



**Consejo genético en cáncer de
ovario**

**Genetic counseling in ovarian
cancer**

10.20960/revcancer.00099

12/02/2024

Consejo genético en cáncer de ovario

Genetic counseling in ovarian cancer

Santiago González-Santiago, Rocío Pérez Velasco
Hospital Universitario San Pedro de Alcántara. Cáceres

Correspondencia: Santiago González-Santiago. Hospital Universitario San Pedro de Alcántara. Avda. Pablo Naranjo Porras, s/n. 10003 Cáceres

e-mail: santigsanti@gmail.com

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

RESUMEN

Un porcentaje significativo de los casos de cáncer de ovario (estimado entre el 10 % y el 25 %) tiene un componente hereditario. Los principales genes responsables de la existencia de esta predisposición hereditaria son *BRCA1* y *BRCA2*, por frecuencia y penetrancia. Mutaciones en otros genes, como *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *PALB2*, o los genes *MMR* del síndrome de Lynch, también son una posible causa. Los estudios de paneles de genes por secuenciación masiva en línea germinal o somática están aumentando el número de familias en las que se identifica la causa genética de predisposición al cáncer de ovario. La identificación de una mutación permite el estudio en cascada de familiares sanas que pueden conocer su estado de portadoras y tomar medidas de prevención tras un adecuado proceso de consejo genético. La salpingooforectomía bilateral profiláctica ha

demostrado su eficacia para reducir el riesgo de desarrollar cáncer de ovario y reducir la mortalidad general.

Palabras clave: Cáncer de ovario. *BRCA1*. *BRCA2*. Consejo genético. Salpingooforectomía.

ABSTRACT

A significant proportion, estimated at 10-25 %, of ovarian cancer cases has an inherited component. *BRCA1* and *BRCA2* genes are primarily responsible for the existence of this hereditary predisposition by frequency and penetrance. Mutations in other genes such as *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *PALB2*, or Lynch syndrome *MMR* genes are also a possible cause. Gene panel studies by massive germline or somatic sequencing are increasing the number of families in which the genetic cause of predisposition to ovarian cancer is identified. The identification of a mutation allows the cascade study of healthy relatives who can know their carrier status and take preventive measures after an appropriate genetic counseling process. Bilateral prophylactic salpingo-oophorectomy has been shown to be effective in reducing the risk of developing ovarian cancer and also overall mortality.

Keywords: Ovarian cancer. *BRCA1*. *BRCA2*. Genetic counseling. Salpingo-oophorectomy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario (CO) es una enfermedad heterogénea que afecta aproximadamente a 1 de cada 78 mujeres a lo largo de su vida y es la principal causa de muerte por cáncer ginecológico en España (1). Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, un porcentaje significativo, estimado entre el 15 % y el 25 %, tiene un componente hereditario (2). La mayoría de los genes responsables van a estar

implicados en mecanismos de reparación del ADN por recombinación homóloga. En este contexto, el consejo o asesoramiento genético desempeña un papel crucial al identificar a las personas en riesgo, brindarles orientación sobre su predisposición genética y proporcionar estrategias personalizadas de manejo y prevención.

El consejo genético implica un proceso multidisciplinar en el que las pacientes y sus familias reciben información sobre la probabilidad de heredar una mutación genética, las implicaciones clínicas de dicha mutación y las posibles intervenciones para reducir los riesgos asociados. Abarca varias etapas:

1. Evaluación del riesgo familiar y personal.
2. Educación sobre genética y cáncer.
3. Realización de pruebas genéticas e interpretación de los resultados.
4. Planificación y manejo del riesgo.
5. Apoyo psicosocial.

El consejo genético es especialmente relevante en CO debido al impacto de las mutaciones hereditarias en la susceptibilidad a la enfermedad. Las mujeres con mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, por ejemplo, tienen un riesgo acumulado de desarrollar cáncer de ovario del 39-59 % y del 11-27 %, respectivamente, significativamente mayor que el de la población general (< 2 %).

El consejo genético permite identificar a las mujeres portadoras de estas mutaciones y les brinda información esencial para la toma de decisiones. Esto incluye la opción de someterse a pruebas genéticas, estrategias de vigilancia intensiva y medidas quirúrgicas preventivas, como la salpingooforectomía bilateral profiláctica, que permite reducir el riesgo de cáncer de ovario en un 90 % (3), o tratamientos farmacológicos específicos, como los inhibidores de PARP. Además, el proceso de consejo genético ofrece apoyo emocional, que es crucial para ayudar a las pacientes a afrontar la ansiedad y el impacto psicológico asociado con un diagnóstico genético.

El consejo genético tiene un impacto transformador en el manejo del CO. Varios estudios han demostrado que las mujeres que reciben asesoramiento genético tienen una mayor probabilidad de someterse a pruebas genéticas, comprender los resultados y tomar medidas preventivas basadas en la evidencia científica (4).

Además, el consejo genético tiene implicaciones para los familiares. Cada descendiente de un portador tiene un 50 % de probabilidades de heredar la mutación genética, lo que permite un enfoque preventivo no solo para la paciente, sino para toda su familia.

