

Proves genètiques per a dones amb gens de predisposició al càncer



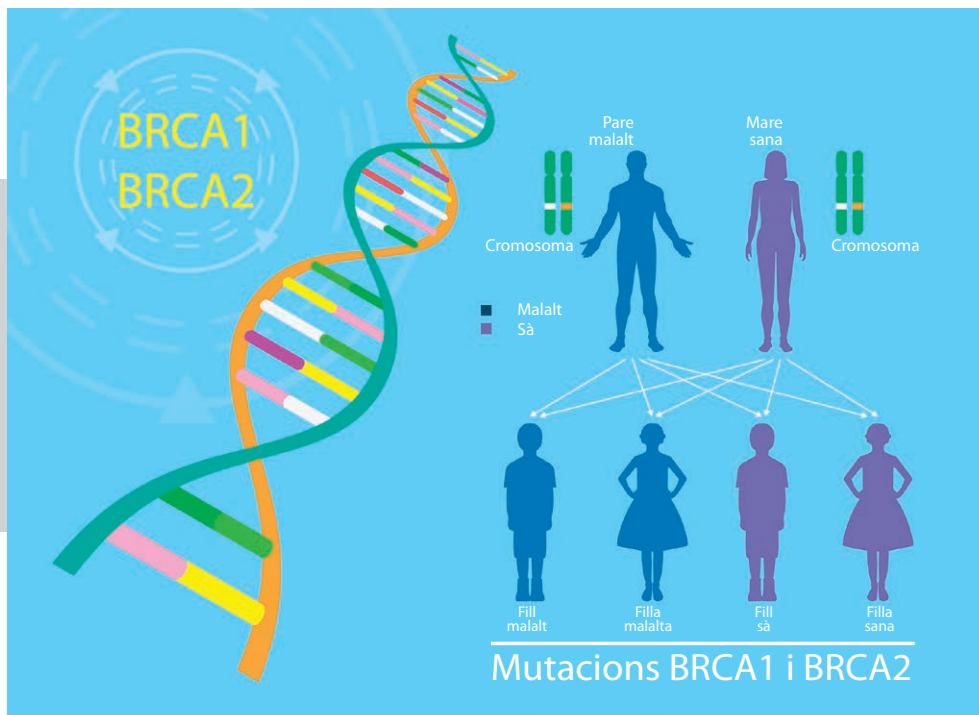
Índex

Introducció	4
Mutacions genètiques	4
Mutacions genètiques (alteracions) i risc de càncer	5
Proves genètiques	6
Qui s'hauria de fer les proves genètiques?	6
Qui em pot sol·licitar les proves genètiques?	7
Com es fan les proves genètiques?	8
Quins són els resultats possibles de les proves genètiques?	9
Què passa si les proves genètiques són normals?	10
Consideracions generals sobre les proves genètiques	11
Quins són els avantatges de les proves genètiques?	11
Quins són els inconvenients de les proves genètiques?	12
Repercussions d'una prova positiva (anormal)	12
Repercussions d'una prova negativa (normal)	12
Les proves genètiques són confidencials?	12
Repercussions de les proves genètiques per als càncers individuals	13
Càncer d'ovari	13
Càncer d'úter (endometrial)	18
Càncer de mama	20
Glossari	22

Introducció

Els càncers ginecològics afecten el cos i coll uterins, els ovaris, la vulva o la vagina. Hi ha molts tipus diferents d'aquests tumors. La majoria són per casualitat i no són hereditaris. Una petita proporció és causada per defectes en els nostres gens, que poden transmetre's de generació en generació.

El nostre material genètic està compost d'àcid desoxiribonucleic (ADN). L'ADN és el nostre llibre d'instruccions personal sobre com construir el nostre cos. Els gens són segments d'ADN. Hi ha uns 25.000 gens en el cos humà. La meitat són heretats del nostre pare i l'altra meitat de la nostra mare. Això significa que, si hi ha un error a qualsevol gen, hi ha un 50% de possibilitats o 1 entre 2 de transferir aquest gen als nostres fills.



Mutacions genètiques

Un error o una alteració en un gen s'anomena mutació genètica. Les instruccions dels gens funcionen com un codi. Cada gen es correspon amb unes instruccions específiques.

IMAGINI QUE EL CODI D'UN GEN NORMAL ÉS:

1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12-13-14-15-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12-13-1-2-3

Pot haver-hi un error o '**falta d'ortografia**' que generi un codi lleugerament diferent:

1-2-3-4-5-6-**8-8**-9-10-11-12-13-14-15-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12-13-1-2-3

Aquest últim gen donarà instruccions a les cèl·lules que controla lleugerament diferents de les d'un gen normal. És el que es diu mutació o alteració genètica.

Mutacions genètiques (alteracions) i risc de càncer

Algunes mutacions genètiques augmenten el risc de desenvolupar un càncer. Les mutacions poden causar el 15%-20% (fins a 1 de cada 5) dels càncers d'ovari i el 3% (1 de cada 33) dels càncers uterins (càncers endometrials). Els gens que augmenten el risc dels càncers ginecològics són: BRCA1 i BRCA2, PALB2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2.

Les alteracions en BRCA1/BRCA2, PALB2, RAD51C, RAD51D i BRIP1 s'associen a un risc augmentat de càncer d'ovari. Les alteracions en els gens MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2 poden fomentar el desenvolupament del càncer d'úter.

Les mutacions dels gens MLH1, MSH2 i MSH6 poden causar també el càncer d'ovari.

Si el risc d'una persona és del 10%, això significa que 1 d'entre 10 persones amb aquesta alteració desenvoluparan un cert tipus de tumor durant la seva vida.

Els dos gens que més s'associen amb el càncer d'ovari són el **BRCA1** i el **BRCA2**. Les dones portadores d'una mutació del gen BRCA1 tenen un risc de desenvolupar un càncer d'ovari del 44% al llarg de la seva vida. En canvi, per a les dones amb una mutació del BRCA2, aquest risc és del 17%. Les mutacions dels gens BRCA1 i BRCA2 també augmenten el risc de càncer de mama (Taula 1). A més, poden causar càncer de mama en els homes, de pròstata i de pàncrees. Aquests riscos es vinculen especialment al gen BRCA2.

Més recentment, s'ha trobat que altres gens augmenten el risc de càncer d'ovari. Són descobriments recents d'alteracions genètiques que augmenten moderadament el risc de càncer d'ovari. Se'ls coneix com a mutacions de risc moderat. Aquests gens mutats són **RAD51C, RAD51D, BRIP1 i PALB2**. El risc de patir un càncer d'ovari fins als 80 anys si tenim una mutació del RAD51C és de l'11%, si és del RAD51D és del 13%, per a la mutació del BRIP1 és del 6% i del 15% si la mutació és del gen PALB2. Així mateix, la mutació del PALB2 també es vincula amb un major risc de càncer de mama.

Les dones amb alteracions en els gens **MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2** tenen un risc augmentat de càncer uterí. Els riscos de càncer de matriu associats a les mutacions MLH1, MSH2 i MSH6 oscil·len entre el 37% i el 49%. El risc de càncer d'ovari varia entre l'11% i el 17%. La mutació PMS2 confereix un risc augmentat de càncer uterí d'aproximadament el 13%, encara que menor als de les mutacions prèvies. D'altra banda, no afavoreix l'aparició del càncer d'ovari. Aquests quatre gens també augmenten el risc de càncer colorectal.

Tabla 1:
RISC DE CÀNCER AL LLARG DE LA VIDA EN PERCENTATGE

GEN MUTAT	Càncer de mama	Càncer d'ovari	Càncer colorectal	Càncer uterí
BRCA1	72	44		
BRCA2	69	17		
PALB2	53	5		
RAD51C		11		
RAD51D		13		
BRIP1		6		
MLH1		11	48	37
MSH2		17	47	49
MSH6		11	20	41
PMS2			14	13
Risc de la població general (gen normal, no mutat)	12% (1 de cada 8 dones) a 15% (1 de cada 7 dones)	1,3 - 2 % (1 de cada 50 dones)	5,6 % (1 de cada 18 dones)	2,7 % (1 de cada 36 dones)

Proves genètiques

Qui s'hauria de fer les proves genètiques?

