes. **CONCLUSIONES:** Este es el primer reporte de frecuencia de mutaciones BRCA realizada en pacientes con cáncer en Venezuela. Obtuvimos mutación BRCA1 en 2 pacientes.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, ovario, BRCA1, BRCA2, Codón, Olaparib.

SUMMARY

Ovarian cancer is the second leading cause of gynecological cancer in United States and is even the leading cause of gynecological cancer death in that country. In Venezuela, is the third leading cause of gynecological cancer, contributing the lowest mortality rates. The risk in individuals with a germline mutation in the BRCA1 gene is over 50 %, while BRCA2 increases the risk between 12 % and 20 %. BRCA1 and BRCA2 mutations have different prevalences depending on ethnicity. **OBJECTIVE:** Determine BRCA1 and BRCA2 mutations in germline and somatic lines in patients with epithelial ovarian cancer and other solid neoplasms between 2022-2024 in medical oncology service ARSUVE SC. **METHOD:** A retrospective cross-sectional, analytical cohort, multicenter study. 40 germline tests and 190 Next Generation Sequency tests were documented. Additionally, 14 patients with epithelial ovarian cancer who presented some mutation in the BRCA1 and BRCA2 genes and were treated with olaparib were selected. Kaplan-Meier was used for progression free interval X² for statistical significance. **RESULTS:** 12 mutations in BRCA1 gene (42.9 %) 16 mutations in the BRCA2 gene (57.1 %) were recorded. 28 mutations recorded, 50 % were germline 50 % were somatic. The most frequent was the loss of heterozygosity 35.7 %. The BRCA1 c.3331_3334del (p.Gln1111Asnfs*5) mutation is the only one present in 2 patients. **CONCLUSIONS:** This is the first report on the frequency of BRCA mutations conducted in cancer patients in Venezuela. We found the BRCA1 c.3331_3334del mutation in 2 patients.

KEYWORDS: Cancer, ovarian, BRCA1, BRCA2, Codon, Olaparib.

Recibido: 14/10/2024 Revisado: 12/11/2024

Aceptado para publicación: 22/11/2024

Correspondencia: Dr. Guillermo Borga, Avenida Intercomunal El Hatillo, Centro Médico Docente La Trinidad. Tel: 0414-9211742.
E-mail: borga@arsuve.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario, es la segunda causa de cáncer ginecológico en EE.UU, siendo incluso la primera causa de muerte por cáncer ginecológico en ese país ⁽¹⁾.

En Venezuela, es la tercera causa de cáncer ginecológico, aportando las cifras más bajas de mortalidad del grupo ⁽²⁾. Esta enfermedad, incluye diversas variedades histológicas, pero es el cáncer de ovario epitelial, el que tiene mayor repercusión en incidencia y mortalidad, compartiendo un origen embrionario común con el cáncer de tuba uterina y el primario de peritoneo ^(3,4).

El riesgo en personas con una mutación germinal del gen BRCA 1 es superior al 50 %, mientras que el BRCA 2 aumenta el riesgo entre 12 % y 20 % ⁽⁵⁾. Las mutaciones BRCA 1 y BRCA 2 tienen prevalencias distintas dependiendo de la etnia. El gen BRCA 1, reporta prevalencias para cáncer de ovario de 12,3 % en caucásicas norteamericanas y europeas, 8,6 % en afroamericanas, 16,7 % en asiáticas y 18,9 % en hispánicas; mientras que el gen BRCA 2, reporta prevalencias distintas para cáncer de ovario, 29,5 % en caucásicas norteamericanas y europeas, 33,6 % en afroamericanas, 30,9 % en asiáticas y 36,2 % en hispánicas ⁽⁶⁾.

Las mutaciones más frecuentes para BRCA1, corresponden con inserción o delección que resulta en la interrupción del marco de lectura (*Frameshift*) 57,5 % y mutaciones puntuales que resultan en un codón de parada 19 %; ocurre lo mismo con BRCA2 reportándose 65,9 % y 22 % respectivamente ⁽⁶⁾.

La mutación de los genes BRCA 1 y BRCA 2, no solo están presentes en cáncer de mama y cáncer de ovario. El gen BRCA 1 se asocia con incremento del riesgo de leucemias, cáncer de endometrio, enfermedad de Hodgkin y cáncer

de próstata; mientras que BRCA2, se asocia con cáncer de orofaringe, esófago, hepatocarcinoma, vías biliares, endometrio, melanoma uveal y cáncer de próstata ⁽⁷⁾.

