

Pruebas genéticas para mujeres con genes de predisposición al cáncer



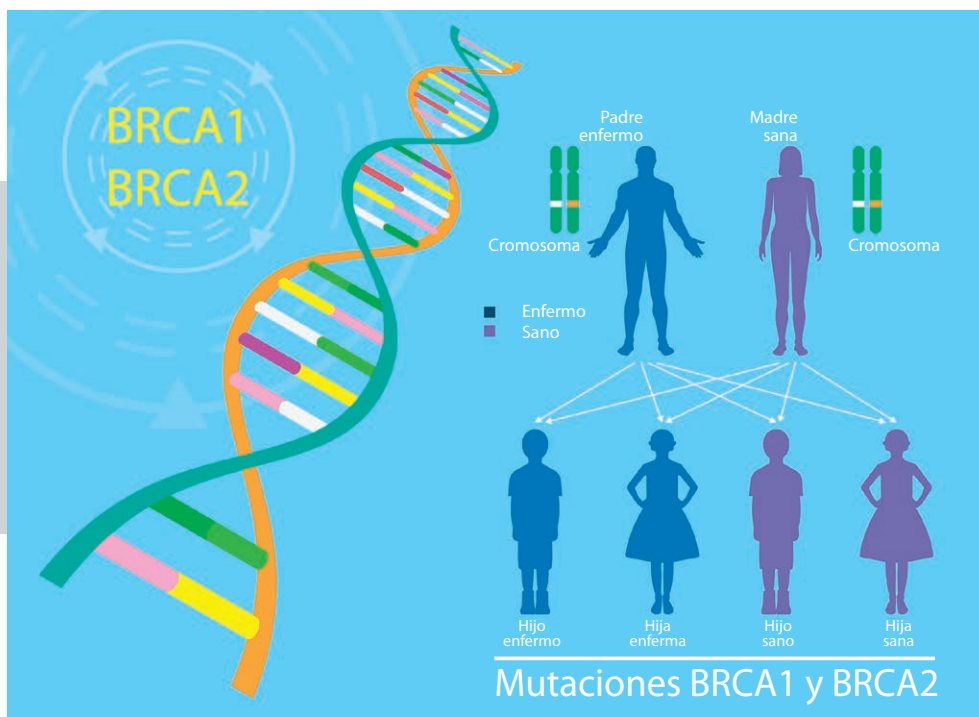
Índice

Introducción	4
Mutaciones genéticas	4
Mutaciones genéticas (alteraciones) y riesgo de cáncer	5
Pruebas genéticas	6
¿Quién debería hacerse las pruebas genéticas?	6
¿Quién me puede solicitar las pruebas genéticas?	7
¿Cómo se hacen las pruebas genéticas?	8
¿Cuáles son los resultados posibles de las pruebas genéticas?	9
¿Qué ocurre si las pruebas genéticas son normales?	10
Consideraciones generales sobre las pruebas genéticas	11
¿Cuáles son las ventajas de las pruebas genéticas?	11
¿Cuáles son los inconvenientes de las pruebas genéticas?	12
Repercusiones de una prueba positiva (anormal)	12
Repercusiones de una prueba negativa (normal)	12
¿Las pruebas genéticas son confidenciales?	12
Repercusiones de las pruebas genéticas para los cánceres individuales	13
Cáncer de ovario	13
Cáncer de útero (endometrial)	18
Cáncer de mama	20
Glosario	22

Introducción

Los cánceres ginecológicos afectan al cuerpo y cuello uterinos, los ovarios, la vulva o la vagina. Hay muchos tipos diferentes de estos tumores. La mayoría son por azar y no son hereditarios. Una pequeña proporción está causada por defectos en nuestros genes, que pueden transmitirse de generación en generación.

Nuestro material genético está compuesto de ácido desoxirribonucleico (ADN). El ADN es nuestro libro de instrucciones personal sobre cómo construir nuestro cuerpo. Los genes son segmentos de ADN. Hay unos 25.000 genes en el cuerpo humano. La mitad son heredados de nuestro padre y la otra mitad de nuestra madre. Ello significa que, si hay un error de cualquier gen, hay un 50% de posibilidades o 1 entre 2 de transferir este gen a nuestros hijos.



Mutaciones genéticas

Un error o una alteración en un gen se denomina mutación genética. Las instrucciones de los genes funcionan como un código. Cada gen se corresponde con unas instrucciones.

IMAGINE QUE EL CÓDIGO DE UN GEN NORMAL ES:

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

Puede haber un error o '**falta de ortografía**' que dé lugar a un código ligeramente distinto:

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

Este último gen dará instrucciones a las células que controla ligeramente distintas de las de un gen normal. Es lo que se llama mutación o alteración genética.

Mutaciones genéticas (alteraciones) y riesgo de cáncer

Algunas mutaciones genéticas aumentan el riesgo de desarrollar un cáncer. Las mutaciones pueden causar el 15%-20% (hasta 1 de cada 5) de los cánceres de ovario y el 3% (1 de cada 33) de los cánceres uterinos (cánceres endometriales). Los genes que aumentan el riesgo de los cánceres ginecológicos son: BRCA1 y BRCA2, PALB2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Las alteraciones en BRCA1/BRCA2, PALB2, RAD51C, RAD51D y BRIP1 se asocian a un riesgo aumentado de cáncer de ovario. Las alteraciones en los genes MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 pueden fomentar el desarrollo del cáncer de útero.

Las mutaciones de los genes MLH1, MSH2 y MSH6 pueden causar también cáncer de ovario.

Si el riesgo de una persona es del 10%, ello significa que 1 de entre 10 personas con esta alteración desarrollarán un cierto tipo de tumor durante su vida.

Los dos genes que más se asocian con el cáncer de ovario son el **BRCA1** y el **BRCA2**. Las mujeres portadoras de una mutación del gen BRCA1 tienen un riesgo de desarrollar un cáncer de ovario del 44% a lo largo de su vida. En cambio, para las mujeres con una mutación del BRCA2, este riesgo es del 17%. Las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 también aumentan el riesgo de cáncer de mama (Tabla 1). Además, pueden causar cáncer de mama en los hombres, de próstata y de páncreas. Estos riesgos se vinculan especialmente al gen BRCA2.

Más recientemente, se ha encontrado que otros genes aumentan el riesgo de cáncer de ovario. Son descubrimientos recientes de alteraciones genéticas que aumentan moderadamente el riesgo de cáncer de ovario. Se les conoce como mutaciones de riesgo moderado. Estos genes mutados son **RAD51C**, **RAD51D**, **BRIP1** y **PALB2**. El riesgo de padecer un cáncer de ovario hasta los 80 años si tenemos una mutación del RAD51C es del 11%, si es del RAD51D es del 13%, para la mutación del BRIP1 es del 6% y del 15% si la mutación es del gen PALB2. Asimismo, la mutación del PALB2 también se vincula con un mayor riesgo de cáncer de mama.

Las mujeres con alteraciones en los genes **MLH1**, **MSH2**, **MSH6** y **PMS2** tienen un riesgo aumentado de cáncer uterino. Los riesgos de cáncer de matriz asociados a las mutaciones MLH1, MSH2 y MSH6 oscilan entre el 37% y el 49%. El riesgo de cáncer de ovario varía entre el 11% y el 17%. La mutación PMS2 confiere un riesgo aumentado de cáncer uterino de aproximadamente el 13%, aunque menor a los de las mutaciones previas. Por otra parte, no favorece la aparición del cáncer de ovario. Estos cuatro genes también aumentan el riesgo de cáncer colorrectal.

Tabla 1:

RIESGO DE CÁNCER A LO LARGO DE LA VIDA EN PORCENTAJE

GEN MUTADO	Cáncer de mama	Cáncer de ovario	Cáncer colorrectal	Cáncer uterino
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
Riesgo de la población general (gen normal, no mutado)	12 % (1 de cada 8 mujeres) a 15 % (1 de cada 7 mujeres)	1,3 - 2 % (1 de cada 50 mujeres)	5,6 % (1 de cada 18 mujeres)	2,7 % (1 de cada 36 mujeres)

Pruebas genéticas

¿Quién debería hacerse las pruebas genéticas?