Els càncers ginecològics són aquells que afecten l'úter, els ovaris, el coll uterí, la vulva o la vagina. Hi ha molts de tipus diferents entre aquests tumors. La majoria apareixen per casualitat i no són heretats. Un petit nombre és causat per errors en el nostre codi genètic, que poden ser transmesos als nostres familiars.

El nostre material genètic està fet d'ADN. L'ADN és un manual d'instruccions que tenim cada persona sobre com construir el nostre cos. L'ADN es divideix en segments que donen unes instruccions concretes o gens.

» Dones amb càncer d'ovari

A totes les dones diagnosticades amb uns certs tipus de càncer d'ovari (càncer epitelial d'alt grau) se'ls hauria d'oferir un estudi genètic i aquestes són la major part de les que tenen càncer d'ovari. En ser diagnosticades, el seu teixit ovàric s'estudia en un laboratori d'Anatomia Patològica. Això ens indica quin tipus de càncer patim. El seu metge li explicarà si el seu tipus de tumor requereix un estudi genètic.

» Dones amb càncer d'úter o endometri

Les dones que desenvolupen un càncer d'endometri (càncer del recobriment intern de l'úter) també són objecte d'anàlisi del seu teixit cancerós en un laboratori. El patòleg també utilitza tincions especials sobre el teixit tumoral per a MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2. Això s'anomena immunohistoquímica (IHQ). Actualment, es recomana a totes les dones amb càncer d'úter que es realitzin aquestes proves. Aquestes escruten si els gens expressen les proteïnes de manera normal. Si s'aprecia una tinció deficient per a algun d'aquests gens, llavors es considera que el gen està alterat. Si fos el cas, els seus metges li recomanarien una prova genètica. Això ajuda a determinar si una mutació genètica (o síndrome de Lynch) li ha causat el seu càncer. Si la tinció per a MLH1 és deficient, també es pot deure a una altra raó i no a la síndrome de Lynch. Per descartar-la, el seu metge pot sol·licitar una prova addicional que es diu prova d'"hipermetilació". Llavors, si la falta de tinció es deu a la "hipermetilació", vostè no necessitarà un estudi genètic.

» Persones amb múltiples parents malalts de càncer

Les proves genètiques s'han ofert tradicionalment a individus amb molts de familiars malalts. Això sol significar que diversos parents pròxims de la mateixa branca familiar han sofert un càncer lligat a un dels gens ja esmentats. El seu doctor li comunicarà si la seva història familiar es considera d'alt risc o no. És possible que se la derivi a un genetista clínic per a aquesta valoració. En ella s'estimarà la seva probabilitat de portar una alteració genètica segons el seu historial familiar.

Si algú de la seva família és portador d'una alteració genètica, se li pot oferir una prova genètica per escrutar aquesta mateixa mutació. Això és la medicina predictiva.

Si només utilitzem els antecedents familiars, podem passar per alt alguns portadors de mutacions. **Així, al voltant del 50% (la meitat) de totes les portadores d'un gen de predisposició al càncer d'ovari no tenen múltiples parents amb càncer i se les pot deixar de banda.**

Per exemple, si en les dones amb la síndrome de Lynch utilitzéssim només els antecedents familiars, podríem ometre al voltant del 70% d'individus portadors d'una mutació genètica. D'aquí ve que totes

les dones amb càncer d'ovari i d'úter hagin d'estudiar-se genèticament.

» Comunitats amb risc elevat de portar un gen de predisposició al càncer

Algunes comunitats tenen una presència superior de mutacions genètiques. En la comunitat jueva, el 30-40% dels càncers d'ovari i el 10% dels càncers de mama estan associats a mutacions dels gens BRCA. Alguns sistemes de salut poden oferir proves genètiques als membres de les comunitats que tenen més probabilitat de portar mutacions genètiques.

Els individus d'ascendència jueva poden ser objecte d'una prova de mutacions de BRCA fins i tot en absència de familiars amb càncer. Això és el "cribratge genètic poblacional" i s'està oferint a Israel.

Qui em pot sol·licitar les proves genètiques?

Els diferents països o sistemes de salut poden oferir-li les proves genètiques de diferents formes. A vegades, això també pot variar entre els hospitals d'un mateix estat.

Molts de països utilitzen un *assessor genètic*, és a dir, un **sistema fonamentat sobre especialistes en genètica**. Això significa que es valorarà si vostè té la indicació de fer-se les proves genètiques. La decisió es fonamentarà en la informació sobre els càncers en la seva família o en el seu tipus de càncer. Acudirà a una cita amb un genetista clínic o amb un assessor genètic per rebre orientació i sotmetre's eventualment a proves genètiques. Podrà decidir juntament amb l'expert si desitja continuar o no amb el procés. Si la prova troba una alteració o mutació, podrà discutir les repercussions sobre el seu tractament i la seva cura amb el metge.

Un altre abordatge és un **"enfocament general"**. Aquest permet que un metge no especialista en genètica realitzi l'assessorament i les proves. En general, aquest és el mèdic tractant, tal és el cas del seu oncòleg, del seu cirurgià o de la seva infermera de consulta, tots ells estan capacitats per assessorar-la sobre aquest tema. Aquest enfocament és l'habitual per a totes les dones amb càncer d'ovari epitelial. Recentment, també s'ha recomanat per a dones amb possible càncer d'úter hereditari. Això significa que el seu metge o infermer clínic parlarà amb vostè sobre els possibles beneficis i inconvenients de les proves. Si decideix fer-se la prova genètica i aquesta mostra una alteració, és possible que la derivin a un equip de genètica clínica. Aquest enfocament s'ha utilitzat al Regne Unit i altres països per millorar l'accés a aquestes proves. Això també redueix la càrrega de treball i la llista d'espera per als genetistes clínics i els assessors.



Com es fan les proves genètiques?

Mitjançant una mostra de sang, com a qualsevol anàlisi. Després, l'ADN sanguini s'estudia per escrutar mutacions genètiques.

En alguns casos, les proves es poden realitzar sobre una mostra de saliva. Fins i tot, és possible que es pugui fer el test a casa amb un kit. És important que aquestes anàlisis es realitzin en un laboratori acreditat. Les proves que utilitzen sang o saliva es diuen proves de la **línia germinal**.

A les dones que han desenvolupat un càncer d'ovari també se'ls ofereixen proves genètiques sobre el teixit tumoral. Les anàlisis sobre el tumor es diuen **proves somàtiques**.

Només les alteracions genètiques en la línia germinal (sang o saliva) es poden heretar. Si la mutació està en la sang, prové dels pares de la persona i pot transmetre's als fills.

Si l'alteració del gen hi és "només" en el teixit cancerós, segons les proves somàtiques, però no en la sang, llavors no s'hereta. Això significa que no es pot transmetre a altres membres de la família. Amb tot, pot guiar el seu tractament i brindar-li l'oportunitat de fer servir teràpies noves.

La prova del teixit tumoral es pot fer al mateix temps que la prova de la línia germinal i, també, abans o després.

Proves paral·leles: es recomanen tots dos tipus de proves, somàtiques i de la línia germinal, per a dones amb càncer d'ovari candidates a les proves genètiques.