En Latinoamérica, existen reportes de mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2; siendo la mutación *BRCA1 c.5266dup* la segunda de mayor frecuencia, y es reportada como la de mayor prevalencia en Brasil, en conjunto con la mutación *BRCA2 c.156_157insAlu* ⁽⁸⁾. Hasta la fecha, no se han reportado mutaciones BRCA1 o BRCA2 recurrentes en Venezuela, como para establecer alguna prevalencia que pueda predecir el comportamiento oncogénico. En Venezuela no existen datos publicados concluyentes de mutaciones germinales o somáticas, que pudieran ser prevalentes en la región.

ANTECEDENTES

Actualmente, existen herramientas terapéuticas dirigidas al tratamiento de la enfermedad con mutación BRCA. Los inhibidores de la PPAR, a través de la letalidad sintética, son fármacos ideales para tratar estas patologías ⁽⁹⁾. El primero inhibidor de la PPAR aprobado por la FDA fue el olaparib (Lynparza®). Esta primera aprobación en el año 2012 fue como tratamiento y como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario BRCA mutado ^(10,11). Posteriormente otras moléculas inhibidoras de la PPAR fueron aprobadas, como lo son el rucaparib en 2016 (Rubraca®) y el talazoparib en el año 2019 (Talzenna®) ^(12,13). Existen incluso indicaciones para tratamiento en cáncer de próstata con mutación BRCA y cáncer de páncreas con mutación BRCA de línea germinal ^(14,15).

Tanto las mutaciones de línea germinal, como las mutaciones de línea somática, son suficientes para iniciar tratamiento con inhibidores de la PPAR, pues es bien conocido su valor predictivo positivo en términos de respuesta a tratamiento. En el estudio de Toss y col. ⁽¹⁶⁾, se comparó

el valor pronóstico de las mutaciones BRCA somática vs germinal vs. *Wild type*, resultando que, en términos de supervivencia global, fue de 41 meses, 31 meses y 18 meses respectivamente; demostrando diferencias estadísticamente significativas entre los mutados y los no mutados; sin diferencias entre la mutación germinal y la somática, aunque existe una tendencia que parece favorecer a la mutación de línea germinal, la diferencia no es estadísticamente significativa. El tratamiento empleado fue quimioterapia basada en platinos y sólo 6 pacientes del grupo de mutación somática y 6 del grupo germinal, recibieron un inhibidor de la PPAR, por lo que, la diferencia con los *Wild Type* podría ser mayor, de incluirse alguno de estos fármacos como parte del protocolo de tratamiento ⁽¹⁶⁾.

El uso de los inhibidores de la PPAR en el cáncer de ovario epitelial avanzado, está aprobado en el contexto metastásico, tras haber obtenido respuesta completa a quimioterapia con platinos. En el estudio SOLO-2 se logró demostrar beneficios en términos de intervalo libre de progresión (ILP), con 19,1 meses vs. 5,5 meses contra placebo; y un beneficio absoluto en términos de supervivencia global (SG) de 12,9 meses ⁽¹⁷⁾. Mientras que, el estudio PAOLA-1, demostró que, el uso de Olaparib en conjunto con Bevacizumab de mantenimiento, en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado y tras respuesta completa a quimioterapia basada en platinos, logró demostrar en términos de ILP, superioridad del brazo experimental de 22,1 meses vs. 16,6 meses del brazo control con Bevacizumab y placebo (estándar para la fecha). El beneficio se observó en pacientes BRCA mutados y en BRCA *Wild Type*, siendo mayor en el grupo de pacientes mutados ⁽¹⁸⁾.