Los cánceres ginecológicos son aquéllos que afectan el útero, los ovarios, el cuello uterino, la vulva o la vagina. Hay muchos tipos distintos entre estos tumores. La mayoría aparecen por casualidad y no son heredados. Un pequeño número está causado por errores en nuestro código genético, que pueden ser transmitidos a nuestros familiares.

Nuestro material genético está hecho de ADN. El ADN es un manual de instrucciones que tenemos cada persona sobre cómo construir nuestro cuerpo. El ADN se divide en segmentos que dan unas instrucciones concretas o genes.

» Mujeres con cáncer de ovario

A todas las mujeres diagnosticadas con ciertos tipos de cáncer de ovario (cáncer epitelial de alto grado) se les debería ofrecer un estudio genético y éstas son la mayoría de las que tienen cáncer de ovario. Al ser diagnosticadas, su tejido ovárico se estudia en un laboratorio de Anatomía Patológica. Ello nos indica qué tipo de cáncer padecemos. Su médico le explicará si su tipo de tumor precisa de un estudio genético.

» Mujeres con cáncer de útero o endometrio

Las mujeres que desarrollan un cáncer de endometrio (cáncer del recubrimiento interno del útero) también son objeto de análisis de su tejido canceroso en un laboratorio. El patólogo también utiliza tinciones especiales sobre el tejido tumoral para MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Ello se denomina inmunohistoquímica (IHQ). Actualmente, se recomienda a todas las mujeres con cáncer de útero que se realicen estas pruebas. Éstas escrutan si los genes expresan las proteínas de forma normal. Si se aprecia una tinción deficiente para alguno de estos genes, entonces se considera que el gen está alterado. Si fuera el caso, sus médicos le recomendarían una prueba genética. Ello ayuda a determinar si una mutación genética (o síndrome de Lynch) le ha causado su cáncer.

Si la tinción para MLH1 es deficiente, también se puede deber a otra razón y no al síndrome de Lynch. Para descartarla, su médico puede solicitar una prueba adicional que se llama prueba de “hipermetilación”. Entonces, si la falta de tinción se debe a la “hipermetilación”, usted no necesitará un estudio genético.

» Personas con múltiples parientes afectados de cáncer

Las pruebas genéticas se han ofrecido tradicionalmente a individuos con muchos familiares enfermos. Ello suele significar que varios parientes próximos de la misma rama familiar han sufrido un cáncer ligado a uno de los genes ya mencionados. Su doctor le comunicará si su historia familiar se considera de alto riesgo o no. Es posible que se la derive a un genetista clínico para esta valoración. En ella se estimará su probabilidad de portar una alteración genética según su historial familiar.

Si alguien de su familia es portador de una alteración genética, se le puede ofrecer una prueba genética para escrutar esta misma mutación. Esto es la **medicina predictiva**. Si sólo utilizamos los antecedentes familiares, podemos pasar por alto algunos portadores de mutaciones. **Así, alrededor del 50% (la mitad) de todas las portadoras de un gen de predisposición al cáncer de ovario no tienen múltiples parientes con cáncer y pueden no ser diagnosticadas.**

Por ejemplo, si en las mujeres con el síndrome de Lynch utilizáramos sólo los antecedentes familiares,

podríamos omitir alrededor del 70% de individuos portadores de una mutación genética. **De ahí que todas las mujeres con cáncer de ovario y de útero deban estudiarse genéticamente.**

» Comunidades con riesgo elevado de portar un gen de predisposición al cáncer

Algunas comunidades tienen una presencia superior de mutaciones genéticas. En la comunidad judía, el 30-40% de los cánceres de ovario y el 10% de los cánceres de mama están asociados a mutaciones de los genes BRCA. Algunos sistemas de salud pueden ofrecer pruebas genéticas a los miembros de las comunidades que tienen más probabilidad de portar mutaciones genéticas. Los individuos de ascendencia judía pueden ser objeto de una prueba de mutaciones de BRCA incluso en ausencia de familiares con cáncer. Ello es el “cribado genético poblacional” y se está ofreciendo en Israel.

¿Quién me puede solicitar las pruebas genéticas?

Los distintos países o sistemas de salud pueden ofrecerle las pruebas genéticas de diferentes formas. En ocasiones, esto también puede variar entre los hospitales de un mismo estado.

Muchos países utilizan un *asesor genético*, esto es, un **sistema basado en especialistas en genética**. Ello significa que se valorará si usted tiene la indicación de hacerse las pruebas genéticas. La decisión se basará en la información sobre los cánceres en su familia o en su tipo de cáncer. Acudirá a una cita con un genetista clínico o con un asesor genético para recibir orientación y someterse eventualmente a pruebas genéticas. Podrá decidir junto con el experto si desea continuar o no con el proceso. Si la prueba halla una alteración o mutación, podrá discutir las repercusiones sobre su tratamiento y su cuidado con el médico.

Otro abordaje es un **“enfoque general”**. Éste permite que un médico no especialista en genética realice el asesoramiento y las pruebas. Por lo general, éste es el médico tratante, tal es el caso de su oncólogo, de su cirujano o de su enfermera de consulta, todos ellos están capacitados para asesorarla sobre este tema. Este enfoque es el habitual para todas las mujeres con cáncer de ovario epitelial. Recientemente, también se ha recomendado para mujeres con posible cáncer de útero hereditario. Esto significa que su médico o enfermero clínico hablará con usted sobre los posibles beneficios e inconvenientes de las pruebas. Si decide realizarse la prueba genética y ésta muestra una alteración, es posible que la deriven a un equipo de genética clínica. Este enfoque se ha utilizado en el Reino Unido y otros países para mejorar el acceso a estas pruebas. Ello también reduce la carga de trabajo y la lista de espera para los genetistas clínicos y los asesores.



¿Cómo se hacen las pruebas genéticas?

Mediante una muestra de sangre, como en cualquier análisis. Luego, el ADN sanguíneo se estudia para escrutar mutaciones genéticas.

En algunos casos, las pruebas se pueden realizar sobre una muestra de saliva. Incluso, es posible que se pueda hacer el test en casa con un kit. Es importante que estos análisis se realicen en un laboratorio acreditado. Las pruebas que utilizan sangre o saliva se llaman pruebas de **línea germinal**.

A las mujeres que han desarrollado un cáncer de ovario también se les ofrecen pruebas genéticas sobre el tejido tumoral. Los análisis sobre el tumor se llaman **pruebas somáticas**.

Solo las alteraciones genéticas en la línea germinal (sangre o saliva) se pueden heredar. Si la mutación está en la sangre, proviene de los padres de la persona y puede transmitirse a los hijos.

Si la alteración del gen está “sólo” en el tejido canceroso, según las pruebas somáticas, pero no en la sangre, entonces no se hereda. Esto significa que no se puede transmitir a otros miembros de la familia. Aun con todo, puede guiar su tratamiento y brindarle la oportunidad de utilizar terapias novedosas.

La prueba del tejido tumoral se puede hacer al mismo tiempo que la prueba de la línea germinal y, también, antes o después.

Pruebas paralelas: se recomiendan ambos tipos de pruebas, somáticas y de línea germinal, para mujeres con cáncer de ovario candidatas a las pruebas genéticas.