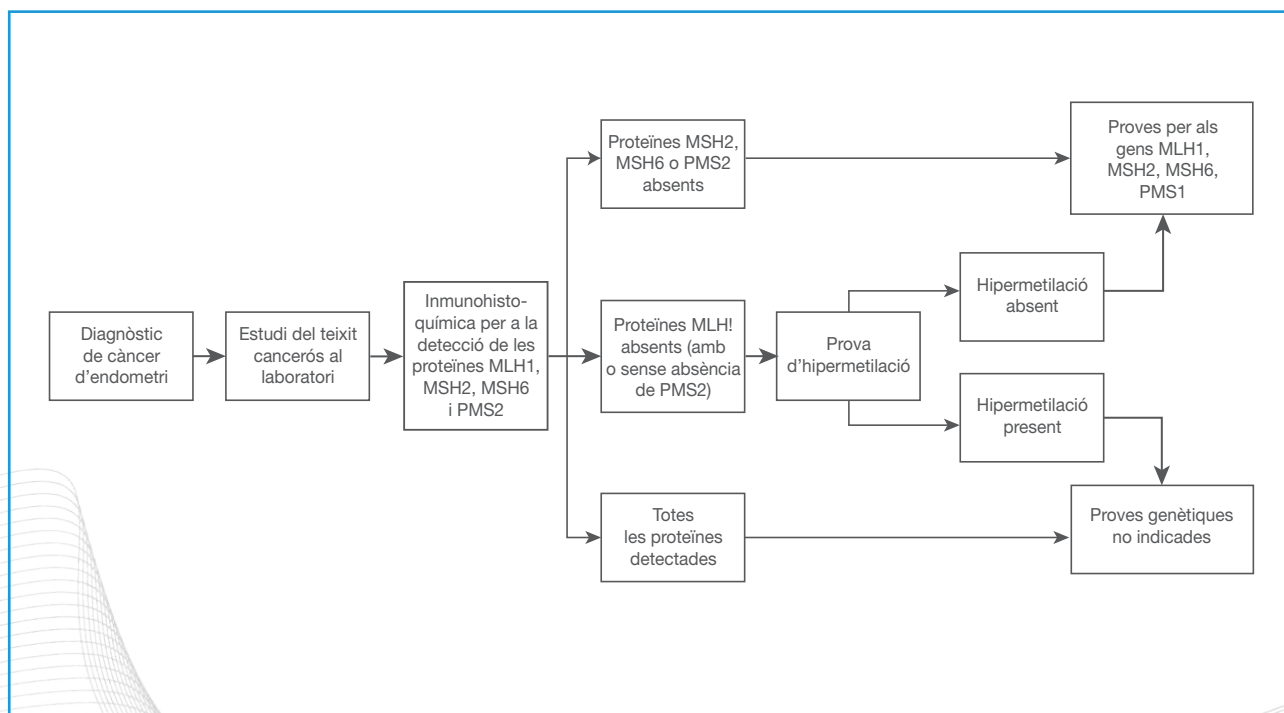


Quins són els resultats possibles d les proves genètiques?

Els resultats de les anàlisis genètiques han de ser lliurats per un professional capacitat. En general, hi ha tres resultats possibles.

- a) Resultat positiu** – el resultat mostra una alteració significativa en un gen estudiat. Aquest resultat es descriu sovint com a “patogen” o “probablement patogen” en el seu informe.
- b) Resultat negatiu** – el resultat no mostra una alteració que expliqui el càncer. Pot ser que no hi hagi mutació. Altres vegades es troba una mutació, però es descriu com a “benigna” o “probablement benigna”. Això significa que no tots els errors identificats en el seu codi genètic es corresponen amb una funció anormal i, per tant, això no és la causa del seu càncer. Es maneja com un resultat negatiu.
- c) Variant de Significat Incert (VUS, de l'anglès Variant of Uncertain Significance)** – la prova troba una alteració de difícil interpretació. Actualment, es tracta com un resultat negatiu sense implicació immediata. Però la categoria pot canviar en el futur. Amb el temps, en una proporció petita de persones, aquesta alteració genètica pot reclassificar-se com a causa del càncer.

Vegi la figura a continuació:



Els tres resultats possibles d'una prova genètica es representen a la Taula 2.

Taula 2:

TIPUS DE RESULTAT	
Positiu	Un dels gens que predisposen el càncer està alterat. Això suggereix que el càncer és causat per aquest gen defectuós. Aquest resultat pot: a) Ajudar-la a decidir entre la medicació o la cirurgia per reduir el risc de càncer si no el pateix. b) Permetre-li decidir el tractament, si ja ha estat diagnosticada de càncer. c) Sustentar la indicació de les proves genètiques per als seus familiars i, així, permetre que redueixin el seu risc de càncer.
Negatiu	No s'ha identificat cap gen alterat.
Variant de Significat Desconegut (VUS)	De vegades, les proves troben alteracions genètiques que encara no es poden interpretar de manera concloent. Això passa ocasionalment i s'anomena VUS. Per a la majoria de dones, aquest resultat no tindrà repercussions. Els familiars no necessitaran proves genètiques si s'identifica una VUS. Tampoc no s'han de prendre mesures preventives o de diagnòstic precoç especials. En el futur, una baixa proporció d'aquestes persones es reclassificaran en un grup de risc de càncer superior a la població general.

Què passa si les proves genètiques són normals?

Si és negativa, el seu càncer no s'atribueix a les mutacions que se li van estudiar. És molt probable que tingui un risc baix de desenvolupar altres tipus de càncer. És probable que el seu risc sigui similar al de la resta de la població general. No obstant això, només s'és "negativa" per a les mutacions escrutades, així que s'ha de conèixer quines mutacions es van estudiar, ja que el disseny de les proves genètiques està en constant evolució.

Ha de continuar fent-se exàmens de detecció de càncer com totes les dones (p. ex. les mamografies de garbellat del càncer de mama si té 50 anys o més).

Si el seu resultat és negatiu, però hi ha altres tipus de càncer en la família i compleix amb uns certs criteris d'"alt risc", serà convenient una visita amb un expert en genètica que avaluarà la seva probabilitat segons els seus antecedents familiars.

Els genetistes li podran oferir consells addicionals fonamentats en el seu risc.

Consideracions generals sobre les proves genètiques

Quins són els avantatges de les proves genètiques?

Les proves genètiques poden ser útils per a la persona que es fa la prova.

ELS AVANTATGES SÓN:

- » El resultat pot proporcionar informació sobre el seu risc de desenvolupar càncer.
- » Pot reduir la seva ansietat sobre el seu risc eventual o la causa del seu càncer.
- » Pot permetre-li prendre mesures per ajudar a prevenir un segon càncer si s'identifica una mutació hereditària.
- » Si hi ha una mutació, podrà proporcionar aquesta valuosa informació als seus parents. Això pot facilitar que altres familiars es facin proves genètiques per esbrinar el seu risc de càncer. Ells podran prendre mesures proactives per reduir el risc de càncer a través d'exàmens de detecció precoç i cirurgies reductores de risc.
- » Si ja pateix càncer, el resultat de la prova podria ajudar els seus metges a triar els millors tractaments per al seu tipus específic de tumor.



Quins són els inconvenients de les proves genètiques?

Hi ha alguns desavantatges potencials amb les proves genètiques.

AQUESTS SÓN:

- » Algunes persones que reben un resultat positiu de la prova poden espantar-se, entristir-se o preocupar-se pel resultat obtingut.
- » Algunes persones se senten culpables per haver transmès les mutacions als seus descendents.
- » Un resultat positiu de la prova pot tirar les relacions personals.
- » En algunes comunitats, un resultat positiu en la prova pot conduir a l'exclusió social o a dificultats per aconseguir un bon matrimoni.
- » Ha de verificar si el resultat de la seva prova pot afectar la seva assegurança mèdica. En alguns països, existeixen garanties que protegeixen les primes d'assegurances dels pacients que tenen una alteració genètica.

És important sospesar tots els beneficis i inconvenients acuradament abans de sotmetre's a les proves genètiques.

Repercussions d'una prova positiva (anormal)

Un resultat positiu significa que hi ha una alteració genètica. La mutació augmenta el risc de desenvolupar un segon càncer. Això pot ajudar-la a decidir què desitja fer per reduir el seu risc. Per exemple, les portadores d'una alteració dels gens BRCA1, BRCA2 o PALB2 tenen un major risc de tenir un càncer de mama. Mentre que les dones amb síndrome de Lynch tenen un major risc de fer càncer colorectal. Això pot ajudar-la a optar per intensificar la vigilància o prendre mesures per disminuir el risc. També pot influir en les opcions de tractament per al seu càncer. Els seus familiars poden fer-se proves per escutar la mateixa mutació que vostè porta. Si es descobreix que l'han heretat, poden decidir mesures de diagnòstic precoç o prevenció per reduir el seu risc.

