

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter
Sub-Especialidad en Oncología Clínica

**INCIDENCIA DE LA MUTACIÓN BRCA 1 / 2 EN PACIENTES CON
CÁNCER DE MAMA HER2 NEGATIVO EN EL INSTITUTO DE
ONCOLOGÍA DR. HERIBERTO PIETER EN EL PERIODO
JULIO 2021- JULIO 2023.**



Tesis de Posgrado para Optar por el Título de Especialista en:
ONCOLÓGICA CLÍNICA

Sustentante:
Misbel Eliza Tavárez Arias

Asesor Metodológico:
Claridania Rodríguez

Asesor Clínico:
Vilma Núñez

Distrito Nacional
2024

CONTENIDO

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTOS	ii
RESUMEN	iii
I. INTRODUCCIÓN	1
I.1. Antecedentes	3
I.1.1. Nacionales.....	3
I.1.2. Internacionales	3
I.2. Justificación	7
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
I.3.2. Formulación del problema	9
III. OBJETIVOS	10
III.1. General.....	10
III.2. Específicos:	10
IV. MARCO TEÓRICO	11
IV.1. Generalidades del Cáncer de mama	11
IV.2. Mutaciones BRCA.....	12
IV.3. Heredofamiliar de cáncer	14
IV.4. Características clínicas y patológicas	15
IV.5. Pacientes con cáncer de mama HER2 negativo	16
IV.6. Pacientes con mutaciones BRCA1 o BRCA2.	18
IV.7. Variante patogénica y de significado incierto	20
IV.7.1. OlímpiA y OlímpiAD	22
IV.8. Tratamiento y el pronóstico de los pacientes con cáncer de mama HER2 negativo.....	23
IV.8. 1. Tratamiento.....	23
IV.8.2. Pronóstico	24
V. HIPÓTESIS	¡Error! Marcador no definido.
VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	25
VII. MATERIAL Y MÉTODOS	26
VII.1. Tipo de estudio	26
VII.2. Área de estudio.....	26
VII.3. Universo.....	26
VII.4. Muestra	26
VII.5. Criterios.....	26

VII.5.1. De inclusión	26
VII.5.2. De exclusión	27
VII.6. Instrumento de recolección de datos	27
VII.7. Procedimiento:	27
VII.8. Tabulación:	28
VII.9. Análisis:.....	28
VII.10. Aspectos éticos	28
VIII. RESULTADOS	30
IX. DISCUSIÓN	47
X. CONCLUSIONES	55
XI. RECOMENDACIONES	55
XII. REFERENCIAS	61
XIII ANEXOS	64
XIII.1. Cronograma	64
XIII.2. Instrumento de recolección de datos	65
XIII.3. Tabla de incidencias	65
XIII.4. Consentimiento informado	67
XIII.5. Costos y recursos	69

DEDICATORIA

A Dios quien es el dador de la vida, y puedo afirmar que su gracia no se ha apartado de mi en todo este trayecto.

A mis padres: Yuderkis Alt. Arias Guzmán y Miguel Ant. Tavárez, sobre todo a mi mamá quien ha sido un ejemplo de fé, superación, humildad, perseverancia, sin tu apoyo esto no sería posible.

A mis hermanos: Débora Michelle y Josias Miguel, quiero que sepan que todo es posible si luchan por aquello que anhelan, y espero que este logro los motive a alcanzar sus sueños.

A mis tíos y demás familiares, por sus oraciones, palabras motivaciones y ayuda en cada momento que ha sido necesario: Yesenia, Cristino, Marisol, Amalfi, Reinaldo, Cecilia, Loren, Smill, Manuel.

AGRADECIMIENTOS

Al mejor coordinador del mundo y padre de la Oncología, Dr. Homero Matos Dalmasi:

Su compromiso, entrega, dedicación en enseñarnos con amor, cada mañana, nos motiva a crecer, a dudar, confiar en nosotros mismos y ser el cambio que queremos ser en el mundo. Esto no sería posible sin usted.

