KLINISKE RETNINGSLINJER | KRÆFT

Ovariecancer: *BRCA1/2* og HRD-testning med henblik på selektion af patienter til PARP-hæmmer behandling

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
1. december 2022 (DGCG)
Administrativ godkendelse
2. januar 2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. december 2023

INDEKSERING
c. ovarii, *BRCA*1, *BRCA*2, *BRCA*/HRD test, PARP, vævsanalyser

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
BRCA1/2/HRD analyse på væv 2
2. Introduktion 3
3. Grundlag 4
BRCA 1/2 analyse på væv 4
4. Referencer 10
5. Metode 12
6. Monitorering 13
7. Bilag 14
8. Om denne kliniske retningslinje 15

1. Anbefalinger (Quick guide)

BRCA1/2/HRD analyse på væv

1. **Alle patienter med nykonstateret FIGO-stadium III/IV epithelial ovariecancer (EOC) samt patienter med platinfølsomt recidiv af EOC (som ikke tidligere har fået udført BRCA-test) bør tilbydes BRCA test på væv med henblik på behandling med PARP-hæmmere. Hvis væv ikke er tilgængeligt eller analysesvaret på vævet er inkonklusivt, kan analysen udføres på andre biologiske materialer f.eks. blod. Patienter med et BRCA positivt analyseresultat (patogen/likely patogen BRCA mutation) skal tilbydes henvisning til genetisk udredning og rådgivning.**

2. **Alle testede patienter, som ikke har en patogen/likely patogen BRCA mutation, bør tilbydes en homologous recombination deficiency analyse (HRD test) for at undersøge om de kan tilbydes behandling med PARP-hæmmer.**

3. **Analysen for BRCA bør udføres på enten frisk tumorvæv eller formalin- og paraffinindstøbt materiale udvalgt af speciallæge i patologi. Hvis muligt fortrækkes DNA ekstraheret fra tørt nedfrosset væv frem for formalin- og paraffinindstøbt væv (grundet en bedre DNA kvalitet).**

4. **Laboratoriet skal kunne fremvise dokumentation for deltagelse i kvalitetsprogrammer omfattende både wetlab og drylab.**

5. **Alle kvinder med EOC bør, uanset resultat af BRCA-test på væv, henvises til genetisk udredning for mulig germline disposition (blodprøve).**

2. Introduktion

Mange patienter med EOC har ændringer i *BRCA*-generne. Det kan enten dreje sig om en somatisk mutation i tumorvævet eller en nedarvet germline mutation, som kan påvises i blod (og væv). Test for *BRCA*-mutationer kan udføres med forskellige formål:

1. Med et behandlingssigte, idet patienter med somatiske eller germline patogene/likely patogene *BRCA*-mutationer i nogle tilfælde kan tilbydes behandling med PARP-hæmmere.
2. Med henblik på at identificere arvelige germline mutationer med henblik på genetisk rådgivning af patienten og dennes familie.

Hovedfokus for denne guideline er *BRCA-og HRD* testning med henblik på at selektere patienter med EOC til vedligeholdsbehandling med PARP hæmmere. Patienter med platin følsom sygdom, som ikke har en patogen/likely patogen *BRCA*-mutation, bør tilbydes en HRD-test med behandlingssigte. Definitionen af HRD-positivitet er ikke publiceret, men i de fleste kliniske studier anvendes MYRIAD myChoice testen, som bygger på en kombinationsscore også benævnt HRD-score, baseret på graden af LOH (loss of heterogeneity), telomerisk allel imbalance og antallet af store kromosomale brud. Vægtningen af de tre analyser i den samlede MYRIAD myChoice HRD-score er patenteret.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret indsats for *BRCA*- og HRD-testning af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Formålet med retningslinjen er således at præsentere eksisterende evidens og tilvejebringe en række anbefalinger baseret på dette.

Patientgruppe

Kvinder med epithelial kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden (peritoneum).