Repercussions d'una prova negativa (normal)

Una prova genètica negativa significa que la probabilitat que vostè faci un càncer hereditari és baixa, això és, té una probabilitat semblant a la població general. La recerca amb pacients mostra que un resultat negatiu de la prova s'associa amb una disminució de la preocupació i l'ansietat pel càncer. Fins i tot sense un resultat positiu en la prova, ha d'assistir als programes de detecció disponibles per a vostè (per exemple, garbellat del càncer de mama o del coll uterí).

Les proves genètiques són confidencials?

Els resultats de les proves són privats. Vostè pot decidir si els vol compartir o no i amb qui.

Repercussions de les proves genètiques per als càncers individuals

1. CÀNCER D'OVARI

El càncer d'ovari es desenvolupa en 1 de cada 50 dones. La majoria dels càncers d'ovari no estan relacionats amb alteracions genètiques. No obstant això, fins a 1 de cada 5 càncers d'ovari s'associen a mutacions genètiques i es transmeten dins les famílies. La majoria de les dones que fan un càncer d'ovari tenen més de 50 anys. Solen estar en menopausa quan se'ls diagnostica la malaltia. Les mutacions en els gens BRCA1/BRCA2, PALB2, RAD51C, RAD51D i BRIP1 estan associades a un major risc de càncer d'ovari, a una edat més primerenca. Els gens de la síndrome de Lynch MLH1, MSH2 i MSH6 també estan associats amb un major risc de càncer d'ovari. Si se li ha diagnosticat càncer d'ovari, és probable que li ofereixin proves somàtiques i de la línia germinal.

» PROVES GENÈTIQUES SI HA ESTAT DIAGNOSTICADA D'UN CÀNCER D'OVARI

Proves de la línia germinal en el càncer d'ovari: anàlisi d'ADN sobre una mostra de sang o saliva.

Proves somàtiques en el càncer d'ovari: el teixit tumoral s'analitza rutinàriament per detectar alteracions en els gens BRCA.

A més, en alguns centres, el seu oncòleg pot recomanar-li **la prova HRD (de l'anglès, Homologous Recombination Deficiency o recombinació homòloga deficient)**. Aquesta escruta a les dones el teixit tumoral de les quals alberga defectes en la via HRD. Això inclou altres defectes en altres gens que contribueixen a aquesta via. Aquest tret també s'ha anomenat "BRCAness". Aquestes dones també es beneficien del tractament amb inhibidors de la PARP ((poli-(ADP-ribosa)-polimerasa)). Això pot identificar a moltes més dones que poden aprofitar el tractament amb inhibidors de la PARP que l'escrutini aïllat de les mutacions de la BRCA. La prova del teixit tumoral es pot fer al mateix temps que la prova de la línia germinal. També es pot fer abans o després de la prova de la línia germinal.

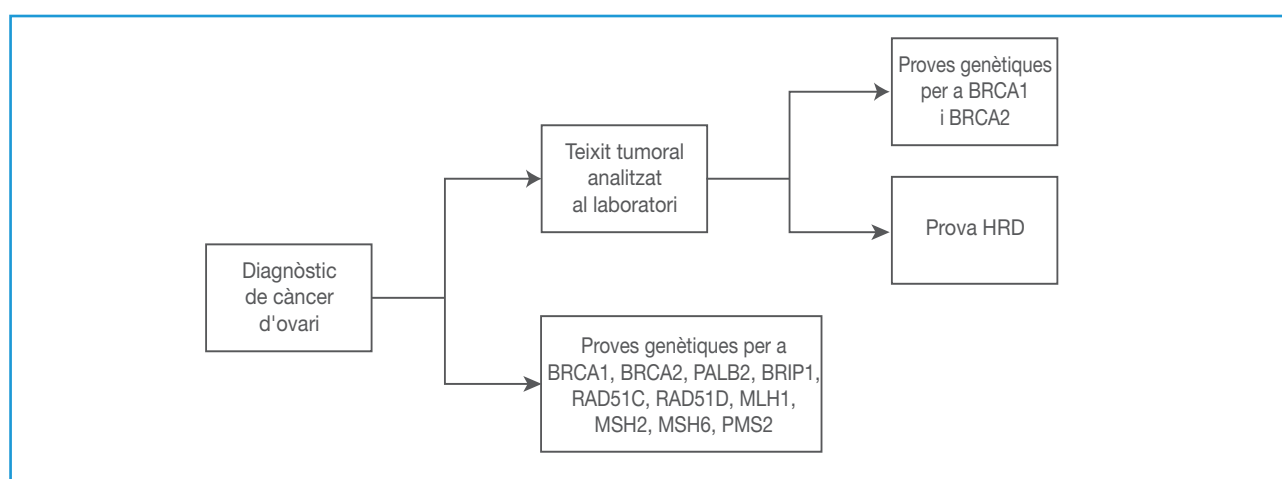
Proves paral·leles: es recomanen proves somàtiques i de la línia germinal per a les dones amb càncer d'ovari candidates a les proves genètiques.

Què succeeix si tinc un resultat positiu en la línia germinal i tinc càncer d'ovari?

Un resultat positiu indica que ha heretat una de les alteracions genètiques conegudes associades al càncer d'ovari. Se la derivarà al genetista.

- El resultat li dirà si té una alteració en un dels gens del càncer d'ovari de la Taula 1.
- Si porta una mutació en els gens BRCA1 o BRCA2, això pot repercutir sobre el tractament que rebrà en el futur. És possible que rebi com a teràpia un inhibidor de la PARP.
- Si té una alteració genètica, pot ser candidata a participar en nous assajos de tractament mèdic. El seu doctor de confiança li podrà donar més informació sobre aquest tema.

- Si és portadora d'una mutació en els gens BRCA1, BRCA2 o PALB2 té alt risc de patir també un càncer de mama. Podria optar per un control més intensiu de la mama mitjançant proves d'imatge o per mesures de reducció de risc. Això l'ajudarà a minimitzar les seves possibilitats de patir un càncer de mama.
- Rebrà assessorament posterior a la prova i hauria de considerar consultar amb un genetista si no ho ha fet ja.
- És possible que desitgi alertar als seus familiars. Els seus parents podran optar a les proves genètiques. Això els ajudarà a saber si ells també són portadors i, en conseqüència, corren un risc alt. Aquells que ho facin poden accedir a pautes preventives i de detecció precoç per minimitzar el seu risc.



Què succeeix si el meu estudi somàtic és positiu i tinc un càncer d'ovari?

Significa que hi ha una alteració en el seu teixit tumoral. És important que es faci una prova de la línia germinal també, si encara no ho ha fet. Si aquesta alteració és present en la línia germinal, llavors és hereditària amb les implicacions prèviament descrites. Si aquesta alteració està absent en la línia germinal, llavors no pot ser heretada o transmesa als seus fills. Això tindrà implicacions per al seu tractament. Pot accedir als nous medicaments anomenats inhibidors de la PARP. Això redueix el risc que el càncer torni.

Com afectarà el resultat de la prova al meu tractament contra el càncer d'ovari?