A mis compañeros de residencia:

Por su compañía en estos años, donde la ciencia, risas, y sorpresas no faltaron, gracias.

A mis maestros: Vilma Núñez, Kreilin López, Rafael López, Juana Espinal, Lissette Cunillera, Angela Grano de Oro, Evelyn Ruiz, María Duran, Millyant Rojas, Ana Santana, Glennis Valenzuela y Miguel Monanci, Juanfra Monción, Jazmín García.

En estos años de formación agradezco enormemente no solo sus enseñanzas en lo académico sino también en lo humano que ha marcado mi vida para siempre.

RESUMEN

Este estudio ha tenido como objetivo conocer la incidencia de la mutación BRCA 1 / 2 en pacientes con cáncer de mama HER 2 negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter en el periodo julio 2021- julio 2023. La incidencia de la mutación BRCA1/2 en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama HER2 negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter en el período comprendido entre julio 2021 y julio 2023 podría estar influenciada por factores genéticos y demográficos, y se espera que esta incidencia presente variaciones significativas en función de la población estudiada y las características específicas de los pacientes en este contexto clínico.

La ascensión del cuestionario como técnica de recopilación de información de este estudio permite evaluar las características clínicas y patológicas de los pacientes con cáncer de mama HER2 negativo que presentan mutaciones BRCA1 o BRCA2 en el mismo período de tiempo, para ello se utilizó como instrumento un cuestionario estructurado de investigación, permitiendo obtener informaciones precisas en pos de dar indicadores a los objetivos plasmando al inicio de la investigación. Con un 100% de los pacientes analizados. Este enfoque universal subraya la importancia que el instituto otorga a la identificación de mutaciones genéticas específicas para personalizar y optimizar el tratamiento de cáncer de mama. La identificación de mutaciones BRCA 1 / 2 es crucial, ya que estos genes están asociados con un mayor riesgo de cáncer de mama y otros tipos de cáncer, y su presencia puede influir en la elección de terapias dirigidas, como el uso de inhibidores, que pueden ser más efectivos en pacientes con estas mutaciones. Este análisis resalta la dedicación del instituto a la medicina de precisión y a la implementación de estrategias de tratamiento basadas en el perfil genético de cada paciente. El subtipo Triple negativo, que comprendió el 56.14% de los casos, se caracterizó por una alta incidencia de mutaciones en los genes BRCA1/2, destacando su papel crucial en la carcinogénesis de este subtipo agresivo de cáncer de mama.

Palabras claves: Incidencia; Mutación; BRCA 1 / 2; Cáncer de Mama; HER 2 Negativo

Summary

This study aimed to understand the incidence of the BRCA 1/2 mutation in patients with HER2-negative breast cancer at the Dr. Heriberto Pieter Oncology Institute during the period from July 2021 to July 2023. The incidence of the BRCA1/2 mutation in patients diagnosed with HER2-negative breast cancer at the Dr. Heriberto Pieter Oncology Institute during the period from July 2021 to July 2023 could be influenced by genetic and demographic factors, and it is expected that this incidence will show significant variations based on the studied population and the specific characteristics of the patients in this clinical context.

The rise of the questionnaire as an information collection technique in this study allows us to evaluate the clinical and pathological characteristics of patients with HER2-negative breast cancer who present BRCA1 or BRCA2 mutations in the same period of time, for which a questionnaire is used as an instrument. . structured research, allowing precise information to be obtained in order to give indicators to the objectives established at the beginning of the research.. The analysis was conducted on 100% of the patients. This universal approach underscores the importance the institute places on identifying specific genetic mutations to personalize and optimize breast cancer treatment. Identifying BRCA 1/2 mutations is crucial, as these genes are associated with a higher risk of breast cancer and other types of cancer, and their presence can influence the choice of targeted therapies, such as the use of inhibitors, which may be more effective in patients with these mutations. This analysis highlights the institute's dedication to precision medicine and the implementation of treatment strategies based on the genetic profile of each patient. The Triple Negative subtype, which comprised 56.14% of the cases, was characterized by a high incidence of mutations in the BRCA1/2 genes, highlighting their crucial role in the carcinogenesis of this aggressive breast cancer subtype.