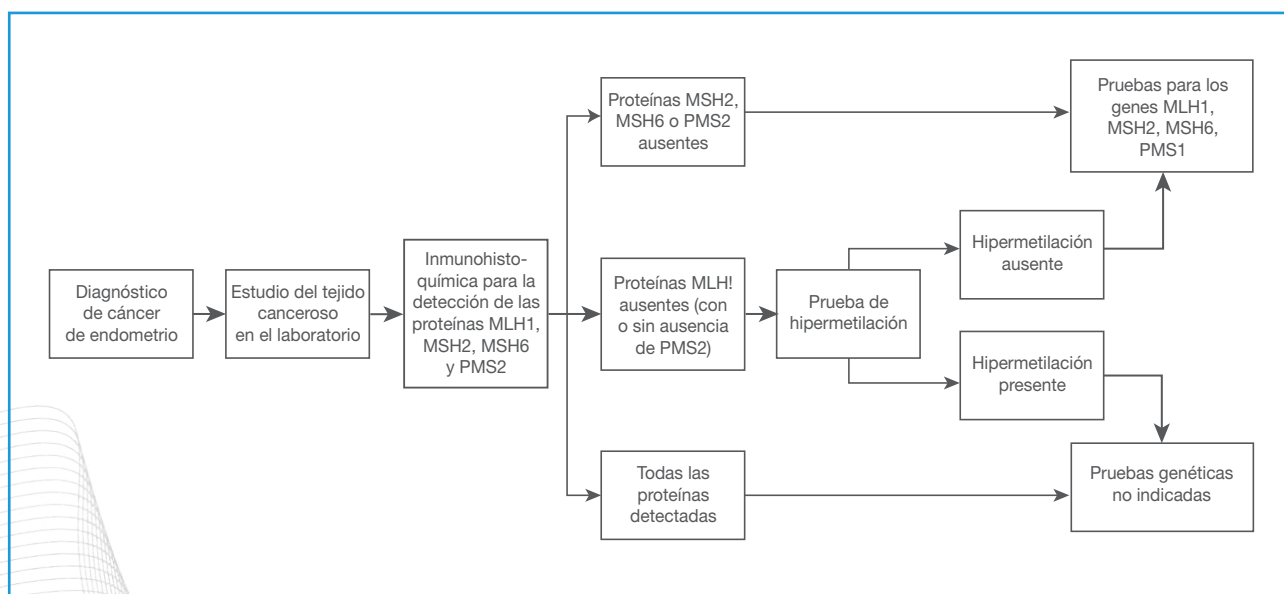


¿Cuáles son los resultados posibles de las pruebas genéticas?

Los resultados de los análisis genéticos deben ser entregados por un profesional capacitado. En general, hay tres resultados posibles.

- a) Resultado positivo** – el resultado muestra una alteración significativa en un gen estudiado. Este resultado se describe a menudo como “patógeno” o “probablemente patógeno” en su informe.
- b) Resultado negativo** – el resultado no muestra una alteración que explique el cáncer. Puede que no haya mutación. Otras veces se encuentra una mutación, pero se describe como “benigna” o “probablemente benigna”. Esto significa que no todos los errores identificados en su código genético se corresponden con una función anormal y, por tanto, ello no es la causa de su cáncer. Se maneja como un resultado negativo.
- c) Variante de Significado Incierto (VUS, del inglés Variant of Uncertain Significance)** – la prueba halla una alteración de difícil interpretación. Actualmente, se trata como un resultado negativo sin implicación inmediata. Pero la categoría puede cambiar en el futuro. Con el tiempo, en una proporción pequeña de personas, esta alteración genética puede reclasificarse como causa del cáncer.

Vea la figura a continuación:



Los tres posibles resultados de una prueba genética se representan en la Tabla 2.

Tabla 2:

TIPO DE RESULTADO	
Positivo	Uno de los genes que predisponen al cáncer está alterado. Ello sugiere que el cáncer es causado por este gen defectuoso. Este resultado puede: a) Ayudarle a decidir entre la medicación o la cirugía para reducir su riesgo de cáncer si no lo padece. b) Permitirle decidir su tratamiento, si ya ha sido diagnosticada de cáncer. c) Sustentar la indicación de las pruebas genéticas para sus familiares y, así, permitir que reduzcan su riesgo de cáncer.
Negativo	No se ha identificado ningún gen alterado.
Variante de Significado Desconocido (VUS)	A veces, las pruebas encuentran alteraciones genéticas que aún no se pueden interpretar de forma concluyente. Esto ocurre ocasionalmente y se le llama VUS. Para la mayoría de las mujeres, este resultado no tendrá repercusiones. Los familiares no necesitarán pruebas genéticas si se identifica una VUS. Tampoco se deberán tomar medidas preventivas o de diagnóstico precoz especiales. En el futuro, una proporción baja de estas personas se reclasificarán en un grupo de riesgo de cáncer superior a la población general.

¿Qué ocurre si las pruebas genéticas son normales?

Si es negativa, su cáncer no se atribuye a las mutaciones que se le estudiaron. Es muy probable que tenga un riesgo bajo de desarrollar otros tipos de cáncer. Es probable que su riesgo sea similar al del resto de la población general. Sin embargo, sólo se es "negativa" para las mutaciones escrutadas, así que se debe conocer qué mutaciones se estudiaron, ya que el diseño de las pruebas genéticas está en constante evolución.

Debe continuar haciéndose exámenes de detección de cáncer como todas las mujeres (p. ej. las mamografías de cribado del cáncer de mama si tiene 50 años o más).

Si su resultado es negativo, pero hay otros tipos de cáncer en la familia y cumple con ciertos criterios de "alto riesgo", será conveniente una visita con un experto en genética que evaluará su probabilidad según sus antecedentes familiares.

Los genetistas le podrán ofrecer consejos adicionales basados en su riesgo.

Consideraciones generales sobre las pruebas genéticas

¿Cuáles son las ventajas de las pruebas genéticas?

Las pruebas genéticas pueden ser útiles para la persona que se hace la prueba.

LAS VENTAJAS SON:

- » El resultado puede proporcionarle información sobre su riesgo de desarrollar cáncer.
- » Puede reducir su ansiedad sobre su riesgo eventual o la causa de su cáncer.
- » Puede permitirle tomar medidas para ayudar a prevenir un segundo cáncer si se identifica una mutación hereditaria.
- » Si hay una mutación, podrá proporcionar esta valiosa información a sus parientes. Ello puede facilitar que otros familiares se hagan pruebas genéticas para averiguar su riesgo de cáncer. Ellos podrán tomar medidas proactivas para reducir su riesgo de cáncer a través de exámenes de detección precoz y cirugías reductoras de riesgo.
- » Si ya padece cáncer, el resultado de la prueba podría ayudar a sus médicos a elegir los mejores tratamientos para su tipo específico de tumor.



¿Cuáles son los inconvenientes de las pruebas genéticas?

Hay algunas desventajas potenciales con las pruebas genéticas.

ÉSTAS SON:

- Algunas personas que reciben un resultado positivo de la prueba pueden asustarse, entristecerse o preocuparse por el resultado obtenido.
- Algunas personas se sienten culpables por haber transmitido las mutaciones a sus descendientes.
- Un resultado positivo de la prueba puede tensar las relaciones personales.
- En algunas comunidades, un resultado positivo en la prueba puede conducir a la exclusión social o a dificultades para conseguir un buen matrimonio.
- Debe verificar si el resultado de su prueba puede afectar su seguro médico. En algunos países, existen garantías que protegen las primas de seguros de los pacientes que tienen una alteración genética.

Es importante sopesar todos los beneficios e inconvenientes cuidadosamente antes de someterse a las pruebas genéticas.

Repercusiones de una prueba positiva (anormal)

Un resultado positivo significa que hay una alteración genética. La mutación aumenta el riesgo de desarrollar un segundo cáncer. Esto puede ayudarle a decidir qué desea hacer para reducir su riesgo. Por ejemplo, las portadoras de una alteración de los genes BRCA1, BRCA2 o PALB2 tienen un mayor riesgo de tener un cáncer de mama. Mientras que las mujeres con síndrome de Lynch tienen un mayor riesgo de padecer cáncer colorrectal. Esto puede ayudarla a optar por intensificar la vigilancia o tomar medidas para disminuir el riesgo. También puede influir en las opciones de tratamiento para su cáncer. Sus familiares pueden hacerse pruebas para escrutar la misma mutación que usted porta. Si se descubre que la han heredado, pueden decidir medidas de diagnóstico precoz o prevención para reducir su riesgo.