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Primært onkologer, molekylærbiologer, genetikere, gynækologer og patologer indenfor gyn-onkologien.

3. Grundlag

BRCA 1/2 analyse på væv

1. **Alle patienter med nykonstateret FIGO-stadium III/IV EOC samt patienter med platinfølsomt recidiv af EOC (som ikke tidligere har fået udført BRCA-test) bør tilbydes BRCA test på væv med henblik på behandling med PARP-hæmmer. Hvis væv ikke er tilgængeligt eller analysesvaret på vævet er inkonklusivt kan analysen udføres på andre biologiske materialer f.eks. blod. Patienter med et BRCA positivt analyseresultat (patogen/likely patogen BRCA mutation) skal tilbydes henvisning til genetisk udredning og rådgivning.**

2. **Alle testede patienter, som ikke har en patogen/likely patogen BRCA mutation, bør tilbydes en homologous recombination deficiency analyse (HRD test) på deres kræftvæv for at undersøge om de kan tilbydes behandling med PARP-hæmmer.**

3. **Analysen for BRCA bør udføres på enten frisk tumorvæv eller formalin- og paraffinindstøbt materiale udvalgt af speciallæge i patologi. Hvis muligt fortrækkes DNA ekstraheret fra tørt nedfrosset væv frem for formalin- og paraffinindstøbt væv (grundet en bedre DNA kvalitet).**

4. **Laboratoriet skal kunne fremvise dokumentation for deltagelse i kvalitetsprogrammer omfattende både wetlab og drylab.**

5. **Alle kvinder med EOC bør, uanset resultat af BRCA-test på væv, henvises til genetisk udredning for mulig germline disposition (blodprøve).**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalinger er baseret på høj evidens med flere randomiserede kliniske forsøg (evidens 1B styrke a)

Kræft i æggestokkene (æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden) er den fjerde hyppigste kræftdødsårsag hos kvinder i Danmark. Der diagnosticeres omkring 550 nye tilfælde per år, og omkring 4600 kvinder lever med diagnosen (1, 2)

Kræft i æggestokkene er karakteriseret ved forskellige histologiske undertyper, hvoraf ca. 90 % er af epitelial type (karcinomer) svarende til ca. 500 af de i alt 550 nye patienter om året. Histologisk skelnes mellem low- og high-grade epitelialt karcinom, hvor sidstnævnte har den dårligste prognose. Der er flere undertyper hvoraf high-grade serøst adenokarcinom (HGSC) er den hyppigste (1).

Årsagen til kræft i æggestokkene er ikke kendt, men en række risikofaktorer er beskrevet, herunder genetiske, hvor arvelige BReast CAncer (*BRCA*) 1 eller 2 genmutationer er de mest kendte. Forekomsten af germline *BRCA1/2*-mutationer ved kræft i æggestokkene formodes at være 15-20 % uanset histologisk undertype, men der beskrives stor variation (3-6). Prognosen for patienter med *BRCA1/2*-mutation er bedre end prognosen for patienter uden *BRCA1/2* mutation (7).

Den primære behandling af EOC er kirurgi med makroradikal fjernelse af al tumorvæv hvis dette er muligt (8). Næsten alle patienter tilbydes adjuverende kemoterapi i form af seks serier carboplatin og paclitaxel, som har vist at udsætte tiden til et eventuelt tilbagefald og øge antallet af patienter, som er i live to år efter operation. Nyere kliniske studier har vist, at patienter med primært avanceret sygdom (FIGO stadium III eller IV) og patienter med tilbagefald af EOC forlænger tiden til et eventuelt tilbagefald ved vedligeholdelsesbehandling med en såkaldt PARP(Poly-ADP-Ribose-Polymerase)-hæmmer efter platinholdig kemoterapi (9-11). Dette gælder dog særligt patienter med en BRCA-mutation eller en homolog rekombinationsdefekt (HRD-positiv) (12). I Danmark anbefaler Medicinrådet således kun behandling med PARP hæmmer til disse patienter. Anbefalingen gælder både for ny-diagnosticerede patienter og patienter med tilbagefald, som ikke tidligere er behandlet med et lignende lægemiddel, og hvis sygdom er platinfølsom og histologien HGSC (13).