La determinación de mutaciones BRCA, ya sea en línea germinal o en línea somática, tiene importancia en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado, tanto como valor pronóstico,

como predictor de respuesta a tratamiento ⁽¹⁶⁾. En Venezuela, no hay datos de tipo de mutaciones ni de la prevalencia de éstas en línea germinal en la población. Borga y col., describieron una experiencia limitada con el uso de olaparib en cáncer de ovario epitelial avanzado, siendo los datos más importantes, la incidencia de efectos adversos y la necesidad de disminuir dosis; limitado por el poco tiempo de seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio ⁽¹⁹⁾.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL: Determinar las mutaciones BRCA-1 y BRCA-2 en líneas germinal y somática, en pacientes con cáncer de ovario epitelial y otras neoplasias sólidas, entre los años 2022 y 2024 en el servicio de oncología médica ARSUVES.C. **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:** Evaluar ILP en pacientes con uso de inhibidores de la PPAR como terapias de mantenimiento. Determinar efectos adversos y perfil de seguridad de los inhibidores de la PPAR.

MÉTODO

Tipo de estudio: estudio retrospectivo transversal, de cohorte analítico, multicéntrico. **Población y muestra:** para evaluar la frecuencia de las mutaciones de los genes BRCA, se analizaron todas las pruebas de línea germinal, para lo cual se aceptaron las plataformas *COLORTM*, *INVITAETM*, *VERITAS Mycancer Risk DNATM*, y todos los pacientes a los que se les realizó algún estudio de secuenciación genética “*Next Generation Sequency*” (*NGS*). Se emplearon las plataformas de secuenciación genética de *OncoDEEPTM*, *OncoSELECTTM*, *Oncotype MAPTM*, *Paradigm Cancer Diagnostic PCDx (ParadigmTM)* y *FoundationONE CDxTM*, de todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario, mama, páncreas y próstata; que acudieron

al servicio de Oncología ARSUVE S.C entre enero de 2017 y mayo de 2024.

Se registraron todas las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2, tanto de línea germinal como de línea somática. Se seleccionaron todos los pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado, que recibieron tratamiento con inhibidores de la PPAR como terapia de mantenimiento, posterior a haber obtenido respuesta completa tras quimioterapia con platinos, basado en los estudios *SOLO-2* y *PAOLA 1*.

Se documentaron 40 pruebas de línea germinal y 190 pruebas de NGS cuyos resultados fueron recopilados y analizados, registrándose los tipos de mutación de los genes BRCA1 y BRCA2. Por su parte, se seleccionaron 14 pacientes, que presentaron alguna mutación de los genes BRCA1 y BRCA2 con cáncer de ovario epitelial en tratamiento con olaparib. Se registraron datos demográficos, tipo de tumor y mutaciones para cada caso. Se evaluaron los genes BRCA1 y BRCA2 y su correlación con los tumores evaluados. Se realizó un formato de recolección de datos para el análisis de cada historia clínica. Los datos de los pacientes fueron organizados y registrados utilizando el programa *Excel* de *Microsoft Office 365*. Se presentaron los datos en gráficos de barras. Se realizaron cálculos de media y se estableció la moda según cada caso. Los resultados fueron presentados en valores absolutos y/o valores relativos según cada caso. Se realiza una Figura de Kaplan y Meier para la evaluación del punto final de ILP, en pacientes bajo tratamiento con olaparib. Para establecer significancia estadística, se utilizó la prueba X^2 con un cuadro de 2×2 para 1 grado de libertad, intervalo de confianza de 95 % y un α de 3,84; entre pacientes con mutación BRCA vs., pacientes *Wild type* y no determinados en tratamiento con olaparib.

RESULTADOS

Se evaluaron 230 estudios moleculares, 40 de línea germinal, de los cuales resultaron positivos para mutación de los genes BRCA 14; y 190 pruebas NGS para mutación somática, detectándose 14 pacientes con mutación de los genes BRCA1 y BRCA2. Se incluyeron pacientes con cáncer de ovario epitelial, pulmón, estómago, vías biliares, endometrio, vejiga y sarcoma. Las edades estuvieron comprendidas entre los 37 y los 81 años de edad, con una mediana de 61,38 años ($DE \pm 11,25$). Del total, 7 pacientes eran del sexo masculino y 21 del sexo femenino.

Del total de muestras analizadas, se registran 12 mutaciones del gen BRCA 1 (42,9 %) y 16 mutaciones del gen BRCA2 (57,1 %) (Figura 1). Se distribuyeron las mutaciones según el tumor primario afectado, siendo la mayor frecuencia para cáncer de ovario (64,2 %), de los cuales, 32,14 % son BRCA1 y 17,8 % son BRCA2 (Figura 2). Se registran todas las mutaciones presentadas, tanto en línea germinal como en línea somática, siendo la más frecuente la pérdida de heterocigocidad (*Lost of heterozygosity*) con 35,7 %; considerando además que 4 pacientes presentaron más de una mutación del gen afectado (Cuadro 1 y 2). La mutación BRCA1 *c.3331_3334del(p.Gln1111Asnfs*5)*, es la única que está presente en 2 pacientes, ambas en línea germinal.

