

Gynaecologic Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer

Guía de PRÁCTICA CLÍNICA Sociedad Canadiense de Ginecología y Obstetricia

Resumen elaborado por Dra Paula Canet

INTRODUCCIÓN

Las variantes en las mutaciones de la línea germinal de BRCA1 y BRCA2 son las responsables de la mayoría de los cánceres hereditarios de mama y ovario. Estas mutaciones están aumentadas en poblaciones como judíos Askenazí, Canadienses Franceses, Islandeses, Holandeses, Noruegos, alemanes, franceses y españoles.

Cáncer de ovario- tubo peritoneal

Las pacientes portadoras de la mutación del BRCA1 tiene un riesgo de desarrollar cáncer de ovario durante su vida de 36 a 53%, las pacientes portadoras de BRCA2 tiene un riesgo de 11 a 25%. El riesgo de la población general en padecer cáncer de ovario es de 1,5% a 1,8%, es decir que las mutaciones en los genes BRCA aumenta aproximadamente 20 veces el riesgo de padecer cáncer de ovario.

Table 3. Risks and recommendations for gynaecologic management of BRCA1 and BRCA2 deleterious variants

Risk and recommendation	BRCA1	BRCA2
Ovarian cancer	36%–53%	11%–25%
Breast cancer	65%–80%	45%–85%
Recommended age for risk-reducing oophorectomy	35–40 y	40–45 y
Risk of ovarian cancer after breast cancer diagnosis	12.7%	6.8%
20-year risk of primary peritoneal cancer after oophorectomy	3.9%	1.9%

Cáncer de mama y otros

En la mutación de BRCA1 la edad de aparición promedio del cáncer de mama es a los 70 años en un 65 a 80% y los tumores son frecuentemente triple negativos. En BRCA2 el riesgo de presentar CA de mama es mayor, y en la histología suelen presentar receptores hormonales positivos. Los hombres con mutación de BRCA1 tienen riesgo de presentar cáncer agresivo de próstata, mientras que aquellos con la mutación de BRCA2 tienen más riesgo de cáncer de mama, próstata, cáncer pancreático y **melanoma**.

CONSEJO GENETICO

Las recomendaciones para el testeo genético varían según el territorio o provincia, según cada criterio establecido por su ministerio de salud. Las recomendaciones se resumen en el siguiente cuadro:

Table 4. National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines for high-risk assessment: breast and ovarian cancer

Anyone with a family history within 3 generational pedigrees of 1 or more of the following:

- A blood relative with a known mutation in a gene that increases cancer risk
- A blood relative with 2 or more primary breast cancers
- Two or more relatives with breast cancer on the same side of the family with at least 1 diagnosed before age 50
- A blood relative with ovarian cancer
- A close blood relative with breast cancer before age 45
- A blood relative with male breast cancer

Anyone of Ashkenazi Jewish (at least 1 Ashkenazi Jewish grandparent) ancestry with breast, ovarian, or pancreatic cancer at any age.

Anyone with a cancer diagnosis and 1 or more of the following:

- A blood relative with a known mutation in a gene that increases cancer risk
- Breast cancer at or before the age of 50
- Triple-negative breast cancer at or before the age of 60
- Ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer at any age
- Male breast cancer at any age

Anyone with breast cancer at any age and 1 or more of the following:

- A blood relative with a known mutation in a gene that increases cancer risk
- An Ashkenazi Jewish ancestor
- A close blood relative with breast cancer before age 50

- A close blood relative with ovarian cancer
- A second primary breast cancer

Two or more close blood relatives with breast cancer with at least 1 diagnosed before age 50

Anyone with a personal or family history of 3 or more of the following, especially if any of the cases are diagnosed before age 50:

- Pancreatic cancer
- Prostate cancer
- Melanoma
- Sarcoma
- Adrenal cancer
- Brain tumors
- Leukemia
- Uterine cancer
- Thyroid cancer
- Kidney cancer
- Diffuse gastric cancer
- Colon cancer

Testeo de paciente probando: el paciente probando es aquel que tiene las características mencionadas en el cuadro anterior o que presenta la enfermedad. Si este paciente presenta el test genético negativo puede significar que: el test genético no resulta el apropiado para testear el gen, hay otro gen que causa la enfermedad, o el cáncer tiene base genética.

Test predictivos: Son aquellos realizados en pacientes que no padecen la enfermedad y que luego del consejo genético y de firmar consentimiento informado lo realizan.

Variante de significado incierto: los pacientes que presenten en el test una variante de significado incierto son aquellos donde el gen no está estudiado en profundidad y presentan características de riesgo de presentar cáncer de ovario y mama. Estos pacientes deberán ser vigilados con mayor periodicidad. Se recomiendan ser vistos por genetistas cada 5 años.

Screening para cáncer de ovario

El cáncer de ovario es el cáncer ginecológico con mayor mortalidad. La cirugía de salpingooforectomía de reducción de riesgo es la única que ha mostrado disminuir la mortalidad. En UK se llevó a cabo un estudio donde se siguieron a 202.638 mil pacientes durante una media de 11 años para screening de cáncer de ovario; en un grupo de pacientes, se realizó screening anual con ecografía ginecológica transvaginal, otras con ecografía transvaginal + CA 125 sérico y en otras no se realizó ningún estudio. Se estudió la mortalidad por cáncer de ovario sin hallar diferencias significativas entre estos grupos. Se concluyó que dicho screening sólo colabora en diagnosticar estadios tempranos de cáncer de ovario.