PARP er en større familie af proteiner. PARP bindes til defekt DNA og er specielt vigtig for reparation af DNA enkeltstrengsbrud. Ved hæmning af PARP vil enkeltstrengsbrud persistere og føre til DNA dobbeltstrengsbrud i den replikerende celle. I en normal celle vil disse dobbeltstrengsbrud blive repareret af den proces, som kaldes Homolog Rekombinations Reparation (HRR-pathway), og cellen vil overleve. Celler med en homolog rekombinationsdefekt (HRD positiv) vil ikke kunne reparere dobbeltstrengsbrud effektivt, og der vil ske en ophobning af DNA skader, som til sidst vil medføre celledød. Desuden vil hæmning af PARP kunne føre til ophobning af PARP-protein-DNA-komplekser, som er celletoksiske.

Behandling med PARP hæmmere forudsætter platin følsomhed og påvisning af en patogen/likely patogen *BRCA*1/2-mutation eller en positiv HRD test. Behandling med en PARP-hæmmer er ikke afhængig af, om det drejer sig om en arvelig (germline) eller somatisk BRCA mutation. Fordelingen mellem arvelige og somatiske mutationer ved HGSC varierer fra undersøgelse til undersøgelse, men andelen af somatiske mutationer udgør formentlig omkring 25 %. Enkelte studier har dog fundet at andelen af somatiske mutationer kan udgøre op mod 40 % (3). For at kunne påvise somatiske mutationer, er det nødvendigt at foretage BRCA1/2 DNA mutationsanalyse på tumorvæv. Patienter, som ikke har en BRCA mutation, skal efterfølgende testes for HRD, da denne analyse identificerer yderligere patienter, som potentielt kan være kandidater til PARP hæmmer behandling (10, 14). Det skal pointeres at analyse af tumorvæv ikke med sikkerhed identificerer alle germline mutationer, og patienter med EOC bør uanset resultatet af BRCA-test på væv tilbydes genetisk udredning – mhp. germline-undersøgelse af BRCA-generne og en række andre gener associeret til øget risiko for EOC.

En homolog rekombinationsdefekt (HRD) skyldes oftest mutationer i BRCA1 og BRCA2 eller andre gener involveret i HRR-pathway som ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L og PPP2R2A. Andre årsager til HRD kan være en deaktivering af et eller flere af ovennævnte gener i HRR-pathway på grund af hypermetylering af genets/generne promotor. Hypermetylering af *BRCA1* promotoren kan påvises i 16-20 % af patienter med æggestokkekræft, og kan

muligvis sidestilles med somatiske mutationer i forhold til behandling med PARP hæmmere (15, 16). Undersøgelse af promotormetylering indgår dog ikke i medicinrådets anbefalinger og har ikke været en anvendt metode i nyere kliniske trials. Større deletioner i gener involveret i HRR-pathway herunder BRCA vil formentlig også kunne være årsag til HRD. Større gendeletioner kan være vanskelig at påvise rutinemæssigt ved Next Generation Sequencing (NGS), som er den hyppigst anvende metode til påvisning af BRCA-mutationer/mutationer generelt, og er den undersøgelsesmetoder som anvendes i de fleste kliniske trials samt rutinemæssigt på patologiafdelingerne på landets hospitaler. Der foreligger i øjeblikket ingen anbefalinger af, at man udover NGS anvender særskilte metoder som MLPA til påvisning af større deletioner. Det vides ikke om promotormetyleringer og deletioner giver anledning til en homolog rekombinationsdefekt, og der foreligger ingen videnskabelige undersøgelser af dette.

