

# Conocer el estado mutacional del gen *BRCA*, esencial para el manejo y el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario y la prevención en sus familiares

En el marco del Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), celebrado en Madrid, se realizó una Sesión Formativa de Cáncer de Ovario y *BRCA*. Moderada por el Dr. César Mendiola, del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario «12 de Octubre» (Madrid), y la Dra. Raquel Serrano, del Hospital Universitario «Reina Sofía» (Córdoba), los ponentes abordaron, entre otros temas, el impacto que tiene conocer el estado mutacional del gen *BRCA* a la hora de tomar decisiones en el manejo de las pacientes con cáncer de ovario y la puesta en marcha de medidas de prevención.

En su exposición, el Dr. Mendiola recordó que entre los subtipos histológicos de cáncer de ovario, el seroso de alto grado cuenta con mejor pronóstico, además de tener mayor sensibilidad a la quimioterapia. En relación con otros tratamientos, señala la eficacia que se ha observado en los últimos años con los tratamientos antiangiogénicos y, más recientemente, con la llegada de nuevos fármacos diana que actúan sobre la inestabilidad genómica del propio cáncer de ovario. Concretamente, la identificación del estado mutacional del gen *BRCA* adquiere un papel relevante, por ser la diana de tratamientos dirigidos más eficaces, como los inhibidores de la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP).

## Tratamiento de primera línea

La Dra. Eva María Guerra, oncóloga del Hospital Universitario «Ramón y Cajal» (Madrid), centró su ponencia en el manejo actual de primera línea de las pacientes con cáncer de ovario avanzado. Destacó la necesidad de disponer del estudio mutacional del gen *BRCA* en el momento del diagnóstico, dado que éste constituye no sólo un factor pronóstico, sino también un factor predictivo de respuesta a la quimioterapia y a otras terapias dirigidas.



Mesa de la sesión formativa sobre cáncer de ovario y *BRCA*

La incidencia de la mutación germinal en *BRCA* en pacientes con cáncer de ovario se sitúa en torno al 13-14%, y llega al 22,6% en mujeres con cáncer de ovario seroso de alto grado. En este contexto, la agregación familiar es también un factor importante de mayor frecuencia de la mutación, pero no esencial a la hora de llevar a cabo el estudio mutacional. Algunos estudios, como el del Australian Ovarian Cancer Study Group, muestran que hasta un 44% de las pacientes con cáncer de ovario y mutación en *BRCA* no refieren tener una historia familiar de cáncer de mama u ovario. Además, recientemente la investigación se está centrando en el estudio del estado mutacional del gen *BRCA* en el tumor, así como en otros genes implicados en la recombinación.

ción homóloga, que podrían predecir también la respuesta a la quimioterapia y a otros tratamientos.

Conocer el estado mutacional de *BRCA* en línea germinal es ya una práctica habitual y de gran relevancia para el cribado de familiares, con la finalidad de prevenir futuros cánceres familiares hereditarios y prestar asesoramiento genético y familiar. Supone una labor de suma importancia, ya que estas mujeres con mutación en *BRCA* y familiares de primer grado afectadas de cáncer de ovario y/o mama presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer. Por tanto, a juicio de la Dra. Guerra, es esencial identificar a las portadoras sanas para establecer estrategias de prevención.

«Dentro de pocos años se podrá predecir individualmente el riesgo de desarrollar cáncer de ovario de cada paciente, independientemente de su historia familiar»

E.M. Guerra

Respecto al tratamiento de primera línea, la Dra. Guerra señaló que la cirugía sigue siendo el pilar básico para incrementar y mejorar la supervivencia de las pacientes y, en caso de no poder intervenir, se opta por la terapia neoadyuvante basada en carboplatino-paclitaxel como primera línea terapéutica. A lo largo de los años se han ido probando diversas alternativas de los esquemas de tratamiento, como el uso de dosis densas, y cambios en la vía de administración, como la quimioterapia intraperitoneal; más recientemente se han introducido nuevas terapias diana en el arsenal terapéutico, como bevacizumab, y actualmente otras, como los inhibidores de la PARP, especialmente eficaces en las pacientes con presencia de mutación en el *BRCA*. En este contexto, la Dra. Guerra indicó la presencia de estas mutaciones como un factor pronóstico y predictivo de mejor respuesta a la quimioterapia

basada en platino. Se ha comprobado que la supervivencia libre de progresión (SLP) es superior en las pacientes con *BRCA* mutado, en comparación con las mujeres sin mutación, cuando reciben tratamiento con PLD (con o sin platino) o con gemcitabina más carboplatino. Además, los intervalos libres de tratamiento son más prolongados en comparación con las pacientes sin esta mutación.