No hay que olvidar que el asesoramiento genético plantea desafíos, como su accesibilidad, la confidencialidad o la interpretación de las variantes de significado incierto, que pueden generar incertidumbre en las pacientes.

Actualmente, el consejo genético en CO es un componente esencial del manejo oncológico moderno, especialmente en mujeres con predisposición hereditaria. Su implementación adecuada permite identificar a las personas en riesgo, ofrecerles estrategias preventivas y personalizar su tratamiento. Aunque afronta desafíos éticos y logísticos, su potencial para reducir la incidencia del CO hereditario y mejorar la supervivencia lo convierte en una herramienta indispensable en la oncología actual.

SUSCEPTIBILIDAD A CÁNCER DE OVARIO

Actualmente el cáncer de ovario (CO) es uno de los tumores con mayor tasa de casos hereditarios, ya que, independientemente de la historia familiar o de la edad al diagnóstico, en el 15-25 % de todos los nuevos diagnósticos encontraremos variantes patogénicas (VP) en línea germinal en determinados grupos de genes (5). Gracias a los avances en la metodología genética y molecular (*next generation sequence*, NGS) y estudios pangénómicos (*genome-wide association study*, GWAS) se han identificado gran parte de los locus donde se localizan los alelos de los genes de susceptibilidad al CO. La mayoría de ellos están ligados a alteraciones en los genes que participan en

los mecanismos de reparación del ADN durante la replicación en la fase S del ciclo celular previa a la mitosis: la vía de recombinación homóloga (HR) y la reparación del ADN en la vía de Fanconi. Las mutaciones en estos genes condicionan el síndrome de cáncer de mama y de ovario hereditario (CMOH), en cuyo espectro, además del cáncer de mama y del cáncer de ovario, podemos encontrar, aunque con menor frecuencia, otros tumores, como el cáncer de próstata o el de páncreas, según el gen mutado en cada caso.

En menor medida, también se ha identificado mayor susceptibilidad al CO en las alteraciones ligadas a los genes que participan en el mecanismo de reparación de los errores de apareamiento de nucleótidos (*mismatch repair, MMR*) (6).

La predisposición a desarrollar cáncer debido a las mutaciones en estos genes se hereda siguiendo un patrón de herencia autosómico dominante, de modo que es suficiente con heredar una alteración en heterocigosis (uno de los alelos del gen alterado) para adquirir un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad a lo largo de la vida. Cada gen presenta una penetrancia distinta, por lo que el riesgo de desarrollar CO será diferente con cada uno de ellos.

Las VP en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, cruciales para evitar la inestabilidad genómica activando la vía de reparación HR en sus etapas iniciales, fueron ligadas a un aumento de riesgo de CO por primera vez a comienzos de 1990 (7,8). Desde entonces, se han registrado más de 2900 VP en *BRCA1* y más de 3400 VP en *BRCA2*: el 80 % de ellas generan codones prematuros de parada que impiden la expresión de la proteína, el 10 % se trata de mutaciones *missense* y el 10 % restante deleciones / duplicaciones en el número de copias del gen (9).

En el estudio de *The Cancer Genome Atlas* (TCGA), del año 2011, que describe alteraciones en los genes de la vía HR en un 50 % de los 489 casos estudiados de carcinoma seroso de alto grado de ovario, las mutaciones en *BRCA1* en línea germinal (*gBRCA1*) están presentes en el 8,5 % y en *gBRCA2*, en el 6,3 % de los casos. Más recientemente,

en un metaanálisis que incluyó más de 300 000 pacientes de todos los continentes, la prevalencia de VP en *gBRCA1* en pacientes con CO fue del 13,5 %, mientras que en *gBRCA2* fue del 6,6 %, y combinando las VP en línea germinal y somática, el 22 % de los CO presenta alteraciones en *BRCA1* o *BRCA2*. Además, el patrón de prevalencia de mutaciones es distinto en función de la localización geográfica. Las mutaciones en *gBRCA1* en CO son mayores en Europa (15,1 %), seguida de Asia (13,6 %), América del Sur (12 %) y EE. UU. (11,2 %), y las de *gBRCA2* son mayores en Europa (7,3 %), seguida de EE. UU. (6,8 %) y de Asia (5,4 %) (10).

Las VP identificadas en paneles de secuenciación masiva ligadas a otros genes de la vía HR (*BARD1*, *NBN*, *BRIP1* y *ATM*, y los parálogos *RAD51C/D* de la familia *RAD*) y de los genes de la vía de la anemia de Fanconi (*PALB2*) suponen un riesgo incrementado pero variable de CO, dependiendo incluso de la historia familiar.

Sumado a lo anterior, en los últimos cinco años los grandes estudios pangenómicos (GWAS) han caracterizado algunas variantes genéticas comunes de riesgo (*single nucleotide polymorphism*, SNP) asociadas al cáncer de ovario que corresponden a señales genéticas frecuentes en la población con un bajo riesgo de desarrollo de cáncer. A diferencia de lo anterior, estas SNP no se corresponden con genes concretos asociados a un riesgo determinado, sino con marcadores genéticos de riesgo identificados en estudios de asociación. Así, SNP en *HOXD9* en el locus 2q31.1 se asocia con una mayor susceptibilidad a CO seroso y mucinoso, *TERT* (locus 5p15.33) se asocia con un mayor riesgo de CO seroso y la SNP en *HNF1B* parece otorgar mayor susceptibilidad a CO subtipo endometriode. Se prevé que en un futuro los estudios funcionales aprovechen las tecnologías emergentes, como la edición del genoma basada en CRISPR-Cas9, para aportar más información acerca del papel de estas SNP en la susceptibilidad al CO hereditario (11).

