



Servicio de Obstetricia y Ginecología  
Hospital Universitario  
Virgen de las Nieves  
Granada

## MUTACIÓN BRCA Y MANEJO DE LAS PACIENTES PORTADORAS

*Valentina Di Girolamo*

*21 de febrero de 2019*

### INTRODUCCIÓN

La mayoría de los cánceres de mama y ovario son esporádicos, aunque, alrededor del 7% de los cánceres de mama y 15% de los de ovarios, están relacionados con alguna variante patológica de los genes BRCA1 y 2.

Los genes BRCA1 y BRCA2 (*Breast Cancer 1 y 2*) son genes humanos que codifican proteínas supresoras de tumores y, por tanto, tienen una acción importante en asegurar la estabilidad del material genético.

Estos genes se heredan mediante un patrón autosómico dominante y presentan penetrancia incompleta.

En el caso concreto de las mutaciones del BRCA se ha descrito, en la mujer, un riesgo aumentado de padecer cáncer de mama y ovario. El riesgo estimado de cáncer de mama y ovario en las portadoras de la mutación del BRCA1 es respectivamente del 72% (95% CI, 65-79%) y del 44% (95% CI, 36-53%) mientras que en las portadoras de la mutación BRCA2 este es del 69% (95% CI, 61-77%) y del 17% (CI 95%, 11-25%).

Se ha descrito, además, aumento del riesgo de cáncer de trompas de Falopio y cáncer primario peritoneal. En el varón son responsables del aumentado riesgo de cáncer de mama y de próstata y, en ambos sexos, se han descrito como causantes del riesgo aumentado de padecer cáncer de páncreas y melanoma.

Estas mutaciones, heredadas en forma homocigota, son responsables de la anemia de Fanconi, un síndrome genético de herencia autosómica recesiva causado por hipersensibilidad a los agentes causantes *cross-linking* del ADN y caracterizado por malformaciones congénitas, fallo medular y predisposición a padecer leucemia mieloide aguda y cáncer escamoso de cabeza y cuello.

## BRCA1

El gen BRCA1 fue clonado por primera vez por Miki y cols. en 1994 y está situado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21.31).

La proteína que codifica este gen está constituida por:

- Un dominio con un dedo de zinc, crucial en la unión con la proteína BARD1 (*BRCA-associated RING domain 1*) y la formación del heterodímero BRCA1/BARD1, esencial en la actividad antitumoral de BRCA1 y por desempeñar un papel en la ubiquitinación de proteínas.
- Un dominio rico en serina (CSD, *Serine Cluster Domain*) cuya fosforilación por quinasas permite a la proteína BRCA y los polímeros de que forma parte situarse junto al ADN dañado y proceder a su reparación.
- Dos dominios carboxi-terminales (*BRCT domain*) que intervienen en la reparación del ADN, la regulación de la transcripción y la función de supresión tumoral.

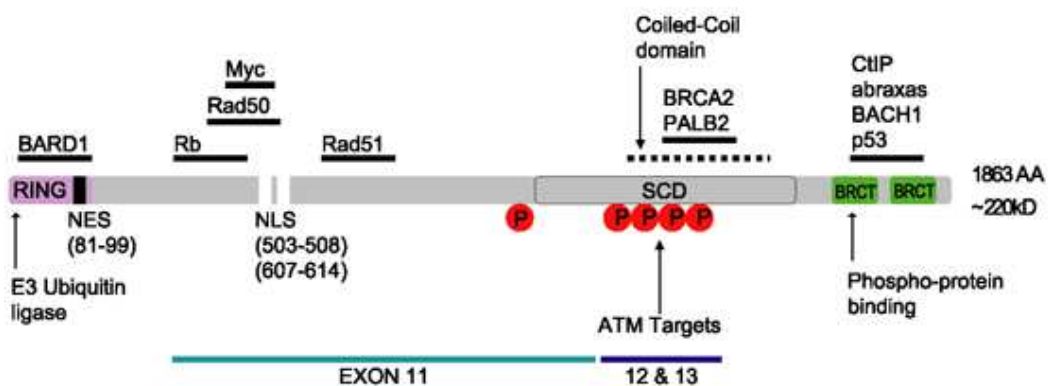


Fig.1 Dominios de la proteína BRCA1

## BRCA2

El gen BRCA2 fue clonado por primera vez en 1995 por Woolster y cols. y está localizado en el brazo largo del cromosoma 13 (13q13.1).