Al parecer, la eficacia de bevacizumab es independiente del estado mutacional de *BRCA* y otros genes de la recombinación homóloga. Por otro lado, respecto a los inhibidores de PARP, hay varios ensayos clínicos en marcha con fármacos como olaparib (estudio SOLO 1), pero de los que todavía se desconocen los resultados sobre sus efectos en función de la presencia o no de *BRCA* mutado.

En sus conclusiones, la ponente destacó que conocer el estado mutacional de *BRCA* en pacientes con cáncer de ovario en el momento del diagnóstico es fundamental para determinar el pronóstico y el tratamiento más adecuado, incluyendo la decisión para establecer qué pacientes se podrían beneficiar en mayor medida de la quimioterapia intraperitoneal o para poder aplicar medidas de prevención y seguimiento, y poder así reducir la mortalidad en portadoras sanas.

### Opciones terapéuticas en la recaída

El Dr. Ignacio Romero, de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología (Valencia), explicó a lo largo de su intervención en qué medida las mutaciones de *BRCA* afectan en la respuesta a los diversos tratamientos disponibles en pacientes que han recaído.

Explicó que la proteína BRCA, encargada de la reparación de errores en el ADN, es el paradigma del déficit de recombinación homóloga, pero no lo abarca completamente, ya que hay otros genes implicados. Además, si bien las mutaciones germinales en *BRCA* tienen una mayor incidencia que las somáticas, estas últimas tienen una similar importancia en términos pronósticos y de respuesta al tratamiento que también hay que tener en consideración.

Conocer el estado mutacional de *BRCA* en recaídas del cáncer de ovario es importante, por un la-

## Conocer el estado mutacional del gen *BRCA*, esencial para el manejo y el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario y la prevención en sus familiares

do, porque sirve para seleccionar el tipo de terapia más conveniente. El estudio OVA-301, por ejemplo, que evaluó el tratamiento con PLD más trabectedina, mostró que las pacientes con *BRCA* mutado tuvieron una mayor SLP que las mujeres sin mutación. En contrapartida, el estudio de Kaye, que comparó olaparib frente a PLD, no encontró diferencias en la SLP en función del estado mutacional.

Centrándose en los estudios que han evaluado los inhibidores de PARP, el Dr. Romero mencionó en primer lugar el Estudio 19, ensayo pivotal en fase II que condujo al uso extensivo de olaparib en pacientes con presencia de la mutación en *BRCA*. El estudio comparaba olaparib frente a placebo en pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado con dos o más tratamientos previos basados en platino y que habían respondido al último régimen de platino. Los resultados mostraron que olaparib mejoró la SLP en la población total (sin tener en cuenta el estado mutacional de *BRCA*) (*hazard ratio* [HR]= 0,35). Aproximadamente la mitad de las pacientes eran portadoras de *BRCA* mutado, y se observó que en este subgrupo la SLP fue aún mayor (HR= 0,18) entre las que recibieron olaparib frente al grupo placebo. Para el ponente, este hecho es importante a la hora de establecer el tratamiento para las pacientes que recaen ya que, además de aumentar la SLP, también retrasa el tiempo hasta la necesidad de la siguiente terapia.

El Dr. Romero también hizo referencia al estudio SOLO 2, cuyos resultados finales aún no han sido publicados, pero sí que se sabe que son positivos a través de una nota de prensa comunicada por la compañía (AstraZeneca) a finales de octubre. Se trata un estudio en fase III diseñado para determinar la eficacia de olaparib en monoterapia como tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario en mujeres con *BRCA* mutado y sensibles a platino tras una primera recaída.

Los resultados de este estudio, en el que participaron 295 pacientes, muestran que la administración del fármaco, comparado con placebo, mejora la SLP de forma estadísticamente significativa y proporciona una evidencia adicional que apoya el

uso de olaparib en esta población de pacientes. Además, según se señala en dicha nota, la SLP en el estudio SOLO 2 mejoró la observada en el anterior Estudio 19.

Sobre los retos pendientes acerca del uso de los inhibidores de PARP, el Dr. Romero citó la necesidad de saber por qué determinadas pacientes responden durante más tiempo (un 17% durante más de 3 años), o por qué algunas presentan una resistencia primaria a estos fármacos pese a ser portadoras de una mutación en *BRCA*.

Por tanto, este especialista concluyó que es importante conocer el estado mutacional del gen *BRCA* a la hora de establecer el tratamiento en pacientes tras una recaída.