Keywords: Incidence; Mutation; BRCA 1/2; Breast Cancer; HER2 Negative

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad compleja y heterogénea que afecta a un gran número de mujeres en todo el mundo y donde intervienen diversos factores tanto ambientales, hábitos y herencia. En la mayoría de los casos, aproximadamente un 70% son esporádicos, 15-20% agregación familiar y 5-10% son hereditarios y en este último grupo los genes que más frecuentemente están involucrados son los genes de predisposición de cáncer de mama (BRCA 1 y BRCA2). Los genes BRCA 1 y 2 son responsables de la producción de proteínas encargadas de la reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN). Cada individuo hereda dos copias de estos genes, una de su madre y otra de su padre. Estos genes, conocidos como genes supresores de tumores, desempeñan un papel fundamental en la prevención del cáncer, pero cuando experimentan cambios específicos, denominados variantes dañinas o mutaciones, pueden aumentar el riesgo de desarrollar cáncer. (1)

Las personas que heredan variantes dañinas en alguno de estos genes experimentan un incremento en el riesgo de padecer varios tipos de cáncer, siendo los más prominentes el cáncer de mama, próstata, ovario y páncreas. Además, aquellos que heredan variantes dañinas de los genes BRCA1 y BRCA2, tienden a desarrollar cáncer a una edad más temprana en comparación con quienes no poseen estas mutaciones.

El cáncer de mama HER2 negativo se refiere a un tipo de cáncer de mama en el cual las células cancerosas no tienen una sobreexpresión del gen HER2 (receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2). El HER2 es una proteína que, cuando se encuentra en cantidades anormalmente altas en las células del cáncer de mama, puede estimular un crecimiento celular excesivo y rápido. (1). Por lo tanto, el estado HER2 es importante para determinar el tratamiento y el pronóstico de una persona con cáncer de mama.

Cuando el cáncer de mama es HER2 negativo, significa que las células cancerosas no muestran una sobreexpresión del gen HER2, esto generalmente se determina mediante pruebas de patología en una biopsia del tumor. Los cánceres de mama HER2 negativos a menudo se consideran menos agresivos que los cánceres de mama HER2 positivos, pero aún pueden variar en agresividad según otros

factores, la ausencia de receptores hormonales, como el tamaño del tumor, el grado y el estadio del cáncer.

Este estudio de investigación se lleva a cabo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter y se trata de un estudio retrospectivo que abarca el período comprendido entre julio de 2021 y julio de 2023. El enfoque principal de esta investigación se centra en pacientes que han sido diagnosticados con cáncer de mama y que presentan mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2.

El objetivo de este estudio es analizar y comprender a fondo la evolución clínica y los resultados de tratamiento en esta población específica de pacientes. La identificación de mutaciones en BRCA1 o BRCA2 es de gran relevancia en el contexto del cáncer de mama, ya que estas mutaciones están asociadas con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad y pueden influir en las opciones de tratamiento y en el pronóstico de los pacientes.

El Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter ha estado de acuerdo en contribuir a la investigación médica y de ofrecer un análisis retrospectivo exhaustivo que puede arrojar luz sobre la gestión clínica de esta población de pacientes, ayudando así a mejorar las estrategias de diagnóstico y tratamiento en el futuro.