La proteína codificada por este gen presenta:

- Un dominio amino-terminal relacionado con la unión a PALB2, proteína supresora tumoral.
- Un dominio que contiene 8 repeticiones de BRC crítico para la unión a RAD51, proteína relacionada con la reparación de ADN a doble cadena.
- Un extremo carboxi-terminal que contiene una NLS (*nuclear localization signal*) y un sitio de fosforilación por la quinasa dependiente de ciclinas CDK-2 que también es un lugar de unión a RAD51.

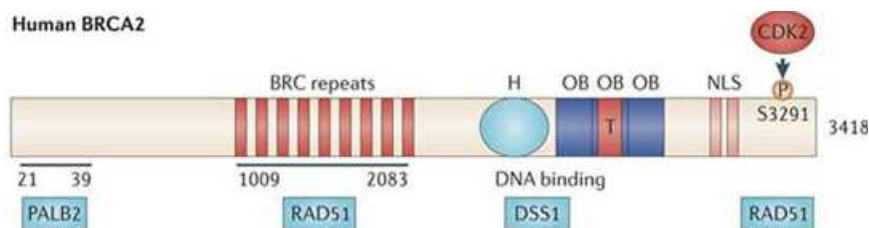


Fig.2 Dominios funcionales de BRCA2.

## FUNCIÓN DE LAS PROTEÍNAS BRCA1 Y 2

La proteína BRCA1 forma parte de un complejo denominado complejo de vigilancia del genoma asociado a BRCA, cuyo acrónimo es BASC (*BRCA1-associated genome surveillance complex*).

La proteína BRCA1 participa en uno de los procesos de reparación del ADN denominado recombinación homóloga, que consiste en utilizar una secuencia homóloga del mismo cromosoma o del cromosoma homólogo para reconstruir el fragmento de ADN perdido o alterado.

En los procesos de reparación de rotura de la doble cadena de ADN, BRCA1 interacciona con RAD51 la cual interacciona con BRCA2. Las roturas pueden estar causadas por radiaciones, factores ambientales o pueden ocurrir durante la meiosis celular.

BRCA2 se une al ADN de cadena sencilla, estimulando la invasión de la hebra, un paso esencial de la recombinación homóloga, con formación de un complejo BRCA1-PALB2-BRCA2 con la finalidad de reparar roturas en el ADN de doble cadena.

### **ANÁLISIS DE MUTACIONES**

Se han encontrado más de 1700 mutaciones o polimorfismos diferentes para los genes BRCA1 y BRCA2. Sólo algunas de ellas se han descrito más frecuentemente en determinadas poblaciones, como la población de judíos Ashkenazi o en Islandia.

El análisis de mutaciones se puede realizar por:

- ✓ Mutación fundadora (utilizada en cribado de familiares de primer grado).  
Analiza de forma directa una mutación concreta. Técnica económica, rápida y sencilla.
- ✓ Polimorfismo de cadena de ADN simple (SSCP).
- ✓ Electroforesis en gradiente de densidad.
- ✓ Secuenciación directa del gen. Técnica de alta fiabilidad, pero compleja, lenta y con elevado coste.
- ✓ Técnica de microarrays.

### **CRITERIOS PARA LA REALIZACIÓN DE LA PRUEBA GENÉTICA DE BRCA**

Se recomienda ofrecer asesoramiento genético antes y después de la realización de la prueba genética, para informar sobre los beneficios y limitaciones del análisis genético, proporcionar estimaciones del riesgo de

padecer cáncer, recomendaciones de diagnóstico precoz y medidas preventivas, información sobre opciones reproductivas y apoyo para el bienestar psicológico.

Los criterios de inclusión se basan en la historia clínica personal y familiar;

1. Historia personal de cáncer de mama con:

- ✓ Diagnóstico  $\leq 50$  años.
- ✓ Triple negativo si edad  $\leq 60$  años.
- ✓ Ca de mama bilateral o dos tumores primarios en la misma mama.
- ✓ Paciente varón.
- ✓ Al menos un familiar de primer grado con diagnóstico de ca de mama  $\leq 50$  años.
- ✓ Al menos un familiar de primer grado con diagnóstico de ca ovárico, de trompas o peritoneal primario a cualquier edad.
- ✓ Al menos un familiar de primer grado con diagnóstico ca de mama masculino, ca de páncreas y/o cáncer de próstata diagnosticado a cualquier edad.
- ✓ Al menos dos familiares de primer grado con ca de mama a cualquier edad.

2. Cáncer seroso de ovario, tumor primario de las trompas de Falopio o tumor peritoneal primario de alto grado.

3. Sin historia personal de enfermedad, pero con:

- ✓ Mutación BRCA presente en un familiar de primer o segundo grado.
- ✓ Al menos dos familiares con diagnóstico de cáncer de mama  $\leq 50$  años.

- ✓ Al menos un familiar de primer o segundo grado con diagnóstico de ca de mama  $\leq 45$  años.
- ✓ Historia familiar con  $\geq 3$  casos de cánceres heredofamiliares.

## **SEGUIMIENTO DE PACIENTES PORTADORAS DE LA MUTACIÓN BRCA**

Las pacientes con historia personal de mutación identificada de BRCA deberían llevar un seguimiento en una consulta especializada y asesoramiento sobre la reducción de riesgo.

A pesar de que varios estudios han valorado factores riesgo-específicos para las mujeres portadoras de estas mutaciones, en un metaanálisis riguroso de 44 ensayos clínicos, el único factor asociado a un aumento del riesgo de cáncer de mama en las portadoras de la mutación fue la edad al nacimiento del primer hijo vivo. Se ha observado un riesgo reducido en mujeres BRCA1 con parto del primer hijo a la edad de 30 o más años en comparación con las mujeres de edad entre 25 y 29 años (ES 0.69, 95% CI 0.48-99); el mismo resultado no se ha observado en las pacientes con mutación BRCA2.

La lactancia materna y la ligadura tubárica se han asociado a la reducción de riesgo de cáncer de ovario en las pacientes BRCA1 mutadas y los anticonceptivos orales han reducido el riesgo de cáncer de ovarios en portadoras de BRCA1 y BRCA2.

Disponemos de tres opciones de reducción de riesgo a nuestro alcance: la cirugía profiláctica, el seguimiento estricto en consulta para las pacientes que no desean someterse a cirugía reductora de riesgos y la quimioprevención.

### **1. CIRUGÍA PROFILÁCTICA**

Las guías internacionales recomiendan la realización de salpingo-ooforectomía bilateral en las mujeres con deseos genésicos cumplidos y preferiblemente entre los 35 y 40 años. En todo caso la indicación a la cirugía debería ser

individualizada según la edad de desarrollo del cáncer en el caso índice de la familia.

En las portadoras de mutaciones del BRCA2, siendo el riesgo de desarrollar cáncer de ovario más tardío que las portadoras de mutación BRCA1, se puede posponer la intervención hasta los 40-45 años.

La cirugía anexial parece reducir, además, el riesgo de cáncer mamario cuando realizada antes de los 50 años.

No se recomienda la realización de histerectomía en el mismo acto quirúrgico, a no ser que esté indicada por otra causa, aunque se ha descrito un leve aumento del riesgo de cáncer de endometrio en las portadoras de la mutación BRCA1, el riesgo absoluto es bajo y los beneficios de la cirugía no justifican la morbilidad quirúrgica.

La *Society of Gynecology Oncology* afirma que la sola salpinguectomía podría ser una opción aceptable para la reducción de riesgo de cáncer ovárico, pero actualmente las principales guías no recomiendan su realización como cirugía reductora de riesgo en las pacientes que quieren demorar la ooforectomía.

El *National Comprehensive Cancer Network* recomienda que se ofrezca, a las pacientes portadoras de la mutación, la mastectomía profiláctica bilateral subcutánea con/sin preservación del complejo areola-pezones y reconstrucción inmediata. La decisión de someterse o no a la cirugía, y cuando hacerlo, es una elección personal de la misma paciente, existiendo, a día de hoy, un cribado eficaz para el diagnóstico precoz de cáncer de mama.

En un gran estudio prospectivo llevado a cabo sobre 2400 pacientes mutadas, ninguna desarrolló cáncer de mama tras mastectomía (0 de 247) mientras que 98 mujeres (7%) de las 1372 que no se sometieron a cirugía mamaria profiláctica desarrolló la enfermedad.

Para paliar la sintomatología climatérica, causada por la menopausia quirúrgica, como primera opción deberíamos elegir tratamiento no hormonal, pero, en las pacientes con sintomatología refractaria y deterioro de la calidad

de vida, no hay evidencia de que existan contraindicaciones para el uso de Tratamiento Hormonal Sustitutivo.

Algunas recomendaciones, en estos casos, podrían ser limitar en el tiempo el uso de THS, desde la menopausia quirúrgica hasta los 51 años (edad media de menopausia espontánea) y realizar la histerectomía conjuntamente a la anexectomía en la cirugía profiláctica.

En un estudio prospectivo de cohorte, se estudiaron a 872 mujeres portadoras de mutación BRCA y sometidas a ooforectomía profiláctica y posterior THS. No se observó un riesgo aumentado de cáncer de mama durante un seguimiento mediano de 7.6 años (HR 0.97, 95% CI 0.62-1.52).

No se recomienda realizar ningún ulterior seguimiento ginecológico en pacientes sometidas a ambas cirugías profiláctica.

## 2. SEGUIMIENTO Y CRIBADO

En las pacientes que no quieren someterse a cirugía profiláctica se puede llevar a cabo un cribado dirigido de cáncer de mama y ovario.

- ✓ Recomendar autopalpación mamaria a partir de los 18 años.
- ✓ Exploración clínica mamaria a partir de los 25 años cada 6-12 meses.
- ✓ Realizar RMN mamaria anual a partir de los 25 años (o 10 años antes de la aparición del primer caso de cáncer de mama en la familia).
- ✓ Los controles mamográficos no deberían empezarse antes de los 30 años. Es posible alternar mamografía y RNM mamaria cada 6 meses.

En una revisión sistemática de 11 estudios no randomizados de pacientes de alto riesgo controladas mediante mamografía vs RNM, la resonancia resultó ser más sensible pero menos específica, aunque la combinación de ambas fue más sensible y específica de la sola mamografía.

- ✓ Ecografía transvaginal y Ca 125 cada 6 meses empezando a los 30 años o de 5 a 10 años antes de la aparición del primer caso de cáncer de ovario en la familia (este tipo de cribado carece de evidencia científica, aunque parece razonable ofertarlo a las pacientes).

### 3. QUIMIOPREVENCIÓN

- ✓ Tamoxifeno. En las mujeres con mutación BRCA2 que no se someten a cirugía mamaria profiláctica podemos ofrecer tratamiento con Tamoxifeno y/o inhibidores de la aromatasa, aunque la evidencia de su utilidad es escasa.

Un análisis del *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) breast cancer prevention trial* observó que el tamoxifeno reduce el riesgo de cáncer de mama de un 62% en las portadoras de BRCA2, pero no en las BRCA1, resultado probablemente asociado a la diferente expresión de receptores estrogénicos en los dos tipos de cáncer (BRCA2, RE+ > BRCA1, RE+).

## **MANEJO DE LOS PACIENTES VARONES PORTADORES DE MUTACIÓN BRCA**

En estos pacientes no dispones de opciones quirúrgicas reductoras de riesgo, por lo que se recomienda:

- ✓ Autopalpación mensual a partir de los 35 años.
- ✓ Exploración mamaria cada 12 meses a partir de los 35 años.
- ✓ Pruebas de imágenes en caso de ginecomastia.
- ✓ Empezar el cribado de cáncer de próstata a los 40-45 años.

## **ESTUDIO GENÉTICO BRCA 1 Y 2 EN EL CÁNCER DE OVARIO**

Mujeres diagnosticadas de cáncer epitelial de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario de alto grado en los subtipos histológicos seroso de alto grado, células claras, endometrioides de alto grado, indiferenciado y carcinosarcoma, independientemente de la edad, de la historia familiar y de la sensibilidad a platino, son candidatas para el estudio germinal de BRCA 1 y 2.

Hasta el 15% de todos los tumores epiteliales del ovario se asocian con una mutación germinal y, la identificación de la misma, es relevante para las implicaciones pronósticas y terapéuticas. Sabemos que estas pacientes tienen mejor pronóstico que las pacientes no mutadas (BRCA2>BRCA1>BRCAx) y responden mejor al tratamiento quimioterápico con platino de primera línea.

Hay que destacar que una mutación germinal es la que aparece a nivel de los gametos y se hereda, en este caso, con modalidad autosómica dominante, mientras que la mutación somática es la que afecta a células somáticas del individuo; una vez que una célula sufre una mutación, todas las células que derivan de ella por mitosis heredarán la misma mutación.

En caso de que se haya realizado el estudio germinal y no se haya encontrado mutación deletérea, se valorará estudio de mutación somática con finalidad terapéutica.

En la actualidad existen terapias dirigidas a pacientes con cáncer de ovario y mutación BRCA a nivel germinal o somático.

## **TARGET THERAPY CON PARP INHIBIDORES**

Un tratamiento dirigido es la posibilidad de actuar a nivel de la célula tumoral, inhibiendo los efectos biológicos indispensable para su crecimiento. Este enfoque permite una mayor actividad frente al proceso de proliferación tumoral reduciendo, en el mismo tiempo, los efectos indeseados de los tratamientos antineoplásicos clásicos.

Un ejemplo de este enfoque es el desarrollo de moléculas inhibitoras del poli-ADP-ribosio polimerasa-1 (PARP-1), una de las proteínas más estudiadas en los mecanismos de reparación del ADN.

PARP-1, y su papel en la reparación del ADN dañado, resulta más activo en algunos tipos de células tumorales y esto explicaría la resistencia de ciertos tumores a los tratamientos quimioterápicos clásicos.

En un principio, los PARP inhibidores, se estudiaron como tratamientos coadyuvantes a la quimioterapia tradicional, pero, actualmente, están indicados en monoterapia en el tratamiento de ciertas neoplasias.

En el caso de su uso en tumores ováricos mutados, el daño del ADN no puede ser reparado por la proteína PARP-1, que resulta inhibida por el fármaco, ni por el sistema de recombinación homóloga, que presentaría un funcionamiento defectuoso como consecuencia de la mutación, llevando la célula a la apoptosis.

Pertenecen a esta familia de fármacos: olaparib (Lynparza®), rucaparib (Rubraca®) y niraparib (Zejula®).

Olaparib está actualmente indicado por la *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* en monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de paciente adultas, en recaída sensible a platino, con respuesta completa o parcial a quimioterapia basada en platino de cáncer de ovario seroso de alto grado, de trompa de Falopio o peritoneal primario, BRCA mutada (mutación somática o germinal).

La *Food and Drug Administration*, además, aprobó, el 12 de enero de 2018, el uso de olaparib en pacientes con mutación BRCA germinal y cáncer de mama metastásico Her-2 negativo tratadas con al menos una línea de quimioterapia.

Muy reciente (19/12/2018) es su aprobación por la FDA como tratamiento de mantenimiento en pacientes con mutación BRCA germinal o somática y en respuesta completa o parcial a tratamiento quimioterápico de primera línea con platino.

Rucaparib tiene indicación en monoterapia en el tratamiento de cáncer epitelial ovárico de alto grado, trompa de Falopio y cáncer peritoneal primario en pacientes con mutación BRCA somática o germinal, sensibles al platino, en recaída o progresión, que hayan sido tratadas con dos o más líneas de quimioterapia con platino y que ya no son capaces de tolerar más quimioterapia a base de platino.

Niraparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de las pacientes con cáncer seroso ovárico de alto grado, trompas de Falopio y cáncer peritoneal primario, recidivado, sensible al platino en respuesta parcial o completa a quimioterapia con platino.

Su uso como tratamiento de mantenimiento ha demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión, aunque faltan datos sobre la supervivencia global.

## **CONCLUSIONES**

- ✓ Los genes BRCA1 y BRCA2 son dos genes que codifican proteínas que desempeñan un papel en la reparación del ADN dañado.
- ✓ Las pacientes con datos clínicos sugestivos de cáncer heredofamiliar mamario u ovárico deben someterse a estudio genético.
- ✓ Las mutaciones BRCA solo explican un 16% de los casos de cánceres de mama u ovario hereditario por lo que, antes un resultado negativo, se debería ampliar el estudio a otros genes adicionales (TP53, PALB2, RAD51).
- ✓ Las pacientes sanas con mutaciones deben someterse a un régimen intensificado de diagnóstico precoz de cáncer mamario y ovárico, valorando los antecedentes personales y familiares individualmente. Los varones deberán someterse a control para la detección precoz de cáncer de páncreas, cáncer colorrectal y melanoma.
- ✓ Las pacientes sanas con mutaciones deben ser asesorada acerca de la posibilidad de tratamientos preventivos (cirugía mamaria y anexial).
- ✓ En la actualidad existen tratamientos dirigidos a pacientes con mutación germinal o somática con diagnóstico de cáncer.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. *Science* 2014; 343-1466.
2. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DL, et al. Risks of breast, ovarian and contralateral breast cancer for BRCA 1 and BRCA 2 Mutations Carriers. *JAMA* 2017; 317:2402.
3. Levine DA, Argenta PA, Yee CJ et al. Fallopian tube and primary peritoneal carcinomas associated with BRCA mutations. *J Clin Oncol* 2003; 21:4222.
4. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1811.
5. Lecarpentier J, Silvestri V, Kuchenbaecker KB, et al. Prediction of breast and prostate cancer risks in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers using polygenic risk score. *J Clin Oncol* 2017; 35:2240.
6. Pavlicek A, Noskov VN, Kouprina N, Barrett JC, Jurka J and Larionov V. Evolution of the tumor suppressor BRCA1 locus in primates: implications for cancer predisposition. *Hum Mol Genet* 2004; 13:2737-2751.
7. Roa BB, Boyd AA, Volcik K, Richards CS. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet* 1996; 14:185.
8. Llorca G, Chirivella I, Morales R, et al. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer. *Clin Trans Oncol* 2015; 17(12)956-61.
9. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutations carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106:dju091.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Genetic/Familial High-risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 2.2019. [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf).

11. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. JAMA 2010; 304:967.

12. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 2002; 346:1660.

13. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, et al. Uterine Cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy without hysterectomy in women with BRCA mutations. JAMA Oncol 2016; 2:1434.

14. SGO clinical practice statement: salpingectomy for ovarian cancer prevention.

[www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/sgo-clinical-practice-statement-salpingectomy-for-ovarian-cancer-prevention/](http://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/sgo-clinical-practice-statement-salpingectomy-for-ovarian-cancer-prevention/).

15. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan B, et al. Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among BRCA1 mutation carriers. JAMA Oncol 2018; 4:1059.

16. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. Ca Cancer J Clin 2007; 57:75.

17. Le-Petross HT, Whitman GJ, Atchley DP, et al. Effectiveness of alternating mammography and magnetic resonance imaging for screening women with deleterious BRCA mutations at high risk of breast cancer. Cancer 2011; 117:3900.

18. King MG, Wieand S, Hale K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. JAMA 2001; 286:2251.

19. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 2018; 379:2307.