### Variantes genéticas

La clasificación clínica de las variantes genéticas de *BRCA1*, *BRCA2* y otros genes de susceptibilidad al cáncer de ovario fue el tema expuesto por el Dr. Miguel de la Hoya, del Hospital Clínico «San Carlos» (Madrid), quien destacó que una importante proporción de los casos de cáncer de ovario corresponde a mujeres genéticamente predispuestas, y que la arquitectura genética subyacente es lo más relevante en el ámbito de la clínica.

Determinadas variantes genéticas del gen *BRCA* contribuyen de forma desmesuradamente alta a la presencia de riesgo familiar de cáncer de ovario. Sin embargo, el Dr. De la Hoya puntualizó que hay otras variantes que, si bien a título individual contribuyen muy escasamente sobre el riesgo de cáncer de ovario familiar, su contribución es equivalente a la de *BRCA* si se consideran todas ellas en su conjunto. Es el caso de las variantes en *RAD51C*, *RAD51D* y *BRIP1*. Existe una sólida evidencia de que estas tres variantes contribuyen al exceso de riesgo familiar, pero las estimaciones del riesgo atribuibles a estos genes son todavía muy imprecisas.

El ponente describió la forma en que se clasifican las variantes genéticas en función de su patogenicidad, y concluyó que dentro de 3 o 4 años se habrá caracterizado el riesgo conferido por otros 10-20 genes implicados en este tumor, lo que permitirá predecir individualmente el riesgo de desarrollar el

cáncer de cada paciente, independientemente de su historia familiar.

### Prevención en mujeres con *BRCA* mutado

La Dra. Rosario Vidal, del Servicio de Oncología Clínica del Hospital Universitario de Salamanca, explicó qué intervenciones son las más adecuadas para prevenir el cáncer de ovario en mujeres con presencia de la mutación en *BRCA*. Destacó que todo programa de prevención debe incluir la promoción de hábitos de vida saludables, estrategias para la detección precoz de tumores, cirugía reductora del riesgo y quimioprevención.

«Para la prevención del cáncer de ovario, el asesoramiento debe ser siempre individualizado»

R. Vidal

Actualmente no existe un cribado poblacional para el diagnóstico precoz del cáncer de ovario, y aunque sí se contempla en las guías clínicas para mujeres de alto riesgo (historia familiar, mutación en *BRCA*), no hay herramientas que garanticen el diagnóstico precoz. En este sentido, se opta por la determinación del marcador tumoral CA125 y la ecografía transvaginal hasta la realización de la cirugía profiláctica. La prevención primaria se basa en la cirugía reductora del riesgo y en la quimioprevención. El tratamiento de elección es la salpingooforectomía bilateral profiláctica a una edad temprana (35-40 años), ya que los tumores en mujeres con *BRCA* mutado se diagnostican en la premenopausia, en mujeres más jóvenes que en

el resto de las pacientes. Un metaanálisis ha demostrado que esta intervención disminuye el riesgo de cáncer de mama y ovario en torno a un 80%, reduciéndolo tanto en portadoras sanas con *BRCA* mutado como en portadoras con historia familiar.

El hecho de que la salpingooforectomía deba realizarse a una edad temprana comporta una menopausia precoz que compromete la calidad de vida de las pacientes, por lo que en estos casos se plantea la salpinguectomía, ya que el carcinoma seroso de alto grado se origina en las trompas de Falopio. Sin embargo, estamos a la espera de los resultados de estudios en marcha que permitan establecer la efectividad de este procedimiento.

También se hizo referencia a la prevención basada en el uso de anticonceptivos hormonales, ya que se ha observado que reducen en torno al 50% el riesgo de cáncer de ovario en mujeres con *BRCA* mutado, excepto en determinados subgrupos de pacientes portadoras de *BRCA1*.

Las guías clínicas de la ESMO y la SEOM coinciden en considerar el uso de anticonceptivos como una medida para la reducción del riesgo de cáncer de ovario; destacan la salpingooforectomía bilateral profiláctica realizada entre los 35 y los 40 años como la medida más efectiva, y todavía no recomiendan la salpinguectomía sola debido a la falta de resultados de ensayos clínicos.

Finalmente, la Dra. Vidal subrayó que, en el ámbito de la prevención del cáncer de ovario, el asesoramiento debe ser siempre individualizado. Destacó que no existen recomendaciones categóricas al respecto y que el médico debe informar a las mujeres portadoras de una mutación en *BRCA* de las opciones de seguimiento, y de los beneficios y riesgos asociados a cada una de ellas, para que sean las pacientes quienes tomen una decisión informada. ■

El contenido de la obra refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de AstraZeneca. Los productos farmacéuticos mencionados deberán ser estrictamente prescritos y utilizados de acuerdo con la ficha técnica autorizada del producto en España.

AstraZeneca 