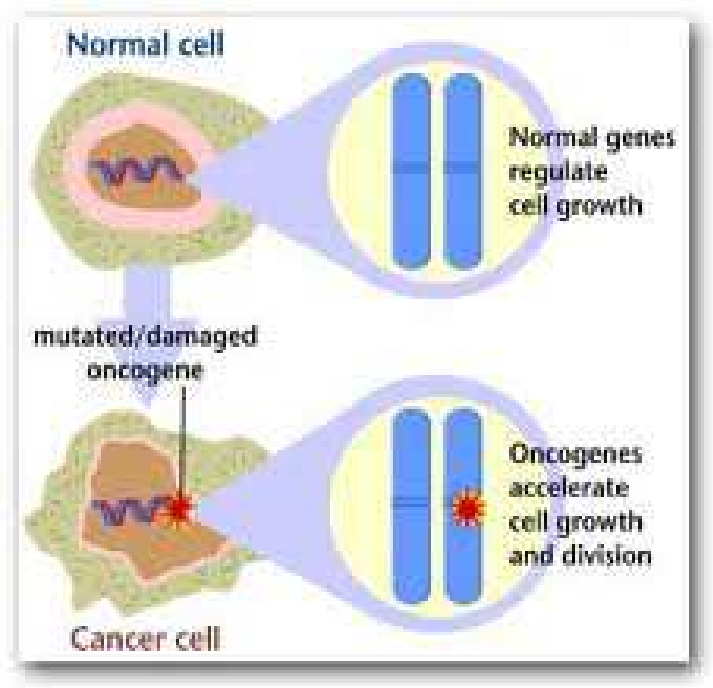
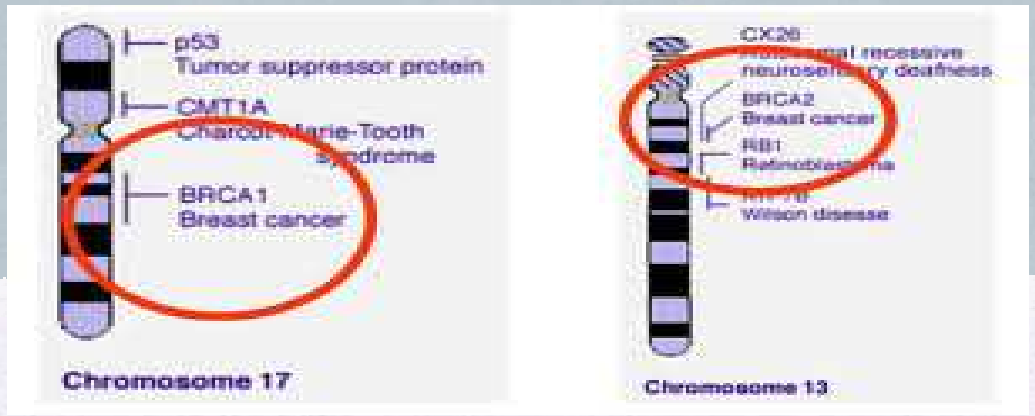
MANEJO DE LA PATOLOGÍA OVÁRICA EN PACIENTES CON MUTACIÓN BRCA

Rosario Pérez Legaz
Servicio de Obstetricia y Ginecología.

ONCOGENES

- Genes de la regulación normal del ciclo celular cuya actividad se incrementa por una alteración genética.
- Mecanismo de acción: efecto en la regulación del crecimiento celular y/o en la diferenciación (agresividad biológica del tumor).
- BRCA1/ BRCA2: CA DE MAMA Y OVARIO.





