

# Recomendaciones del Estudio Genético de *BRCA1 y BRCA2* en Cáncer de Ovario

Consenso del  
Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario (GEICO)  
y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)



Los avances recientes en el estudio genético de *BRCA* (germinal y somático) en pacientes con cáncer de ovario han llevado a la Sección de Cáncer Hereditario de la Sociedad de Oncología Médica (SEOM) y al Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario (GEICO) a consensuar unas recomendaciones sobre las indicaciones clínicas y los procesos que se deberían llevar a cabo para la determinación de *BRCA1* y *BRCA2* en estas pacientes.

## Introducción

El cáncer de ovario tiene una incidencia en España del 1,5% y aproximadamente el 10-15% de todos los tumores tienen carácter hereditario. El cáncer de ovario forma parte principalmente de dos síndromes hereditarios: el Síndrome de Lynch causado por mutaciones en línea germinal en genes reparadores de errores de emparejamiento de bases del ADN y el cáncer de mama-ovario cuya causa es una mutación en línea germinal en genes de alta penetrancia (*BRCA1* y *BRCA2*), ambos síndromes con herencia autosómica dominante. Recientemente, se han descrito otros genes de moderada penetrancia al cáncer de ovario, como son *BRIP1*, *RAD51C* y *RAD51D*.

## Utilidad Clínica del Estudio Genético de *BRCA1* y *BRCA2*

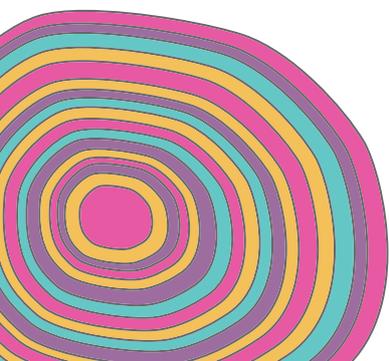
- **Análisis Mutacional de *BRCA1* y *BRCA2* Germinal: Riesgo Familiar y Estrategias de Prevención**
  - Hasta el 15% de todos los tumores epiteliales de ovario se asocian a una mutación germinal
  - Las mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* en línea germinal conllevan un riesgo muy alto de desarrollar cáncer de ovario (40% en mujeres con mutación *BRCA1* y 18% en mujeres con mutación *BRCA2*).
  - La edad media del diagnóstico de cáncer de ovario es 50,8 años en mujeres portadoras de mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*.
  - En mujeres *BRCA1* y *BRCA2* sanas, solo la salpingoovariectomía bilateral profiláctica ha demostrado aumentar la supervivencia global frente a otras estrategias, como la ecografía transvaginal y la determinación del marcador tumoral Ca 12.5 cada 6 meses desde los 30 años.

*“La identificación de la mutación germinal en BRCA en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario es relevante por las implicaciones terapéuticas y pronósticas, mientras que en mujeres sanas lo es para establecer las medidas de prevención y seguimiento más adecuadas”*

- **Análisis Mutacional de *BRCA1* y *BRCA2* Germinal y Somático en Cáncer de Ovario: Valor Pronóstico y Predictivo**

- Tanto las mutaciones germinales como las mutaciones somáticas tienen valor pronóstico y predictivo en pacientes con cáncer de ovario.
- Las pacientes con cáncer de ovario portadoras de una mutación germinal en *BRCA1* y *BRCA2* tienen mejor pronóstico en términos de supervivencia global que las pacientes con *BRCA* no mutado (*BRCA2*>*BRCA1*>*BRCA* no mutado) y responden mejor a la terapia con platinos en primera línea.
- Entre el 3% y el 6% del cáncer de ovario seroso papilar de alto grado se asocia con la mutación somática en uno de los genes *BRCA1* o *BRCA2*.
- El déficit de recombinación homóloga, entre los que se encuentran las mutaciones germinales en *BRCA1* y *BRCA2* y las somáticas posiblemente debidas a pérdida de heterocigosidad, se han relacionado con la sensibilidad a platinos, a doxorrubicina liposomal pegilada y recientemente a inhibidores de la Poli (ADP Ribosa) Polimerasa (PARP).