GENES IMPLICADOS EN EL CÁNCER DE OVARIO HEREDITARIO

Aproximadamente uno de cada cinco casos de CO tiene un componente hereditario. Los genes más comúnmente asociados con el cáncer de ovario hereditario incluyen *BRCA1* y *BRCA2* y otros genes implicados en la reparación por recombinación homóloga del ADN, así como los genes responsables del síndrome de Lynch implicados en el mantenimiento de la estabilidad genómica (Fig. 1).

BRCA1* y *BRCA2

Los genes *BRCA1* (Breast Cancer 1) y *BRCA2* (Breast Cancer 2) son los más comúnmente asociados con el cáncer de ovario hereditario. Ambos genes tienen un papel crítico en la reparación del ADN mediante recombinación homóloga. Las mutaciones en estos genes conducen a la acumulación de errores genómicos que favorecen la carcinogénesis.

El gen *BRCA1* está localizado en el cromosoma 17q21 y sus mutaciones pueden aumentar el riesgo de CO hasta un 39-59 % a lo largo de la vida, en contraste con un riesgo del 1-2 % a lo largo de la vida que presenta la población general (12). Además, las portadoras de mutaciones en *BRCA1* tienen mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama.

El gen *BRCA2*, localizado en el cromosoma 13q12.3, confiere un riesgo algo menor que *BRCA1*, pero sigue siendo significativo. Se estima que entre un 11 % y un 27 % de las mujeres con mutaciones en *BRCA2* desarrollarán CO antes de los 70 años (Tabla I).

Tabla I. Riesgo acumulado (%) de CO a lo largo de la vida y edad media al diagnóstico según gen mutado en CO hereditario

| Gen | Riesgo acumulado CO (%) | Edad al diagnóstico |
|--------------|--------------------------------|----------------------------|
| <i>BRCA1</i> | 39-59 | 54 |
| <i>BRCA2</i> | 11-27 | 59 |
| <i>BRIP1</i> | 5-5.8 | 61-64 |

| | | |
|--------------------------|-------|------|
| <i>RAD51C</i> | 5 | > 50 |
| <i>RAD51D</i> | 6-12 | > 50 |
| <i>PALB2</i> | 5 | > 50 |
| <i>MLH1</i> | 5-20 | ≈ 50 |
| <i>MSH2</i> | 10-24 | ≈ 50 |
| <i>MSH6</i> | 1-11 | ≈ 50 |
| <i>Población general</i> | 1-2 | > 50 |

Las variantes patogénicas en los genes *BRCA1* y *BRCA2* se detectan en un 10-15 % de pacientes con cáncer de ovario y representan la mayoría de los casos hereditarios (13,14).

La gran mayoría de las mujeres portadoras de mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* serán diagnosticadas con cáncer de ovario seroso de alto grado, con una mediana de edad de 51 y 61 años, respectivamente (15).

Los cánceres de ovario que presentan mutaciones en los genes *BRCA1* y el *BRCA2* se caracterizan por una mejor supervivencia y tasas de respuesta más altas a agentes de quimioterapia con platino. La identificación de mutaciones en estos genes permite estrategias de vigilancia y prevención, como cirugía profiláctica o terapia farmacológica con inhibidores de PARP (*Poly ADP Ribose Polymerase*), que han mostrado eficacia en pacientes con estas mutaciones.

Aunque con menor frecuencia que los anteriores, otros genes que codifican proteínas que participan en la reparación del ADN por recombinación homóloga pueden presentar mutaciones que predisponen al desarrollo de cáncer de ovario hereditario:

RAD51C* y *RAD51D

Las mutaciones en *RAD51C* y *RAD51D* están asociadas con un riesgo moderado de cáncer de ovario (hasta un 12 %).

Las mutaciones en el gen *RAD51C* son raras entre las pacientes con cáncer de ovario, con una prevalencia que varía entre el 0,3 y el 1,1 % (16).

El riesgo de diagnóstico de cáncer de ovario durante la vida entre las portadoras de *RAD51C* es aproximadamente del 5 %.

Las variantes patogénicas en el gen *RAD51D* son menos frecuentes entre las pacientes con cáncer ovárico en comparación con las de *RAD51C*, entre un 0,2 y un 0,9 % de las pacientes (17).

Las variantes patogénicas en *RAD51D* se asocian con un riesgo seis veces mayor de cáncer de ovario, por lo que su identificación puede tener gran utilidad clínica.

BRIP1

Las variantes patogénicas del gen *BRIP1* también se asocian a susceptibilidad de cáncer ovárico. Su prevalencia entre las pacientes con cáncer de ovario está entre el 1 y el 2,8 % (18). El riesgo acumulado a lo largo de la vida de cáncer de ovario entre las portadoras de *BRIP1* se ha estimado en 5-5,8 %, con la mayoría de los casos diagnosticados después de la menopausia; la edad media al diagnóstico está entre 61 y 64 años (19). Este elevado riesgo de cáncer de ovario justifica la recomendación de una salpingooforectomía bilateral que reduzca el riesgo entre las portadoras asintomáticas.