BRCA 1

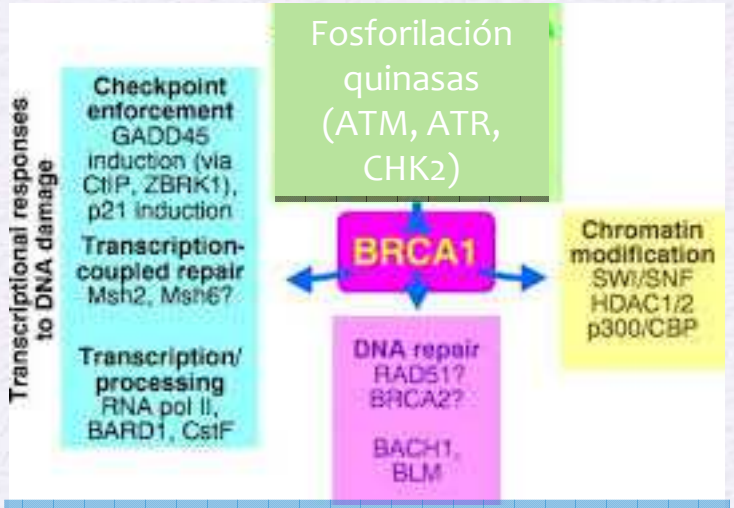
- Es un gen supresor que regula el ciclo celular y evita la proliferación incontrolada.
- Localización: brazo largo del cromosoma 17.
- Descubrimiento:
  - 1ª evidencia: 1990, Universidad de California.
  - 1994: patentado por la Universidad de Utah, el "National Institute of Environmental Health Science" y "Myriad Genetics".
  - 2013: La Corte Suprema de EEUU invalida la patente: un segmento de ADN es un producto natural y no puede ser patentado

BRCA2

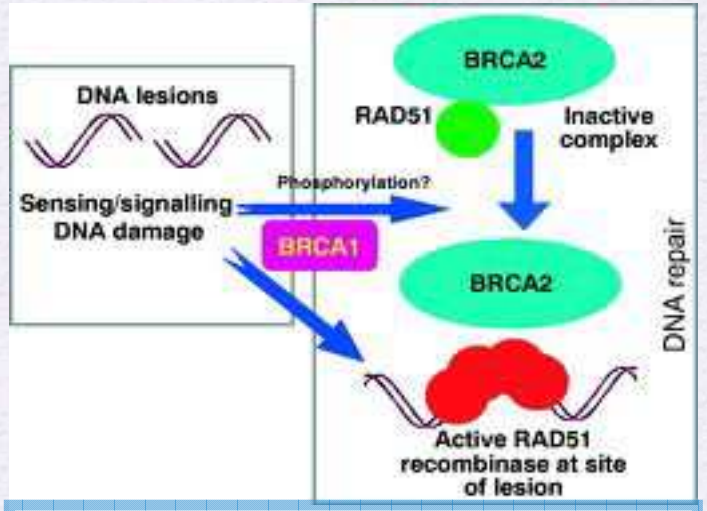
- Proteína codificada implicada en la reparación del daño cromosómico, se une y regula la proteína producida por el gen RAD51 para la reparación libre de errores de cortes en ADN.
- Localización: brazo largo del cromosoma 13.
- Descubrimiento:
  - 1994: por el profesor Michael Stratton y el Doctor Richard Wooster (Institute of Cancer Research, UK)
  - Patentado en 1995 por "Myriad Genetics".
  - Patente invalidada en 2013.

Secuencias primarias muy diferentes

Funciones biológicas comunes con patrones similares de expresión y localización subcelular.



Múltiples funciones en respuesta al daño en el ADN:
-Diana para la fosforilación por quinasas de punto de control.
-Interacción con enzimas que alteran la cromatina y la estructura del ADN.
-Regulación transcripcional.



Controla el transporte intracelular y la función de RAD 51.
BRCA2 + RAD 51 se transforma en el núcleo celular en un complejo activo en la formación de nucleótidos en los sitios de daño de ADN.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL CÁNCER FAMILIAR

FAMILIAS DE ALTO RIESGO DE CÁNCER DE MAMA/OVARIO HEREDITARIO

- Varios casos diagnosticados de cáncer de mama/ovario en una misma familia.
- Información de al menos 3 generaciones (vía materna y paterna).
  - Documentación, enfermedades asociadas.
  - Edad del diagnóstico.
  - Defunciones.
  - Afectación multifocal o bilateral.