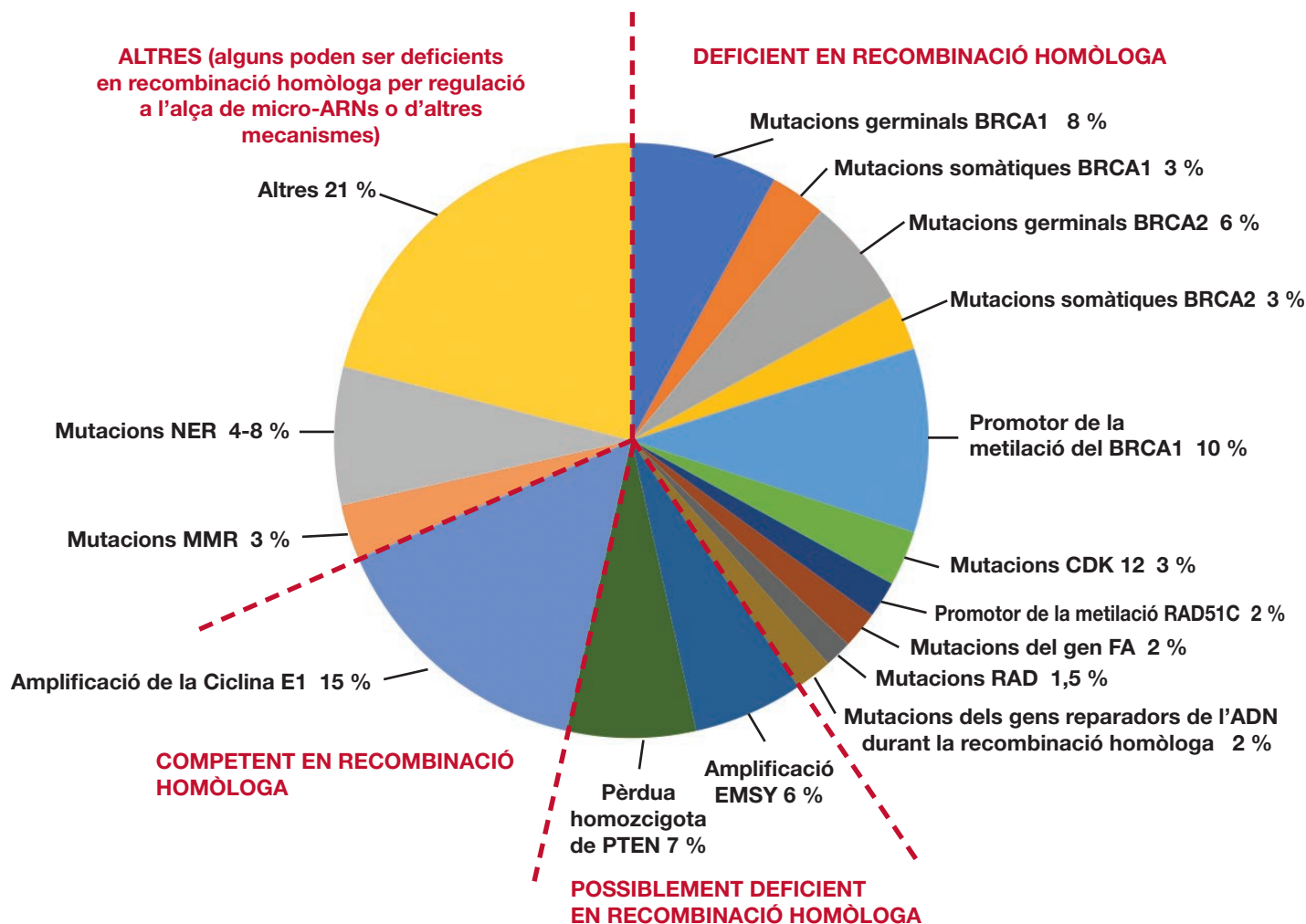
El resultat d'aquesta prova li permet al seu metge personalitzar i orientar el seu tractament contra el càncer.

Els inhibidors de la PARP són un d'aquests medicaments. Bloquegen els enzims involucrats en la reparació de l'ADN danyat.

S'ha demostrat que aquests medicaments combaten els càncers causats per alteracions en els gens BRCA1 i BRCA2. També beneficien a les dones el càncer de les quals té defectes en la via més àmplia de HRD. Segons les pautes de cada país, vostè pot ser candidata a un inhibidor de la PARP si les seves proves mostren una mutació dels gens BRCA o el resultat de la prova HRD és positiu. Parli amb el seu oncòleg sobre això. Pot ser candidata a participar en nous assajos de medicaments. El seu metge o equip mèdic que la tracti la podrà informar millor sobre aquest tema.

Ocasionalment, el seu oncòleg li oferirà un tractament amb inhibidors de la PARP fins i tot si el resultat de la prova és negatiu. El seu oncòleg comentarà això amb vostè. L'accés als inhibidors de la PARP varia d'un país a un altre.

A continuació, es mostra una descripció general de les mutacions en pacients amb càncer d'ovari serós d'alt grau.



Font: Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discov.* 2015 Nov;5(11):1137-54. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0714. Epub 2015 Oct 13.

Explicació del diagrama de sectors:

En el costat dret del diagrama sectorial, veurà les mutacions del gen BRCA, que tenen el 20% de les dones amb càncer d'ovari serós d'alt grau (si la mutació es detecta en sang, és hereditària). Si la mutació es troba en el teixit cancerós, és somàtica (no hereditària).

Sota aquestes, hi ha altres mutacions que tenen fins al 30% de dones amb un càncer d'ovari. Inclouen les pacients anomenades HRD positives (de l'anglès, Deficients en la Recombinació Homòloga). L'altra meitat de les pacients en el costat esquerre del gràfic són les pacients HRD negatives (competents en la Recombinació Homòloga).

Els inhibidors de la PARP són més efectius en el 50% de les pacients que tenen una mutació BRCA o són HRD positives. No obstant això, també hi ha un efecte en el grup de pacients HRD negatives, per la qual cosa alguns inhibidors de la PARP també estan aprovats per la EMA (Agència Europea de Medicaments) per a aquestes pacients.

» OPCIONS PER REDUIR EL RISC DE CÀNCER D'OVARI

Aquesta secció és rellevant per als familiars que tenen una probabilitat alta de desenvolupar càncer d'ovari. Existeixen opcions disponibles per reduir el seu risc de càncer. El seu metge li proporcionarà informació per comprendre el seu risc.

Opcions reproductives, d'estil de vida i prevenció mèdica

Píndola anticonceptiva oral: existeixen proves que la píndola anticonceptiva combinada (estrògens i progesterona) minimitza el risc de càncer d'ovari. La reducció del risc augmenta amb la prolongació del seu ús. Les dades disponibles de les poblacions d'alt risc suggereixen que els beneficis són similars per a les portadores de les mutacions dels gens BRCA1/BRCA2 que prenen la píndola anticonceptiva. Alguns estudis indiquen una reducció del risc del 50% després de cinc anys d'ús. Els beneficis persisteixen durant molts anys després de suspendre la píndola, encara que el nivell de protecció disminueix amb el temps transcorregut des que es va suspendre la píndola.

L'impacte de l'ús de la píndola en els riscos de càncer de mama en portadores de BRCA1/BRCA2 es coneix menys, perquè hi ha estudis que mostren resultats contradictoris. Algunes recerques no objectiven més risc de càncer de mama, mentre que unes altres suggereixen el contrari. Si bé l'ús de la píndola combinada pot estar associat amb un major risc de càncer de mama, l'augment real (absolut) de risc pot ser petit, particularment per a les usuàries més joves. La píndola està contraindicada en qui ha sofert un càncer de mama.

La decisió d'usar la píndola (o no) l'ha de prendre després de consultar amb el seu metge. Hauria de considerar els beneficis i riscos, així com els seus antecedents i altres mètodes anticonceptius alternatius. Això hauria d'ajudar-la a decidir quina és la millor opció per a vostè.

Diagnòstic genètic preimplantacional (DGP): algunes portadores d'una mutació genètica de risc de càncer i en edat fèrtil poden considerar el DGP per evitar la transmissió de la mutació als seus fills. Aquesta tècnica consisteix en una fecundació in vitro (FIV). Els embrions se sotmeten a biòpsia i analitzen per detectar la mutació genètica familiar. Els que no tenen la mutació es consideren aptes per ser transferits dins de l'úter. L'accés al DGP varia entre països.

Prevenció quirúrgica

Consisteix en la salpingo-ooforectomia o extirpació de trompes i ovaris. S'ofereix a les dones amb un major risc de càncer d'ovari. Sol realitzar-se mitjançant cirurgia mínimament invasiva (laparoscòpia), si els desitjos genèsics han culminat. La cirurgia se sol fer a partir dels 35 anys. Això s'ofereix quan el risc de càncer comença a augmentar. En dones amb càncer d'ovari d'inici primerenc en la família, pot dur-se a terme cinc anys abans de l'aparició del càncer d'ovari entre els seus parents. Això pot reduir significativament el seu risc de càncer d'ovari. Pot persistir un risc molt baix de càncer peritoneal (càncer del revestiment abdominal). Aquest càncer es comporta de manera similar al càncer d'ovari.