Repercusiones de una prueba negativa (normal)

Una prueba genética negativa significa que la probabilidad de que usted desarrolle un cáncer hereditario es baja, esto es, tiene una probabilidad similar a la población general. La investigación con pacientes muestra que un resultado negativo de la prueba se asocia con una disminución de la preocupación y la ansiedad por el cáncer. Aun sin un resultado positivo en la prueba, debe asistir a los programas de detección disponibles para usted (por ejemplo, cribado del cáncer de mama o del cuello uterino).

¿Las pruebas genéticas son confidenciales?

Los resultados de estas pruebas son privados. Usted puede decidir si los quiere compartir o no y con quién.

Repercusiones de las pruebas genéticas para los cánceres individuales

1. CÁNCER DE OVARIO

El cáncer de ovario se desarrolla en 1 de cada 50 mujeres. La mayoría de los cánceres de ovario no están relacionados con alteraciones genéticas. Sin embargo, hasta 1 de cada 5 cánceres de ovario se asocian a mutaciones y se transmiten dentro de las familias. La mayoría de las mujeres que desarrollan un cáncer de ovario tienen más de 50 años. Suelen ser menopáusicas cuando se les diagnostica la enfermedad. Las mutaciones en los genes BRCA1/BRCA2, PALB2, RAD51C, RAD51D y BRIP1 están asociadas a un mayor riesgo de cáncer de ovario, a una edad más temprana. Los genes del síndrome de Lynch MLH1, MSH2 y MSH6 también están asociados con un mayor riesgo de cáncer de ovario. Si se le ha diagnosticado cáncer de ovario, es probable que le ofrezcan pruebas somáticas y de la línea germinal.

➤ PRUEBAS GENÉTICAS SI HA SIDO DIAGNOSTICADA DE UN CÁNCER DE OVARIO

Pruebas de la línea germinal en el cáncer de ovario: análisis de ADN sobre una muestra de sangre o saliva.

Pruebas somáticas en el cáncer de ovario: el tejido tumoral se analiza rutinariamente para detectar alteraciones en los genes BRCA. Además, en algunos centros, su oncólogo puede recomendarle **la prueba HRD (del inglés, Homologous Recombination Deficiency o recombinación homóloga deficiente)**. Ésta escruta a las mujeres cuyo tejido tumoral alberga defectos en la vía HRD. Esto incluye otros defectos en otros genes que contribuyen a esta vía. Este rasgo también se ha llamado "BRCAness". Estas mujeres también se benefician del tratamiento con inhibidores de la PARP ((poli-(ADP-ribosa)-polimerasa)). Esto puede identificar a muchas más mujeres que pueden aprovechar el tratamiento con inhibidores de la PARP que el escrutinio aislado de las mutaciones de la BRCA. La prueba del tejido tumoral se puede hacer al mismo tiempo que la prueba de la línea germinal. También se puede hacer antes o después de la prueba de la línea germinal.

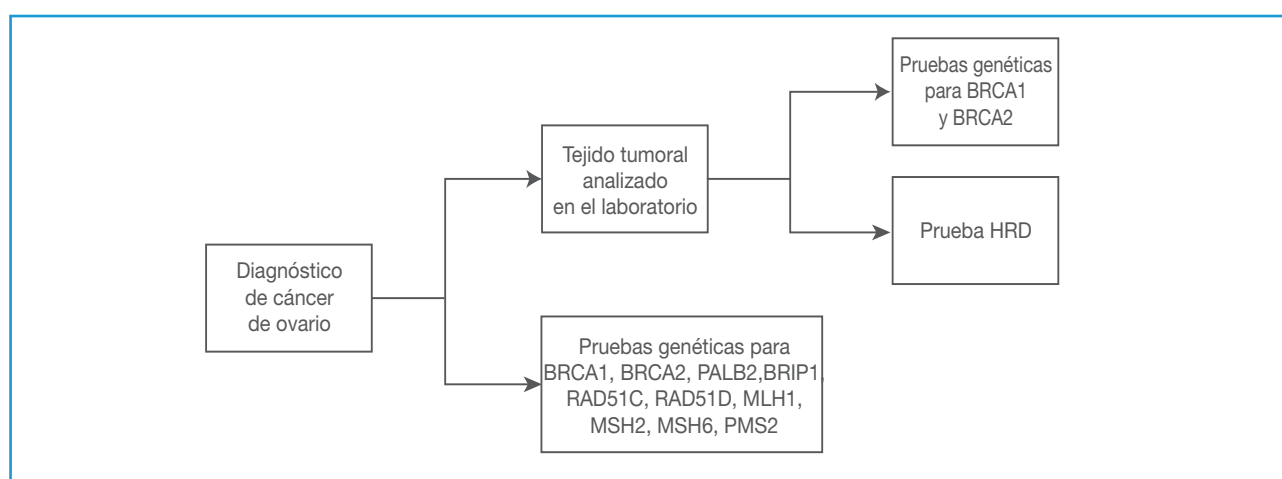
Pruebas paralelas: se recomiendan pruebas somáticas y de la línea germinal para las mujeres con cáncer de ovario candidatas a las pruebas genéticas.

¿Qué sucede si tengo un resultado positivo en la línea germinal y tengo cáncer de ovario?

Un resultado positivo indica que ha heredado una de las alteraciones genéticas conocidas asociadas al cáncer de ovario. Se la derivará al genetista.

- El resultado le dirá si tiene una alteración en uno de los genes del cáncer de ovario de la Tabla 1.
- Si porta una mutación en los genes BRCA1 o BRCA2, ello puede repercutir sobre el tratamiento que recibirá en el futuro. Es posible que reciba como terapia un inhibidor de la PARP.
- Si tiene una alteración genética, puede ser candidata a participar en nuevos ensayos de tratamiento médico. Su doctor de confianza le podrá dar más información al respecto.

- Si es portadora de una mutación en los genes BRCA1, BRCA2 o PALB2 tiene alto riesgo de padecer también un cáncer de mama. Podría optar por un control más intensivo de la mama mediante pruebas de imagen o por medidas de reducción de riesgo. Ello le ayudará a minimizar sus posibilidades de padecer un cáncer de mama.
- Recibirá asesoramiento posterior a la prueba y debería considerar consultar con un genetista si no lo ha hecho ya.
- Es posible que desee alertar a sus familiares. Sus parientes podrán optar a las pruebas genéticas. Esto les ayudará a saber si ellos también son portadores y, en consecuencia, corren un riesgo alto. Aquéllos que lo hagan pueden acceder a pautas preventivas y de detección temprana para minimizar su riesgo.



¿Qué sucede si mi estudio somático es positivo y tengo un cáncer de ovario?

Significa que hay una alteración en su tejido tumoral. Es importante que se haga una prueba de la línea germinal también, si aún no lo ha hecho. Si esta alteración está presente en la línea germinal, entonces es hereditaria con las implicaciones previamente descritas. Si esta alteración está ausente en la línea germinal, entonces no puede ser heredada o transmitida a sus hijos. Esto tendrá implicaciones para su tratamiento. Puede acceder a los nuevos medicamentos llamados inhibidores de la PARP. Esto reduce el riesgo de que el cáncer regrese.

