

Dra. Andreína Fernandes

# Testeo genético en cáncer ginecológico: ¿Cómo y con qué hacerlo?

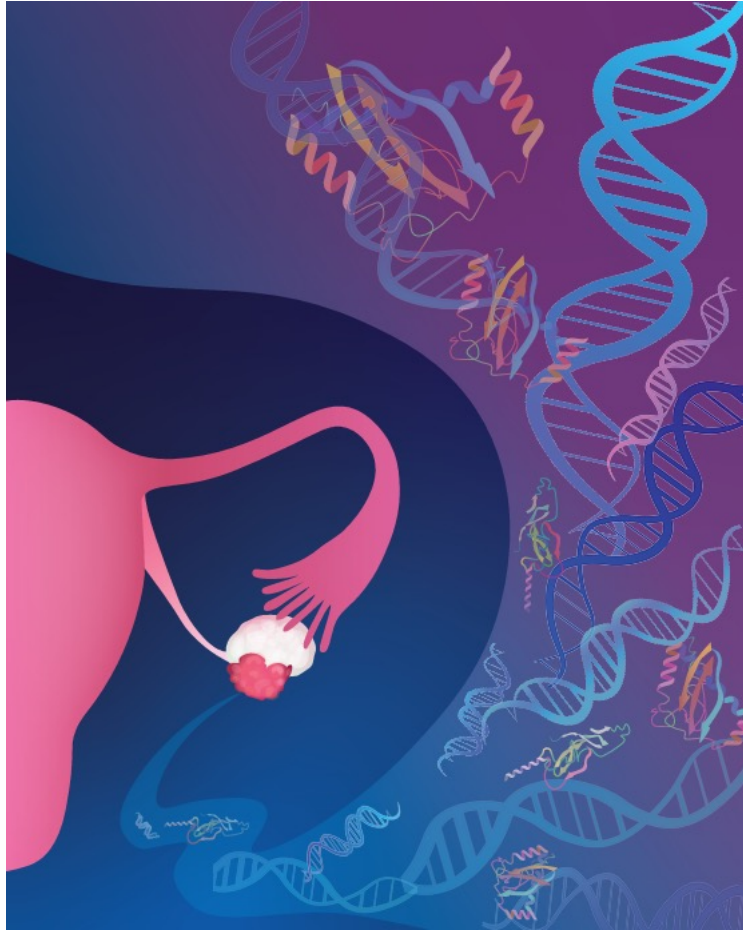


@moleculandre

Laboratorio de Genética Molecular, Instituto de Oncología y Hematología, MPPS.  
Instituto de Investigaciones Odontológicas "Raúl Vincentelli", Facultad de Odontología, UCV.



# Agenda



1.Oncogénesis

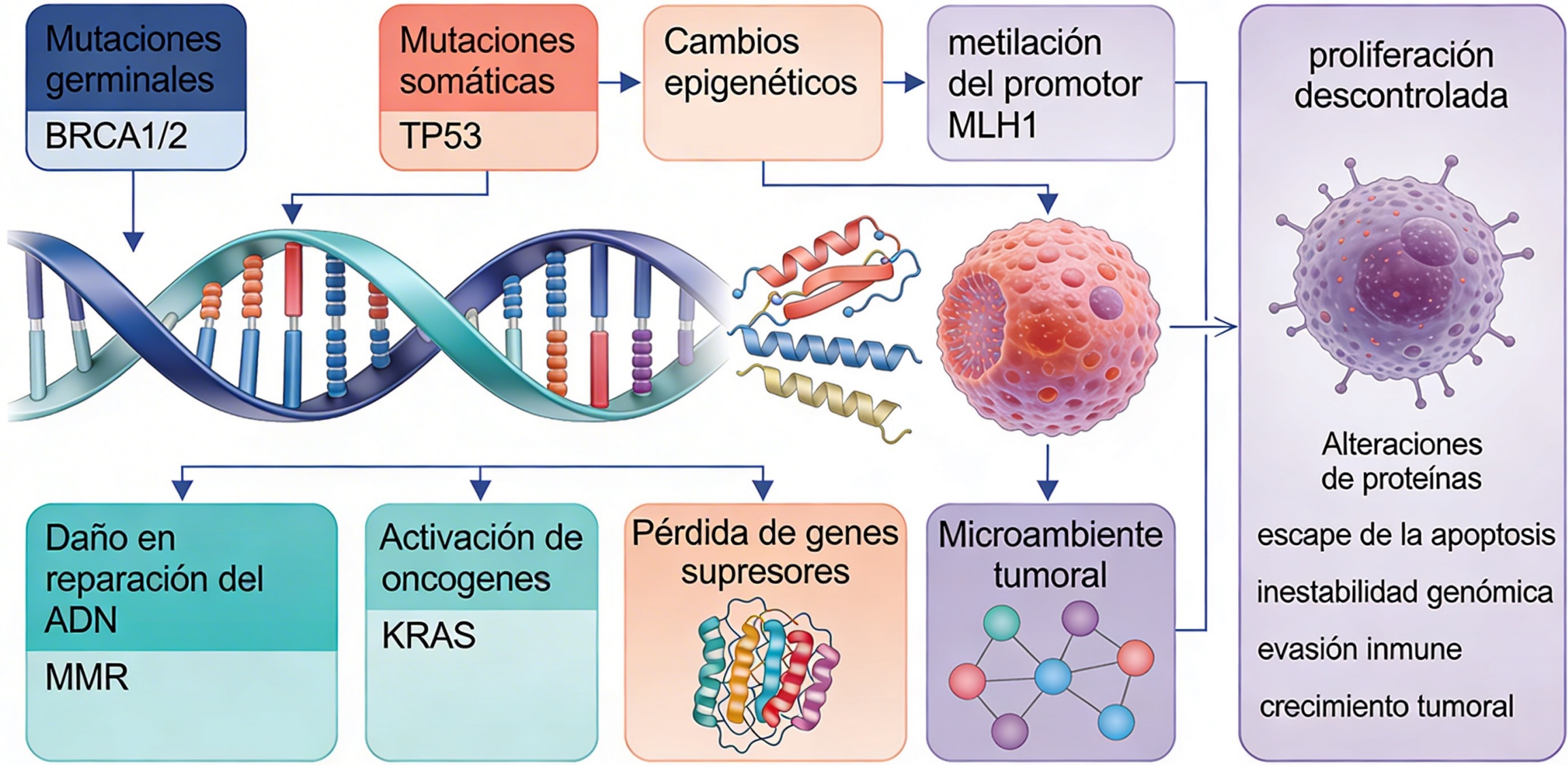
2.Pruebas genéticas

3.Interpretación de resultados

4.Cáncer ginecológico hereditario

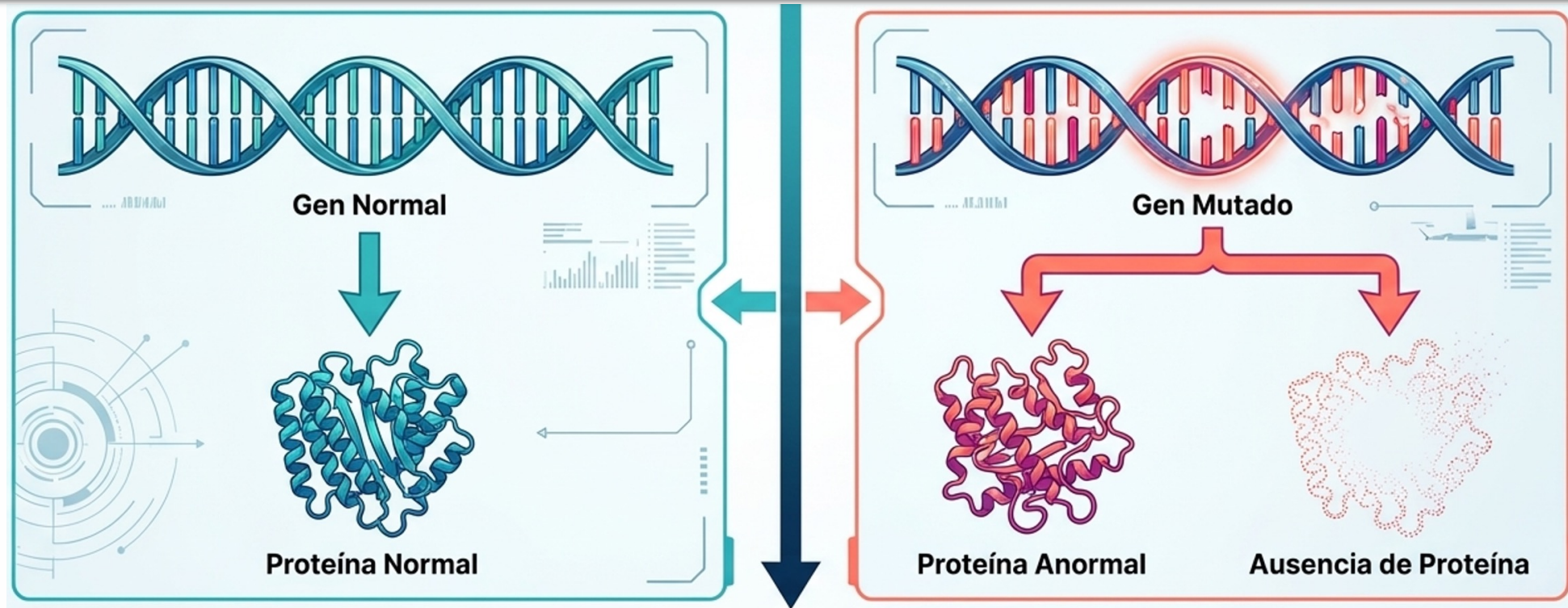
5.Ventajas de las pruebas genéticas





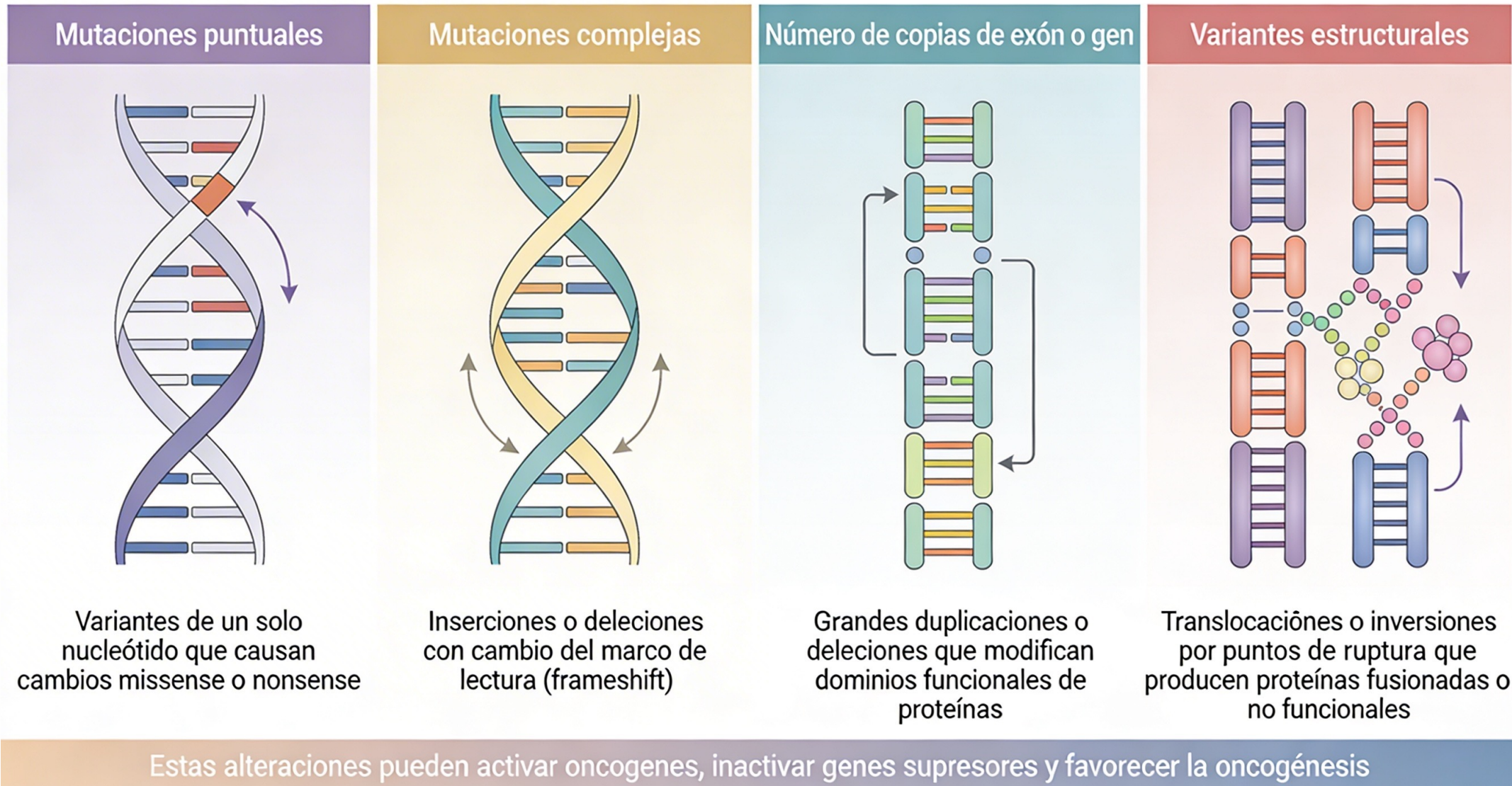
# ¿Qué buscamos en el DNA?

Cambios en la secuencia de nucleótidos (errores de replicación, errores espontáneos, agentes mutágenos)



Pérdida de la función de la proteína





# Asesoría genética

## Orientación

Guía profesional sobre trastornos genéticos y su impacto familiar

## Interpretación

Traducción de pruebas complejas a la realidad clínica

## Estimación de riesgo

Cálculo probabilístico de desarrollar una enfermedad genética

## Toma de decisiones

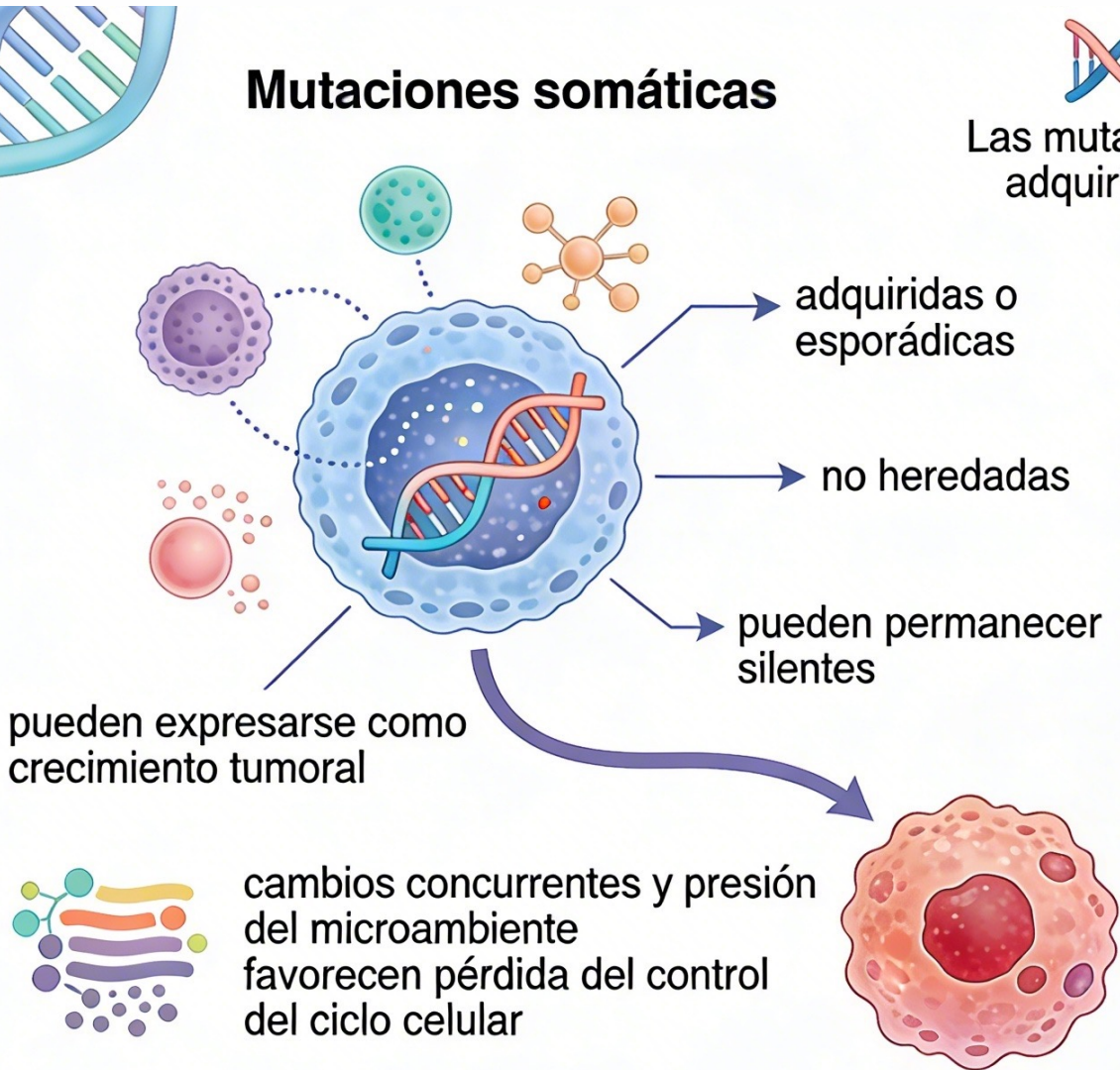
Integración de hallazgos moleculares en la decisión de cirugías o terapias dirigidas

# Riesgo de desarrollar cáncer



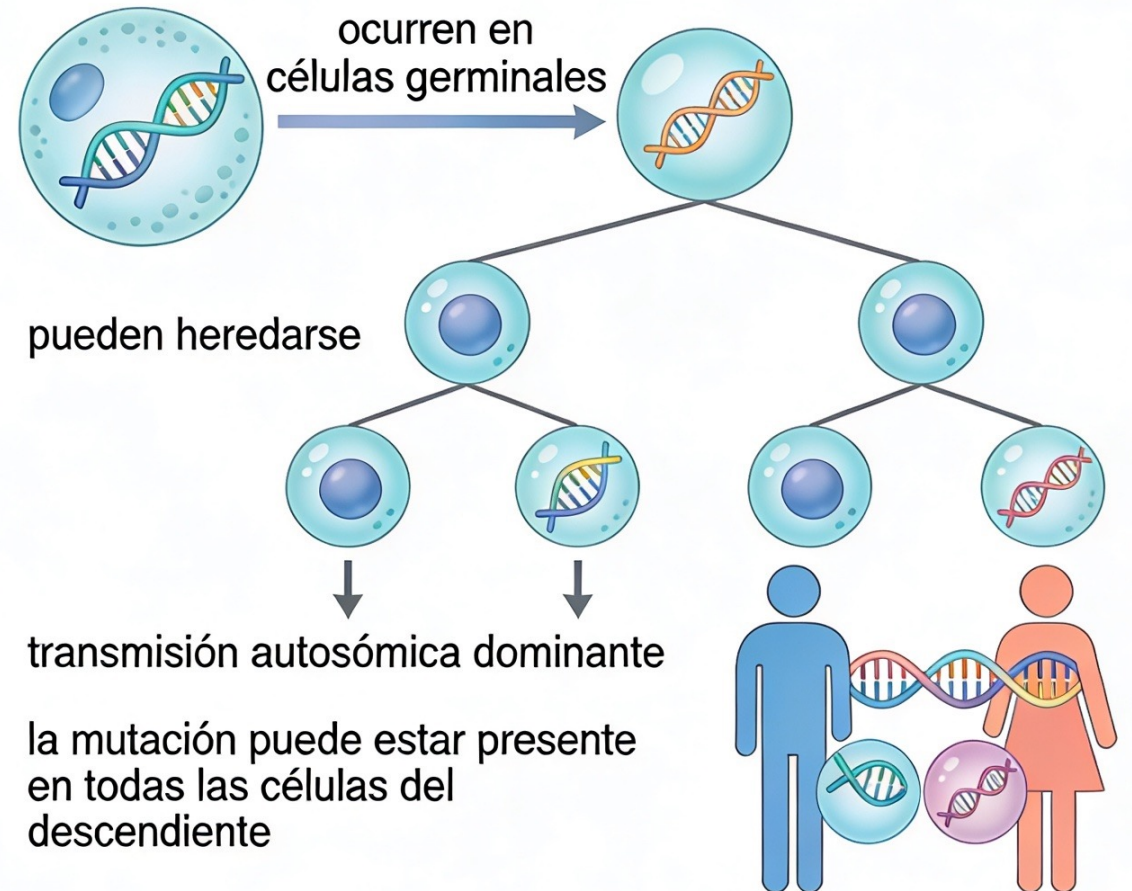
# ¿Cuál mutación aumenta el riesgo?

## Mutaciones somáticas



Las mutaciones pueden ser adquiridas o heredadas

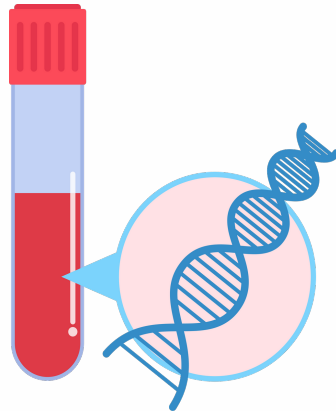
## Mutaciones germinales



# Tipos de pruebas

## GERMINALES

- Células nucleadas (germinales)
- Mutaciones heredadas
- Raramente mutaciones *de novo*
- Sangre, suero, saliva
- Secuenciación de Sanger
- Secuenciación de próxima generación (NGS)
- Paneles genéticos
- Asesoramiento genético\*\*



## SOMÁTICAS

- Células tumorales
- Mutaciones espontáneas
- No heredables
- Tejido tumoral
- **Paneles de genes específicos (NGS),**  
whole genome sequencing (WGS), whole exome  
sequencing (WES)

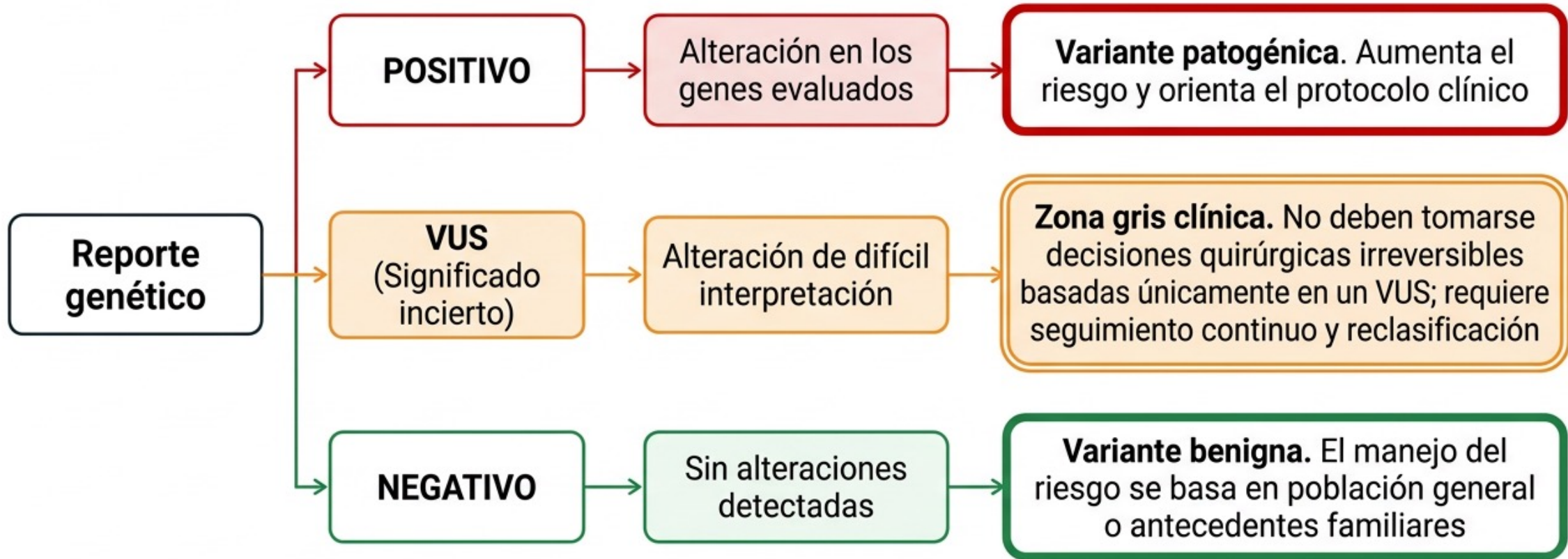


<b>Table 1 Testing strategies to assess tumor behavior</b>			
<b>Source</b>	<b>Study Technique</b>	<b>Data Abstracted</b>	<b>Example</b>
Tumor	Immunohistochemistry	Protein expression Immune microenvironment	Mismatch repair testing: MLH1, MLH2, PMS2, MLH6 T-cell recruitment, PD-L1 MLH1 hypermethylation
	Epigenetic modification	Hypermethylation	
	Functional	Mass spectrometry Proteomics	Prognostic biomarkers
	Molecular	FISH PCR RNA/DNA sequencing	Somatic BRCA
Blood	Molecular	PCR RNA/DNA sequencing	Germline BRCA/Lynch
	Circulating tumor DNA	RNA/DNA sequencing Tumor burden quantification	Germline BRCA/Lynch
Saliva	Molecular	PCR RNA/DNA sequencing	Germline BRCA/Lynch

*Abbreviations:* FISH, fluorescent in situ hybridization; PCR, polymerase chain reaction; PD-L1, programmed death ligand-1.

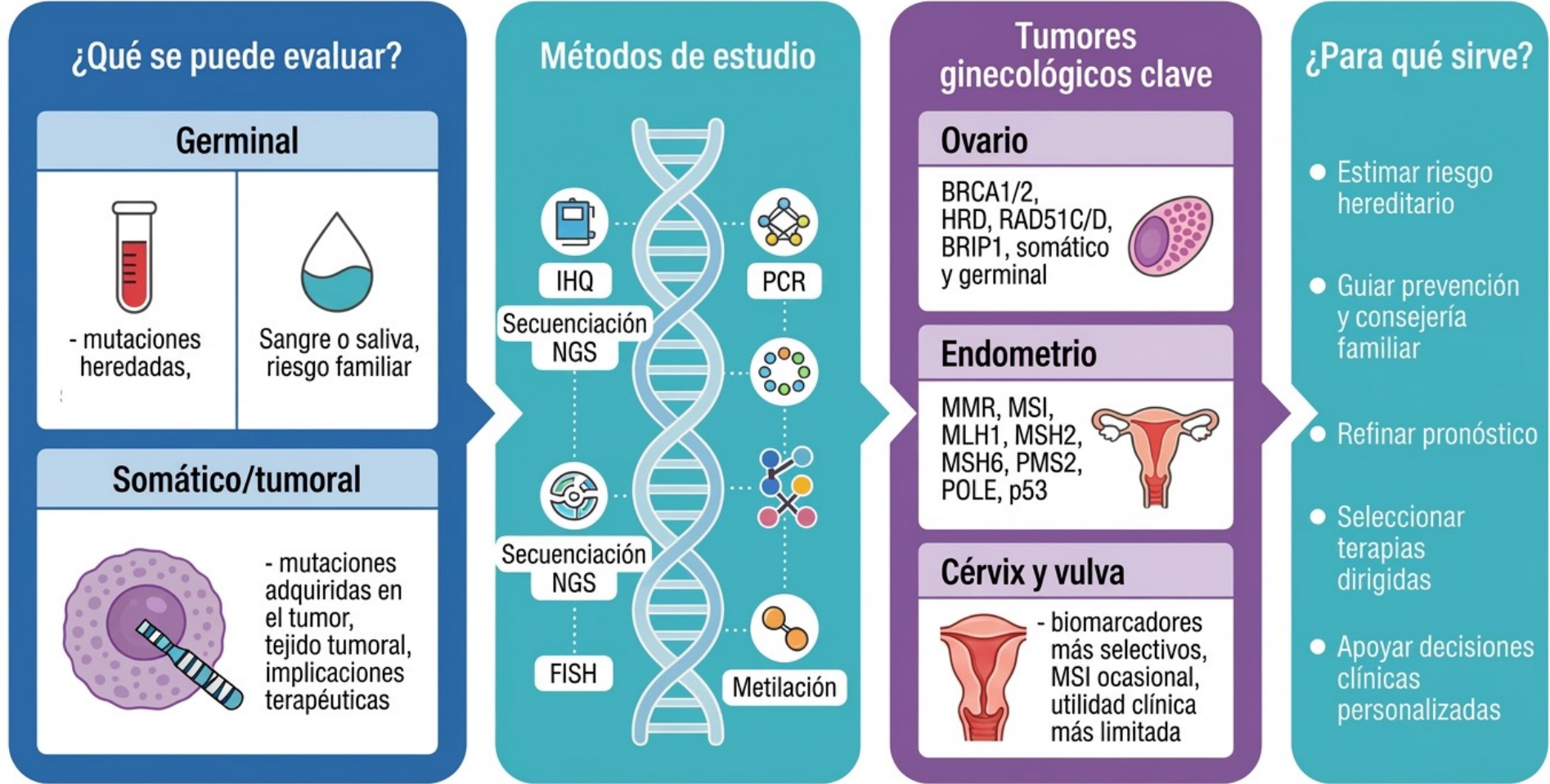


# Resultados esperados



# Cáncer ginecológico

**18%**  
de los casos de  
cáncer de  
**ovario,**  
**endometrio**  
y  
**mama**



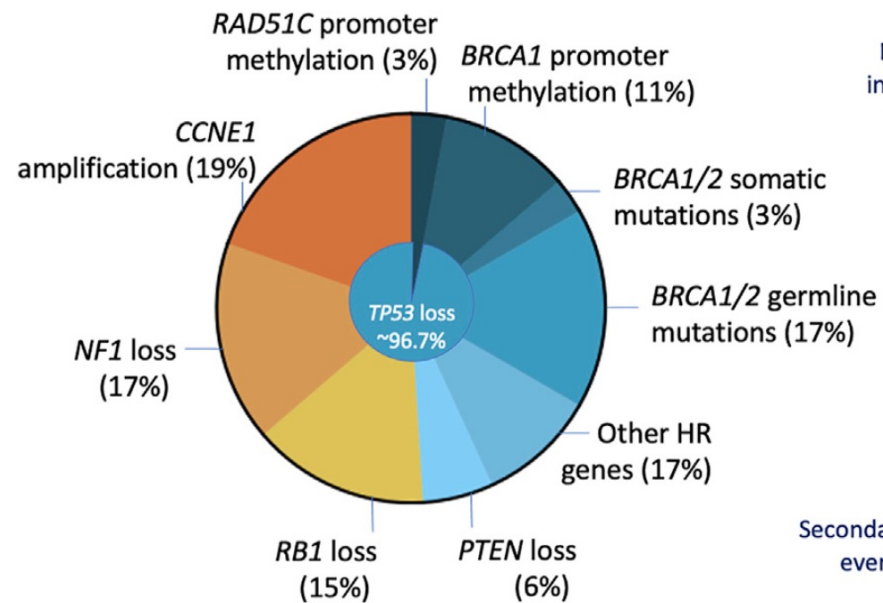
# Cáncer de ovario

Alto grado	Bajo grado	Mucinoso	Células claras	Endometriode
 <p><i>TP53, BRCA1, BRCA2, genes de RH</i></p>	 <p><i>BRAF, KRAS, NRAS, PIK3CA</i></p>	 <p><i>KRAS, PIK3CA, amplificación HER2</i></p>	 <p><i>PIK3CA, ARID1A, PTEN</i></p>	 <p><i>PIK3CA, PTEN, POLE, MMRd</i></p>

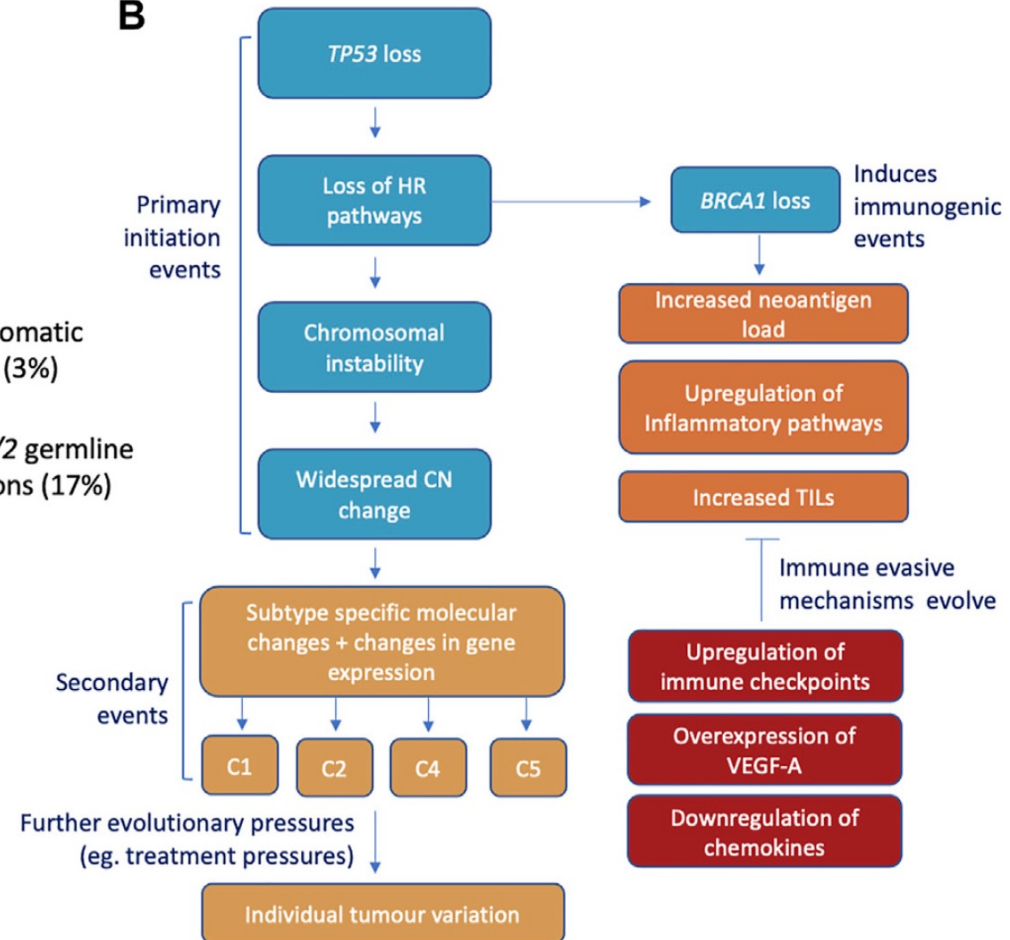
- Inestabilidad cromosomal
- Variaciones genómicas estructurales
- Aberraciones en el número de copias
- Mutaciones patogénicas en p53: 96,7%
- 50% defectos en la recombinación homóloga (TCGA)

# Genética de los tumores de ovario de alto grado

**A**

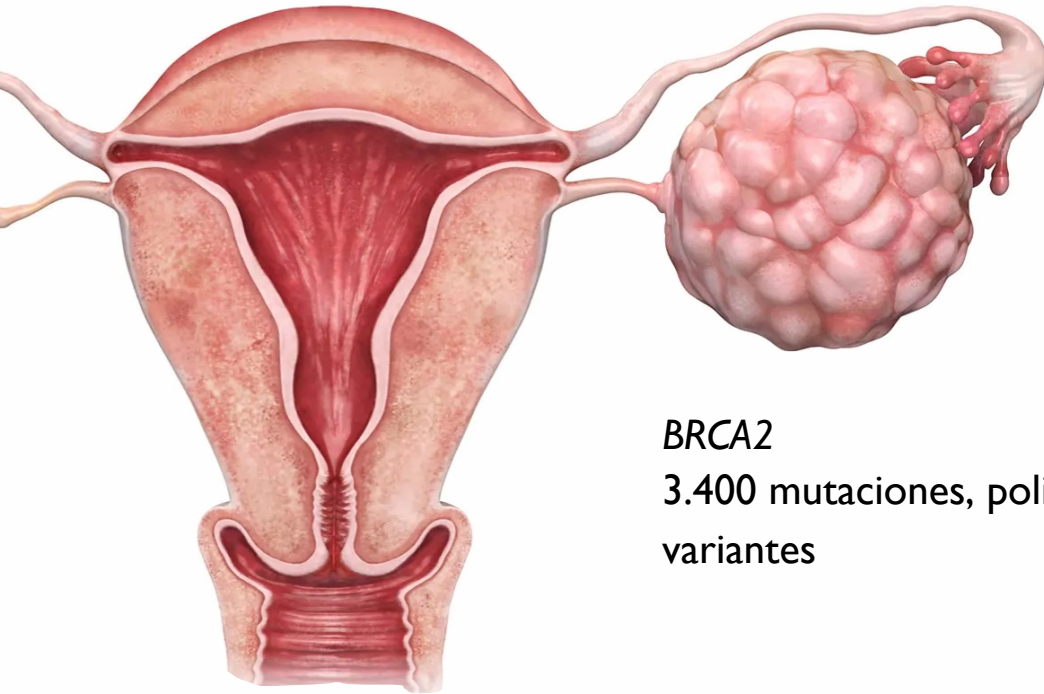


**B**



# Variantes patogénicas

**BRCA1**  
2.900 mutaciones, polimorfismos y variantes



**BRCA2**  
3.400 mutaciones, polimorfismos y variantes



Genes	Riesgo
BRCA1	39-58%
BRCA2	13-29%
RAD51D	10-20%
RAD51C	10-15%
BRIP1	5-15%
PALB2	3-5%
ATM	2-3%
MMR	1-40%





# Recomendaciones



## Germline and somatic testing for ovarian Cancer: An SGO clinical practice statement

G.M. Gressel<sup>a,1,\*</sup>, M.K. Frey<sup>b,1</sup>, B. Norquist<sup>c</sup>, L. Senter<sup>d</sup>, S.V. Blank<sup>e</sup>, R.R. Urban<sup>c</sup>

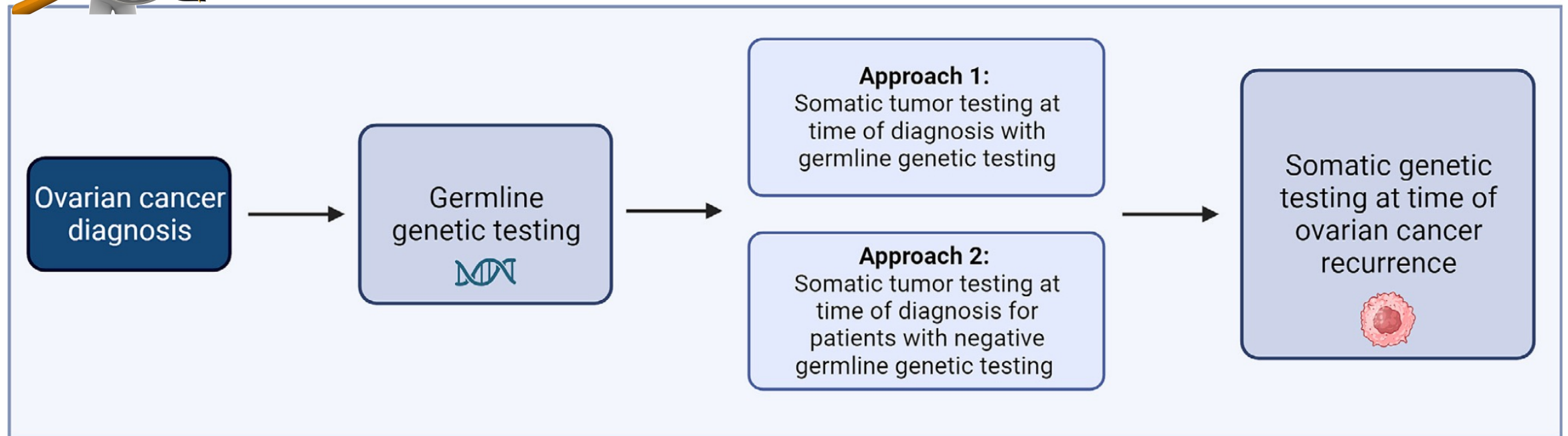
<sup>a</sup> Corewell Health Cancer Center, Division of Gynecologic Oncology, Michigan State University- College of Human Medicine, United States

<sup>b</sup> Weill Cornell Medicine, Division of Gynecologic Oncology, United States

<sup>c</sup> University of Washington School of Medicine, Division of Gynecologic Oncology, United States

<sup>d</sup> The Ohio State University, Comprehensive Cancer Center, United States

<sup>e</sup> Icahn School of Medicine at Mount Sinai, United States



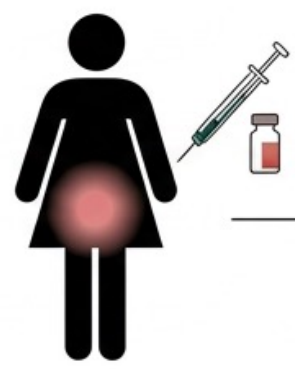
<sup>1</sup>NCCN: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bop.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf)

<sup>2</sup>SGO: <https://www.sgo.org/resources/genetic-testing-for-ovarian-cancer/>

<sup>3</sup>Konstantinopoulos PA, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(11):1222-1245.

<sup>4</sup>Colombo N, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol.* 2019;30(5):672-705.





**Prueba germinal al diagnóstico inicial**  
Evaluación mínima de BRCA1 y BRCA2  
Panel ampliado: RAD51C, RAD51D, BRIP1



Síndrome hereditario de  
cáncer de mama y ovario  
or  
Síndrome hereditario de  
cáncer de ovario

**Pruebas dirigidas:**  
OvaNext,  
BRACAnalysis, MyRisk

**Panel ampliado:**  
FoundationOne, Caris,  
biopsia líquida



Prueba germinal negativa  
o  
tumor recurrente

**Prueba tumoral somática**



Considerar tratamiento o  
mantenimiento con inhibidor PARP

Considerar  
inmunoterapia

Diagnóstico  
acompañante terapéutico:  
HRD, BRCA, MSI, TMB

**Panel ampliado:**  
FoundationOne, Caris



# ¿Resultado positivo?

## VARIANTES PATOGENICAS

HERENCIA

Consejería genética

TRATAMIENTO

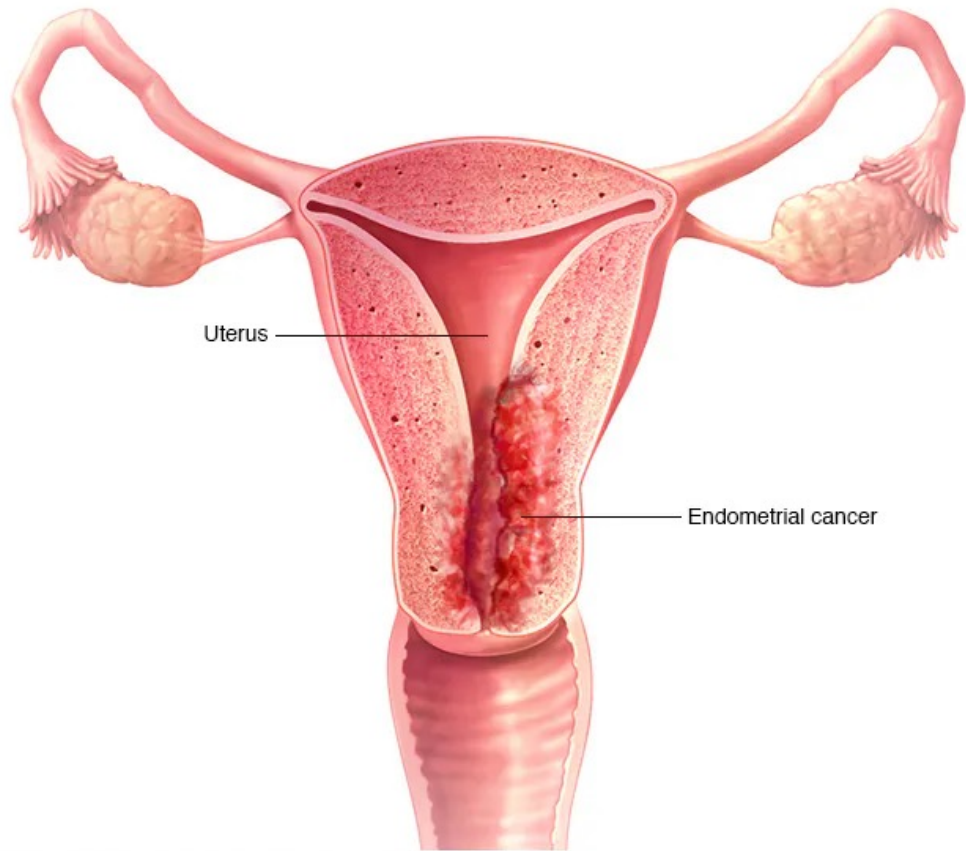
Inhibidores PARP

MANEJO DEL RIESGO

Cirugía reductora de riesgo (OSB/SB)/US  
transvaginal anual + CA125

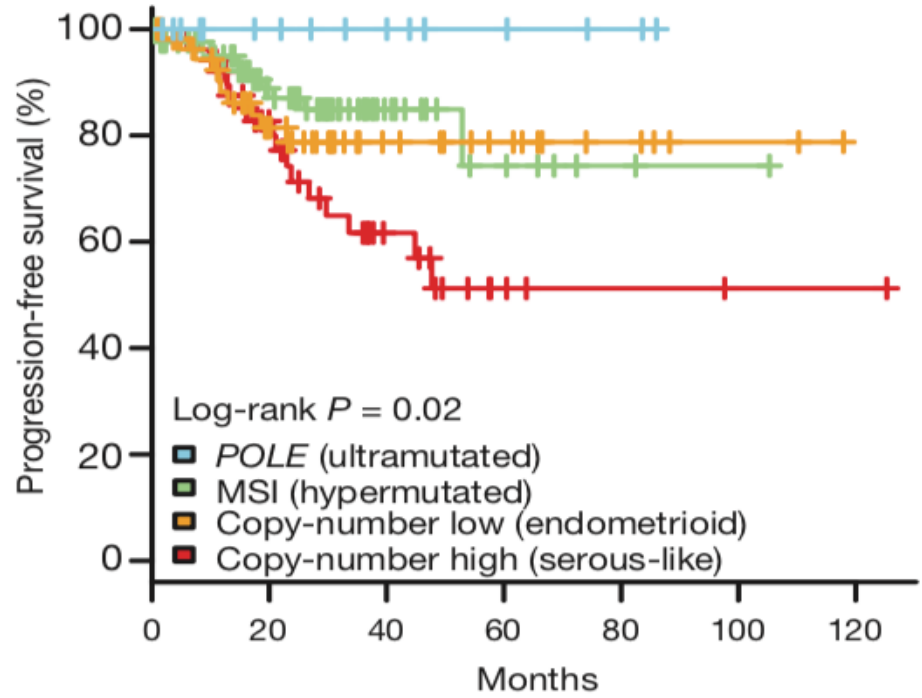
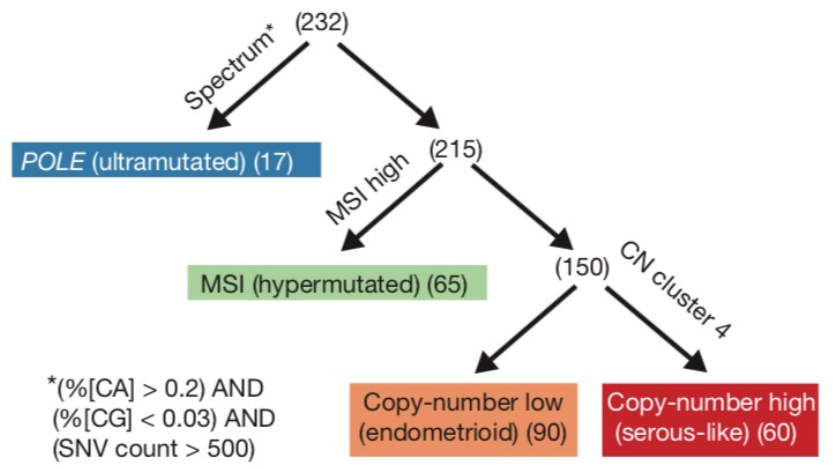
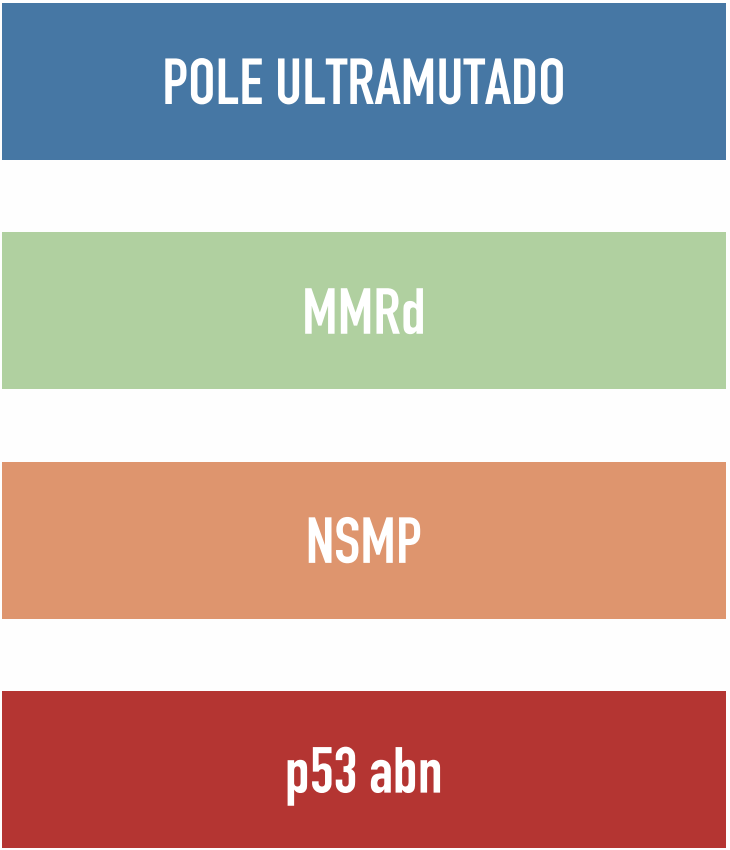


# Cáncer de endometrio



- ▶ Proliferación de las células del endometrio
- ▶ Mujeres postmenopáusicas
- ▶ Sangrado postmenopáusico
- ▶ **3% asociado a variantes patogénicas**

# Subtipos moleculares



Cancer Genome Atlas Research Network, et al. Nature. 2013;497(7447):67-73. doi: 10.1038/nature12113.  
 León-Castillo A, Britton H, McConechy MK, et al. J Pathol. 2020 Mar;250(3):323-335. doi: 10.1002/path.5372.  
 León-Castillo A. Int J Gynecol Cancer. 2023 Mar 6;33(3):333-342. doi: 10.1136/ijgc-2022-003772. PMID: 36878561.



## FIGO staging of endometrial cancer: 2023

Jonathan S. Berek<sup>1</sup> | Xavier Matias-Guiu<sup>2</sup> | Carien Creutzberg<sup>3</sup> | Christina Fotopoulou<sup>4</sup> |  
David Gaffney<sup>5</sup> | Sean Kehoe<sup>6</sup> | Kristina Lindemann<sup>7</sup> | David Mutch<sup>8</sup> |  
Nicole Concin<sup>9,10</sup> | Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer  
Committee

---

## ESGO–ESTRO–ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025

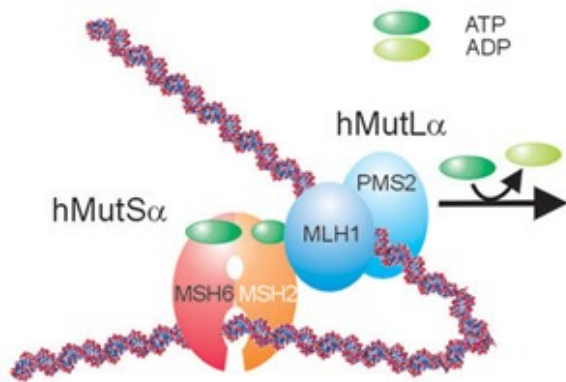


*Nicole Concin, Xavier Matias-Guiu, David Cibula, Nicoletta Colombo, Carien L Creutzberg, Jonathan Ledermann, Mansoor Raza Mirza, Ignace Vergote, Nadeem R Abu-Rustum, Tjalling Bosse, Cyrus Chargari, Sophie Espenel, Anna Fagotti, Christina Fotopoulou, Sonia Gatus, Antonio González-Martin, Sigurd Lax, Bar Levy, Domenica Lorusso, Gabriella Macchia, Christian Marth, Philippe Morice, Ana Oaknin, Maria Rosaria Raspollini, Richard Schwameis, Jalid Sehouli, Alina Sturdza, Alexandra Taylor, Anneke Westermann, Pauline Wimberger, François Planchamp, Remi A Nout*



# Subtipos moleculares

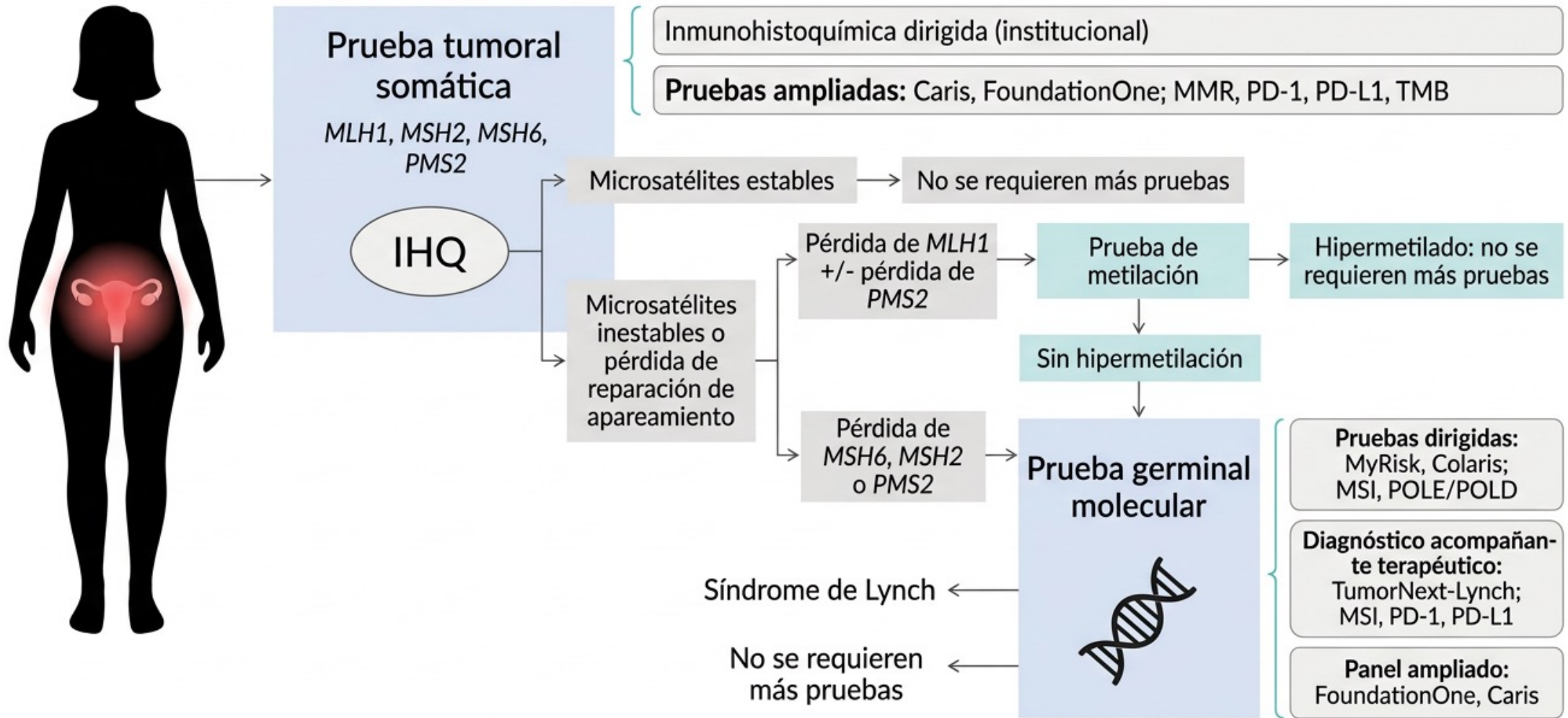
## MMRd



- PMS2
- **MLH1**
- MHS2
- MHS6

Metilación del promotor  
Síndrome de Lynch

\*Cáncer colorrectal y ovario



# ¿Resultado positivo?



# Ventajas de las pruebas genéticas



- ▶ Permite conocer tu riesgo a desarrollar algún tipo de cáncer (paneles ampliados)
- ▶ Puede ayudar a disminuir la ansiedad asociada al diagnóstico
- ▶ Plan de trabajo multidisciplinario
- ▶ Evaluación familiar
- ▶ Tratamientos dirigidos

# Conclusiones

- ▶ Pruebas genéticas son una herramienta imprescindible en cánceres hereditarios
- ▶ Pacientes con cáncer de mama y ovario deberían ir a consejería genética
- ▶ Pacientes con mutaciones en los genes de MMR se asocian con Síndrome de Lynch
- ▶ Equipo multidisciplinario para el manejo de la paciente
- ▶ Una mutación no define quién soy



GRACIAS.