L'extirpació primerenca dels ovaris en les dones amb regles iniciarà la menopausa. Això pot causar símptomes com a fogots, suors nocturnes, alteració de l'estat d'ànim/concentració, sequedat vaginal o problemes sexuals.

La menopausa primerenca també pot provocar osteoporosi i malalties cardíaques en el futur. Aquests efectes indesitjables poden reduir-se mitjançant la THS. Aquesta teràpia és segura si no s'ha patit càncer de mama, ni hi ha altres contraindicacions. Es recomana fins als 51 anys (edat mitjana de la menopausa) en les que tenen una menopausa quirúrgica. Li recomanem que ho comenti amb el seu metge.

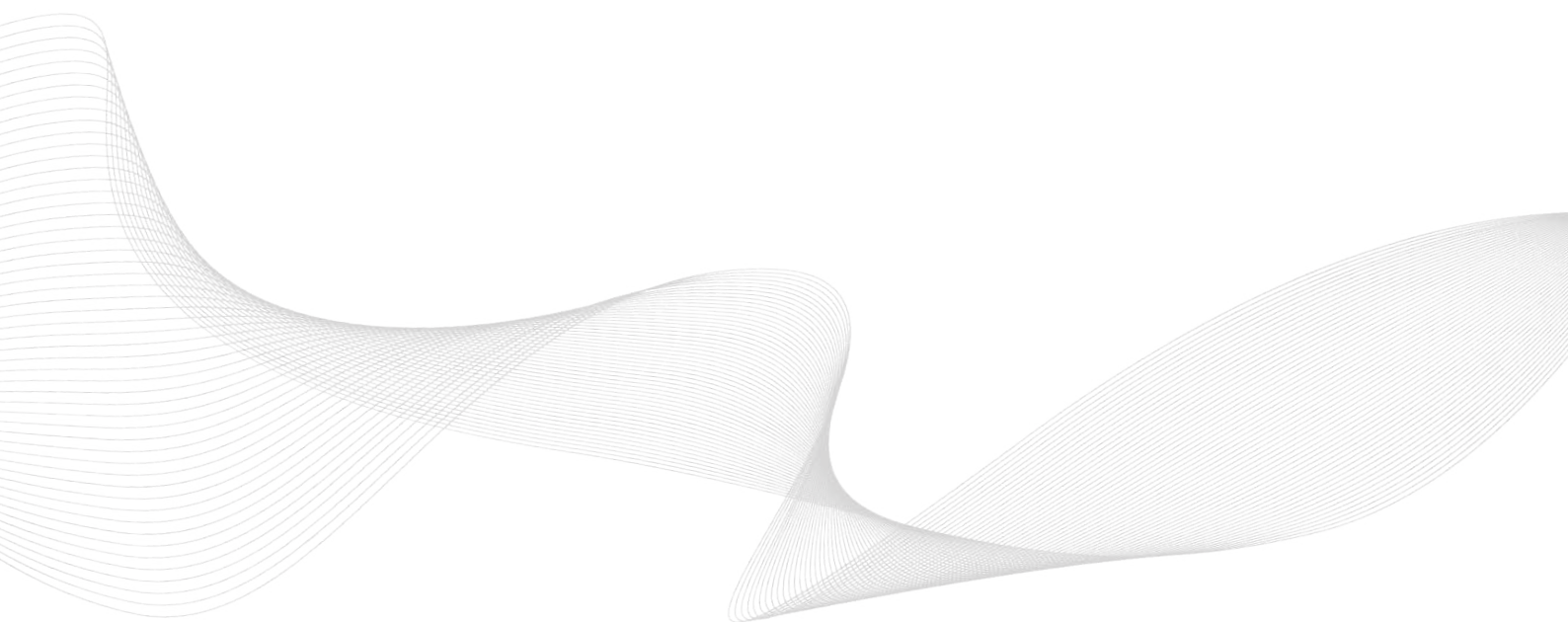
Últimament, els científics creuen que la majoria dels càncers d'ovari sorgeixen en les trompes. S'està investigant una nova alternativa per reduir el risc de càncer d'ovari. Això pot evitar l'aparició de la menopausa precoç. Consisteix en dues operacions. En el primer pas, s'extreuen les trompes de Fal·lopi. Això es diu salpingectomia primerenca, la qual cosa redueix el risc de càncer d'ovari, però no provoca una menopausa precoç. En el segon pas, s'extirpen els ovaris. L'extracció dels ovaris pot ocórrer en un moment posterior segons el desig de la pacient o en l'edat natural de la menopausa. Se l'anomena ooforectomia tardana. El nivell precís de reducció del risc associat a la salpingectomia continua sent desconegut. Actualment, això només s'hauria de fer dins d'un protocol de recerca clínica.

Aquest procediment pot ser adequat per a les dones joves, amb un alt risc de càncer d'ovari, que volen reduir el seu risc alhora que desitgen diferir la seva menopausa. Això permetria a aquestes dones obtenir una certa reducció del risc sense perdre la seva funció ovàrica i, per tant, retardarien l'inici de la seva menopausa. S'ofereix a dones a partir dels 30 anys i dins d'estudis de recerca.

Garbellat del càncer d'ovari

En l'actualitat, no hi ha manera de detectar precoçment el càncer d'ovari. Ho sabem arran d'estudis que han reclutat moltes participants de la població general i han usat l'ecografia ginecològica i el marcador tumoral Ca125 en sang. Malauradament, no s'ha pogut demostrar que aquestes dues últimes mesures salvin vides.

El garbellat anual ecogràfic i de Ca125 en sang no beneficia a les dones d'alt risc i, per tant, no es recomana. S'ha investigat el garbellat quadrimestral per al càncer d'ovari i les dones d'alt risc mitjançant el marcador Ca125, el valor del qual s'integra en un algorisme matemàtic. S'ha demostrat que això identifica els càncers abans en aquelles dones que van preferir diferir la cirurgia. Aquest tipus de detecció no està disponible a causa de la seva incertesa respecte a les vides que pot preservar.



2. CÀNCER D'ÚTER (ENDOMETRIAL)

El càncer d'endometri o d'úter és el càncer del revestiment de l'úter. És el càncer ginecològic més freqüent. En general, es desenvolupa després de la menopausa. Les dones solen ser diagnosticades en la setena dècada de la seva vida. 3% (1 de cada 33) de tots els càncers uterins estan relacionats amb alteracions genètiques. La més comuna és la síndrome de Lynch. En aquest, els gens que reparen els aparellaments defectuosos de l'ADN estan mutats.

Aquests gens alterats són MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2. Si es descobreix que pateix la síndrome de Lynch, també tindrà un major risc de sofrir altres tipus de càncer. Els càncers més comuns associats amb la síndrome són els d'úter, colorectal i d'ovari. També hi ha un petit augment del risc de càncer d'estómac, vies urinàries, pàncrees i cervell. La detecció precoç és possible per a alguns càncers de la síndrome de Lynch en alguns països europeus.

PROVES GENÈTIQUES SI JA HA SOFERT UN CÀNCER D'ENDOMETRI O D'ÚTER

Què succeeix si les meves proves de la línia germinal són positives i he tingut càncer d'úter?

Això significa que té una alteració en els gens MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2. Això es diu també síndrome de Lynch.

- Té un major risc de càncer de còlon (colorectal)
- Les colonoscòpies periòdiques poden reduir el seu risc de càncer. Es recomanen cada dos anys.
- També s'ha demostrat que l'aspirina redueix el risc de càncer de còlon. Es recomana el seu ús per als individus amb síndrome de Lynch. Això també pot ser beneficiós per reduir el risc d'altres càncers de la síndrome de Lynch. La decisió de prendre o no aspirina ha de consensuar-se amb el seu metge.
- Les proves per detectar un bacteri estomacal, anomenat *Helicobacter pylori*, seguides d'una tanda d'antibiòtics si es troba aquest microbi, poden reduir el seu risc per a tota la vida de càncer d'estómac (gàstric).
- Un estil de vida saludable pot disminuir la probabilitat d'un càncer de còlon i d'altres càncers no ginecològics, és a dir, l'exercici, mantenir un pes saludable o una dieta rica en fibra.
- És possible que desitgi alertar als seus parents. Els seus familiars podran realitzar-se aquestes proves genètiques. Això els ajudarà a saber si ells també porten aquesta mutació i si corren un risc alt. Aquells que tinguin aquesta alteració podran accedir a majors opcions de detecció precoç i de reducció del seu risc de càncer.
- És possible que desitgi una cita amb un expert en genètica (assessor en genètica o genetista clínic), si no ho ha fet ja.