***“La identificación de la mutación germinal y somática de BRCA en pacientes con cáncer de ovario tiene valor pronóstico y predictivo, por lo que se debe tener en cuenta a la hora de planificar el tratamiento e informar a la paciente”***



## Selección de Pacientes Candidatas para el Estudio Germinal de *BRCA1* y *BRCA2*

*Mujeres diagnosticadas de cáncer de ovario epitelial (o cáncer de trompa de Falopio o cáncer primario peritoneal) de alto grado en los subtipos histológicos seroso alto grado, células claras, endometriode de alto grado, indiferenciado y carcinosarcoma, independientemente de la edad, la historia familiar y la sensibilidad a platinos*

### ● Requisitos Mínimos para el Proceso de Consejo Genético en el Momento del Estudio

- Realizar un árbol familiar centrado en los antecedentes oncológicos.
- Conocer los síndromes de predisposición hereditaria, ya que el cáncer de ovario está implicado en otros síndromes y con otros genes de moderada penetrancia.
- Disponer del consentimiento informado de la paciente antes de la extracción.
- Conocer y explicar los riesgos, las medidas de seguimiento y prevención en caso de identificar una mutación.
- Conocer los límites éticos y legales del estudio genético.

### ● Circuitos para la Determinación de *BRCA1* y *BRCA2* en Pacientes con Cáncer de Ovario

Todas las pacientes candidatas al estudio de la mutación en *BRCA* en línea germinal deben ser remitidas a una Unidad de Consejo Genético en Cáncer (UCGC) para valorar de forma integral el riesgo genético de cáncer de ovario en función del resultado obtenido y de la historia familiar y personal.

Objetivo Principal del Estudio	Asesoramiento del Riesgo	Orientación Terapéutica con Carácter Urgente
<b>Objetivos</b>	<p><b>Objetivo Principal:</b> Asesoramiento individual y familiar con los resultados del estudio genético realizado a nivel germinal.</p> <p><b>Objetivos Secundarios:</b> Disponer de manera precoz del resultado mutacional como biomarcador pronóstico y predictivo de respuesta para la 1ª línea de tratamiento y para una mejor planificación terapéutica en caso de recaída.</p>	<p><b>Objetivo Principal:</b> Conocer el estado mutacional de <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i> para la toma de decisiones terapéuticas en cuanto al inicio de tratamiento con inhibidores de PARP.</p>
¿Cuándo se solicita el estudio?	<p>Preferiblemente en el momento del diagnóstico, al plantear el tratamiento adyuvante.</p> <p>Valorar el momento más adecuado considerando el impacto emocional asociado.</p>	En el momento de la recaída en pacientes platino-sensibles.
¿Quién lo solicita?	<p><b>Unidad de Consejo Genético en cáncer (UCGC)</b></p> <p>En caso de necesidad urgente del estudio genético en centros con Unidad de Cáncer Hereditario (UCH), se debe coordinar entre las dos unidades la solicitud desde OM y la derivación a UCGC para comunicar el resultado, que podrá recibirse simultáneamente en ambas consultas.</p>	<p><b>Oncología Médica (OM) ó Unidad de Consejo Genético (UCGC)</b></p>
Tiempo recomendado	<p><b>Máximo 4 meses:</b> OM → UCGC (4 semanas) UCGC → Resultado (12 sem.)</p>	<p><b>Máximo 1,5 meses:</b> OM → UCGC (1-2 semanas) UCGC → Resultado (4 sem.)</p>
¿Quién lo comunica? Preferiblemente, el especialista que ha solicitado el estudio	<b>UCGC</b>	<p><b>OM/UCGC</b> En caso de que el resultado afecte la planificación del tratamiento: el oncólogo médico que ha solicitado el estudio</p>

Es importante insistir en el papel de las Unidades de Cáncer Hereditario en este proceso, ya que la genética del cáncer de ovario es un área de avances continuos, donde las nuevas indicaciones de estudios genéticos se incorporan en la práctica clínica de forma progresiva.