***BRCA*1/2 analyse på væv -** En somatisk *BRCA*1/2 mutationstest kan udføres på DNA oprenset fra formalinfikseret og paraffinindstøbt væv (FFPE væv) eller på tørt nedfrosset tumor f.eks. indsamlet via Regionernes Bio- og GenomBank. DNA ekstraheret fra tørt nedfrosset tumorvæv kan med fordel anvendes, da det er af en bedre kvalitet end i DNA ekstraheret fra FFPE væv, hvor DNA'et ofte er fragmenteret. Hvis tørt nedfrosset tumorvæv anvendes til undersøgelsen, skal det sikres, at materialet er repræsentativt for diagnosen. Det tilstræbes, at BRCA1/2-testen primært udføres i afdelinger med et volumen på omkring 50 tests årligt. Desuden bør laboratorier deltage i kvalitetsprogrammer f.eks. BRCA1/2 Hereditary Breast and Ovarian Cancer (UK Neqas Molecular Genetics) for at opnå dokumenteret certificering af både laboratorie arbejde, datamining og svarafgivelse. Derudover bør man tilstræbe, at analyselaboratorier er akkrediteret efter ISO 15189:2013 eller arbejde mod DANAK akkreditering (ISO 15189).

Test - En *BRCA*1/2 mutationsanalyse består af flere workflow: udvælgelse af materiale, oprensning af DNA, sekventeringsundersøgelse (Next Generation Sequencing, NGS), datamining og svarafgivelse.

Det kan være hensigtsmæssigt at foretage DNA mutationsundersøgelse af andre HRR gener end BRCA1/2 i samme arbejdsgang med henblik på en samlet karakterisering af ændring i HR pathway. Større genomiske rearrangementer i BRCA1 og BRCA2 (deletioner og insertioner) tegner sig for en lille men betydelig andel af de genetiske forandringer, som ses i familier med arvelig bryst/EOC (17). Disse rearrangementer er normalt patogene, idet deletion eller insertion af større genomiske sekvenser i en kodende region vil medføre "out-of-frame" translation, som normalt vil give anledning til et peptid med en ændret struktur og funktion og dermed tab af evnen til reparation af DNA dobbeltstrengsbrud. Større genomiske rearrangementer kan være en udfordring at påvise ved NGS og kræver særligt designede paneler, som ved hjælp af påvisning af polymorfismer og dækningsanalyse giver en indikation af disse rearrangementer. Kommercielt tilgængelige NGS paneler er ikke som udgangspunkt optimale til detektion af disse genomiske rearrangementer i BRCA, og derfor kan laboratoriet eventuelt supplere med andre metoder som f.eks. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) test. Der foreligger dog i øjeblikket ingen anbefalinger af, at man udover NGS anvender særskilte metoder til påvisning af større deletioner. Det vides ikke for nuværende om promotormetyleringer og deletioner er indeholdt i HRD resultatet (MYRIAD myChoice), og der foreligger ingen publicerede undersøgelser af dette.

HRD analyse på væv
For patienter, som er kandidater til PARP hæmmer behandling, skal der udføres en HRD test ved BRCA 1/2 ikke patogen/likely patogen mutationsstatus. Ved f.eks. anvendelse af MYRIAD myChoice test for HRD anvendes en genomisk ustabilitetsscore, som ved en positiv score på >42 kan udløse muligt behandlingstilbud. Denne analyse har været anvendt i kliniske trials (10, 14) og danner grundlag for Medicinrådets godkendelse (12). Der findes for nuværende ingen IVD godkendt HRD test, som kan anvendes lokalt i den diagnostiske rutine på danske hospitaler. Indtil videre sendes prøver til MYRIAD myChoice HRD test via Genomisk Medicin, Rigshospitalet (18). Det er et ønske, at der udvikles en/flere lokale analyse(r), da udgiften for analysen er betragtelig (2250 Euro inkl. fragt/undersøgelse). En lokal test vil ligeledes kunne mindske svartid på HRD-status, som aktuelt er 3-4 uger. En alternativ analyse kunne være RAD51 testen, som fornyeligt er blevet valideret, og som viste at have en højre nøjagtighed end HRR mutations og genomisk HRD analyse i at forudsige PARPi respons (19).