Opcions per reduir el risc de càncer d'endometri

Aquesta secció és rellevant per als membres de la família que tenen síndrome de Lynch i no han tingut un càncer d'endometri. Hi ha opcions disponibles per reduir el seu risc de càncer. El seu metge li proporcionarà informació per comprendre el seu risc personal.

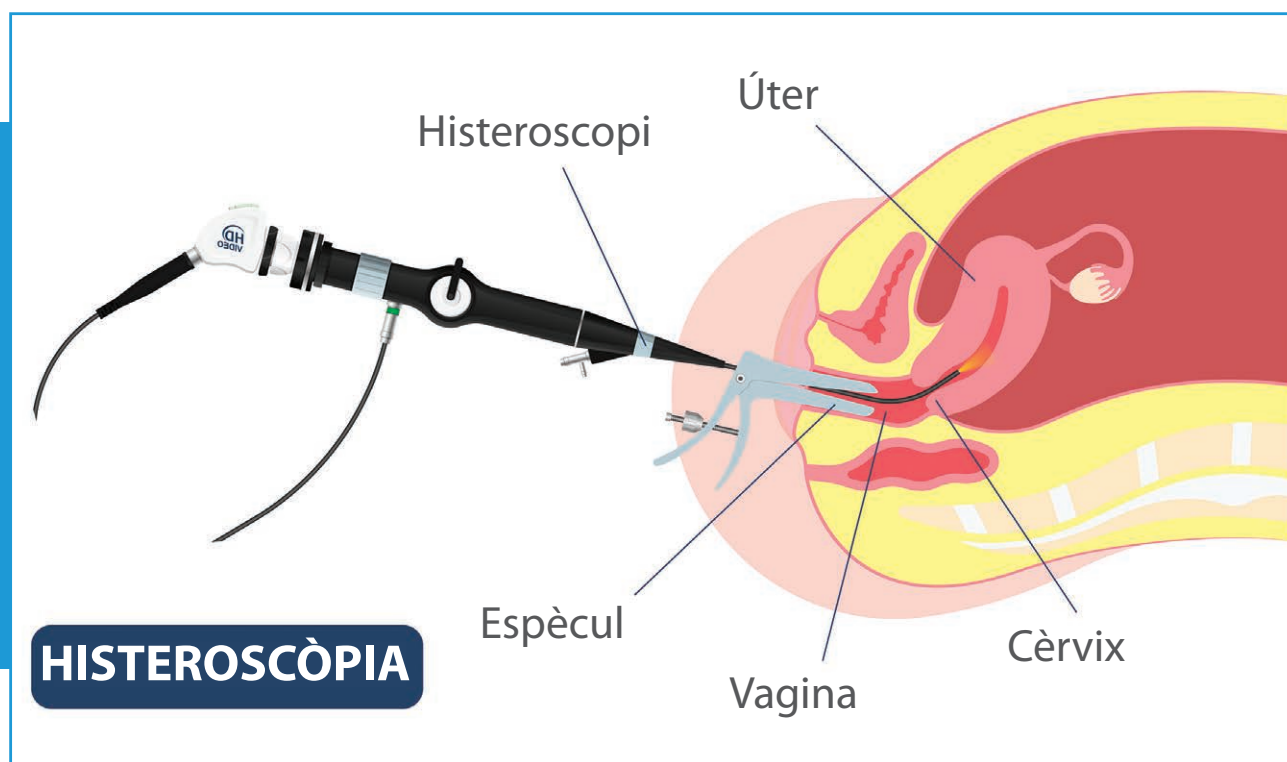
Prevenció mèdica

L'aspirina es recomana per a dones amb la síndrome de Lynch. Encara que manquen dades específiques sobre el risc de càncer d'endometri, sí que redueix el risc de càncer de còlon i el risc general de càncer en dones amb la síndrome de Lynch.

Les recerques mostren que la píndola anticonceptiva oral també redueix el risc de càncer d'úter (endometri). Ha de prendre la decisió d'usar la píndola conjuntament amb el seu metge. Cal tenir en compte els beneficis, així com el seu historial mèdic i la idoneïtat d'altres mètodes anticonceptius. Un dispositiu intrauterí que conté l'hormona progesterona (també anomenat DIU hormonal) es col·loca dins l'úter i pot reduir el seu risc de càncer d'endometri. A més, pot servir com a anticonceptiu. En algunes dones també s'usa per controlar el sagnat menstrual abundant. No obstant això, falten dades específiques per a dones amb síndrome de Lynch.

Garbellat o vigilància i prevenció quirúrgica

Es recomanen colonoscòpies periòdiques cada dos anys a les dones amb la síndrome de Lynch. Els portadors de mutacions en els gens MLH1 o MSH2 han de fer-se colonoscòpies a partir dels 25 anys. Els portadors de les mutacions del gen MSH6 o PMS2 han de realitzar-se les colonoscòpies a partir dels 35 anys. S'ha demostrat que això redueix el seu risc de càncer colorectal. Després de la histerectomia, algunes dones poden experimentar més molèsties durant la colonoscòpia. No obstant això, els professionals sabem que és important que vostè se senti còmoda durant la



colonoscòpia, ja que una experiència positiva és clau perquè les persones amb aquesta síndrome es realitzin aquesta prova amb la periodicitat adequada.

És possible que se li ofereixin proves de detecció del càncer d'endometri a partir dels 35 anys. Això consisteix en revisions i biòpsies d'endometri anuals. Ocasionalment, la mostra es pot prendre durant una histeroscòpia o inspecció de l'úter per dins amb un telescopi fi. Si bé aquestes revisions poden detectar lesions precanceroses i canceroses inicials, no hi ha proves que demostrin que això salvi vides. Li demanem que discuteixi els pros i contres de la vigilància/detecció precoç amb el seu metge de confiança. Se sol aconsellar a les dones que controlin els seus cicles mitjançant una calendari i informin el seu metge de qualsevol sagnat anormal, perquè sigui investigat sense demora.

La cirurgia és extremadament eficaç per prevenir els càncers d'endometri i d'ovari en dones amb síndrome de Lynch.

L'extirpació de l'úter o la matriu prevé el càncer d'endometri. La prevenció quirúrgica en la síndrome de Lynch inclou una histerectomia, o extirpació de l'úter, i de les trompes de Fal·lopi i els ovaris.

Això es deu al fet que les dones amb síndrome de Lynch també tenen un major risc de càncer d'ovari (excepte les dones que tenen una alteració del gen PMS2). Se sol oferir a partir dels 40 anys. A les dones que tenen menopausa quirúrgica precoç se'ls recomana la THS (Teràpia Hormonal Substitutiva) fins als 51 anys si no està contraindicada.

3. CÀNCER DE MAMA

El càncer de mama és més comú en les dones. El risc de desenvolupar-lo sense un defecte genètic és d'1 de cada 7 dones. Alguns gens que augmenten el risc de càncer d'ovari també estan relacionats amb un alt risc de desenvolupar-lo de mama. Aquests gens són BRCA1, BRCA2 i PALB2. El risc de patir un càncer de mama (fins als 80 anys) per a les portadores de les mutacions del BRCA1 és del 72%, per a les portadores de mutacions del BRCA2 del 69% i per a les portadores de les mutacions del PALB2 del 53%.

A més, hi ha algunes altres mutacions genètiques del càncer de mama que s'associen a un risc moderat d'aquest càncer. Aquestes inclouen els gens de càncer d'ovari RAD51C i RAD51D. El risc de càncer de mama amb el RAD51C és del 21% i amb RAD51D del 20%. Totes les dones han de revisar les seves mames regularment, tinguin una mutació de predisposició al càncer o no.