Planificación familiar

El embarazo y la lactancia son protectores en las pacientes portadoras de mutación de BRCA1. No se observó dicha protección en las BRCA 2.

Fertilidad

Muchos estudios revelan que en las pacientes con mutación de BRCA 1 Y 2 la reserva ovárica está disminuida. Las pacientes portadoras de BRCA 1 tienen menos hormona antimulleriana en comparación con BRCA2 y controles.

Cáncer de ovario y reducción de riesgos

Quimioprofilaxis

Anticonceptivos hormonales combinados orales: El uso en ACO para reducción de riesgo de cáncer de ovario ha sido estudiado. En la población general, hay una reducción del 40 al 50% y esto también parece ser consistente en las pacientes portadoras de BRCA1/2. Un metaanálisis de 3 estudios caso control resultaron en una reducción de un 43% de riesgo en cáncer de ovario en relación al uso del ACO. (OR. 0.57 IC 95% 0.93-0.97). En el 2011 se realizó un metaanálisis donde no se vio un aumento en cáncer de mama en las pacientes usuarias de ACO con mutación de BRCA1. Tampoco se observó aumento de cáncer de mama en las usuarias de ACO y mutación de BRCA2 aunque dichos tumores sean positivos para receptores hormonales.

AINES

El uso de ácido acetil salicílico (AAS) y otros aines ha sido estudiado para determinar sus efectos en la incidencia de cáncer de ovario en la población general. Se usó AAS y otros AINES en un estudio caso control que enroló 7776 pacientes y se asoció con una reducción de cáncer de ovario. El uso de 100mg de AAS se asocian con mayor reducción de cáncer de ovario. Dicha reducción se observó sobre todo en cáncer de ovarios epiteliales NO serosos. Hay actualmente en desarrollo un estudio de profilaxis de cáncer con uso de AAS en pacientes BRCA1/2.

Salpingooforectomía de reducción de riesgo

Es la única intervención que demuestra ser efectiva en prevención. La cirugía debe ser realizada entre los 35 a 40 años en pacientes BRCA1 y de 40 a 50 años en pacientes BRCA2. Las pacientes BRCA2 se benefician de realizar dicha cirugía antes de los 50 años para el cáncer de mama, por eso el consenso de la NCCN recomienda realizar la cirugía entre los 40 y 45 años.

En las pacientes con BRCA1 y con cáncer de mama la cirugía se recomienda lo más pronto posible luego del diagnóstico; en las pacientes con BRCA 2 no se ha demostrado dicho beneficio, por lo que el oncólogo debe decidir en conjunto con el equipo tratante la realización de dicha cirugía como parte del tratamiento.

Cirugía en dos pasos

Hay evidencia que permite establecer que el cáncer de ovario se origina en la parte distal de la trompa uterina, las fimbrias. Se propone la fimbriectomía y en segundo término la ooforectomía en las pacientes portadoras de BRCA que hayan sido diagnosticadas a temprana edad. Hay un estudio en actual desarrollo: el estudio holandés de salpingectomía temprana con ooforectomía retrasada en pacientes con mutación de BRCA1/2

Salpingooforectomía con hysterectomía

No hay evidencia clara para realizar la hysterectomía durante el procedimiento de salpingo ooforectomía. Los beneficios de realizarla son extraer la porción intramural de la trompa de Falopio y disminuir el riesgo de cáncer de endometrio (sobre todo en las usuarias de tamoxifeno), además de simplificar la terapia de reemplazo hormonal. Se podría realizar en el mismo acto quirúrgico cuando hay enfermedad orgánica por ejemplo de endometrio o cuello uterino pero no hay evidencias para realizarla sistemáticamente.

Examen histopatológico

Se deben analizar las piezas quirúrgicas de acuerdo a lo establecido en el protocolo diseñado para este objetivo. Se suman a las técnicas de hematoxilina y eosina inmunohistoquímica para diagnosticar lesiones precursoras.

Manejo de menopausia temprana en pacientes con mutación de BRCA

Las guías actuales recomiendan que en ausencia de contraindicaciones para la TH las pacientes deben recibirla hasta la edad promedio de aparición de menopausia.

En 2006 se realizó un estudio de cohorte prospectiva donde no se observó asociación entre TH y cáncer de ovario en pacientes con mutación BRCA1/2. (OR 0.93 CI 95% CI 0.56-1.56)

Con respecto al cáncer de mama y TH se estudiaron 2 cohortes y se vio que la TH no se correlaciona con un aumento de cáncer de mama en las pacientes con mutación de BRCA que realizaron la SORR pero no realizaron mastectomía.

Kotsopoulos y col siguió 432 pares de pacientes con BRCA1 por 4 años y encontró que el OR para el cáncer de mama en las usuarias de THR fue de 0.8 (IC 95% 0.55-1.16). Rebbeck demostró que la reducción de riesgo que brinda la cirugía no se ve afectada luego por el uso de la TRH.

NO se recomienda THR en historia personal de cáncer. Se pueden utilizar estrógenos locales. Siempre se debería ofrecer primero estrategias no hormonales especialmente en las que realizan tratamiento con inhibidores de aromatasa.

Manejo luego de SORR

Se debe realizar una DMO luego de un año de la cirugía para tener un estudio de base, luego se establece la frecuencia de las DMO a partir de los hallazgos. Se deben pesquisar enfermedades cardiovasculares y siempre aconsejar sobre cambios en el estilo de vida

VIGILANCIA DE CÁNCER PERITONEAL LUEGO DE SORR: no se recomienda la vigilancia de dicho cáncer en las pacientes sometidas a SORR.