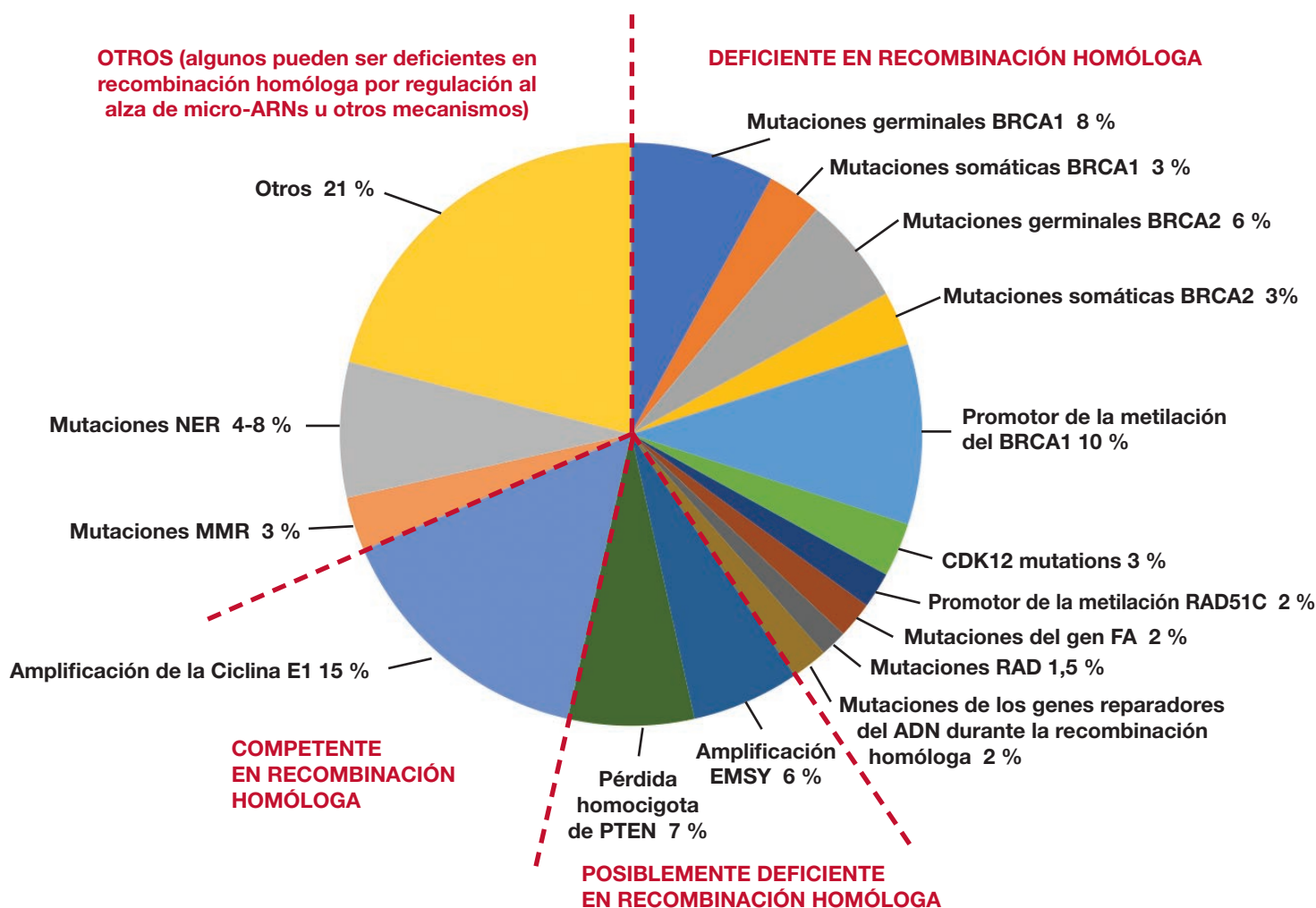
¿Cómo afectará el resultado de la prueba a mi tratamiento contra el cáncer de ovario?

El resultado de esta prueba le permite a su médico personalizar y orientar su tratamiento contra el cáncer. Los inhibidores de la PARP son uno de estos medicamentos. Bloquean las enzimas involucradas en la reparación del ADN dañado.

Se ha demostrado que estos medicamentos combaten los cánceres causados por alteraciones en los genes BRCA1 y BRCA2. También benefician a las mujeres cuyo cáncer tiene defectos en la vía más amplia de la HRD. Según las pautas de cada país, usted puede ser candidata a un inhibidor de la PARP si sus pruebas muestran una mutación de los genes BRCA o el resultado de la prueba HRD es positivo. Hable con su oncólogo sobre ello. Puede ser candidata a participar en nuevos ensayos de medicamentos. Su médico o equipo médico que la trate la podrá informar mejor al respecto.

Ocasionalmente, su oncólogo le ofrecerá un tratamiento con inhibidores de la PARP incluso si el resultado de la prueba es negativo. Su oncólogo comentará esto con usted. El acceso a los inhibidores de la PARP varía de un país a otro.

A continuación, se muestra una descripción general de las mutaciones en pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado.



Fuente: 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.

Explicación del diagrama de sectores:

En el lado derecho del diagrama sectorial, verá las mutaciones del gen BRCA, que tienen el 20 % de las mujeres con cáncer de ovario seroso de alto grado (si la mutación se detecta en sangre, es hereditaria). Si la mutación se halla en el tejido canceroso es somática (no hereditaria).

Debajo de éstas, hay otras mutaciones que tienen hasta el 30% de mujeres con un cáncer de ovario. Incluyen las pacientes llamadas HRD positivas (del inglés, Deficientes en la Recombinación Homóloga). La otra mitad de las pacientes en el lado izquierdo del gráfico son las pacientes HRD negativas (competentes en la Recombinación Homóloga).

Los inhibidores de la PARP son más efectivos en el 50 % de las pacientes que tienen una mutación BRCA o son HRD positivas. Sin embargo, también hay un efecto en el grupo de pacientes HRD negativas, por lo que algunos inhibidores de la PARP también están aprobados por la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) para estas pacientes.

» OPCIONES PARA REDUCIR EL RIESGO DE CÁNCER DE OVARIO

Esta sección es relevante para los familiares que tienen una probabilidad alta de desarrollar cáncer de ovario. Existen opciones disponibles para reducir su riesgo de cáncer. Su médico le proporcionará información para comprender su riesgo.

Opciones reproductivas, de estilo de vida y prevención médica

Píldora anticonceptiva oral: existen pruebas de que la píldora anticonceptiva combinada (estrógenos y progesterona) minimiza el riesgo de cáncer de ovario. La reducción del riesgo aumenta con la prolongación de su uso. Los datos disponibles de las poblaciones de alto riesgo sugieren que los beneficios son similares para las portadoras de las mutaciones de los genes BRCA1/BRCA2 que toman la píldora anticonceptiva. Algunos estudios indican una reducción del riesgo del 50% después de cinco años de uso. Los beneficios persisten durante muchos años después de suspender la píldora, aunque el nivel de protección disminuye con el tiempo transcurrido desde que se abandonó la suspensión de la píldora.

El impacto del uso de la píldora en el riesgo de cáncer de mama en portadoras de BRCA1/BRCA2 se conoce menos, pues hay estudios que muestran resultados contradictorios. Algunas investigaciones no objetivan más riesgo de cáncer de mama, mientras que otras sugieren lo contrario. Si bien el uso de la píldora combinada puede estar asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama, el aumento real (absoluto) de riesgo puede ser pequeño, particularmente para las usuarias más jóvenes. La píldora está contraindicada en quienes han sufrido un cáncer de mama.

La decisión de usar la píldora (o no) debe tomarla después de consultar con su médico. Debería considerar los beneficios y riesgos, así como sus antecedentes y otros métodos anticonceptivos alternativos. Esto debería ayudarla a decidir cuál es la mejor opción para usted.

Diagnóstico genético preimplantacional (DGP): algunas portadoras de una mutación genética de riesgo de cáncer y en edad fértil pueden considerar el DGP para evitar la transmisión de la mutación a sus hijos. Esta técnica consiste en una fecundación in vitro (FIV). Los embriones se biopsian y analizan para detectar la mutación genética familiar. Los que no tienen la mutación se consideran aptos para ser transferidos dentro del útero. El acceso al DGP varía entre países.

Prevención quirúrgica

Consiste en la salpingo-ooforectomía o extirpación de trompas y ovarios. Se ofrece a las mujeres con un mayor riesgo de cáncer de ovario. Suele realizarse mediante cirugía mínimamente invasiva (laparoscopia), si los deseos genésicos han culminado. La cirugía se efectúa a partir de los 35 años. Ello se ofrece cuando el riesgo de cáncer comienza a aumentar. En mujeres con cáncer de ovario de inicio temprano en la familia, puede realizarse cinco años antes de la aparición del cáncer de ovario en sus parientes. Esto puede reducir significativamente su riesgo de cáncer de ovario. Puede persistir un riesgo muy bajo de cáncer peritoneal (cáncer del revestimiento abdominal). Este cáncer se comporta de manera similar al cáncer de ovario.