Udvælgelse af materiale til *BRCA*1/2 analyse på væv
Speciallægen i patologi skal udvælge det optimale materiale til sekventeringsundersøgelsen og kan samtidig tage hensyn til yderligere analyser. Til en sekventeringsanalyse (NGS) bør der optimal være mindst 20% tumorkerner (antallet af tumorkerner i forhold til det samlede antal cellekerner i vævsbiopsien) i det udvalgte materiale. Hvis man vælger at foretage supplerende MPLA analyse, bør tumorcelle procenten være omkring 40%. For en MYRIAD myChoice HRD analyse kræves mindst 30% tumorkerner i det udvalgte materiale, som ønskes undersøgt (18). Der kan med fordel aftegnes et tumorrigt område (med et areal på mindst 25 mm2) på H&E vævssnittet, som efterfølgende makrodissekeres til efterfølgende DNA-oprensning. Ved afskrab (makrodissektion) anbefales at anvende 5 snit a 10 mikrometer. Hvis hele vævssnittet anvendes til DNA oprensning, er mellem 3 og 5 snit a 10 mikrometer tilstrækkeligt. Alternativt kan der tages en vævsstanse til oprensning af DNA, men tilstedeværelse af paraffin kan mindske DNA udbyttet og påvirke efterfølgende analyse. Ved brug af tørt nedfrosset materiale vurderes et H&E vævssnit nabo til det nedfrosne materiale for at sikre, at vævet er egnet/optimalt til undersøgelsen. For specifikke krav til HRD analysen henvises til vejledning fra Afdelingen for Genomisk Medicin Rigshospitalet (18).

Laboratorie arbejde - Oprensning af DNA, DNA koncentrationsmåling samt DNA-sekventering bør foregå i henhold til de skriftlige instrukser, som foreligger i de enkelte laboratorier. Ved DNA oprenset fra FFPE væv bør overvejes Uracil-DNA glycosylase (UDG) behandling for at minimere risiko for fejltolkning af artefakter introduceret som følge af FFPE vævspræparationen.

Til DNA-sekventering af BRCA1/2 gener skal optimalt anvendes mindst 10 nanogram DNA svarende til 1.500 cellekerner, hvis amplicon baseret NGS teknologi anvendes, medens der optimalt skal anvendes 100 nanogram svarende til 15.000 cellekerner, hvis capture baseret NGS teknologi anvendes.

Tolkning af resultater - Testresultaterne bør angives efter følgende retningslinjer (ENIGMA samt ACMG/AMP klassifikation):

1. Benigne eller sandsynligt benigne varianter (negativ *BRCA*1/2 test), (klasse 1 og 2)
2. Patogene eller likely patogene varianter (positiv *BRCA*1/2 test), (klasse 4 og 5)
3. Varianter af ukendt betydning (VUS), (klasse 3)*

4. Testen er teknisk mislykket/in-konklusiv**.

I svaret bør det angives, hvilket assay man har anvendt inkl. versionsnummer, anvendte software til datamining inkl. information om anvendte filtre eventuelt suppleret med VAF cut-off for rapporterede varianter. Desuden angives procent tumorkerner i det undersøgte materiale samt gennemsnitlig læsedybde (coverage). Afhængig af den valgte sekventeringsteknologi er der forskellige krav, hvilket afspejles i in-put krav for DNA. Ved amplicon baseret NGS teknologi bør coverage være 500x – 2000x (minimum 100x) for somatiske undersøgelser medens coverage for germline undersøgelser bør være 250x (minimum 30x). Ved capture baseret NGS teknologi bør coverage være 250x (minimum 100x) for somatiske undersøgelser medens coverage for germline undersøgelser bør være 100x (minimum 30x). I dag er det muligt med introduktionen af et opformeringstrin i den capture-baserede analyse at nedsætte kravet til in-put DNA betragteligt (svarende til in-put kravet til amplicon-baseret NGS).