Se identifican 16 pacientes que reciben tratamiento con olaparib, independientemente del estatus mutacional de los genes BRCA1 y BRCA2. Se excluyeron 2 pacientes con mutación BRCA, por no haber iniciado tratamiento. Se calculan las medianas ILP según el estatus mutacional BRCA, de pacientes bajo tratamiento con olaparib, obteniéndose para los BRCA mutados 17,71 meses, para los *Wildtype* 5 meses y para los no determinados 12,6 meses. Se

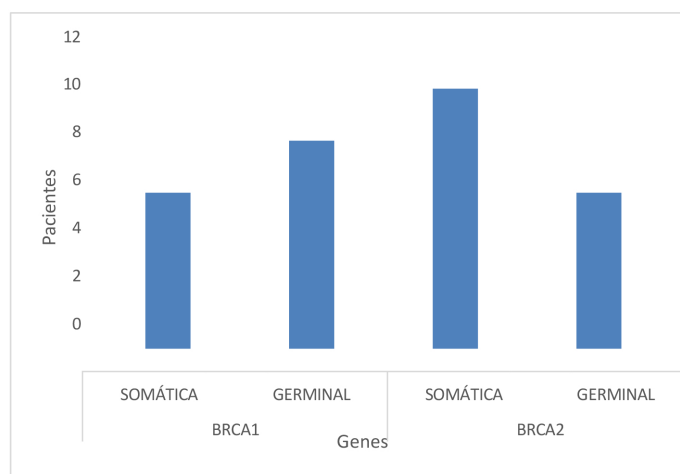


Figura 1. Pacientes según las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 para líneas germinal y somática.

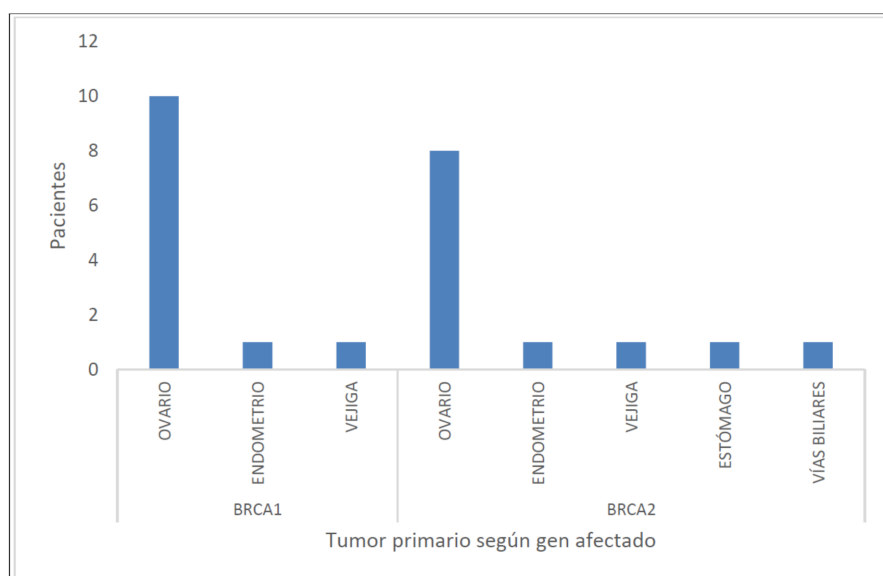


Figura 2. Distribución de los pacientes según tumor primario y frecuencia de las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2, del servicio ARSUVE S.C.

obtiene un valor de $P=0,08$, para lo cual no hay significancia estadística; probablemente esto

puede deberse al tamaño de la muestra.

Cuadro 1. Identificación de las mutaciones de los genes BRCA1 según tipo de tumor y línea germinal vs. somática.