La extirpación temprana de los ovarios en las mujeres con reglas iniciará la menopausia. Esto puede causar síntomas como sofocos, sudores nocturnos, alteración del estado de ánimo/concentración, sequedad vaginal o problemas sexuales.

La menopausia temprana también puede provocar osteoporosis y problemas cardíacos en el futuro. Estos efectos indeseables pueden reducirse mediante la THS. Esta terapia es segura si no se ha padecido cáncer de mama, ni hay otras contraindicaciones. Se recomienda hasta los 51 años (edad media de la menopausia) en las que tienen una menopausia quirúrgica. Le recomendamos que lo comente con su médico.

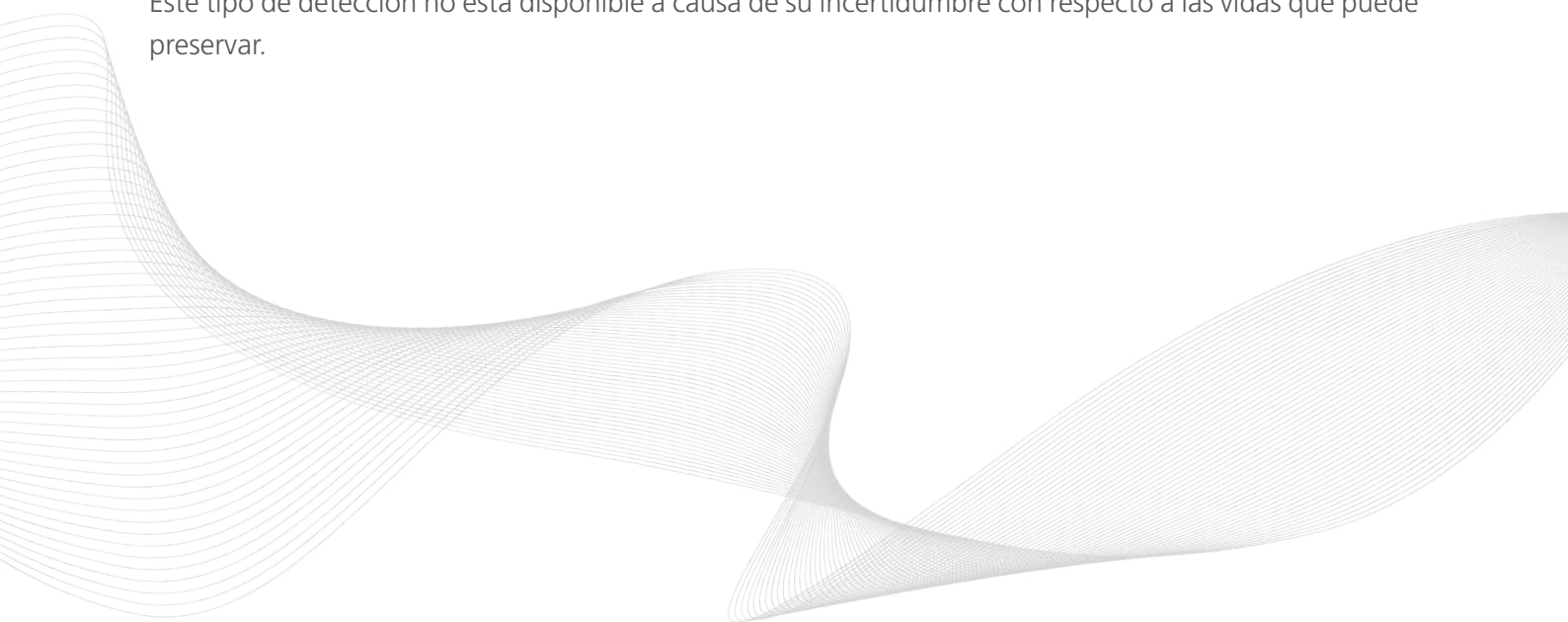
Últimamente, los científicos creen que la mayoría de los cánceres de ovario surgen en las trompas. Se está investigando una nueva alternativa para reducir el riesgo de cáncer de ovario. Ello puede evitar la aparición de la menopausia precoz. Consiste en dos operaciones. En el primer paso, se extraen las trompas de Falopio. Esto se llama salpinguectomía temprana, lo cual reduce el riesgo de cáncer de ovario, pero no provoca una menopausia precoz. En el segundo paso, se extirpan los ovarios. La extracción de los ovarios puede ocurrir en un momento posterior según el deseo de la paciente o en la edad natural de la menopausia. Se le llama ooforectomía tardía. El nivel preciso de reducción del riesgo asociado a la salpinguectomía sigue siendo desconocido. Actualmente, esto sólo se debería hacer dentro de un protocolo de investigación clínica.

Este procedimiento puede ser adecuado para las mujeres jóvenes, con un alto riesgo de cáncer de ovario, que quieren reducir su riesgo a la vez que desean diferir su menopausia. Ello permitiría a estas mujeres obtener cierta reducción del riesgo sin perder su función ovárica y, por tanto, retrasarían el inicio de su menopausia. Se ofrece a mujeres a partir de los 30 años y dentro de estudios de investigación.

Cribado del cáncer de ovario

En la actualidad, no hay forma de detectar precozmente el cáncer de ovario. Lo sabemos a raíz de estudios que han reclutado muchas participantes de la población general y han usado la ecografía ginecológica y el marcador tumoral Ca125 en sangre. Lamentablemente, no se ha podido demostrar que estas dos últimas medidas salven vidas.

El cribado anual ecográfico y de Ca125 en sangre no beneficia a las mujeres de alto riesgo y, por tanto, no se recomienda. Se ha investigado el cribado cuatrimestral para el cáncer de ovario y las mujeres de alto riesgo mediante el marcador Ca125, cuyo valor se integra en un algoritmo matemático. Se ha demostrado que esto identifica los cánceres antes en aquellas mujeres que prefirieron diferir la cirugía. Este tipo de detección no está disponible a causa de su incertidumbre con respecto a las vidas que puede preservar.



2. CÁNCER DE ÚTERO (ENDOMETRIAL)

El cáncer de endometrio o de útero es el cáncer del revestimiento del útero. Es el cáncer ginecológico más frecuente. Por lo general, se desarrolla después de la menopausia. Las mujeres suelen ser diagnosticadas en la séptima década de su vida. 3% (1 de cada 33) de todos los cánceres uterinos están relacionados con alteraciones genéticas. La más común es el síndrome de Lynch. En éste, los genes que reparan los apareamientos defectuosos del ADN están mutados.

Estos genes alterados son MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Si se descubre que padece el síndrome de Lynch, también tendrá un mayor riesgo de sufrir otros tipos de cáncer. Los cánceres más comunes asociados con el síndrome son los de útero, colorrectal y de ovario. También hay un pequeño aumento del riesgo de cáncer de estómago, vías urinarias, páncreas y cerebro. La detección temprana es posible para algunos cánceres del síndrome de Lynch en algunos países europeos.

PRUEBAS GENÉTICAS SI YA HA SUFRIDO UN CÁNCER DE ENDOMETRIO O DE ÚTERO

¿Qué sucede si mis pruebas de la línea germinal son positivas y he tenido cáncer de útero?

Esto significa que tiene una alteración en los genes MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2. Esto se llama también síndrome de Lynch.

