

Estudio de validación de cáncer hereditario de Invitae:

UNA COMPARACIÓN SISTEMÁTICA ENTRE EL ESTUDIO DE PANEL DE MÚLTIPLES GENES Y EL ESTUDIO TRADICIONAL PARA GENES DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO EN MÁS DE 1000 PACIENTES

RESUMEN:

Se realizó un estudio comparativo entre el panel de Invitae y el estudio tradicional de genes *BRCA1* y *BRCA2* en más de 1000 pacientes, en colaboración con Stanford University School of Medicine y Massachusetts General Hospital. El estudio demostró 100% de sensibilidad analítica y especificidad para el panel de Invitae en comparación con los resultados de los estudios genéticos tradicionales, tanto para alteraciones de secuencia como para deleciones/duplicaciones. La clasificación de las variantes fue también altamente concordante (99,8%).

ANTECEDENTES:

Los paneles de múltiples genes para la evaluación del riesgo de cáncer de mama y ovario hereditario están ganando aceptación, no solo como complementos sino también como remplazos del estudio tradicional de *BRCA1/2*. Para ayudar a determinar qué estudios son apropiados para cualquier paciente determinado, es importante entender el desempeño analítico y clínico de estos estudios mediante una comparación con los estudios tradicionales.

MÉTODOS:

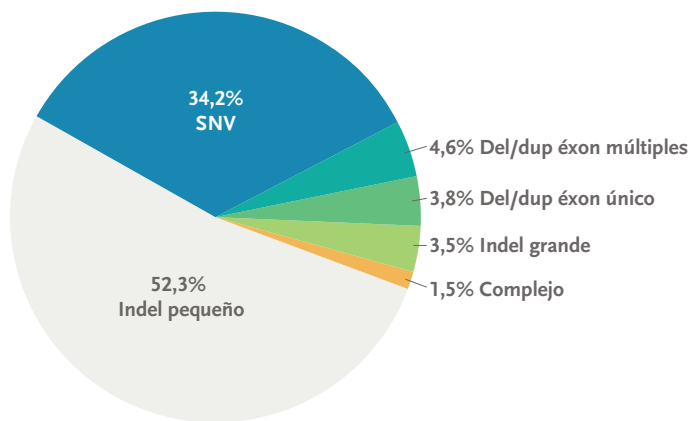
Se estudiaron 1105 individuos usando un panel de cáncer hereditario de 29 genes de Invitae. Se determinaron alteraciones de secuencia y deleciones/duplicaciones de número de copias mediante secuenciación de nueva generación (NGS), usando metodologías bioinformáticas y bioquímicas diseñadas por Invitae. Para estos 1105 individuos, se disponía de datos de referencia y confirmación de alta calidad para comparación directa. Las variantes se clasificaron usando un marco (Sherloc) basado en las pautas 2015 del American College of Medical Genetics and Genomics usando únicamente bases de datos públicas. Se compararon las clasificaciones de 975 individuos, de quienes se disponían los resultados del análisis de *BRCA1/2* tradicional de Myriad Genetics.

RESULTADOS:

- Se observó 100% de sensibilidad analítica y especificidad en las 750 variantes comparables, en los 1105 individuos (Tabla 1).
- Estas 750 variantes incluyeron 48 casos técnicamente desafiantes de variantes de secuencia y/o de número de copias, que en conjunto representaron una fracción significativa (13,4%) de las variantes patogénicas en los casos prospectivos (Figura 1).
- Considerando las clasificaciones de variantes para *BRCA1/2*, se observó un 99,8% de concordancia con los informes (Tabla 2).
- Las tasas de variantes de significado incierto para los estudios de *BRCA1/2* fueron comparables, aunque levemente superiores en el estudio de Invitae en comparación con los estudios tradicionales (4,1% frente a 3,2%).
- Congruente con otros estudios con poblaciones comparables, 4,5% de los pacientes negativos para *BRCA1/2* presentaron una mutación en otro gen de riesgo de cáncer.

Tabla 1: Concordancia analítica

		Análisis anteriores o confirmación independiente		
		Variante presente	Variante no presente	Resultado
Panel de NGS de 29 genes	Variante detectada	750 positivos verdaderos	0 falsos positivos	100% de sensibilidad (Secuencia CI: 100%–99,7%) (CI Del/Dup.: 100%–91,8%)
	Variante no detectada	0 falsos negativos	Secuencia: 15,0 m pares de bases negativos verdaderos Del/Dup.: 22,2 k exones negativos verdaderos	100% de especificidad (Secuencia CI: 100%–99,99998%) (CI Del/Dup.: 100%–99,989%)

Figura 1: Tipos de variantes patogénicas observadas

Tabla 2: Concordancia en la interpretación para BRCA1/2

		Análisis de BRCA1/2 anteriores			
		Positivo	Incierto	Negativo	Total
Resultados de BRCA1/2 del panel de 29 genes	Positivo	188			188 (19,3%)
	Incierto	2	30	8	787 (80,7%)
	Negativo		1	746	
	Total	190 (19,5%)	785 (80,5%)		975

ANÁLISIS:

El estudio de panel de NGS de Invitae puede proporcionar resultados clínicos y analíticos altamente comparables con el estudio de *BRCA1/2* tradicional. Tanto para las variantes de delección/duplicación como de secuencia en muchos genes, se observó 100% de sensibilidad analítica y especificidad, así como también alta concordancia de interpretación (99,8%). Los estudios de panel también pueden revelar hallazgos potencialmente relevantes que de otro modo podrían pasar desapercibidos. Se informa por separado el estudio detallado de las variantes clínicamente relevantes, distintas de *BRCA1/2*, observadas en estos y otros pacientes.

PUBLICACIÓN:

Este estudio está publicado en el *Journal of Molecular Diagnostics*, la revista oficial de la *Association for Molecular Pathology* (AMP).

Stephen E Lincoln, Yuya Kobayashi, Michael J Anderson, Shan Yang, Andrea J Desmond, Meredith A Mills, Geoffrey B Nilsen, Kevin B Jacobs, Federico A Monzon, Allison W Kurian, James M Ford, Leif W Ellisen. A systematic comparison of traditional and multi-gene panel testing for hereditary breast and ovarian cancer genes in more than 1000 patients (Una comparación sistemática entre el análisis de panel de múltiples genes y el tradicional para genes de cáncer de mama y ovario hereditario en más de 1000 pacientes). *J Mol Diagn.* 2015, en prensa.

Obtenga más información acerca de este y otros estudios de validación de Invitae en www.invitae.com/es/estudios-de-validacion.