TUMORES	BRCA 1 GERMINAL	BRCA 1 SOMÁTICO
OVARIO	c.3331_3334del (p.Gln1111Asnfs*5)	
OVARIO	c.4905_4906delGA p.Lys1636Alafs*42	
OVARIO	c.5164>C p.Ser1722Pro	
OVARIO	c.3331_3334del (p.Gln1111Asnfs*5)	
OVARIO	(NM_007294.4).	
OVARIO	c.4015delG p.Glu1339Asnfs*27	
OVARIO	c.5266dup (p.Gln1756Profs*74)	
OVARIO		C226* c.363+1G>T p.? / G200Efs*34
OVARIO		LOH
ENDOMETRIO		LOH
VEJIGA		LOH

Cuadro 2. Identificación de las mutaciones de los genes BRCA2 según tipo de tumor y línea germinal vs. somática.

TUMORES	BRCA 2 GERMINAL	BRCA 2 SOMÁTICO
OVARIO	c.3922G p.Glu1308*	
OVARIO	c.9382C>T (p.Arg3128*)	
OVARIO	LOH	
OVARIO	c.2017_2108insTTATTTATTA p.Thr703IlefsTer8	
OVARIO		LOH
ESTÓMAGO		N1766Ifs*11
VÍAS BILIARES		Y1739*
PULMÓN		LOH
VEJIGA		C.889del p.E297Kfs*4
PULMÓN		LOH
SARCOMA		LOH
PULMÓN		LOH
PULMÓN		c. 6841+2dup / LOH
ENDOMETRIO		c. 2969del p.(M990Rfs* 8) / LOH

DISCUSIÓN

En este trabajo, se registraron los datos de mutaciones somáticas y germinales para los genes BRCA1 y BRCA2; sin obtener resultados positivos en pacientes con cáncer de mama; esto se debe principalmente a que nuestro estudio se basó, no sólo en las frecuencias mutacionales

de estos genes, sino también para evaluar la respuesta al tratamiento con inhibidores de la PPAR, siendo el cáncer de ovario epitelial, uno de los tumores con mayores indicaciones para estos medicamentos ^(10-13,17,18).

En nuestra experiencia, la mutación BRCA 1 fue 69,23 % de los casos de cáncer de ovario y 30,77 % fueron mutaciones BRCA2. Si

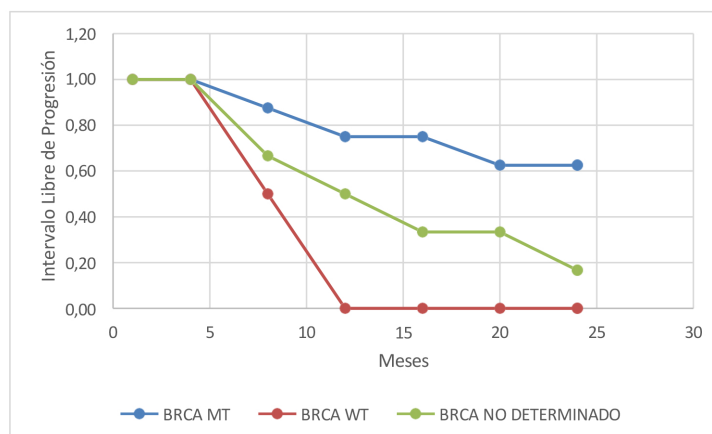


Figura 3. Distribución de los pacientes con CPSNP según el estatus mutacional del gen EGFR, incluyendo los codones comprometidos.

IC 95 %, 1 grado de libertad, α 3,84. $P=0,09$

bien es cierto, los resultados de la bibliografía consultada, presenta resultados mucho menores para cáncer de ovario, lo cual se debe a la selección de la muestra, que básicamente, se tomó como punto cardinal los pacientes con cáncer de ovario epitelial⁽⁶⁾. Dentro de la bibliografía consultada, la mutación BRCA1 *c.5266dup* (*p.Gln1756Profs*74*), fue la que tuvo mayor prevalencia en Brasil, y en nuestra experiencia la reportamos en 1 caso de cáncer de ovario⁽⁸⁾. En el año 2012, Lara y col.⁽¹⁹⁾, reportaron en Venezuela una serie de 58 familias de alto riesgo, reportando 10 pacientes con mutaciones BRCA1 y 2, sin encontrar ninguna que fuese recurrente; en nuestra experiencia, la mutación *c.3331_3334del* (*p.Gln1111Asnfs*5*) se presenta en al menos 2 casos con cáncer de ovario epitelial. No encontramos alguna otra mutación presente en este trabajo, que haya sido mencionada en trabajos en Latinoamérica⁽²⁰⁾.

En cuanto a los resultados del uso de olaparib en pacientes con portadores de mutación BRCA vs., pacientes sin determinación de la mutación o pacientes *Wild Type*, se corresponden con

lo encontrado en la literatura; pues en los estudios *PAOLA-1* y *SOLO-2* describen su poder predictivo para respuesta a tratamiento^(17,18). Una mayor muestra y quizás, mayor determinación del estatus mutacional de los genes BRCA en línea somática y germinal, permitirían en nuestra experiencia, obtener resultados más precisos y probablemente con significancia estadística.

Concluimos que, hasta la fecha, este es el primer reporte que frecuencia de mutaciones BRCA realizada en Venezuela; aunque hay un sesgo por ser una población donde predominan los pacientes con cáncer de ovario epitelial, incluso obtuvimos la mutación BRCA1 *c.3331_3334del* en 2 pacientes y la mutación BRCA1 *c.5266dup* es la más frecuente en Brasil, según lo consultado.

Es evidente el poder predictivo de respuesta que tiene la mutación BRCA con el uso de inhibidores de la PPAR, lo que cual se pudo reproducir en este trabajo, a pesar de tener una muestra pequeña; considerando las limitaciones que hay en el país para realizar este tipo de estudios y poder costear este tipo de medicamentos.

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs H, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *Ca Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33.
2. Sociedad Anticancerosa de Venezuela. Boletín de los Pronósticos de la Mortalidad e Incidencia de Cáncer en Venezuela 2019. Disponible en: URL: <https://www.cancervenezuela.org/publicaciones/pronosticos-mortalidad-incidencia-cancer-venezuela-2019/>
3. Eisenhauer EL, Salani R, Copeland LJ. Epithelial ovarian cancer. En: DiSaia PJ, Creasman WT, editores. *Clinical Gynecologic Oncology*. 8ª edición. Filadelfia PA: Elsevier Saunders; 2012.p.285-238.
4. Scully R, Sobin L. *Histological Typing of Ovarian Tumours*. Nueva York: Springer Berlin; 1999.
5. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: A review. *Cancer Biol Med.* 2017;14(1):9-32.
6. Rebbeck TR, Friebel TM, Friedman E, Hamann U, Huo D, Kwong A, et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29 700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum Mutat.* 2018;39(5):593-620. doi:10.1002/humu.23406.
7. Yen-Chien Lee, Yen-Ling Lee, Chung-Yi Li. BRCA Genes and related cancers: A Meta- Analysis from epidemiological cohort studies. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(9):905.
8. Ashton-Prolla P, Vargas FR. Prevalence and impact of founder mutations in hereditary breast cancer in Latin America. *Genet Mol Biol.* 2014;37(1Suppl):S234-240.
9. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker K, 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.
10. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum- sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1382-1392.
11. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlande M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: A preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):852-861. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2015;16(4):e158.
12. Swisher E, Lin KK, Oza A, Scott CL, Giordano H, James Sun J, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): An international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(1):75-87.
13. Litton K, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Kyung-Hun Lee, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018;379(8):753-763.
14. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020;382:2091-2102.
15. Golan T, Hammel P, Reni M, Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for germline BRCA-Mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:317-327. doi: 10.1056/NEJMoa1903387.
16. Toss A, Piombino C, Tenedini E, Bologna A, Gasparini E, Vittoria Tarantino V, et al. The Prognostic and predictive role of somatic BRCA mutations in ovarian cancer: Results from a Multicenter Cohort Study. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):565. doi:10.3390/diagnostics11030565.
17. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebbski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1274-1284. doi: 10.1016/S1470. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2017;18(9):e510. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30591-0.
18. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R. et al. Olaparib plus Bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:2416-2428.
19. Lara K, Consigliere N, Perez J, Porco A. BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients from Venezuela. *Biol Res.* 2012;45:117-130.
20. Ossa CA, Torres D. Founder and recurrent mutations in BRCA1 and BRCA2 genes in Latin American countries: State of the art and literature review. *Oncologist.* 2016;21(7):832-839. doi:10.1634/theoncologist.2015-0416.