- Tiene un mayor riesgo de cáncer de colon (colorrectal).
- Las colonoscopias periódicas pueden reducir su riesgo de cáncer. Se recomiendan cada dos años.
- También se ha demostrado que la aspirina reduce el riesgo de cáncer de colon. Se recomienda su uso para los individuos con síndrome de Lynch. Ello también puede ser beneficioso para reducir el riesgo de otros cánceres del síndrome de Lynch. La decisión de tomar o no aspirina debe consensuarse con su médico.
- Las pruebas para detectar una bacteria estomacal, llamada *Helicobacter pylori*, seguidas de una tanda de antibióticos si se halla este microbio, pueden reducir su riesgo de por vida de cáncer de estómago (gástrico).
- Un estilo de vida saludable puede disminuir la probabilidad de un cáncer de colon y de otros cánceres no ginecológicos, esto es, el ejercicio, mantener un peso saludable o una dieta rica en fibra.
- Es posible que desee alertar a sus parientes. Sus familiares podrán realizarse estas pruebas genéticas. Esto les ayudará a saber si ellos también portan esta mutación y si corren un riesgo alto. Aquéllos que tengan esta alteración podrán acceder a mayores opciones de detección temprana y de reducción de su riesgo de cáncer.
- Es posible que desee una cita con un experto en genética (asesor en genética o genetista clínico), si no lo ha hecho ya.

Opciones para reducir el riesgo de cáncer de endometrio

Esta sección es relevante para los miembros de la familia que tienen el síndrome de Lynch y no han tenido un cáncer de endometrio. Hay opciones disponibles para reducir su riesgo de cáncer. Su médico le proporcionará información para comprender su riesgo personal.

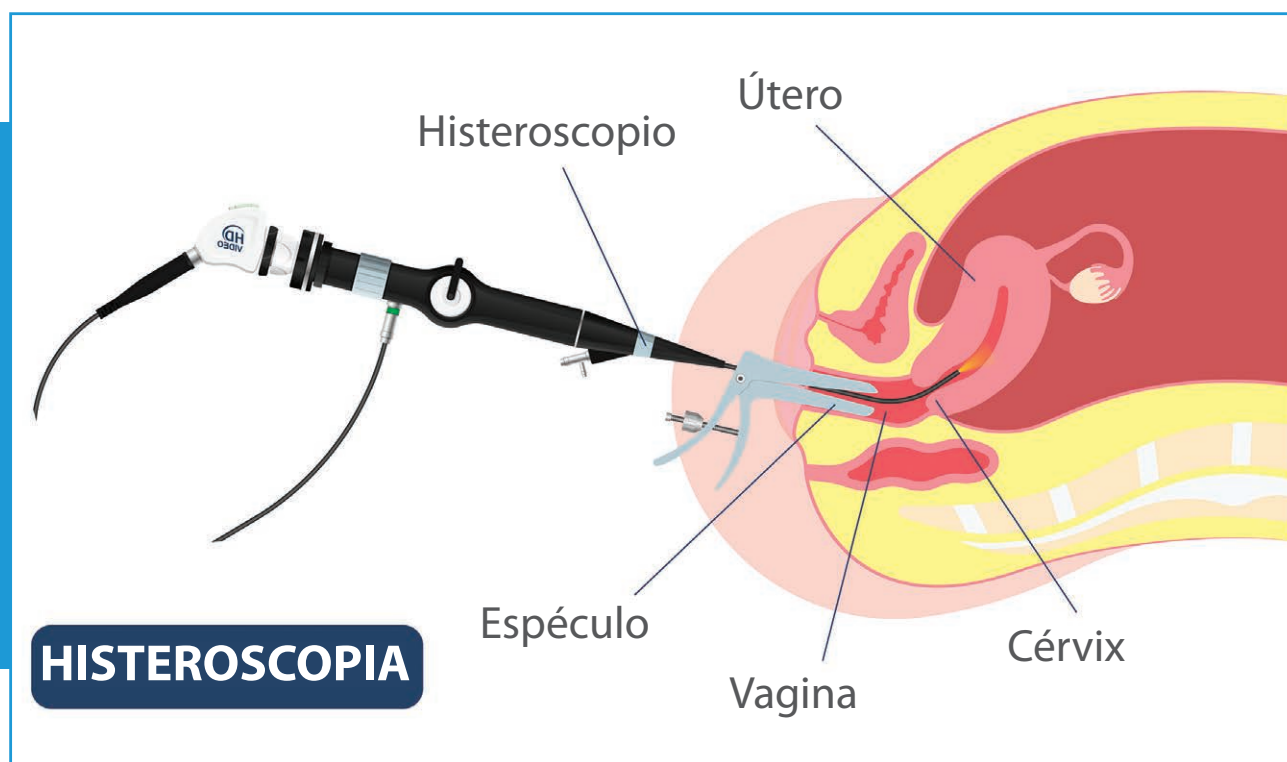
Prevención médica

La aspirina se recomienda para mujeres con síndrome de Lynch. Aunque se carece de datos específicos sobre el riesgo de cáncer de endometrio, sí reduce el riesgo de cáncer de colon y el riesgo general de cáncer en mujeres con el síndrome de Lynch.

Las investigaciones muestran que la píldora anticonceptiva oral también reduce el riesgo de cáncer de útero (endometrio). Debe tomar la decisión de usar la píldora junto con su médico. Hay que tener en cuenta los beneficios, así como su historial médico y la idoneidad de otros métodos anticonceptivos. Un dispositivo intrauterino que contiene la hormona progesterona (también llamado DIU hormonal) se coloca en el útero y puede reducir su riesgo de cáncer de endometrio. Además, puede servir como anticonceptivo. En algunas mujeres también se usa para controlar el sangrado menstrual abundante. Sin embargo, faltan datos específicos para mujeres con síndrome de Lynch.

Cribado o vigilancia y prevención quirúrgica

Se recomiendan colonoscopias periódicas cada dos años a las mujeres con el síndrome de Lynch. Los portadores de mutaciones en los genes MLH1 o MSH2 deben hacerse colonoscopias a partir de los 25 años. Los portadores de las mutaciones del gen MSH6 o PMS2 deben realizarse las colonoscopias a partir de los 35 años. Se ha demostrado que ello reduce su riesgo de cáncer colorrectal. Después de la histerectomía, algunas mujeres pueden experimentar más molestias durante la colonoscopia. Sin embargo, los profesionales sabemos que es importante que usted se sienta cómoda durante la



colonoscopia, ya que una experiencia positiva es clave para que las personas con este síndrome se realicen esta prueba con la periodicidad adecuada.

Es posible que se le ofrezcan pruebas de detección del cáncer de endometrio a partir de los 35 años. Ello consiste en revisiones y biopsias de endometrio anuales. Ocasionalmente, la muestra se puede tomar durante una histeroscopia o inspección del útero con un telescopio fino. Si bien estas revisiones pueden detectar lesiones precancerosas y cancerosas iniciales, no hay pruebas que demuestren que ello salve vidas. Le pedimos que discuta los pros y contras de la vigilancia/detección precoz con su médico de confianza. Se suele aconsejar a las mujeres que controlen sus ciclos mediante un calendario e informen a su médico de cualquier sangrado anormal, para que sea investigado sin demora.

La cirugía es extremadamente eficaz para prevenir los cánceres de endometrio y de ovario en mujeres con síndrome de Lynch. La extirpación del útero o la matriz previene el cáncer de endometrio. La prevención quirúrgica en el síndrome de Lynch incluye una histerectomía, o extirpación del útero, y de las trompas de Falopio y los ovarios. Esto se debe a que las mujeres con síndrome de Lynch también tienen un mayor riesgo de cáncer de ovario (excepto las mujeres que tienen una alteración del gen PMS2). Se suele ofrecer a partir de los 40 años. A las mujeres que tienen menopausia quirúrgica temprana se les recomienda la THS (Terapia Hormonal Sustitutiva) hasta los 51 años si no está contraindicada.

3. CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es el más común en las mujeres. El riesgo de desarrollarlo sin un defecto genético es de 1 de cada 7 mujeres. Algunos genes que aumentan el riesgo de cáncer de ovario también están relacionados con un alto riesgo de desarrollarlo de mama. Estos genes son BRCA1, BRCA2 y PALB2. El riesgo de sufrir un cáncer de mama (hasta los 80 años) para las portadoras de las mutaciones del BRCA1 es del 72%, para las portadoras de mutaciones del BRCA2 del 69% y para las portadoras de las mutaciones del PALB2 del 53%.

