



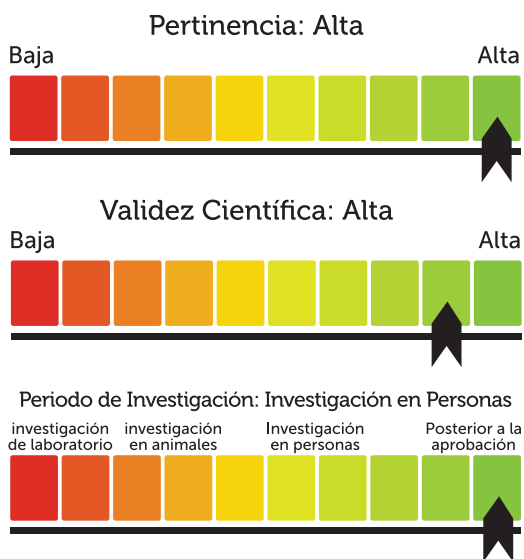
Facing Hereditary Cancer EMPOWERED

XRAY—BEHIND THE HEADLINES



Estudio: Las mutaciones en el gen BRCA1 o BRCA2 pueden aumentar el riesgo de cáncer de endometrio

Un estudio holandés aporta nuevas pruebas de que las mujeres con una mutación en el gen BRCA1 pueden tener un riesgo elevado de padecer cáncer de endometrio. El estudio descubrió que el cáncer de endometrio en mujeres con una mutación en el gen BRCA1 o BRCA2 era más propenso a ser un tipo de cáncer agresivo asociado a un mal resultado. (Publicado el 30/11/2021)



Esta investigación es de mayor interés para:

- mujeres con mutaciones hereditarias en los genes BRCA1 o BRCA2

Esta investigación también es de interés para:

- Personas con cáncer de mama
- Personas con cáncer de endometrio
- Personas con cáncer de ovario
- Personas con antecedentes familiares de cáncer
- Personas con una mutación relacionada con el riesgo de padecer cáncer
- Previamente

RESUMEN SOBRE EL ESTUDIO

¿De qué se trata el estudio?

Este estudio analizó si las mujeres con una mutación heredada en el gen BRCA 1 o BRCA2 tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de endometrio.

¿Por qué es importante este estudio?

El riesgo exacto de cáncer de endometrio en mujeres con mutaciones en el gen BRCA no está claro. Las pautas nacionales recomiendan la salpingooforectomía (extirpación de los ovarios y las trompas de Falopio) para reducir el riesgo en las mujeres con una mutación

en el gen BRCA1 o BRCA2. Las mujeres con una mutación heredada en el gen BRCA deben conocer su riesgo general de cáncer de endometrio. Al considerar la cirugía de reducción de riesgo para extirpar los ovarios y las trompas de Falopio, conocer su riesgo de cáncer de endometrio puede ayudar a las mujeres a decidir si también deben extirpar el útero al mismo tiempo.

Resultados del estudio

Este estudio analizó el riesgo de cáncer de endometrio entre las mujeres con una mutación heredada en el gen BRCA que se inscribieron en el estudio de cáncer de mama y ovario hereditario en Holanda en comparación con dos grupos:

- La población general de mujeres holandesas.
- Las mujeres sin una mutación en el gen BRCA que tenían familiares con una mutación conocida en el gen BRCA.

Entre las mujeres con familiares con una mutación en el gen BRCA, se realizó un seguimiento de las que tenían la mutación y de las que no la tenían durante un máximo de 27 años o hasta que murieron o se les diagnosticó un cáncer.

Riesgo de desarrollar cáncer de endometrio a lo largo de la vida

Este estudio demostró que las mujeres holandesas con una mutación en el gen BRCA1 o BRCA2 tenían un riesgo ligeramente mayor de padecer cáncer de endometrio a lo largo de su vida: entre el 2.0 % y el 3.4 %, dependiendo de la mutación, frente al 1.0 % y el 1.4 % de las mujeres de la población holandesa en general. (Las mujeres en los Estados Unidos tienen un riesgo del 3 %).

Las mujeres que no tienen una mutación en el gen BRCA conocida en su familia son un excelente grupo de comparación porque se espera que compartan muchas características genéticas y ambientales (más que con la población general).