Ad punkt 3*. Fund af VUS er ikke behandlingsindikerende, men kan eventuelt konfereres i DCCC variantfortolkningsgruppe (https://www.dccc.dk/projekter--netvark/etablering-af-netvark-for-harmonisering-af-somatisk-variantfortolkning-i-behandlingsojemed-for-patienter-med-behandlingsrefraktar-cancer/).

Ad punkt 4**. Ved en mislykket/inkonklusiv test bør det fremgå af svaret, om det drejer sig om: 1) metodesvigt (analysen gentages) 2) for lav mængde tumor DNA 3) ringe kvalitet af tumor DNA eller 4) for lav fraktion af tumorcellekerner. Ved sidstnævnte kan med fordel udvælge et andet materiale til BRCA1/2-test, hvis muligt. Alternativt kan anmodes om en ny "større" biopsi med henblik på re-testning. Som sidste mulighed kan det overvejes at udføre analysen på blod vel vidende, at den man dermed ikke med sikkerhed kan påvise somatiske BRCA mutationer.

Patientværdier og – præferencer

Fund af en patogen/likely patogen mutation i BRCA1/2 hos en patient med HGSC kan betyde en ekstra behandlingsmulighed med en såkaldt PARP-hæmmer. Samtidig fører fund af en BRCA1/2 mutation til overvejelser om en evt. arvelig disposition til EOC, som kan have betydning for patientens slægtninge. At tage imod en genetisk undersøgelse medfører etiske overvejelser for patienten og i familien. For patienten er det væsentligt at vide, at et positivt hhv. negativt BRCA-testresultat på væv hverken be- eller afkræfter en arvelig disposition til EOC. Patienter med EOC bør tilbydes henvisning til genetisk udredning og rådgivning
.
Hereditær bryst- og ovariecancer (HBOC) på baggrund af patogene mutationer i BRCA1/2 nedarves autosomalt dominant med høj penetrans. Får patienten påvist en patogen germline mutation i BRCA1/2 (eller i et andet gen associeret til øget risiko for EOC), kan det have betydning for slægtninge i form af tilbud om genetisk rådgivning forud for evt. prædiktiv gentest og reproduktive valg og hvis relevant henvisning til surveillance og/eller risikoreducerende kirurgi.

Rationale

Kliniske studier har vist, at patienter med primært avanceret EOC (FIGO stadium III eller IV) samt patienter med tilbagefald af EOC kan profitere af behandling (betydelig udsættelse af tiden til et eventuelt tilbagefald)

med såkaldte PARP (Poly-ADP-Ribose-Polymerase) hæmmere. Dette gælder dog primært patienter med HGSC og med en påvist BRCA-mutation eller en homolog rekombinationsdefekt (HRD-positivitet) (12).

I Danmark anbefaler Medicinrådet vedligeholdsbehandling med PARPhæmmer efter platinholdig kemoterapi til patienter med primært avanceret EOC (FIGO stadium III eller IV) samt patienter med tilbagefald af EOC, hvor histologien er high-grade, og hvor der er påvist en patogen/likely patogen BRCA-mutation eller HRD-positivitet. Anbefalingen gælder kun patienter, som ikke tidligere er behandlet med PARP-hæmmer, og hvor sygdommen er platinfølsom.