PALB2

Aunque más comúnmente asociado con el cáncer de mama, las mutaciones en *PALB2* también pueden elevar modestamente el riesgo de cáncer de ovario.

El gen *PALB2* codifica una proteína clave que trabaja estrechamente con *BRCA1* y *BRCA2* para facilitar la reparación del ADN mediante recombinación homóloga. Su papel en la predisposición al cáncer de mama está bien establecido, sin embargo, la asociación de las variantes patogénicas de *PALB2* con la susceptibilidad al cáncer de

ovario sigue siendo contradictoria, ya que la mayoría de los estudios informa de riesgos relativos, que oscilan entre 0,9 y 5,5. En un estudio de 524 familias con mutación en *PALB2*, se estimó que el riesgo de cáncer de ovario alcanzaba el 5 % a los 80 años (19).

Así, para las portadoras de *PALB2*, en la discusión y recomendación de cirugía de reducción de riesgo deben considerarse los antecedentes familiares de cáncer de ovario y que las mutaciones en *PALB2* son muy raras entre las pacientes con cáncer de ovario (menos del 0,5 % de los casos).

Genes *MMR*

El síndrome de Lynch es una condición hereditaria autosómica dominante causada por mutaciones en los genes responsables de la reparación de errores de emparejamiento del ADN (*MMR*, por sus siglas en inglés). Estos genes incluyen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* y *EPCAM*. Aunque el síndrome de Lynch se asocia predominantemente con el cáncer colorrectal, también incrementa el riesgo de cáncer de ovario.

Aproximadamente el 1 % de todos los casos de cáncer de ovario puede atribuirse a variantes patogénicas en genes de *MMR* (20).

Las variantes patogénicas de *MSH2* parecen estar asociadas con el mayor riesgo de diagnóstico de cáncer de ovario (10-24 %), seguido por las mutaciones de *MLH1* (5-20 % a la edad de 70 años) (21).

Las mutaciones en *MSH6* confieren riesgos mucho menores, que van del 1 al 11 %, mientras que las mutaciones en *PMS2* no parecen estar asociadas con un riesgo elevado de cáncer ovárico. Una proporción importante de los cánceres de ovario que se desarrollan en el contexto del síndrome de Lynch lo hacen en torno a los 50 años.

Una revisión sistemática del cáncer de ovario en el contexto del síndrome de Lynch mostró que el tipo histológico más frecuente era el adenocarcinoma endometriode de alto grado, que representa más de la mitad de los casos, mientras que el subtipo seroso de alto grado

representa el 20 % de los casos; pueden ocurrir tanto histologías de células claras como mucosas (22).

El análisis genético en mujeres con antecedentes familiares de cáncer colorrectal y ginecológico puede ayudar a identificar mutaciones en estos genes, lo que permite una vigilancia temprana y opciones personalizadas de tratamiento.

Otros genes

Las mutaciones germinales en el gen *TP53* son características del síndrome de Li-Fraumeni, que puede incluir el cáncer de ovario entre sus múltiples manifestaciones oncológicas. La prevalencia de las mutaciones asociadas a *BARD1* (< 1 %) y *ATM* (0,6 %) son inusuales, y las asociadas a *NBN* se han descrito principalmente en población del este de Europa, asociadas al CO hereditario, con una prevalencia del 1-1,5 % en algunas series (23).

ESTUDIO GENÉTICO EN CÁNCER DE OVARIO

El estudio genético en cáncer de ovario se ha convertido no solo en un elemento crucial para la detección de familiares sanos portadores de variantes patogénicas (VP) y para la realización de asesoramiento genético y medidas de prevención de tumores malignos en ellos, sino en una herramienta esencial en el diagnóstico, el pronóstico y la planificación de un tratamiento personalizado en esta enfermedad.

La evaluación inicial y el asesoramiento genético comienza abordando las necesidades iniciales del paciente, la información sobre las implicaciones del test genético, sus dudas y sus objetivos con su consulta. Además, debemos analizar no solo su historia personal, sino realizar un genograma de sus familiares de primer y de segundo grado de al menos tres generaciones para poder estimar el riesgo de su familia (alto, intermedio o bajo), que determinará posteriormente nuestras recomendaciones.

Como hemos descrito previamente, dada la alta tasa de mutaciones patogénicas encontradas en los diagnósticos en el CO y las

implicaciones terapéuticas actuales para estas pacientes, con la disponibilidad de tratamientos dirigidos y específicos para estas alteraciones genéticas, las diferentes sociedades internacionales y nacionales (24) coinciden en recomendar el estudio genético en todas las pacientes diagnosticadas de carcinoma epitelial de ovario (no mucinoso), independientemente de la edad y de la historia familiar.

Actualmente, la herramienta diagnóstica en la línea germinal en el cáncer de ovario hereditario es la técnica de secuenciación masiva (NGS), y se recomienda que no solo se incluyan los genes de alta penetrancia, sino también los de moderada, incluyendo al menos los genes *BRCA1* y *BRCA2*, *PALB2*, *ATM*, *CHEK2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PSM2*, *BRIP1*, *RAD51C* y *RAD51D*.