- En este estudio, el riesgo de cáncer de endometrio a lo largo de la vida para las portadoras de la mutación en el gen BRCA1 fue del 3.4 %.
 - o Las mujeres con una mutación en el gen BRCA1 tenían más del triple de probabilidades de desarrollar cáncer de endometrio en comparación con las mujeres de la población general holandesa.
 - o Las mujeres con una mutación en el gen BRCA1 también tenían cerca del triple de probabilidades de desarrollar cáncer de endometrio en comparación con las mujeres que no tenían la mutación en el gen BRCA1 conocida en su familia.
- En este estudio, el riesgo de cáncer de endometrio a lo largo de la vida para las portadoras de la mutación en el gen BRCA2 era del 2 %.

- o Las mujeres con una mutación en el gen BRCA2 tenían casi el doble de probabilidades de desarrollar cáncer de endometrio que las mujeres de la población general. Sin embargo, este resultado fue apenas significativo (2.0 % frente a 1.0-1.4 %).
- o En una comparación más directa, las mujeres con una mutación en el gen BRCA2 no tenían un mayor riesgo de cáncer de endometrio en comparación con las mujeres sin una mutación en el gen BRCA2 conocida en su familia.
 - Esto sugiere que las mutaciones en el gen BRCA2 no aumentan el riesgo de cáncer de endometrio.

Tipo de riesgo de cáncer de endometrio

Aunque los riesgos de desarrollar cáncer de endometrio eran bajos en las mujeres con una mutación en el gen BRCA, se observaron algunas diferencias:

- las mujeres con una mutación en el gen BRCA, especialmente las que tenían una mutación en el gen BRCA1, tenían más probabilidades de que se les diagnosticara una forma más agresiva de cáncer de endometrio denominada cáncer de endometrio de tipo seroso, en comparación con las mujeres de la población general.
- Las mujeres con una mutación heredada en el gen BRCA1 tenían más probabilidades de desarrollar un cáncer de endometrio de tipo seroso en comparación con las mujeres sin la mutación en el gen BRCA1 conocida en su familia (el mejor grupo de comparación).
- Las mujeres con una mutación en el gen BRCA2 no tenían un mayor riesgo de padecer ningún tipo de cáncer de endometrio en comparación con las mujeres que se sabe que no tienen una mutación en el gen BRCA2.

Fortalezas y limitaciones

Fortalezas:

- El estudio realizó un seguimiento de las participantes durante un largo período (el seguimiento promedio fue de 22.5 años), lo que permitió a los investigadores evaluar las tendencias a largo plazo.
- Este estudio comparó a las personas con mutaciones en el gen BRCA con familiares sin mutaciones en el gen BRCA. Esto es más fuerte que una comparación con la población general, porque se desconoce el número de personas con una mutación en el gen BRCA1 o BRCA2 en la población general.

Limitaciones:

- El estudio solo analizó el riesgo de cáncer de endometrio en personas con mutaciones heredadas en los genes BRCA1 y BRCA2. No se examinaron las mutaciones heredadas en otros genes que se sabe que aumentan el cáncer (por ejemplo, ATM, BRIP1, PALB2, RAD51C, RAD51D).

- Los investigadores no tuvieron acceso a información adicional sobre la salud de las participantes, incluidos otros factores de riesgo de cáncer de endometrio, por lo que fue imposible tener en cuenta estos factores en el análisis.
- El estudio solo incluyó a mujeres holandesas. Esto limita su generalización para las mujeres de otras nacionalidades.
- Cuando las personas se sometieron a una extirpación de ovarios y trompas de Falopio para reducir el riesgo (risk-reducing salpingo-oophorectomy, RRSO), los investigadores no sabían si también se habían sometido a una histerectomía (extirpación del útero). Dado que las personas con RRSO y un útero intacto siguen teniendo riesgo de padecer cáncer de endometrio, no excluyeron a nadie que se hubiera sometido a una cirugía de RRSO (incluyeron a cualquiera sin útero y, por tanto, con un riesgo mucho menor de padecer cáncer de endometrio). Sin embargo, señalan que la histerectomía no se realiza habitualmente con la cirugía de RRSO en Holanda, por lo que es posible que esto no incluya a muchas participantes.

¿Qué significa esto para mí?