4. Referencer

1. DGCD. Årsrapport. 2016.
2. NORDCAN. Association of the Nordic Cancer. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer 2017.
3. Hennessy BT TK, Carey MS, Gutin A, Meyer LA, Flake DD, Abkevich V, Potter J, Pruss D, Glenn P, Li Y, Li J, Gonzalez-Angulo AM, McCune KS, Markman M, Broaddus RR, Lanchbury JS, Lu KH and Mills GB. Somatic Mutations in BRCA1 and BRCA2 Could Expand the Number of Patients That Benefit From Poly (ADP Ribose) Polymerase Inhibitors in Ovarian Cancer. . J Clin Oncol 2010 Aug 1; 28(22): 3570–3576 2010.
4. McAlpine JN, Porter H, Kobel M, Nelson BH, Prentice LM, Kalloger SE, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations correlate with TP53 abnormalities and presence of immune cell infiltrates in ovarian high-grade serous carcinoma. Mod Pathol. 2012;25(5):740-50.
5. Meisel JL HD, Garg K, Zhou Q, Dao F, Bisogna M, Gao J, Schultz ND, Grisham RN, Phillips M, Iasonos A, Kauff ND, Levine DA, Soslow RA, Spriggs DR. The performance of BRCA1 immunohistochemistry for detecting germline, somatic, and epigenetic BRCA1 loss in high-grade serous ovarian cancer. Ann Oncol 2014.
6. Soegaard M, Kjaer SK, Cox M, Wozniak E, Hogdall E, Hogdall C, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation prevalence and clinical characteristics of a population-based series of ovarian cancer cases from Denmark. Clin Cancer Res. 2008;14(12):3761-7.
7. Huang YW. Association of BRCA1/2 mutations with ovarian cancer prognosis: An updated meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018;97(2):e9380.
8. DGCG. Retningslinier for visitation, diagnostik, behandling og opfølgning af epitelial ovarie-, tuba- og primær peritonealcancer samt borderline tumorer 5. udgave 2016. 2019.
9. Coleman RL FG, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. . The New England journal of medicine. 2019.
10. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2019;381(25):2391-402.
11. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2018;379(26):2495-505.
12. Tomao F, Bardhi E, Di Pinto A, Sassu CM, Biagioli E, Petrella MC, et al. Parp inhibitors as maintenance treatment in platinum sensitive recurrent ovarian cancer: An updated meta-analysis of randomized clinical trials according to BRCA mutational status. Cancer Treat Rev. 2019;80:101909.
13. Medicinraadet. Medicinrådets anbefaling vedr. niraparib til 1. linje vedligeholdelsesbehandling af kræft i æggestokkene-vers. 2021.
14. Harter P, Mouret-Reynier MA, Pignata S, Cropet C, Gonzalez-Martin A, Bogner G, et al. Efficacy of maintenance olaparib plus bevacizumab according to clinical risk in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. Gynecol Oncol. 2022;164(2):254-64.
15. Miller RE LA, Scott CL, Serra V, Lord CJ, Bowtell D, Chang DK, Garsed DW, Jonkers J, Ledermann JA, Nik-Zainal S, Ray-Coquard I, Shah SP, Matias-Guiu X, Swisher EM, Yates LR. ESMO recommendations

on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer Practice Guideline. Ann Oncol. 2020.
16. Mirza MR, Coleman RL, Gonzalez-Martin A, Moore KN, Colombo N, Ray-Coquard I, et al. The forefront of ovarian cancer therapy: update on PARP inhibitors. Ann Oncol. 2020;31(9):1148-59.
17. Ewald IP, Ribeiro PL, Palmero EI, Cossio SL, Giugliani R, Ashton-Prolla P. Genomic rearrangements in BRCA1 and BRCA2: A literature review. Genet Mol Biol. 2009;32(3):437-46.
18. Rigshospitalet. Rekvisition af genetiske analyser Afdelingen for Genomisk Medicin Rigshospitalet. 2021.
19. Pellegrino B, Herencia-Ropero A, Llop-Guevara A, Pedretti F, Moles-Fernandez A, Viaplana C, et al. Preclinical In Vivo Validation of the RAD51 Test for Identification of Homologous Recombination-Deficient Tumors and Patient Stratification. Cancer Res. 2022;82(8):1646-57.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er foretaget ad-hoc litteratursøgning i Pubmed med fokus på kliniske trials, da guideline er udarbejdet mhp. støtte til PARP behandlingsbeslutning. Der har været anvendt søgning i Pubmed og referencer er løbende opdateret i relation til publicering af data fra kliniske studier. Der har udelukkende været søgt på engelsksproget litteratur. Tidligere guideline har ligeledes været anvendt.