Diferentes plataformas permiten también el estudio genético mediante NGS a nivel somático a partir de una muestra parafinada del propio tumor. Frecuencias alélicas altas (> 20 %) de mutaciones identificadas a nivel somático pueden indicar la presencia de dichas mutaciones también a nivel somático, lo que hace muy recomendable su estudio a partir de muestra de sangre periférica o de saliva.

CIRUGÍA PROFILÁCTICA EN CÁNCER DE OVARIO HEREDITARIO

La medida de prevención primaria propuesta para reducir el riesgo de cáncer de ovario entre las portadoras de *BRCA1* y *BRCA2* es la salpingooforectomía bilateral profiláctica (SOBP), ya que se ha demostrado que la vigilancia regular es inadecuada para detectar tumores en una etapa temprana. La SOBP puede reducir el riesgo de diagnóstico de cáncer de ovario hasta en un 96 % (25). Se ha notificado un riesgo residual entre el 1 y el 4,3 % de carcinoma peritoneal primario. Debe considerarse después de una extensa consulta y discusión con la portadora y, por supuesto, después de completar la maternidad. Idealmente, para las portadoras de *BRCA1* el procedimiento debe realizarse después de los 35 años y antes de los 40. Para las portadoras de *BRCA2* mutado, teniendo en cuenta la menor penetrancia y la edad de diagnóstico posterior, puede

realizarse SOBP después de los 40 años y antes de los 45 (26). Manteniendo estos límites de edad para SOBP, se evitará la gran mayoría de los cánceres de ovario que surgen en el contexto de VP de *BRCA1* y *BRCA2*.

En mujeres con mutaciones en genes relacionados con el síndrome de Lynch, aunque el riesgo es menor, la cirugía también puede considerarse en función del contexto clínico, pero generalmente se realiza después de haber completado la paridad.

Según algunas publicaciones, la SOBP también podría reducir el riesgo de cáncer de mama en aproximadamente un 50 % en mujeres premenopáusicas portadoras de mutaciones en *BRCA1-2*, pero este beneficio puede haberse sobreestimado (27). Diferentes estudios han demostrado una reducción significativa en la mortalidad general en mujeres que optan por la SOBP debida principalmente a la disminución en la incidencia de cáncer de ovario y sus complicaciones. La SOBP ha demostrado beneficios tanto en la reducción de la mortalidad como en la mejora de la calidad de vida, aunque debe considerarse cuidadosamente debido a sus implicaciones en la salud general de las pacientes.

Aunque la SOBP es altamente efectiva en la prevención del cáncer, tiene importantes efectos adversos que deben abordarse en el proceso de toma de decisiones.

- Menopausia precoz: la cirugía induce una menopausia inmediata en mujeres premenopáusicas, lo que puede provocar síntomas vasomotores, disminución de la densidad ósea y un aumento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Puede considerarse la terapia hormonal sustitutiva, si es de corta duración, para mitigar algunos de los síntomas del climaterio.
- Efectos psicológicos: la cirugía puede generar ansiedad relacionada con la pérdida de fertilidad y cambios hormonales, por lo que es fundamental un abordaje integral que incluya asesoramiento psicológico.

- Calidad de vida: a pesar de las implicaciones negativas, muchas mujeres reportan una mejora en la calidad de vida debido a la reducción de la ansiedad asociada con el riesgo de cáncer.

En los últimos años han surgido estrategias alternativas y complementarias para abordar los riesgos asociados a la cirugía de reducción de riesgo del cáncer de ovario hereditario, como la cirugía mínimamente invasiva. Los avances en laparoscopia y cirugía robótica han reducido los riesgos quirúrgicos, el tiempo de recuperación y las complicaciones posoperatorias.

La salpinguectomía bilateral seguida de ooforectomía diferida puede considerarse en mujeres jóvenes para retrasar la menopausia inducida quirúrgicamente. Consiste en la extirpación de las trompas de Falopio, donde se cree que comienzan muchos cánceres de ovario, seguida de la extracción de los ovarios en una fecha posterior. Actualmente no se recomienda fuera del marco de un ensayo clínico.

La decisión de someterse a cirugía profiláctica debe basarse en un enfoque multidisciplinario que incluya oncólogos, genetistas, ginecólogos y psicólogos. Es crucial proporcionar a las pacientes información clara sobre los beneficios, los riesgos y las alternativas disponibles.

TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA TRAS CIRUGÍA REDUCTORA DE RIESGO

Como hemos descrito anteriormente, dado que la cirugía profiláctica en cáncer de ovario se recomienda en portadoras de VP a partir de los 35 años, inevitablemente acarrea el desarrollo de una menopausia precoz, con un consiguiente mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, pérdida en salud ósea, disfunción sexual e impacto en la salud mental y psicosocial, con el consiguiente deterioro de la calidad de vida y aumento de mortalidad por estas causas.

La terapia hormonal sustitutiva (THS), solo basada en estrógenos (E) o combinación de estrógenos y progestágenos (E-P), está indicada

para los síntomas del climaterio y evitar las complicaciones del síndrome de menopausia precoz en la población general, pero en diversos estudios poblacionales su uso se ha asociado a un ligero incremento del riesgo de cáncer de mama, en especial la terapia combinada con estrógenos y progestágenos (E-P), lo que ha limitado su uso en pacientes portadoras de VP que predispongan a dicha enfermedad (28).

La evidencia del uso de THS para el tratamiento de los síntomas de la menopausia en pacientes portadoras de VP en *BRCA1* y *BRCA2* y su relación con el incremento de riesgo de cáncer de mama han sido objeto de estudio en numerosos estudios recientemente. En su estudio retrospectivo de una cohorte de 74 portadoras sanas con mutaciones en *BRCA1*, Kotsopoulos y cols. (29) concluyeron que no existía relación entre el uso de THS y aumento de riesgo de cáncer de mama ni para combinaciones con E (OR 1,0; IC 95 %, 0,62-1,62, $p = 0,11$) ni con E-P (OR 0,65; IC 95 %, 0,38-1,11, $p = 0,23$). En el estudio prospectivo PROSE (*Prevention and Observation of Surgical Endpoints*), que incluyó a 462 mujeres portadoras de *BRCA 1/2* sin historia personal de cáncer de mama y que se habían sometido a cirugía profiláctica de cáncer de ovario, que recibían THS para tratamiento de los síntomas de menopausia y se comparaba con una cohorte de mujeres que no recibían THS, se concluyó que la cirugía reductora de riesgo para cáncer de ovario se asociaba a una reducción en el riesgo de cáncer de mama (HR = 0,40; IC 95 %, 0,18-0,92) y que el riesgo en ellas de este tipo de tumor era independiente del uso de THS (HR 0,37; IC 95 %, 0,14-0,96) (30). En un reciente metaanálisis de 100 estudios prospectivos y retrospectivos del uso de THS en pacientes portadoras sanas de *BRCA 1* y *2* tras cirugía reductora de riesgo ovárico se concluyó que el riesgo de cáncer de mama no varía con el uso de THS, si bien se prefiere recomendar tratamientos que solo contentan estrógenos.

También puede usarse la THS por vía intravaginal para tratar los síntomas genitourinarios de la menopausia, como la sequedad vulvovaginal y la dispareunia (31).

Con la evidencia disponible, y en consonancia con las guías clínicas, puede valorarse el uso de THS (preferiblemente solo con estrógenos) sin que conlleve un aumento en el riesgo del cáncer de mama para tratar durante un periodo de tiempo limitado los síntomas de la menopausia precoz tras la cirugía reductora de riesgo, aunque debe realizarse una evaluación individualizada del caso (teniendo en cuenta la historia personal y familiar) por un equipo multidisciplinar, y con una evaluación periódica de dicho tratamiento, y en ningún caso debe recomendarse en pacientes con historia personal de cáncer de mama previo (32).

QUIMIOPREVENCIÓN EN CÁNCER DE OVARIO HEREDITARIO

Basado en el racional de que los anticonceptivos orales combinados de estrógenos y progestágenos (ACO) reducen en la población sana el riesgo de CO un 20 % por cada 5 años de uso, se han llevado a cabo diferentes estudios de casos-controles y metaanálisis en pacientes portadores de VP en los genes de alto riesgo de CO (*BRCA 1/2*) para extrapolar en ellos dichos datos y ofrecer una alternativa reductora de riesgo en pacientes que no desean su cirugía reductora (Tabla II).

Tabla II. Estudios relacionados con el uso de ACO y la reducción de riesgo de CO en portadoras de VP en *BRCA 1* y *2*

| Autor | Estudio | Resultados |
|----------------------|----------------|---|
| Narod, y cols. (33) | Caso-control | Reducción de riesgo: — <i>BRCA1</i> : OR 0,5 (IC 95 %, 0,3-0,9) — <i>BRCA2</i> : OR 0,4 (IC 95 %, 0,2-1,1) — En ambos: OR 0,5 (IC 95 %, 0,3-0,8) |
| Iodice, y cols. (39) | Metaanálisis | Reducción de riesgo: — <i>BRCA1</i> : OR 0,51 (IC 95 %, 0,40-0,6) — <i>BRCA2</i> : OR 0,50 (IC 95 %, 0,29-0,89) |

| | | |
|-----------------------|--------------|--|
| | | ($p = 0,88$) — Combinado: OR 0,50 (IC 95 %, 0,33-0,75) |
| Cibula, y cols. (37) | Metaanálisis | Reducción de riesgo: — <i>BRCA1</i> : OR 0,56 (IC 95 %, 0,49-0,69) — <i>BRCA2</i> : OR 0,49 (IC 95 %, 0,32-0,77) |
| Park, y cols. (40) | Metaanálisis | Reducción de riesgo — <i>BRCA1</i> : OR 0,51 (IC 95 %, 0,41-0,64) — <i>BRCA2</i> : OR 0,57 (IC 95 %, 0,41-0,80) |
| Friebel, y cols. (35) | Metaanálisis | Reducción de riesgo asociado al tiempo de uso: — <i>BRCA1</i> : reducción de 33-80 % en uso > 1 año — <i>BRCA2</i> : reducción de 58-63 % en caso de uso |

En el estudio de casos-controles de Narod y cols. (casos portadores sanos de VP en *BRCA1* y *BRCA2*, controles familiares sanos no portadores) del año 1998 (33) se estableció por primera vez que el uso de ACO en pacientes portadoras de VP en *BRCA1* y *BRCA2* conlleva una reducción del riesgo de desarrollo de CO del 50 %. Posteriores y más recientes metaanálisis (34) han concluido similares resultados, aunque la reducción de riesgo en portadoras de mutación en *BRCA1* es ligeramente superior. Respecto al patrón y al tiempo de uso de ACO, la reducción de riesgo puede aumentar hasta el 60-70 % en caso de uso de ACO durante más de 5 años en portadoras *BRCA1* y hasta el 50-60 % en caso de su uso durante más de un año en portadoras *BRCA2*. Además, en un estudio de cohorte retrospectivo del *International BRCA1/2 Carrier Cohort Study*, la reducción de riesgo de CO en portadoras *BRCA1* y *BRCA2* seguía siendo significativa incluso 15 años después del uso de ACO (35,36).

Tanto la metodología y el diseño de estos estudios (la mayoría, retrospectivos; escasos aleatorizados, poblaciones con mayor prevalencia de cáncer de ovario en la familia) como la intervención (en varios estudios el uso de ACO se realizaba en edades en las que este tumor no es clínicamente evidente o los casos se realizaban además de la intervención de cirugía reductora de riesgo ovárico) han sido objeto de discusión y han llevado a que las principales asociaciones y guías clínicas internacionales (NCCN, ESMO y SEOM) recomienden el uso de los ACO de forma individualizada tras una valoración multidisciplinar como medida reductora de riesgo de CO en portadoras de VP de alto riesgo, teniendo en cuenta siempre que la opción más efectiva es la cirugía profiláctica.

Además de lo anterior, a la hora de proponer la terapia con ACO en portadoras de VP, debemos tener en cuenta el factor de riesgo que suponen para el desarrollo de cáncer de mama, si bien la evidencia de la que disponemos en esta población es heterogénea. En el metaanálisis de Cibula y cols. (37) se reporta un aumento del riesgo de cáncer de mama en el subgrupo de portadoras de *BRCA1* y ajustado por el uso, en especial si comenzaron a utilizar ACO antes de los 20 años, igual que en el metaanálisis de Kotsopoulos y cols. (38), en el que se concluye que aumento del riesgo de cáncer de mama en el uso de ACO antes de los 20 años y en portadoras *BRCA1*. Por el contrario, en el metaanálisis de Iodice y cols. (39) no se encontró un aumento del riesgo de cáncer de mama estadísticamente significativo con el uso de esta terapia en portadores *BRCA1* ni *BRCA2*. En recientes metaanálisis, como el de Park y cols. (40), se describe un incremento del riesgo de cáncer de mama tanto en portadoras de *BRCA1* como de *BRCA2* con el uso de ACO, especialmente si la terapia tiene una duración de más de 5 años.

CONCLUSIONES

El estudio genético en pacientes con sospecha de cáncer de ovario hereditario es fundamental para identificar las mutaciones específicas

responsables y la NGS permite ampliar el diagnóstico mucho más allá de las mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*. Disponer de esta valiosa información nos da la posibilidad de diseñar estrategias de prevención en familiares sanas.

La salpingooforectomía bilateral profiláctica (SOBP) es una intervención clave para reducir el riesgo de cáncer en mujeres con mutaciones genéticas predisponentes. Teniendo en cuenta la implantación media de las mutaciones en los genes implicados en el CO hereditario (Fig. 1), aproximadamente por cada 3-4 mujeres en las que se realiza la SOBP estamos evitando el desarrollo de un CO en alguna de ellas.

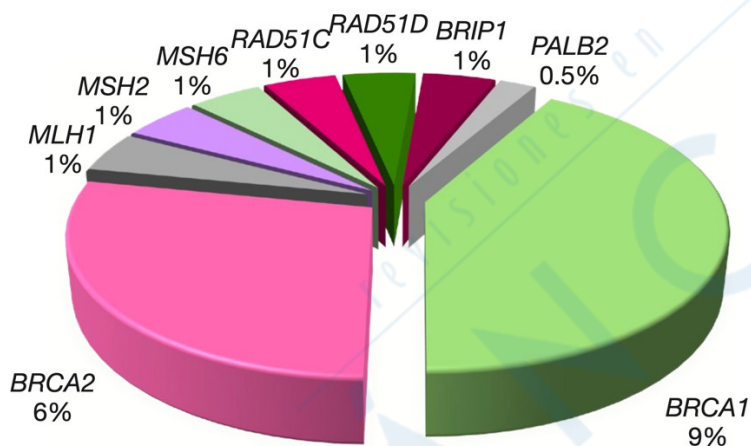


Figura 1. Frecuencia de mutaciones en genes responsables del CO hereditario.

Aunque esta cirugía ofrece beneficios significativos en la prevención del cáncer y en la mejora de la supervivencia, también puede conllevar efectos secundarios que requieren un manejo integral.