Las mujeres con una mutación en el gen BRCA1 o BRCA2 que estén considerando la posibilidad de someterse a una salpingooforectomía de reducción de riesgo (RRSO) para extirpar los ovarios y las trompas de Falopio pueden considerar también la histerectomía (extirpación del útero) al mismo tiempo. Para las mujeres con útero, se recomienda la terapia hormonal con estrógenos más progesterona tras la extirpación de los ovarios y las trompas de Falopio a fin de reducir el riesgo. Para las mujeres premenopáusicas, no se ha demostrado que la terapia hormonal sustitutiva aumente el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, puede haber cierto riesgo para las mujeres posmenopáusicas. La extirpación del útero permite una terapia hormonal sustitutiva simplificada con estrógenos únicamente, para evitar el riesgo potencial de cáncer de mama.

Aunque el riesgo de cáncer de endometrio a lo largo de la vida es muy bajo entre las personas con mutaciones en el gen BRCA, algunas mujeres cuyo riesgo es elevado debido a factores de riesgo personales o a antecedentes familiares de cáncer de endometrio pueden optar por someterse a una histerectomía para reducir el riesgo.

Las pautas actuales recomiendan que las mujeres con una mutación heredada en el gen BRCA hablen con su proveedor de atención médica sobre los beneficios y los riesgos de la histerectomía en el momento de la salpingooforectomía de reducción de riesgo (extirpación de los ovarios y las trompas de Falopio). Puede obtener más información sobre los beneficios y riesgos de estas cirugías de reducción de riesgo [aquí](#).

Si tiene una mutación en el gen BRCA y se ha sometido a una salpingooforectomía de reducción de riesgo, pero ha conservado su útero, puede seguir teniendo un mayor riesgo de padecer cáncer de endometrio. Actualmente, los expertos no recomiendan la histerectomía para reducir el riesgo de cáncer de endometrio en las mujeres que no se extirparon el útero en el momento de la RRSO.

El signo más común del cáncer de endometrio es el sangrado vaginal anormal. Las mujeres que tienen riesgos, síntomas o dudas adicionales sobre el cáncer de endometrio deben hablar con su cirujano sobre los beneficios y riesgos de la histerectomía.

Referencia

de Jong MM, de Kroon CD, Jenner DJ, et al. [Endometrial cancer risk in women with germline BRCA1 or BRCA2 mutations: multicenter cohort study](#). *Journal of the National Cancer Institute*; 2021; 113 (9): djab036. Publicado en línea el 12 de marzo de 2021.

Sherman ME, Foulkes WD. [BRCA1/2 and endometrial cancer risk: implications for management](#). *Journal of the National Cancer Institute*; 2021; 113 (9): djab037. Publicado en línea el 12 de marzo de 2021.

Nahshon C, Lavie O. [RE: Endometrial cancer risk in women with germline BRCA1 or BRCA2 mutations: multicenter cohort study](#). *Journal of the National Cancer Institute*; 2021; 00 (0): djab154. Publicado en línea el 23 de agosto de 2021.

de Kroon CD, de Jonge MM, Bosse T, van Asperen CJ. [Response to Nahshon and Lavie](#). *Journal of the National Cancer Institute*; 2021; 00 (0): djab155. Publicado en línea el 23 de agosto de 2021.

ANÁLISIS DETALLADO DE LA INVESTIGACIÓN

Antecedentes del estudio:

Se sabe que las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 aumentan el riesgo de que las mujeres padezcan cáncer de mama, ovario y páncreas. Los científicos han especulado con la posibilidad de que estas mutaciones genéticas aumenten el riesgo de padecer otros tipos de cáncer, como el de endometrio.

Las investigaciones que relacionan las mutaciones del gen BRCA con el cáncer de endometrio no son concluyentes. Algunos estudios han sugerido que las mutaciones en el gen BRCA aumentan el riesgo de una forma agresiva pero poco frecuente de cáncer de endometrio. Otros estudios han sugerido que las mutaciones del gen aumentan el riesgo de cáncer de endometrio, pero que las mujeres con mutaciones en el gen BRCA que previamente tomaron tamoxifeno para prevenir o tratar el cáncer de mama pueden tener un mayor riesgo de cáncer de endometrio. Se necesitan más estudios para determinar el nivel de riesgo de cáncer de endometrio en personas con una mutación en el gen BRCA1 o BRCA2.

Los investigadores del estudio querían saber:

Los investigadores querían saber si las mujeres con mutaciones heredadas en el gen BRCA1 o BRCA2 tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de endometrio.

Poblaciones que se analizaron en este estudio:

El estudio analizó a 5980 mujeres con mutaciones heredadas en el gen BRCA:

- 3788 tuvieron una alteración en el gen BRCA1.
- 2151 tuvieron una alteración en el gen BRCA2.
- 41 tuvieron tanto una mutación en el gen BRCA1 como en el BRCA2

El estudio comparó a las mujeres con mutaciones en el gen BRCA con 8451 mujeres de familias con el gen BRCA positivo que habían dado negativo en la prueba de mutación del gen BRCA de su familia, así como con la población general de mujeres holandesas.

Las participantes se identificaron a partir de la cohorte holandesa (HEBON) del estudio de cáncer de mama y ovario hereditario. Las mujeres sin una mutación en el gen BRCA debían tener un familiar con una mutación conocida en el gen BRCA. Todas las participantes tenían al menos 25 años (la edad en la que se considera que las mujeres tienen riesgo de padecer cáncer de endometrio) cuando se inscribieron en el estudio. Se excluyeron las mujeres diagnosticadas de cáncer de endometrio antes del inicio del estudio o antes de los 25 años.

Diseño del estudio:

La frecuencia de cáncer de endometrio en mujeres con una mutación en el gen BRCA se comparó con dos poblaciones:

- La población general de mujeres holandesas (derivada de los datos del Registro de Cáncer de Holanda).
- Las participantes en el estudio sin mutaciones en el gen BRCA que procedían de familias con mutaciones en el gen BRCA.

Se realizó un seguimiento de las mujeres con una mutación en el gen BRCA desde el 1 de enero de 1989, o la fecha en que cumplieron 25 años, hasta el 1 de enero de 2016. Se realizó un seguimiento de las mujeres *sin* mutaciones en el gen BRCA desde el 1 de enero de 1989 hasta el 1 de enero de 2012. Los seguimientos concluyeron debido a la muerte o a un diagnóstico de cáncer de endometrio.

Un patólogo evaluó las muestras de tejido de las mujeres con diagnóstico de cáncer de endometrio para determinar el subtipo de cáncer. A continuación, los investigadores realizaron un análisis estadístico para comparar las tasas de cáncer de endometrio en los grupos de estudio y las tasas de cada subtipo de cáncer de endometrio.

Resultados del estudio:

Los resultados del estudio mostraron que el riesgo estimado a lo largo de la vida (a los 75 años) de desarrollar cáncer de endometrio en mujeres con una mutación heredada en el gen BRCA era bajo. El 3.4 % de las mujeres con mutaciones en el gen BRCA1 tenían probabilidades de desarrollar un cáncer de endometrio a lo largo de su vida, en comparación con las mujeres con mutaciones en el gen BRCA2, que tenían un 2 % de probabilidades de desarrollar un cáncer de endometrio a lo largo de su vida.

Los análisis comparativos mostraron lo siguiente:

- En comparación con las mujeres de la población general holandesa, las mujeres con una mutación en el BRCA1 tenían el triple de probabilidades de desarrollar cualquier forma de cáncer de endometrio.
 - o El cáncer de endometrio en las mujeres con una mutación en el gen BRCA1 tenía 12 veces más probabilidades de ser de un subtipo denominado seroso (una forma agresiva de cáncer con mal pronóstico) en comparación con las mujeres de la población general.
- En comparación con las mujeres de la población general, las mujeres con una mutación en el gen BRCA2 tenían casi el doble de probabilidades de desarrollar un cáncer de endometrio. Sin embargo, este resultado fue apenas significativo y no difiere mucho del riesgo estimado para las mujeres de la población general holandesa (1.0 %-1.4 %).
- El riesgo global de cáncer de endometrio fue mayor en las mujeres con una mutación en el gen BRCA que tenían entre 25 y 40 años, en comparación con la población general de mujeres.
- El riesgo de padecer un cáncer de endometrio de tipo seroso fue mayor en las mujeres de 60 a 80 años.
- En comparación con las mujeres sin una mutación en el gen BRCA que procedían de familias con una mutación conocida en el gen BRCA, las mujeres con una mutación en el gen BRCA1 tenían aproximadamente el triple de probabilidades de desarrollar cáncer de endometrio a lo largo de su vida.
 - o El cáncer de endometrio en las mujeres con una mutación en el gen BRCA1 tenía 8 veces más probabilidades de ser diagnosticado como cáncer de tipo seroso y 11 veces más probabilidades de ser diagnosticado como cáncer de p53 anormal (otro subtipo de cáncer agresivo), en comparación con las mujeres sin una mutación en el gen BRCA.
- Las mujeres con una mutación en el gen BRCA2 no tenían un mayor riesgo de padecer ningún tipo de cáncer de endometrio en comparación con las mujeres sin una mutación en el gen BRCA2 cuya familia tenía una mutación conocida en el gen BRCA2.

Tamoxifeno y riesgo de cáncer de endometrio

El tamoxifeno y los inhibidores de la aromatasasa son un tipo de terapia hormonal (TH) que se utiliza para tratar algunos cánceres de mama. Sin embargo, se cree que el uso de TH aumenta el riesgo de cáncer de endometrio. Para poner a prueba esta creencia, los investigadores analizaron el cáncer de endometrio entre las mujeres con una mutación heredada en el gen BRCA que se sometieron a cualquier tipo de TH en comparación con las que no lo hicieron.

- Las mujeres con una mutación heredada en el gen BRCA1 o BRCA2 tenían un riesgo similar de padecer cáncer de endometrio, independientemente de que recibieran o no terapia hormonal.

Fortalezas y limitaciones

Fortalezas:

- El estudio realizó un seguimiento de las participantes durante un largo período (el seguimiento promedio fue de 22.5 años), lo que permitió a los investigadores evaluar las tendencias a largo plazo.
- Este estudio compara a las personas con mutaciones en el gen BRCA con familiares sin mutaciones en el gen BRCA. Se trata de una comparación más sólida que la de la población general, en la que se desconoce la proporción de personas con una mutación en el gen BRCA. Se espera que las familias de las personas con mutaciones en el BRCA compartan muchas características genéticas y ambientales (más que con la población general).
- Los investigadores pudieron tener en cuenta el posible papel del tratamiento del cáncer de mama en el riesgo de cáncer de endometrio.

Limitaciones:

- Aunque el estudio incluyó a más de 5000 participantes, solo se observaron 58 cánceres de endometrio.
- El estudio solo tuvo en cuenta las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2. No incluyó otros genes de riesgo de cáncer (por ejemplo, ATM, BRIP1, PALB2, RAD51C, RAD51D).
- Los investigadores no tuvieron acceso a los factores de riesgo de cáncer de endometrio de las participantes ni a información sanitaria adicional, por lo que fue imposible tener en cuenta estos factores en el análisis estadístico.
- El estudio solo incluyó a mujeres holandesas, lo que limita su generalización a mujeres de otras nacionalidades o entornos raciales.

Contexto

El cáncer de endometrio es la malignidad ginecológica más frecuente en todo el mundo. Aunque las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 se han asociado a un mayor riesgo de cáncer de mama y ovario, los estudios anteriores no pudieron determinar si estas mutaciones también aumentan el riesgo de cáncer de endometrio. Al igual que este estudio, algunos estudios (pero no todos) han mostrado un mayor riesgo de cáncer de endometrio, principalmente en las mujeres portadoras del gen BRCA1, con mayor riesgo observado para el cáncer de endometrio tipo seroso.

Conclusiones

Al igual que algunos estudios, este demostró que una mutación heredada del gen BRCA1 puede ser un factor de riesgo de cáncer de endometrio. Aunque el riesgo de cáncer de

endometrio a lo largo de la vida en este estudio era bajo, las mujeres con una mutación en el gen BRCA tenían una tasa dos o tres veces mayor de cáncer de endometrio en comparación con las mujeres sin una mutación en el gen BRCA. Las mujeres con una mutación en el gen BRCA1 tenían un 3.4 % de posibilidades de desarrollar cáncer de endometrio a los 75 años, en comparación con el 2.0 % (en la población holandesa general). Entre las mujeres con una mutación en el gen BRCA2, el riesgo de cáncer de endometrio era similar al de las mujeres sin mutación en el gen BRCA2. El cáncer de endometrio en personas con una mutación en el gen BRCA1 tiene más probabilidades de ser un tipo agresivo que está relacionado con peores resultados.

Preguntas que debe plantear a su médico:

- ¿Cómo puedo reducir mi riesgo?
- ¿Cuáles son los signos del cáncer de endometrio?
- Tenían antecedentes familiares de cáncer de mama o de ovario. ¿Tengo un mayor riesgo de padecer cáncer de endometrio?
- Tengo un diagnóstico de cáncer de endometrio. ¿Necesito hacerme la prueba de mutación heredada en el gen BRCA?
- Yo tengo una mutación hereditaria en el BRCA. ¿Cómo debería realizarme las pruebas de diagnóstico para el cáncer de mama?

Directrices

La [National Comprehensive Cancer Network](#) (NCCN) establece directrices, redactadas por expertos, para el tratamiento del cáncer de mama. También proporcionan una guía para pacientes llamada "[Cáncer de útero, cáncer de endometrio, sarcoma uterino](#)" que incluye información sobre el tratamiento del cáncer de endometrio.

La NCCN recomienda los siguientes tratamientos para el cáncer de endometrio:

Cirugía

- El cáncer de endometrio suele diagnosticarse antes de que se extienda a la parte principal del útero. Para reducir el riesgo, se utiliza la cirugía para extirpar el útero y otros órganos reproductores como tratamiento más eficaz. Los procedimientos quirúrgicos incluyen:
- Histerectomía total: cirugía que extirpa el útero y el cuello uterino.
- Salpingooforectomía bilateral (BSO): cirugía que extirpa los ovarios y las trompas de Falopio.

El embarazo no es posible después de una histerectomía.

Terapia de preservación de la fertilidad

- Algunas cirugías para tratar el cáncer de endometrio imposibilitan el embarazo. Las mujeres que se plantean un embarazo con un cáncer de endometrio no

agresivo pueden retrasar la cirugía, pero no el tratamiento, mediante una terapia hormonal sustitutiva, como:

- Acetato de megestrol (medicamento oral)
- Acetato de medroxiprogesterona (medicación oral)
- Dispositivo intrauterino (DIU) de levonorgestrel
- Se recomienda consultar con un experto en fertilidad antes de proceder a la terapia de preservación de la fertilidad.

Este estudio/artículo se calificó de la siguiente manera:

Pertinencia: alta

- Este estudio es relevante para las personas con una mutación en el gen BRCA que estén interesadas en saber más sobre cómo afecta a su riesgo de padecer varios tipos de cáncer.
- Este estudio solo analizó a mujeres holandesas, lo que limita su generalización a mujeres de otras nacionalidades.
- Este estudio puede ser útil para las mujeres que se han sometido a pruebas genéticas y ayudarlas a mantener conversaciones con su proveedor de atención médica sobre la reducción del riesgo de cáncer de endometrio.

Validez científica: alta

- Este estudio hizo un seguimiento de un gran número de mujeres durante un promedio de 22.5 años, lo que añade solidez a los resultados.
- Los investigadores pudieron comprobar si el tratamiento previo para el cáncer de mama contribuía al cáncer de endometrio, lo que ayudó a limitar el sesgo en los resultados del estudio.
- Los investigadores no tuvieron en cuenta otros factores de estilo de vida conocidos que aumentan el riesgo de cáncer de endometrio, lo que puede añadir una fuente de sesgo a los resultados.

Período de investigación: posterior a la aprobación

- Las pruebas genéticas del gen BRCA están ampliamente disponibles para las mujeres con antecedentes familiares o personales de cáncer de mama u ovario. Comprender cómo estas mutaciones pueden aumentar el riesgo de padecer otros tipos de cáncer ayuda a las personas con riesgo de padecer cáncer de endometrio y a su equipo de asistencia sanitaria a tomar decisiones informadas sobre su salud.

Declaración de divulgación: FORCE recibe financiamiento [de patrocinadores de la industria](#), que incluyen a empresas que producen medicamentos, pruebas y dispositivos

contra el cáncer. Todos los artículos de XRAY se redactan de manera imparcial respecto a cualquier patrocinador y se someten a revisión por parte de los miembros de nuestro [Consejo de asesoría científica](#) antes de su publicación con el fin de garantizar la integridad científica.