- Todas aquellas pacientes candidatas a estudio de *BRCA1* y *BRCA2* en línea germinal deben ser remitidas para valoración a una UCGC para el correcto asesoramiento.
- Todas las pacientes en las que se identifique una mutación patogénica o variante de significado desconocido deberán ser siempre evaluadas en la UCGC.
- En caso de no identificarse ninguna mutación en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, se recomienda individualizar en la consulta de cáncer familiar la valoración de otros estudios genéticos de moderada penetrancia al cáncer de ovario. En estos casos, la derivación a la UCGC se individualizará en función de la utilidad clínica concreta de otros estudios genéticos (existencia de familiares a riesgo, etc).

En los centros hospitalarios en los que haya oncólogo médico, pero no haya UCGC, se recomienda que a la vez que el oncólogo médico solicite el estudio mutacional de *BRCA*, derive a la paciente a la UCGC de otro centro hospitalario. El resultado del estudio mutacional debe comunicarse por ambas consultas a la paciente, aunque cada una centrada en las implicaciones médicas correspondientes.

## **Selección de Candidatas para el Estudio Somático de *BRCA1* y *BRCA2***

Hasta un 6% de los casos de cáncer de ovario seroso de alto grado se asocian a mutación somática en los genes *BRCA1* y *BRCA2*. El estudio genético a nivel tumoral tiene unas consideraciones técnicas diferentes al estudio genético en línea germinal, siendo conveniente la identificación de los laboratorios que cumplan con los criterios de calidad y certificación necesarios para realizar este tipo de análisis.

## **Utilidad Clínica del Estudio Genético de *BRCA1* y *BRCA2***

### **● Recomendaciones:**

- En caso de que se haya realizado el estudio germinal y no se haya encontrado mutación deletérea, se valorará la realización del estudio somático de *BRCA1* y *BRCA2* con finalidad terapéutica.
- En caso de haber iniciado el estudio genético a nivel tumoral y no se haya identificado ninguna mutación, no se debe descartar por completo la posibilidad de que exista una mutación en línea germinal, por lo que se recomienda que la paciente sea derivada a una Unidad de Consejo Genético en Cáncer en la que se valore la conveniencia de realizar un estudio genético en línea germinal.
- En caso de que el resultado del estudio genético tumoral sea la identificación de una mutación, se remitirá a la Unidad de Consejo Genético en Cáncer para descartar que sea de origen germinal.

## Puntos Clave

- Es importante identificar a las mujeres con cáncer de ovario portadoras de mutación en *BRCA1* y *BRCA2* para establecer las medidas de prevención y seguimiento más adecuadas, así como para evaluar las posibles implicaciones pronósticas y terapéuticas.
- Se recomienda ofrecer la realización del análisis mutacional de *BRCA1* y *BRCA2* a mujeres con cáncer de ovario epitelial (o cáncer de trompa de Falopio o primario peritoneal) de alto grado no mucinoso.
- Es necesario el asesoramiento genético (pre y post-test) en estas pacientes, así como en sus familiares directos, por las implicaciones que conllevan los resultados del estudio genético sobre el riesgo de desarrollar cáncer.
- Las pacientes portadoras de una mutación germinal en *BRCA1* y *BRCA2* tienen mejor pronóstico y mejor respuesta al tratamiento con derivados de platino.
- En la actualidad, en España existen terapias dirigidas a pacientes con cáncer de ovario y mutación *BRCA* de origen germinal o somático.
- Es conveniente implementar los recursos necesarios para realizar el estudio mutacional de *BRCA1* y *BRCA2* en pacientes con cáncer de ovario con una finalidad terapéutica inmediata, garantizando a la paciente un asesoramiento genético adecuado e integrado con el servicio de Oncología Médica.



**SEOM**  
Sociedad Española  
de Oncología Médica

ESDCON0193 (Marzo 2016)

Con la colaboración de:

AstraZeneca 