CÁNCER DE OVARIO FAMILIAR

- Cáncer de ovario: 6º tumor más frecuente en la mujer.
- Cáncer familiar: 10-15% de todos los CO. **Síndrome de cáncer de mama/ ovario: Mutación BRCA1/BRCA2**

ADENOCARCINOMAS SEROSOS INVASORES DE ALTO GRADO, MAL PCO. MAYOR SUPERVIVENCIA

	BRCA1	BRCA2
RIESGO ACUMULADO CO 70 años	39- 49%	11-18%
Aumento riesgo CO	A partir de los 40 años	A partir de los 50 años
RIESGO CO TRAS CM	12,7%	7%

Variabilidad en la penetrancia y heterogeneicidad en los riesgos entre los individuos: Hipótesis de otros factores modificadores del riesgo.

RIESGO DE OTROS TUMORES EN PORTADORES DE MUTACIÓN

BRCA 1

- Cáncer de colon y próstata.
- Estudio del Breast Cancer Linkage Consortium: > Riesgo en portadores de la mutación.
  - Páncreas: RR=2,26
  - Endometrio: RR=2,65
  - Cáncer de cérvix: RR=3,72
  - Cáncer de próstata <65 años: RR=1,82

BRCA2

- Cáncer de próstata y carcinoma laríngeo.
- Estudio del Breast Cancer Linkage Consortium: frecuencia de otros cánceres en los familiares de 1º grado:
  - Cáncer de próstata: RR=4,65
  - Cáncer de vesícula biliar y conductos biliares: RR=4,97
  - Cáncer de estómago: RR=2,59
  - Melanoma maligno: RR=2,58

CRITERIOS DE SELECCIÓN ESTUDIO GENÉTICO

- **Familias con un único caso de cáncer de mama**
  - Cáncer de mama diagnosticado antes de los 30 años, o
  - Cáncer de mama primario bilateral antes de los 40 años (al menos uno de los tumores) o
  - Un cáncer de mama y un cáncer de ovario en la misma paciente.

- **Familias con dos casos en familiares de primer grado**
  - Dos casos de cáncer de mama o cáncer de mama bilateral, al menos uno diagnosticado antes de los 50 años, o
  - Dos o más casos de cáncer de ovario (independientemente de la edad), o
  - Un cáncer de mama y un cáncer de ovario en dos familiares (independientemente de la edad), o
  - Un casos de cáncer de mama en varón y otro de mama/ovario mujer (independientemente de la edad).

- **Familias con tres o más casos afectados por cáncer de mama, al menos dos en familiares de primer grado**

SELECCIÓN DEL MIEMBRO DE LA FAMILIA PARA REALIZAR ESTUDIO GENÉTICO

- En caso de haber varios miembros afectos se dará preferencia a los siguientes criterios:
  - 1º) Mujer diagnosticada de cáncer de ovario.
  - 2º) Mujer diagnosticada a la edad más precoz.
  - 3º) Mujer diagnosticada de cáncer de mama bilateral.
  - 4º) Hombre diagnosticado de cáncer de mama.

SI TODOS LOS FAMILIARES DE CÁNCER HAN FALLECIDO EXISTE UNA BAJA PROBABILIDAD DE DETECTAR UNA MUTACIÓN PATOGÉNICA.

Modelo de predisposición genética: HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE DE ALTA PENETRANCIA.

MUTACIONES PATOGÉNICAS:

-Pequeñas delecciones, inserciones o cambios de un nucleótido que afectan a las zonas codificantes y cambios de nucleótidos en las zonas de unión intrón-exón que suelen causar la terminación prematura de la síntesis de las proteínas BRCAs.

-Grandes alteraciones o reordenamientos de los genes BRCA1 y BRCA2.

RASTREO DE MUTACIONES:

-En el ADN extraído de los leucocitos de sangre venosa.

-Amplificación del ADN de los genes BRCA1 y BRCA2 de las zonas codificantes (exones) y zonas colindantes (intrones) mediante PCR.

-Mutaciones puntuales:

- Secuenciación directa de todos los productos de PCR.
- Cribado previo de mutaciones + secuenciación posterior de los productos de PCR en que se detecte la presencia de mutaciones.

-Grandes reordenamientos:

- Empleo del método MLPA + análisis posterior de fragmentos mediante electroforesis capilar.

NINGÚN MÉTODO TIENE CAPACIDAD PARA DETECTAR TODAS LAS MUTACIONES, AUNQUE CUBREN 90%

CASOS NO INFORMATIVOS: Casos índice en los que no se encuentran mutaciones patogénicas (en >70%)

ACONSEJAREMOS ESTUDIO GENÉTICO A LOS FAMILIARES DE 1º GRADO DE LA PERSONA EN LA QUE SE HA DETECTADO LA MUTACIÓN.
Los familiares de 1º grado de casos no informativos: Medidas de seguimiento según su riesgo.

MANEJO DE LA PACIENTE BCRA (+)

- Recomendaciones de cambios en el estilo de vida: (NE 4/C): Reducir ingesta calórica, evitar la obesidad, ejercicio físico regular, moderar consumo de alcohol..

- **SEGUIMIENTO:**
  - Objetivos:
    - 1.- Detección precoz de las neoplasias.
    - 2.- Esquema de seguimiento clínico.
    - 3.- Efecto psicológico- terapeútico.
  - **Ecografía vaginal (día 1-10 del ciclo) + Ca 125 c/6 meses desde los 25- 30 años o 5-10 años antes de la edad de Dco de cáncer más precoz.**

- CRIBADO PARA DETECCIÓN DE CÁNCER DE OVARIO EN LA POBLACIÓN GRAL POCO EFICAZ.
- EN MUJERES CON ALTO RIESGO DE CÁNCER HEREDITARIO:
  - LIMITADO VALOR PREDICTIVO.
  - POCO EFICAZ EN EL DCO DE ESTADÍOS INICIALES.
- NO MEJORA LA SUPERVIVENCIA.

MANEJO DE LA PACIENTE BCRA (+)

- **QUIMIOPREVENCIÓN: ANTICONCEPTIVOS.**
  - Metaanálisis de 18 estudios:
    - Disminución significativa del Riesgo de cáncer de ovario.
    - NO hay evidencia significativa de aumento del riesgo de cáncer de mama con los anticonceptivos recientes en los 10 años posteriores al cese de los ACOS.

- **ANEXECTOMÍA BILATERAL PROFILÁCTICA:** (N/E: 3B)
  - Una vez completado el deseo genésico.
  - 35-40 años: Puede posponerse en BRCA2

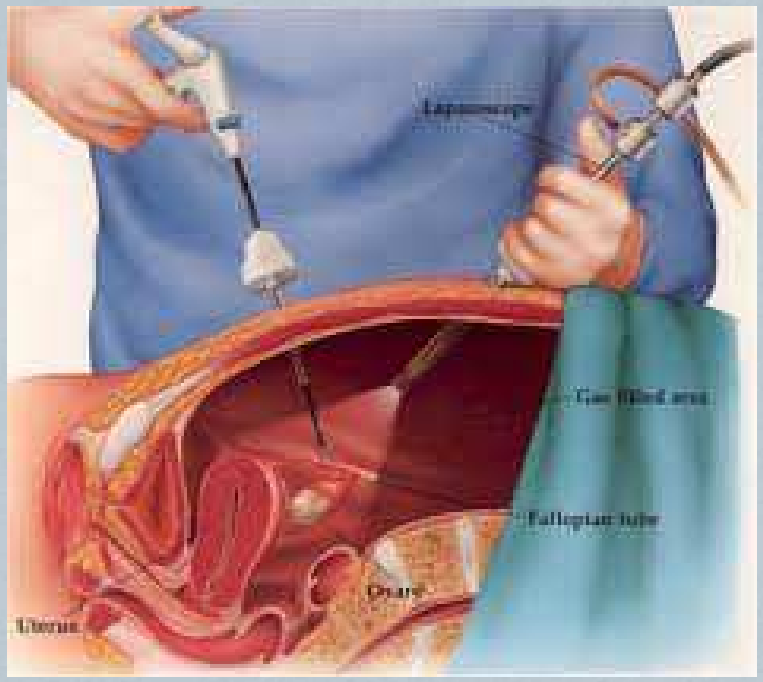
ANEXECTOMÍA EN BRCA2 >50 AÑOS SE ANULA EFECTO SOBRE CÁNCER DE MAMA.

ANEXECTOMÍA BILATERAL PROFILÁCTICA

- Factores que influyen en la decisión:
  - BCRA1: x 2.19 que BCRA2.
  - No ACOS antes: x 3.07
  - Raza blanca: x 3.48
  - Multíparas: x 4
  - **EDAD**: por cada año más de edad mayor aceptación de anexectomía bilateral (OR1.04 95% CI 1.01-1.07).

***Risk management options elected by women after testing postitive for a BCRA mutation.Christine* García el all. Gynecologic Oncology, December 2013.**

REDUCCIÓN DEL RIESGO DE CÁNCER TRAS ANEXECTOMÍA BILATERAL



- VÍA LAPAROSCÓPICA.
- DEBE INCLUIRSE EXÉRESIS DE TROMPAS

- REDUCCIÓN RIESGO CÁNCER DE OVARIO:
  - BRCA1: 5 %
  - BRCA2: 0%
- REDUCCIÓN RIESGO CÁNCER DE MAMA:
  - 50-60% si se realiza antes de la menopausia.

REDUCCIÓN DEL
90% CÁNCER DE OVARIO
50% CÁNCER DE MAMA

¿OTRAS OPCIONES QUIRÚRGICAS?

- **SALPINGUECTOMÍA + OOFORECTOMÍA POSTERIOR O SIN OOFORECTOMÍA:**
  - El impacto en el riesgo de cáncer de ovario con esta técnica no ha sido bien estudiado.
  - Disminuiría o desaparecería el efecto profiláctico sobre el cáncer de mama.
- **HISTERECTOMÍA:**
  - Cuando hay otra indicación ginecológica.
  - ¿En pacientes que van a tomar TMX?: En mujeres postmenopaúsicas aumenta el riesgo de cáncer de endometrio. En premenopaúsicas no hay evidencia del aumento de riesgo.

RIESGO DE CÁNCER OCULTO

"Outcome of unexpected adnexal neoplasia discovered during risk reduction salpingo-oophorectomy in wmen with germ-line BRCA1 or BRCA2 mutations."
James R Conner et all. *Gynecologic Oncology, December 2013.*

- Entre un 2 y un 17% de las mujeres de las mujeres BRCA (+) a las que se les realiza salpingo-oforectomía bilateral presentan hallazgo incidental de cáncer en trompas u ovarios.
- Más frecuente en BRCA1.

EDAD:

-Edad media de las pacientes con neoplasia:

- BRCA1: 52,8 años.
- BRCA2: 58,4 años.

-Las pacientes con neoplasia eran significativamente mayores que aquellas sin evidencia de enfermedad.

-Relación significativa entre la edad en el momento de la cirugía y la probabilidad de carcinoma inesperado.

ORIGEN/ ESTADÍO:

- Evidencia de origen en la mucosa tubárica.

-**BRCA1** mayor riesgo de enfermedad avanzada.

-A mayor **edad** mayor riesgo de enfermedad más avanzada:

- Neoplasia intraepitelial tubárica de alto grado: 48,2 años.
- Lesiones más avanzadas: 58-62 años.

RIESGO DE RECURRENCIA (seguimiento 5 años):

-9-17%: Depende de la extensión de la enfermedad en el momento de la Qx.

MANEJO POSTQUIRÚRGICO

- Examen pélvico + Ca 125 anual.
- **EFECTOS DE LA MENOPAUSIA:**
  - **THS:**
    - La seguridad de la THS es controvertida por el aumento de riesgo de cáncer de mama.
    - No hay datos del impacto de la HT en el riesgo de ca ovario/peritoneal tras salpingooforectomía.
    - En mujer post-Mp aumenta el riesgo de cáncer de mama invasor

1º LÍNEA DE TRATAMIENTO: TRATAMIENTO NO HORMONAL. TRATAMIENTO HORMONAL EN MUJERES QUE NO MEJOREN. EXPLICAR RIESGOS.

se ha demostrado aumento de recurrencias. Datos limitados.

GRACIAS POR VUESTRA
ATENCIÓN