Les dones portadores d'alguna mutació tenen opcions de diagnòstic precoç i de reducció de risc del càncer de mama. Han de concertar una cita amb un genetista clínic i un especialista de càncer de mama per analitzar el seu risc i com manejar-lo. Aquests especialistes tindran en compte l'alteració genètica que pugui tenir, així com el seu historial familiar.

Garbellat i detecció precoç

Es recomanen proves més intensives de detecció del càncer de mama per a aquelles dones portadores d'un gen de predisposició al càncer de mama d'alt risc o antecedents familiars múltiples de càncer de mama. Segons el criteri del genetista clínic, això es pot oferir també a algunes portadores de gens de predisposició de risc moderat, sobretot si tenen diversos familiars malalts. La prova d'imatge més freqüent per a la

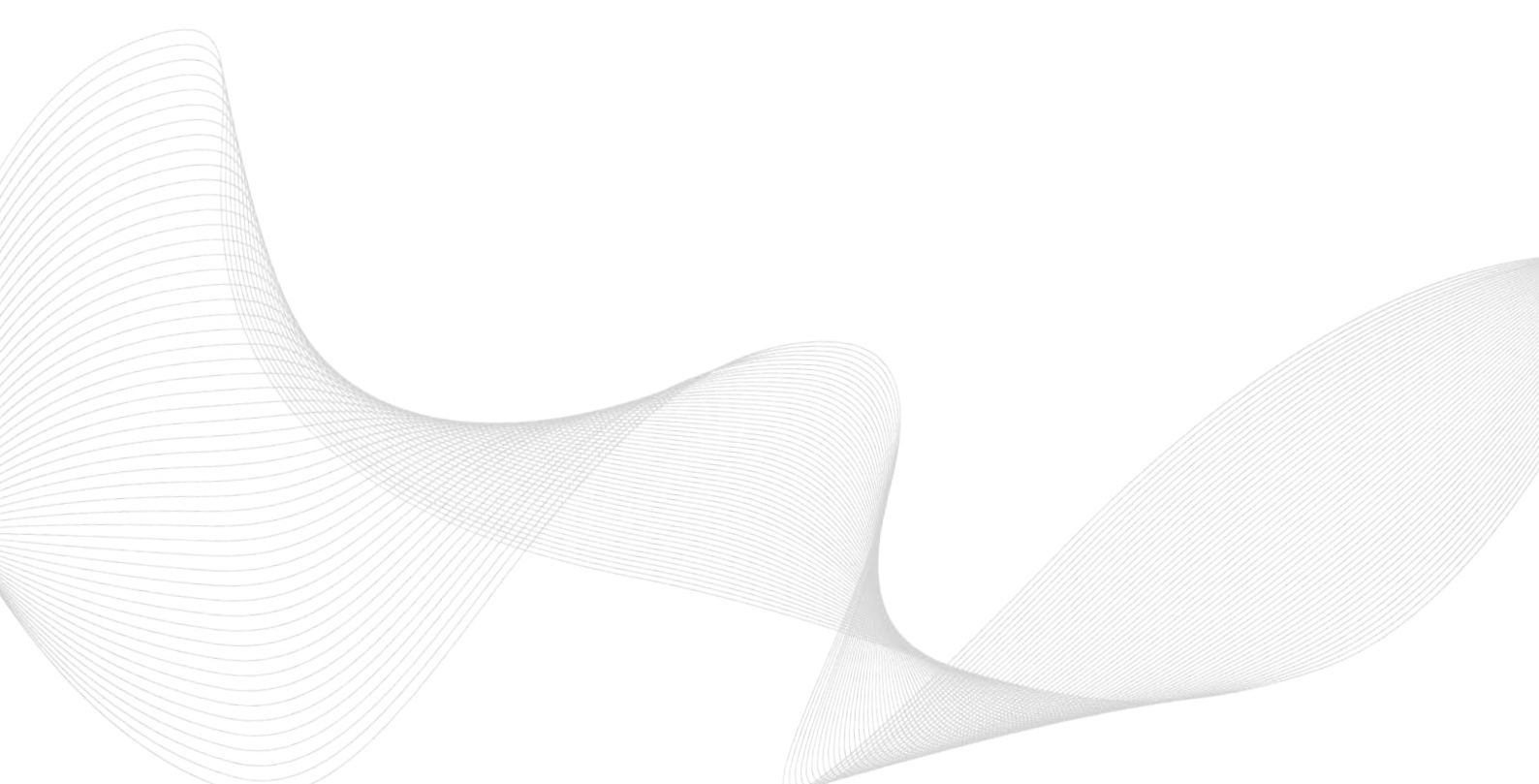
detecció del càncer de mama és la mamografia o radiografia mamària. Aquesta modalitat s'utilitza per a dones majors de 40 anys. En dones menors de 40 anys, les mamografies no s'usen sovint, ja que el teixit mamari pot ser dens. El teixit mamari dens fa que els canvis siguin més difícils d'identificar i, per tant, no és la tècnica d'imatge òptima en dones joves. A les joves amb alt risc de càncer de mama se'ls oferiran ressonàncies magnètiques anuals des dels 30 anys fins als 50 anys i mamografies des de llavors ençà. Això pot variar d'un país a un altre.

Medicaments per prevenir el càncer de mama

Si no ha patit de càncer de mama i tampoc està considerant sotmetre's a una cirurgia per reduir el risc de càncer de mama, és possible que li ofereixin la quimioprevenció. Quimioprevenció significa medicar-se per reduir el risc de càncer. Les recerques mostren que un tractament de cinc anys amb medicaments com el tamoxifè, el raloxifè o l'anastrozol pot reduir el risc de càncer de mama. La decisió de sotmetre's a quimioprevenció ha de prendre's després de sospesar els riscos i beneficis durant una discussió amb el seu metge.

Cirurgia de reducció de risc

Les dones amb risc alt de càncer de mama (generalment més de 30-40% de probabilitat durant tota la vida) també poden decidir sotmetre's a una mastectomia bilateral reductora de risc (extirpació d'ambdues mames). Durant una mastectomia, s'extreu el teixit mamari per reduir el risc de càncer de mama. La decisió de sotmetre's a aquesta intervenció ha de prendre's després de l'assessorament d'un cirurgià especialista en mames. Tindrà l'opció de considerar també la cirurgia reconstructiva de la mama com a part de o després de les seves mastectomies. La mastectomia pot reduir el seu risc de càncer de mama en un 90-95%.



Glossari

ADN – Àcid desoxiribonucleic

Mutació gènica – error o alteració en un gen

Inhibidor de la PARP - els inhibidors de la polimerasa poli (ADP-ribosa) són una nova classe de teràpia contra el càncer utilitzada per al càncer d'ovari

Proves de la línia germinal – anàlisi sobre cèl·lules no canceroses en sang, saliva o altres mostres per escrutar la presència de gens que predisposen el càncer

Prova somàtica – estudi sobre teixit tumoral per avaluar mutacions genètiques

Proves paral·leles – les proves sobre el teixit tumoral i de la línia germinal es fan alhora

DGP (de l'anglès, Preimplantation Genetic Diagnosis) – diagnòstic genètic preimplantacional, un procediment de fecundació in vitro per evitar la transmissió de mutacions genètiques als fills



ENGAGE vol agrair als autors, els col·laboradors i els membres del seu Grup Executiu la seva disponibilitat permanent i la seva labor per actualitzar aquest document informatiu.

ENGAGE desitja expressar la seva gratitud sincera al Prof. Dr. Ranjit Manchanda (Regne Unit), el Dr. Ashwin Kalra (Regne Unit), el Dr. Kevin Monaghan (Regne Unit), el Dr. Sam Oxley (Regne Unit), el Dr. Michail Sideris (Regne Unit), la Dra. Monika Sobocan (Regne Unit, Eslovènia), les senyores Tracie Miles (Regne Unit), Lisa Cohen (Israel) i Birthe Lemley (Dinamarca) com a autors i a la Prof. Dra. Maria Josep Gibert per traduir aquest document a la llengua catalana.

Informació de contacte d'ENGAGe:

Web: <https://engage.esgo.org/>

Email: engage@esgo.org

Facebook: <https://www.facebook.com/engage.esgo>