I.1. Antecedentes

I.1.1. Nacionales

El cáncer de mama es una preocupación común en la población de sexo femenino, como lo demuestran los datos proporcionados por el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter a través de su registro de tumores. En 2021, se reportaron 1,983 nuevos casos de cáncer y el 32% correspondieron a cáncer de mama, siendo esta la enfermedad más frecuentemente diagnosticada en esta institución. Es preocupante que solo el 5% de las pacientes fueron diagnosticadas en estadio I donde la posibilidad de curación es mayor, sin embargo, el 19 y 43% de los pacientes son diagnosticadas en estadio II y III respectivamente. Sin existir en la actualidad ninguna publicación sobre la incidencia de la mutación germinal del BRCA en la población dominicana.

I.1.2. Internacionales

El instituto nacional de cancerología de México (INCAN), también muestra una alta incidencia de esta enfermedad, especialmente en mujeres jóvenes, el cáncer de mama muestra una alta prevalencia, donde representa el 15% del total de pacientes tratadas. Es preocupante que más del 80% de estas pacientes jóvenes se presenten en etapas avanzadas de la enfermedad. Además, los subtipos triples negativo y HER2-positivo son más comunes en este grupo en comparación con mujeres de mayor edad.

En un análisis retrospectivo inicial de mujeres tratadas por cáncer de mama en el INCAN entre enero de 2007 y diciembre de 2010, de un total de 2,919 casos, se identificaron 445 (15%) pacientes jóvenes (< 40 años). De ellas, 320 cumplieron con los criterios de inclusión para el análisis, requiriendo un seguimiento mínimo de dos años. Para el grupo de mujeres jóvenes, la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 36 años (rango: 19-40), y el 49% de las pacientes fueron diagnosticadas antes de los 35 años. Se destaca que el 96% de los casos fueron detectados mediante autoexploración. Respecto a la etapa de diagnóstico, el 19%

presentaba enfermedad en fase temprana, el 67.5% enfermedad localmente avanzada, y el 13.5% enfermedad metastásica.

En términos de subtipos de cáncer, el 30% de los casos fueron clasificados como cáncer de mama triple negativo, mientras que el 27% fueron HER2 positivo. Entre las pacientes sin metástasis al momento del diagnóstico, el 31% experimentó recurrencia (65% sistémica, 21% locorregional y 14% en ambos sitios). Después de una mediana de seguimiento de 26 meses, el 18% de los 320 casos fallecieron debido a la progresión de la enfermedad. El informe sobre el cáncer femenino mostró un total de 1,596 casos en 2014 y 1,420 en 2015. Dentro de estos números, el cáncer de mama representó 567 casos (21.60%) en 2014 y 518 (22.49%) en 2015. Para mujeres menores de 30 años, se registraron 14 casos en 2014 y 15 en 2015. En cuanto a las pacientes diagnosticadas con cáncer hasta los 30 años, hubo 14 casos (2.4%) en 2014 y 15 (2.9%) en 2015. Lamentablemente, los datos del año 2016 no están disponibles actualmente para su acceso público.

En un estudio realizado por Salvador Alberto Calderón Del Valle, Luis Javier Gallón Villegas, Clínica Universitaria Bolivariana en Medellín titulado "Cáncer de mama asociado a mutaciones genéticas de los BRCA 1 y 2". Entre el 5 al 10 % de los cánceres de ovario y mama son atribuidos a una transmisión autosómica dominante de mutaciones heredadas en los genes BRCA 1 y BRCA 2. Estos explican el 90 % y el 50 % de los cánceres hereditarios de ovario y mama, respectivamente.

Las mujeres que heredan la mutación en el gen BRCA 1 tienen mayor riesgo de cáncer de mama, ovario y los varones poseedores de dicho gen tienen un riesgo de cáncer de próstata. Las mujeres con la mutación en el gen BRCA 2 también tienen riesgo (aunque menor) de presentar cáncer de mama y de ovario, y en varones hay un riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, hay otros síndromes que explican el cáncer hereditario de mama y ovario y otros genes que aún están por descubrirse. Entre estos están el Lynch II, el síndrome Li-Fraumeni, el síndrome de ataxia -telangiectasia, el síndrome de Cowden y el síndrome de Bloom. En la actualidad es posible ofrecer la identificación de estas mutaciones con base en el DNA y en una historia familiar completa, pero la utilidad de la predicción de las pruebas genéticas requiere de una adecuada asesoría para la interpretación de sus resultados.

En un estudio realizado por la investigadora Pajares en 2013, titulado "Asociación entre mutaciones germinales en BRCA1 y cáncer de mama triple negativo diagnosticado antes de los 50 años y sin antecedentes familiares de riesgo", se llegó a una conclusión significativa. Según los hallazgos de esta investigación, se encontró que la prevalencia de mutaciones germinales en BRCA1 en un grupo de 92 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo antes de los 50 años y sin antecedentes familiares de riesgo ascendió al 7,3%. (2)

Este resultado tiene importantes implicaciones clínicas. Sugiere que las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo antes de los 50 años, incluso en ausencia de antecedentes familiares de riesgo, deberían considerar la posibilidad de someterse a pruebas para detectar mutaciones germinales en el gen BRCA1. Estas pruebas pueden ser fundamentales para la toma de decisiones sobre el tratamiento y la gestión del riesgo, ya que las mutaciones en BRCA1 pueden tener un impacto significativo en la susceptibilidad al cáncer de mama y en las opciones de tratamiento disponibles.

En un estudio realizado por Martínez, Arnanz, Cuetos y otros en 2017, titulado "Perfil de pacientes con mutación BRCA y cáncer de mama" (Profile of patients with BRCA-positive breast cancer), se examinaron detenidamente 28 pacientes, de las cuales 11 tenían mutaciones en el gen BRCA1 y 17 en el gen BRCA2. Estas pacientes fueron clasificadas en los diferentes subtipos de cáncer de mama, de las cuales 11 tenían el subtipo luminal B, 9 eran triple negativo (TN), 7 pertenecían al subtipo luminal A y 1 presentaba el subtipo HER2. (3)

La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 41,50 años, con una desviación estándar de 2,26, y oscilando entre los 24 y los 65 años, con una mediana de 38,50 años. En cuanto a las estrategias de manejo de riesgo, se observó que 22 de los pacientes, lo que equivale al 78,57%, optaron por cirugías reductoras de riesgo. De estas, 10 pacientes (35,71%) decidieron someterse a una mastectomía profiláctica en la mama contralateral, mientras que 5 pacientes (17,85%) eligieron únicamente cirugía profiláctica de los ovarios, realizando una laparoscopia salpingooforectomía bilateral. En los 7 casos restantes (25%), se llevaron a cabo ambas técnicas de cirugía profiláctica. Los resultados del estudio sugieren que las

mutaciones en los genes BRCA, aunque representan un porcentaje bajo en los casos de cáncer de mama, tienen un impacto significativo debido a su alta penetrancia. Los subtipos de cáncer de mama más frecuentemente asociados a estas mutaciones fueron los clasificados como luminal B en primer lugar, seguidos por los casos de cáncer de mama triple negativo. Es importante destacar que un elevado porcentaje de los pacientes optaron por cirugías reductoras de riesgo como parte de su estrategia de manejo.

I.2. Justificación

El cáncer de mama es una de las principales causas de mortalidad entre las mujeres en todo el mundo, y se ha identificado una serie de factores genéticos que pueden aumentar el riesgo de desarrollar esta enfermedad. (5) Entre estos factores, las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 son bien conocidas por su asociación con un mayor riesgo de cáncer de mama y ovario. Sin embargo, su papel en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo en un contexto clínico específico como el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter aún requiere investigación adicional.

Esta investigación surge en la necesidad de comprender mejor cómo las mutaciones en los genes BRCA1/2 impactan en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, ya que esto puede tener implicaciones significativas en el manejo clínico y las estrategias de tratamiento. La identificación temprana de estas mutaciones puede permitir un enfoque más personalizado y efectivo para el tratamiento de estos pacientes.

Se llevará a cabo una revisión exhaustiva de la literatura científica relacionada con la incidencia de mutaciones BRCA1/2 en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo. Esto proporcionará una base sólida para el diseño de la investigación y permitirá identificar lagunas en el conocimiento existente.

La importancia de esta investigación radica en su aplicabilidad clínica. Los resultados de este estudio podrían tener un impacto significativo en la práctica médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter y en otros centros de atención oncológica. Esta investigación aborda una cuestión clínica relevante y tiene el potencial de mejorar la atención médica y la calidad de vida de los pacientes con cáncer de mama HER2 negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter y más allá.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El problema que se aborda en esta investigación se centra en el estudio de las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 en el contexto del cáncer de mama HER2 negativo. Esta problemática es de gran relevancia debido a la influencia que estas mutaciones pueden tener en el desarrollo de cáncer de mama y en la toma de decisiones terapéuticas. La investigación se lleva a cabo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter y abarca desde julio de 2021 hasta julio de 2023.

La identificación de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 se ha vuelto esencial en la comprensión de la predisposición genética a este tipo de cáncer. Estas mutaciones, cuando están presentes, pueden aumentar significativamente el riesgo de desarrollar cáncer de mama y también pueden influir en el tipo de cáncer de mama que se desarrolla. (1)

El enfoque de esta investigación es analizar y comprender en profundidad cómo las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 están relacionadas con el cáncer de mama HER2 negativo. Esto implica examinar la prevalencia de estas mutaciones en una población específica de pacientes, así como sus características clínicas y patológicas. Además, se busca evaluar cómo estas mutaciones pueden afectar las decisiones de tratamiento y el pronóstico de los pacientes.

El Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, como institución de referencia en el tratamiento del cáncer, desempeña un papel crucial en la investigación de este problema, ya que contribuye al avance del conocimiento en la detección temprana y el manejo de las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo. El resultado de esta investigación puede tener un impacto significativo en la práctica clínica al proporcionar información valiosa para la identificación de pacientes de alto riesgo y la toma de decisiones terapéuticas más precisas.

El problema central que motiva esta investigación radica en la necesidad de comprender mejor el impacto de las mutaciones BRCA1/2 en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, tanto en términos de predisposición genética como en las implicaciones clínicas.

I.3.2. Formulación del problema

Pregunta Principal:

En consideración a lo previamente planteado, se formula la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la incidencia de las mutaciones BRCA 1 y BRCA 2 en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter?

Pregunta Secundaria:

1. ¿Cuáles son los aspectos sociodemográficos de la población afectada por estos tumores?
2. ¿Cómo influyen los antecedentes heredofamiliares de cáncer de primer y segundo grado?
3. ¿Cuáles son las características clínicas y patológicas de los pacientes con cáncer de mama HER2 negativo que presentan mutaciones BRCA1 o BRCA2 en el mismo período de tiempo?
4. ¿Cómo impacta las mutaciones BRCA1 y BRCA2 en las decisiones de tratamiento y el pronóstico de los pacientes con cáncer de mama HER2 negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter durante el período comprendido entre julio 2021 y julio 2023?
5. ¿Cuál es la evolución clínica de los pacientes con cáncer de mama HER2 negativo y mutación BRCA 1/2 que recibieron inhibidores de la PARP en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter en cuánto a los resultados del tratamiento?
6. ¿Se realizaron cirugías reductoras de riesgo en aquellas pacientes que presentaron alguna mutación patogénica en los genes BRCA 1 / 2 en el instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter?
7. Tras el conocimiento de la mutación BRCA 1/ 2 ¿Se incorporó como parte del manejo la consejería genética, para la toma de decisión, y screening de otras posibles enfermedades oncológicas para pacientes y familiares?

III. OBJETIVOS

III.1. General

Conocer la incidencia de la mutación BRCA 1 / 2 en pacientes con cáncer de mama HER 2 negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter en el periodo julio 2021- julio 2023.

III.2. Específicos:

1. Analizar y describir los aspectos sociodemográficos de la población afectada por tumores de mama con HER2 negativo y mutaciones BRCA1 o BRCA2 atendidos en el mismo instituto.
2. Investigar la influencia de los antecedentes heredofamiliares de cáncer de primer y segundo grado en el desarrollo y manejo de cáncer de mama en pacientes con mutaciones BRCA1 o BRCA2.
3. Caracterizar clínica y patológicamente a los pacientes con cáncer de mama HER2 negativo que presentan mutaciones BRCA1 o BRCA2 durante el período de estudio.
4. Evaluar el impacto de las mutaciones BRCA1 y BRCA2 en las decisiones de tratamiento y en el pronóstico de los pacientes con cáncer de mama HER2 negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el lapso comprendido entre julio 2021 y julio 2023.
5. Evaluar la evolución clínica de las pacientes que recibieron inhibidores de la PARP tanto en el contexto adyuvante como metastásico.
6. Determinar la evolución clínica de los pacientes con cáncer de mama HER2 negativo y mutación BRCA 1/2 que se sometieron a cirugía preventiva en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, específicamente evaluando los resultados del tratamiento.
7. Evaluar la incorporación del departamento de consejería genética de la toma de decisiones de los pacientes con mutaciones en los genes de BRCA 1/ 2.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Generalidades del Cáncer de mama

El cáncer de mama es un tipo de cáncer que se origina en las células del tejido mamario. Es uno de los cánceres más comunes en todo el mundo y afecta tanto a mujeres como a hombres, aunque es mucho más frecuente en mujeres, de hecho, los casos en hombres solo representan el 1%. (5) Algunas generalidades sobre el cáncer de mama que podemos mencionar:

Factores de riesgo: Algunos factores de riesgo conocidos para el cáncer de mama incluyen sexo femenino, menarquia temprana, menopausia tardía, edad avanzada, terapia de reemplazo hormonal, obesidad, consumo de alcohol, exposición a radiación, antecedentes familiares de la enfermedad, mutaciones genéticas heredadas (como BRCA1 y BRCA2), entre otros. (3)

Síntomas: Los síntomas del cáncer de mama pueden variar, pero algunos de los más comunes incluyen un bulto o engrosamiento en el seno, cambios en el tamaño o forma del seno, cambios en la piel de la mama, secreción del pezón (a menudo sanguinolenta), enrojecimiento o irritación en la piel, y dolor en el seno. Es importante tener en cuenta que algunos casos de cáncer de mama pueden ser asintomáticos y son diagnosticados a través de métodos de cribado.

Diagnóstico: El diagnóstico del cáncer de mama generalmente implica una combinación de estudios, que pueden incluir una mamografía, una ecografía mamaria, una resonancia magnética (RM) de la mama, una biopsia para analizar el tejido sospechoso y exámenes de sangre para evaluar los marcadores tumorales. La detección temprana es clave para un pronóstico favorable.

Tipos de cáncer de mama: Existen varios tipos de cáncer de mama, que incluyen el carcinoma ductal invasivo, el carcinoma lobular invasivo, el carcinoma ductal in situ (CDIS), el carcinoma lobular in situ (CLIS) y otros subtipos menos comunes. A su vez el cáncer de mama se clasifica de acuerdo con la presencia o no de receptores hormonales, HER2 y niveles de KI67 o índice de replicación celular.

Tratamiento: El tratamiento del cáncer de mama depende del perfil molecular, el estadio y otros factores individuales del paciente. Las opciones de tratamiento pueden incluir cirugía (lumpectomía o mastectomía con biopsia de ganglio centinela

o linfadenectomía), radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal, terapias dirigidas y, en algunos casos, inmunoterapia. El enfoque terapéutico debe ser multidisciplinario y adaptado a las necesidades de cada paciente.