Litteraturgennemgang

Arbejdsgruppen for revision af guideline for *BRCA1/2* og HRD-testning har gennemgået litteraturen, vægtet publikationerne, syntetiseret resultaterne og vurderet evidensen af kliniske studier (evidens 1B styrke a). Det para-kliniske område har stået for beskrivelse af metoder og forudsætninger for de foreslåede analyser baseret på erfaring indenfor molekylære analyser generelt.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er som udgangspunkt formuleret af formænd for arbejdsgruppen og efterfølgende kommenteret af arbejdsgruppens øvrige medlemmer, som har haft ansvar for revision af guideline. Alle medlemmer af gruppen har tiltrådt anbefalingerne.

Interessentinvolvering

Patientorganisationer har ikke været inddraget i denne anbefaling.

Høring og godkendelse

Alle i arbejdsgruppen har fået det udarbejdede materiale til høring. Anbefalingerne har via arbejdsgruppens medlemmer været til høring i Dansk Selskab for Medicinsk Genetisk. Anbefalingerne har herefter været til høring i DGCGs bestyrelse og på DGCGs hjemmeside i en måned, hvorefter anbefalingerne revideres i forhold til indkomne forslag. Herefter vedtages anbefalingerne endeligt af DGCGs bestyrelse.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Hvis en anbefaling vurderes at udløse en betydelig merudgift, noteres anbefalingens nummer og en kort beskrivelse af den forventede merudgift her. Det kan f.eks. være behov for dyrt apparatur, ekstra tests, undersøgelser eller ambulatoriebesøg, mere ressourcekrævende behandling mv. Beskrivelsen skal bruges til efterfølgende vurdering af mulighederne for ensartet implementering i hele Danmark.

Behov for yderligere forskning

Det er vigtigt fortsat at guideline for *BRCA1/2 og HRD-testning* løbende opdateres med resultater fra nye studier om effekt af behandling med PARP hæmmer hos patienter med HRR/HRD, ligesom opdatering med viden om nye test bør ske, særligt med fokus på eventuelle lokale test til HRD analyse.

Forfattere og habilitet

På vegne af DGCG og DSMG

Formænd for arbejdsgruppen:

- Estrid Høgdall, professor, dr. med., ph.d., Afdeling for Patologi, Herlev Hospital og
- Torben Steniche, professor, overlæge, dr. med., Patologi, Aarhus Universitetshospital

Medlemmer af arbejdsgruppen:

- Christian Nielsen Wulff, afdelingslæge, ph.d., Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital
- Mads Thomassen, professor, molekylærbiolog, ph.d., Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- Marianne Geilswijk, 1. reservelæge, Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- Thomas van Overeem Hansen, professor, molekylærbiolog, ph.d., Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet
- Karin Wadt, Klinisk lektor, overlæge, ph.d., Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet
- Pernille Jensen, professor, overlæge, ph.d., Afdeling for fødsler og kvindesygdomme, Aarhus Universitetshospital
- Kirsten Jochumsen, overlæge, ph.d., Gynækologisk afdeling, Odense Universitetshospital
- Charlotte Kvist Lautrup, overlæge, ph.d., Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- Pernille Ravn, professor, overlæge, dr.med., Gynækologisk afdeling, Aarhus

For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2.1 af skabelonen.

6. Monitorering

Information om *BRCA* mutationer kan med fordel registreres i DGCD således at viden om *BRCA* mutationer overordnet og i detaljer for danske kvinder kan etableres og dermed kan monitoreres via indikatorer. Kendskab til omfang af undersøgelsestilbud vil hermed blive kendt.

7. Bilag

Denne retningslinje har ingen bilag.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf
Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKK