

## ASESORAMIENTO GENÉTICO EN CÁNCER GINECOLÓGICO

En la actualidad se acepta que el cáncer es una enfermedad genética (o genómica), en la cual la acumulación de errores críticos en el ADN tiene como consecuencia la división celular descontrolada. En lo relativo a cánceres ginecológicos y **asesoramiento genético oncológico (AGO)**, la búsqueda de mutaciones germinales se limita al cáncer de ovario y cáncer de endometrio, dado que las mutaciones somáticas en los tumores del tracto genital inferior son desencadenadas por virus de la familia del Papiloma Humano (HPV).

El AGO tiene tres objetivos principales: la estimación de riesgo oncológico de la paciente que nos permita asesorarla en cuanto a estrategias de tratamiento y seguimiento propias para ella, la estimación de riesgo de sus familiares de primer y segundo grado y la identificación de mutaciones germinales o tumorales que se beneficien con el uso de terapias *target*.

El **AGO** es un proceso, que se lleva a cabo en varias consultas y consta de 5 etapas:

1. Información: antecedentes personales y familiares de la paciente, Confección del pedigree o familigrama.
2. Evaluación de riesgo de manera empírica o mediante modelos de cálculo. Evaluación de la percepción de riesgo por parte del paciente y de sus objetivos con respecto al AGO.
3. Pedido de estudios genéticos moleculares: En caso de estar indicados y ser aceptados por la paciente, evaluar qué tipo de estudios pedir y secuencia. Elegir en lo posible un adecuado

caso índice, con el fin de maximizar la información provista por el estudio.

4. Manejo y prevención: Según resultados de estudios moleculares o cálculo de riesgos elaborar en conjunto con paciente y familiares estrategias de seguimiento, reducción de riesgo y/o tratamiento. Apoyo psicológico.
5. Seguimiento: Evaluación periódica y actualización de historia personal y familiar de la paciente. Actualizar estudios genéticos en caso de considerarse necesario. Evaluación de familiares en riesgo

Es importante destacar que la información provista por los estudios moleculares es una información sensible y que requiere de un equipo multidisciplinario que incluye genetistas, ginecólogos, oncólogos y psicooncólogos. Los estudios tienen limitaciones y grados de incertidumbre que el paciente debe comprender previo a la solicitud de los mismos.

En el Instituto se derivan a AGO todas las pacientes con Cáncer Epitelial de Ovario (CEO) y todas las pacientes con Cáncer de Endometrio (CE) menores de 50 años o CE de cualquier edad con hallazgo de déficit de expresión en proteínas de reparación del ADN-MMR: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. El estudio por IHQ de proteínas MMR se realiza en todas las pacientes con CE.

A continuación, se detallan las características principales del AGO para CEO y CO

## Cáncer de ovario hereditario

Aproximadamente una de cada 4 pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario presenta una mutación genética de tipo germinal en algún gen supresor de tumores, que potencialmente causa una predisposición a un cáncer hereditario. El 66% de estas mutaciones ocurre en los genes BRCA1 y BRCA2; es decir que, del total de pacientes con cáncer de ovario, un 15% presenta una mutación germinal en un gen BRCA. La probabilidad de presentar esta mutación varía en función de la edad al diagnóstico, tipo histológico tumoral, historia familiar y etnia, pero teniendo en cuenta la alta prevalencia de mutaciones en genes en pacientes con cáncer de ovario, la mayoría de las guías recomienda el asesoramiento genético en **todas** las pacientes con CEO.

La identificación de estas pacientes con alto riesgo de desarrollar cáncer es importante por diferentes razones. Por un lado, sabiendo que presentan riesgo elevado de presentar otros cánceres (ej. cáncer de mama), se les indica estrategias de vigilancia distintas a la población general, que demostraron reducir la mortalidad. Por otro lado, conocer el estado de portador de una mutación BRCA tiene valor pronóstico y terapéutico, ya que los cánceres de ovario relacionados a mutaciones BRCA presentarían una mayor respuesta a los esquemas de quimioterapia basados en platino; en casos de tumores epiteliales serosos de alto grado (de ovario, trompa uterina y peritoneal primario), puede utilizarse un inhibidor de la poli-ADP polimerasa (PARP) como terapia de mantenimiento tanto en primera línea como en recaídas platino sensibles. Esto último fue recientemente aprobado para ser utilizado en pacientes con mutaciones germinales y/o somáticas del

BRCA. Por último, conocer la información genética tiene implicancia a nivel familiar pudiéndose realizar los asesoramientos correspondientes. En el proceso de AGO para pacientes con CEO debemos consensuar con la paciente si solicitarle únicamente genes BRCA (los más frecuentemente afectados y los que tienen hoy implicancia en indicación de terapias target), si pediremos de inicio un Panel de Genes que incluya, además de los genes BRCA, BRIP1, RAD 51C, RAD 51D, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, PALB2) o si haremos el pedido de manera secuencial. La modalidad y secuencia diagnóstica depende fundamentalmente de los objetivos y deseos de la paciente, de sus posibilidades económicas y de la estimación de riesgo calculada según antecedentes personales y familiares. Actualmente existe también la posibilidad de iniciar los tests moleculares con el estudio de mutaciones genómicas del taco histológico. Los estudios genómicos permiten aumentar el porcentaje de pacientes identificados para terapias target, pero siempre requiere de la confirmación de mutaciones germinales para poder realizar un correcto AGO de la paciente y sus familiares. Se estima que el estudio de mutaciones a nivel tumoral identifica un 5% extra de mutaciones *de novo* que son susceptibles a terapias target (iPARP) pero que no encontraremos a nivel germinal y por lo tanto no relacionadas con Síndromes de Cáncer Hereditario. Se puede estudiar también si el tumor tiene déficit de la recombinación homóloga (HRD), lo cual también lo hace susceptible a terapias target. Si bien cerca de la mitad de las pacientes con HRD tiene mutaciones germinales es importante recordar que los diagnósticos sobre el tumor no sirven para diagnosticar síndromes hereditarios.

En el caso de no encontrar en una paciente mutaciones somáticas o germinales, tanto por estudios negativos o falta de acceso a los mismos el asesoramiento personal y familiar, estimación de riesgo y pautas de seguimiento se realizará en base a los antecedentes personales y familiares. En caso de encontrar mutaciones patogénicas en los estudios moleculares el proceso de AGO se realizará en base a guías de recomendación internacionales para la mutación identificada.

En lo relativo al AGO para **pacientes sanas** con mutaciones identificadas que implican un riesgo para CEO, es importante discutir la salpingooforectomía de reducción de riesgo (SORR). A la fecha no existen estrategias de vigilancia efectiva para CEO, por lo tanto, se considera costo efectivo la SORR una vez alcanzado el riesgo anual de 4%. Las mutaciones en distintos genes implican riesgos y edades diferentes de presentación, por lo tanto, el asesoramiento debe evaluarse para cada caso particular teniendo en cuenta antecedentes familiares, mutación encontrada y planeamiento familiar de la paciente. Para genes BRCA1 la SORR se recomienda entre los 35-40 años y para BRCA2 entre los 40-45. Una vez realizada la SORR se puede evaluar la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos (únicamente en pacientes sin antecedente de cáncer de mama). La utilidad del dosaje de CA125 en pacientes que no desean realizar la SORR o posterior a la cirugía de reducción de riesgo es discutida, pero puede realizarse cada 6 meses.

## Cáncer de endometrio

Un 2-4% de las pacientes con CE tienen Síndrome de Lynch (SL, HNPCC o CCR hereditario no polipoide). Si seleccionamos el grupo de pacientes menores de 50 años o con antecedentes familiares de CCR o CE el porcentaje asciende a un 10%.

Los CE asociados a SL presentan, en un 90% de los casos, inestabilidad microsatelital (IMS) que puede ser diagnosticada mediante PCR o por pérdida de expresión de alguna proteína implicada en el mecanismo de reparación de desapareamiento (en inglés, mismatch repair o MMR) en el estudio por inmunohistoquímico (IHQ). Dichas proteínas son: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Cualquiera de estos dos métodos puede utilizarse como herramientas de screening para HNPCC (no como método diagnóstico).

No existen guías uniformes respecto al screening de SL en cáncer de endometrio. Las guías fueron progresando desde un punto de corte 50 a 70 años como edad al diagnóstico, y en la actualidad varios grupos recomiendan el screening universal. En el Instituto Roffo realizamos screening universal para IMS en las pacientes con CE al momento del diagnóstico. Aproximadamente un 25-30% de las pacientes con CE tendrían IMS, pero solo un 15% de estas tendrá una mutación germinal (un 2-4% del total).

**Un 25-30% de las pacientes con CE tendrían IMS, pero solo un 15% de éstas tendrá una mutación germinal y SL.**

En la actualidad la IMS ha cobrado muchísima importancia por ser un método que permite identificar pacientes susceptibles al tratamiento con inhibidores de checkpoint inmunitario. Es importante recordar que, para

el diagnóstico del Síndrome de Lynch, el estudio por PCR o IHQ de IMS es un método de pesquisa y no diagnostica cáncer hereditario.

En el caso de constatarse la IMS se aconseja derivar al paciente a un asesoramiento genético con especialista a fin de realizar las pruebas de secuenciación del ADN para constatar la presencia de una mutación germinal, o descartarla en caso de un cáncer esporádico con IMS.

En caso de no encontrar IMS en el estudio por inmunohistoquímica, pero presentar factores de sospecha (edad, familia de riesgo) se derivará igualmente la paciente a AGO para una evaluación exhaustiva de antecedentes, evaluación de riesgo y de ser necesario solicitud de estudios moleculares.

En la actualidad el estudio molecular puede realizarse solo para genes asociados a SL: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 y EPCAM y puede ampliarse a otros genes relacionados con CE como STK11 y PTEN. La ampliación del panel se hará según sospecha.

La identificación de pacientes con Síndrome de Lynch tiene implicancias de manejo para el paciente afectado (quien realizará la vigilancia correspondiente) así como también para el asesoramiento a sus familiares.

Para pacientes jóvenes con diagnóstico de CE, con deseo de fertilidad, candidatas a tratamiento conservador, el diagnóstico de SL disminuye la posibilidad de remisión de la enfermedad.

El riesgo a lo largo de la vida de presentar un cáncer colorrectal oscila entre un 52-82%. La vigilancia de alto riesgo con colonoscopia periódica demostró ser una herramienta efectiva para reducir la incidencia y mortalidad por cáncer.

En lo relativo al AGO ginecológico para **pacientes sanas** con diagnóstico de síndrome de Lynch y según el gen mutado, el riesgo de tener CE a lo largo de la vida es de un 20-60% y de tener CO un 3-30%. Si bien la histerectomía no disminuye la mortalidad, reduce la incidencia de CE. La salpingooforectomía está recomendada para todas las pacientes con paridad cumplida. El momento de la AHT o anexectomía debe ser consensuado con la paciente según el gen mutado y el riesgo asociado al mismo, su planificación familiar y estado menopáusico. La vigilancia para CE y CO no han demostrado disminuir la mortalidad y no se recomiendan, pero pueden resultar una alternativa útil en los casos que la paciente prefiera diferir las cirugías de reducción de riesgo.

<b>CANCER EPITELIAL DE OVARIO</b>	<b>CANCER DE ENDOMETRIO</b>
25% de los CO son hereditarios	3- 5% de los CE son Hereditarios
Mutaciones en genes <b>BRCA</b> son la causa principal	El Sme. de Lynch es la causa principal (1/35 CE) por mutaciones <b>MLH1, MSH2, MSH6,</b>
Otros genes: <b>MMR, RAD51, BRIP</b>	<b>PMS2 y EPCAM.</b>
	Otros genes: Cowden y Peutz Jegers ( <b>STK11 y PTEN</b> )
Hoy se considera costo efectivo el pedido de panel inicial	Se considera Costo efectivo pedir IHQ



Riesgo: VUS o hallazgo en genes no accionables.	Universal y estudio molecular a pacientes con IMS o importantes factores de riesgo (edad o múltiples familiares afectados)
CMOH tiene riesgo aumentado de CO, CM, Cáncer de Próstata y Cáncer de Páncreas	En el Sme de Lynch 50% de las mujeres debutan con CE Tienen riesgo aumentado de CO, CCR y de vías urinarias
CO HRD tiene mayor susceptibilidad de iPARP	Pacientes con IMS son susceptibles a Inhibidores de Checkpoint inmunitarios

## Bibliografía

1. Domchek SM, Robson ME. Update on Genetic Testing in Gynecologic Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(27):2501-2509. doi:10.1200/JCO.19.00363
2. Garrido R, Norese G, Zeff N. Solicitud de BRCA en cáncer de ovario – guías de recomendación. Asociación Argentina de Ginecología Oncológica. 2020
3. Haunschild, C E and Krishnansu S. Tewari. The current landscape of molecular profiling in the treatment of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 160.1 (2021): 333-345.

4. Konstantinopoulos, PA. et al. Homologous recombination deficiency: exploiting the fundamental vulnerability of ovarian cancer. *Cancer Discovery* 5.11 (2015): 1137-1154.
5. Kahn, R.M., et al Universal endometrial cancer tumor typing: How much has immunohistochemistry, microsatellite instability and MLH1 methylation improved the diagnosis of Lynch syndrome across the population? *Cancer* 2019;125: 3172-3183.
6. Liu, Ying L. et al. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy for ovarian cancer: a review and clinical guide for hereditary predisposition genes. *JCO Oncology Practice* (2021): OP-21.
7. NCCN Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 1.2022
8. NCCN Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal Version 1.2021
9. Randall LM et.al. Multi-disciplinary summit on genetics services for women with gynecologic cancers: A Society of Gynecologic Oncology White Paper. *Gynecol Oncol.* 2017 Aug;146(2):217-224