El proceso de consejo genético es esencial para la consecución de estos objetivos. Partiendo de un proceso de comunicación y de consentimiento informado permite a las pacientes de CO y a sus familiares realizar un estudio genético y tomar decisiones sobre su cuidado que pueden cambiar sus vidas y las de generaciones sucesivas.

Garantizar el acceso universal, y en un tiempo razonable, a las pacientes de CO y a sus familiares a las unidades de cáncer heredofamiliar es clave para disminuir la incidencia de este tipo de cáncer de ovario, que afecta a una de cada cinco pacientes diagnosticadas de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019;144:1941-53.
2. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med* 2017;14:9-32.
3. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(2):80-7.
4. Ladd MK, Peshkin BN, Senter L, et al. Predictors of risk-reducing surgery intentions following genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer. *Transl Behav Med* 2020;10(2):337-46.
5. Walsh T, Casadei S, Lee MK, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:18032-7.
6. Nielsen FC, Van Overeem Hansen T, Sørensen CS. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes in confined pathways. *Nat Rev Cancer* 2016;16(9):599-612. DOI: 10.1038/nrc.2016.72
7. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266:66-71.
8. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995;378:789-92.

9. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011;474(7353):609-15. DOI: 10.1038/nature10166. Erratum in: *Nature* 2012;490(7419):298.
10. Shao C, Wan J, Lam FC, et al. A comprehensive literature review and meta-analysis of the prevalence of pan-cancer BRCA mutations, homologous recombination repair gene mutations, and homologous recombination deficiencies. *Environ Mol Mutagen*. 2022;63(6):308-16. DOI: 10.1002/em.22505
11. Kar SP, Berchuck A, Gayther SA, et al. Common Genetic Variation and Susceptibility to Ovarian Cancer: Current Insights and Future Directions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018;27(4):395-404. DOI: 10.1158/1055-9965
12. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017;317:2402-16.
13. Zhang S, Royer R, Li S, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121:353-7.
14. Song H, Cicek MS, Dicks E, et al. The contribution of deleterious germline mutations in BRCA1, BRCA2 and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population. *Hum Mol Genet* 2014;23:4703-9.
15. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan B, et al. Age-specific ovarian cancer risks among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation *Gynecol Oncol* 2018;150:85-91.
16. Lilyquist J, La Duca H, Polley E, et al. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecol Oncol* 2017;147:375-80.
17. Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 2011;43:879-82.

18. Weber-Lassalle N, Hauke J, Ramser J, et al. BRIP1 loss- of-function mutations confer high risk for familial ovarian cancer, but not familial breast cancer. *Breast Cancer Res* 2018;20:7.
19. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, et al. Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: an international study of 524 families. *J Clin Oncol* 2020;38:674-85.
20. Mills AM, Longacre TA. Lynch syndrome screening in the gynecologic tract: current state of the art. *Am J Surg Pathol* 2016;40:e35-44.
21. Møller P, Seppala T, Bernstein I, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017;66:464-72.
22. Ryan NAJ, Evans DG, Green K, et al. Pathological features and clinical behavior of Lynch syndrome-associated ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2017;144:491-5.
23. Ramus SJ, Song H, Dicks E, et al. Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women with Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107.
24. Daly MB, Pal T, Berry MP, et al. (NCCN Guidelines®). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 1.2025. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Acceso: 11 de septiembre de 2024]. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(1):77-102. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0001
25. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk- reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002;346:1609-15.
26. Finch AP, Lubinski J, Moller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation *J Clin Oncol* 2014;32:1547-53.
27. Wang Y, Song Z, Zhang S, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 or BRCA2 mutation

- carriers: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2022;48(6):1209-16.
28. Gordhandas S, Norquist BM, Pennington KP, et al. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits. *Gynecol Oncol* 2019;153(1):192-200.
 29. Kotsopoulos J, Gronwald J, By K, et al. Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among brca1 mutation carriers, *JAMA Oncol*. (2018).
 30. Rebbeck TR, et al. PROSE study group, effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE study group. *J Clin Oncol* 2005;23:7804-10.
 31. Marchetti C, De Felice F, Boccia S, et al. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;132:111-5.
 32. González-Santiago S, Ramón y Cajal T, Aguirre E, et al; SEOM Hereditary Cancer Working Group. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). *Clin Transl Oncol* 2020;22(2):193-200.
 33. Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med* 1998;339(7):424-8.
 34. Schrijver LH, Olsson H, Phillips KA, et al. Oral contraceptive use and breast cancer risk: Retrospective and prospective analyses from a BRCA1 and BRCA2 mutation carrier cohort study. *JNCI Cancer Spectr* 2018;2(2).
 35. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(6).

36. Xia YY, Gronwald J, Karlan B, et al. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Contraceptive use and the risk of ovarian cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gynecol Oncol* 2022;164(3):514-21.
37. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 2010;16(6):631-50.
38. Kotsopoulos J, Lubinski J, Moller P, et al. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2014;143(3):579-86.
39. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46(12):2275-84.
40. Park J, Huang D, Chang YJ, et al. Oral contraceptives and risk of breast cancer and ovarian cancer in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: a meta-analysis of observational studies. *Carcinogenesis* 2022;43(3):231-42.