Además, hay algunas otras mutaciones genéticas del cáncer de mama que se asocian a un riesgo moderado de este cáncer. Éstas incluyen los genes de cáncer de ovario RAD51C y RAD51D. El riesgo de cáncer de mama con el RAD51C es del 21% y con RAD51D del 20%. Todas las mujeres deben revisar sus mamas regularmente, tengan una mutación de predisposición al cáncer o no.

Las mujeres portadoras de alguna mutación tienen opciones de diagnóstico precoz y de reducción de riesgo del cáncer de mama. Deben concertar una cita con un genetista clínico y un especialista de cáncer de mama para analizar su riesgo y cómo manejarlo. Estos especialistas tendrán en cuenta la alteración genética que pueda tener, así como su historial familiar.

Cribado y detección precoz

Se recomiendan pruebas más intensivas de detección del cáncer de mama para aquellas mujeres portadoras de un gen de predisposición al cáncer de mama de alto riesgo o antecedentes familiares múltiples de cáncer de mama. Según el criterio del genetista clínico, ello se puede ofrecer también a algunas portadoras de genes de predisposición de riesgo moderado, sobre todo si tienen varios familiares enfermos. La prueba de imagen más frecuente para la detección del cáncer de mama es la

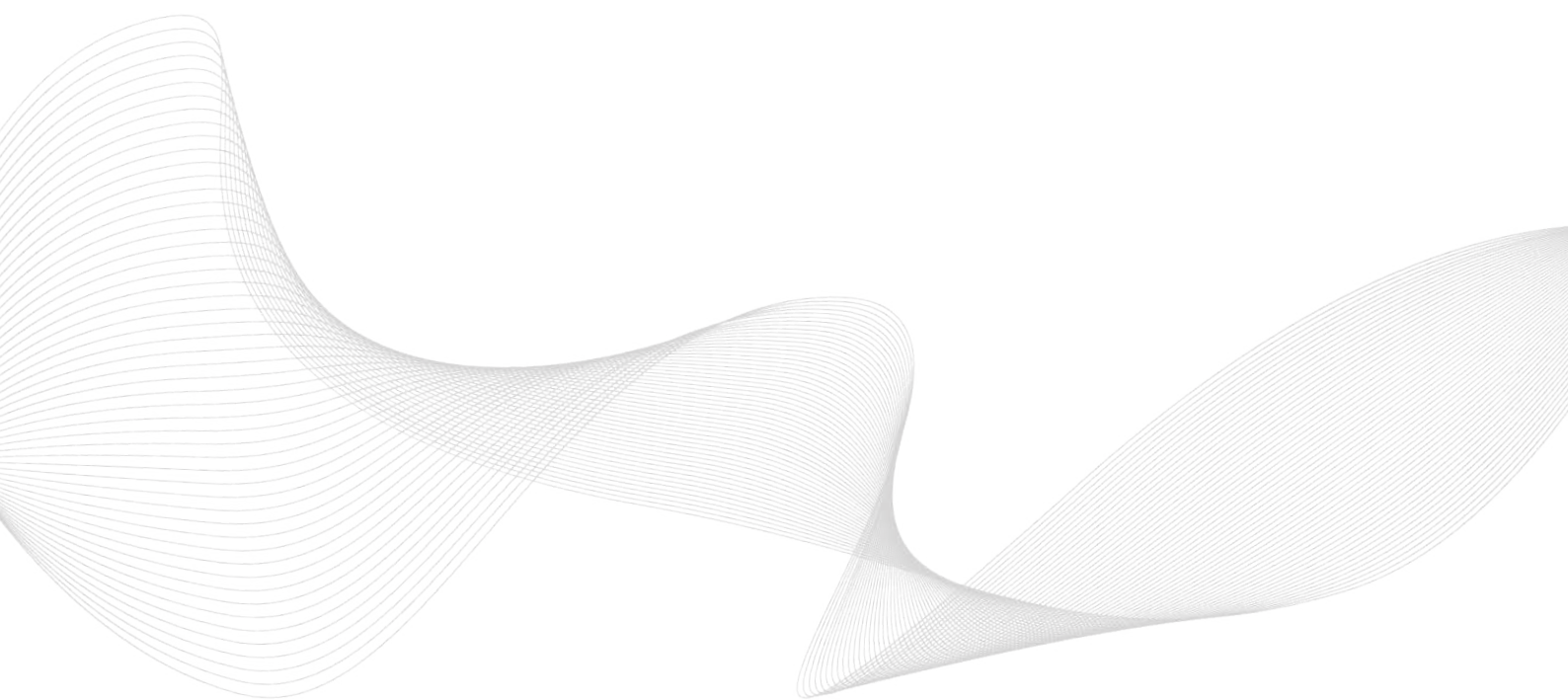
mamografía o radiografía mamaria. Esta modalidad se utiliza para mujeres mayores de 40 años. En mujeres menores de 40 años, las mamografías no se usan a menudo, ya que el tejido mamario puede ser denso. El tejido mamario denso hace que los cambios sean más difíciles de identificar y, por lo tanto, no es la técnica de imagen óptima en mujeres jóvenes. A las jóvenes con alto riesgo de cáncer de mama se les ofrecerán resonancias magnéticas anuales desde los 30 años hasta los 50 años y mamografías a partir de entonces. Esto puede variar de un país a otro.

Medicamentos para prevenir el cáncer de mama

Si no ha padecido de cáncer de mama y tampoco está considerando someterse a una cirugía para reducir el riesgo de cáncer de mama, es posible que le ofrezcan la quimioprevención. Quimioprevención significa medicarse para reducir el riesgo de cáncer. Las investigaciones muestran que un tratamiento de cinco años con medicamentos como el tamoxifeno, el raloxifeno o el anastrozol puede reducir el riesgo de cáncer de mama. La decisión de someterse a quimioprevención debe tomarse después de sopesar los riesgos y beneficios durante una discusión con su médico.

Cirugía de reducción de riesgo

Las mujeres con riesgo alto de cáncer de mama (generalmente más de 30-40% de probabilidad durante toda la vida) también pueden decidir someterse a una mastectomía bilateral reductora de riesgo (extirpación de ambas mamas). Durante una mastectomía, se extrae el tejido mamario para reducir el riesgo de cáncer de mama. La decisión de someterse a esta intervención debe tomarse después del asesoramiento de un cirujano especialista en mamas. Tendrá la opción de considerar también la cirugía reconstructiva de la mama como parte de o después de sus mastectomías. La mastectomía puede reducir su riesgo de cáncer de mama en un 90-95%.



Glosario

ADN – Ácido desoxirribonucleico

Mutación genética – error o alteración en un gen

Inhibidor de la PARP - los inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa son una clase novedosa de terapia contra el cáncer utilizada para el cáncer de ovario

Prueba de la línea germinal – análisis sobre células no cancerosas en sangre, saliva u otra muestra para escrutar la presencia de genes que predisponen al cáncer

Prueba somática – estudio sobre tejido tumoral para evaluar la presencia de mutaciones genéticas

Pruebas paralelas – las pruebas sobre tejido tumoral y de la línea germinal se realizan al mismo tiempo

PGD (del inglés, Preimplantation Genetic Diagnosis) – diagnóstico genético preimplantacional, procedimiento de fecundación in vitro para evitar la transmisión de ciertas mutaciones genéticas a los hijos



ENGAGE quiere agradecer a los autores, los colaboradores y los miembros de su Grupo Ejecutivo su disponibilidad permanente y su trabajo para actualizar este documento informativo.

ENGAGE desea expresar su gratitud sincera al Prof. Dr. Ranjit Manchanda (Reino Unido), el Dr. Ashwin Kalra (Reino Unido), el Dr. Kevin Monaghan (Reino Unido), el Dr. Sam Oxley (Reino Unido), el Dr. Michail Sideris (Reino Unido), la Dra. Monika Sobocan (Reino Unido, Eslovenia), las señoras Tracie Miles (UK), Lisa Cohen (Israel) y Birthe Lemley (Dinamarca) como autores y a la Prof. Dra. Maria Josep Gibert por traducir este documento a la lengua española.

Información de contacto de ENGAGe:

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

Email: engage@esgo.org

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