Pronóstico: El pronóstico del cáncer de mama varía según el subtipo molecular del cáncer de mama, así como el estadio en el que se detecte la enfermedad. Cuando se diagnostica en etapas tempranas, las tasas de supervivencia suelen ser altas. Sin embargo, en etapas avanzadas, el pronóstico puede ser menos favorable. El seguimiento médico regular es fundamental para la detección temprana y el tratamiento eficaz. (5)

Prevención: Llevar un estilo de vida saludable que incluye una dieta equilibrada, ejercicio regular, disminuir el uso de anticonceptivos orales (sobre todo estrógeno sin oposición de progesterona), y la limitación del consumo de alcohol puede ayudar a reducir el riesgo de desarrollar cáncer de mama, de igual manera al identificar alteraciones genéticas que aumenten el riesgo del desarrollo de cáncer de mama como lo son el BRCA 1 y BRCA 2, estos portadores deben recibir asesoría genética donde se le señale cual es el método de tamizaje que deben recibir, así como si son candidatas a cirugías reductor de riesgo.

La detección temprana y la prevención del cáncer de mama son fundamentales. Las mamografías de detección periódicas son recomendadas para mujeres a partir de cierta edad, según las pautas de salud de cada país.

Es importante recordar que el cáncer de mama es una enfermedad compleja y que cada caso es único. El diagnóstico y tratamiento deben ser abordados por profesionales de la salud, y el apoyo emocional y social es esencial para las personas afectadas por esta enfermedad.

IV.2. Mutaciones BRCA

Estos genes son conocidos por estar relacionados con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y cáncer de ovario. Las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 describen de la siguiente manera: (3)

BRCA1 y BRCA2: Estos son genes supresores de tumores que desempeñan un papel importante en la reparación del ADN dañado y en la prevención del crecimiento

celular descontrolado por lo tanto la presencia de alguna mutación patógena en estos genes puede aumentar significativamente el riesgo de desarrollar cáncer de mama y cáncer de ovario. Además, también se han relacionado con un mayor riesgo de otros tipos de cáncer, como el cáncer de próstata, el cáncer de páncreas y melanoma.

Herencia: Las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 son hereditarias y pueden transmitirse de generación en generación, de hecho, se caracteriza por un patrón de herencia autosómica dominante. Si un individuo hereda una mutación patogénica en uno de estos genes, tiene un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama o cáncer de ovario a lo largo de su vida. (3) Las variantes patógenas en estos genes están implicadas en alrededor del 15 por ciento de las mujeres con cáncer de mama familiar y en una proporción similar de todas las mujeres con cánceres de ovario incidente. (1,2)

Riesgo aumentado: Tener una mutación en los genes BRCA1 o BRCA2 no garantiza que alguien desarrollará cáncer de mama, ovario u otro de los tumores que hemos comentado, pero aumenta significativamente el riesgo. Las mujeres con mutaciones en estos genes pueden tener un riesgo de por vida de hasta un 70% de desarrollar cáncer de mama y hasta un 40% de desarrollar cáncer de ovario, trompas de Falopio.

Pruebas genéticas: Las pruebas genéticas están disponibles para detectar mutaciones en BRCA1 y BRCA2. Estas pruebas pueden ser útiles para las personas con antecedentes familiares de cáncer de mama u ovario, ya que pueden ayudar a determinar el riesgo y tomar decisiones sobre la prevención y la detección temprana, como la realización de mamografías y resonancias magnéticas más frecuentes o incluso la consideración de la cirugía reductora de riesgo (mastectomía). (2)

Opciones de prevención: Las personas con mutaciones en BRCA1 y BRCA2 pueden considerar opciones de prevención, como la cirugía para extirpar las mamas (mastectomía reductora de riesgo) o los ovarios (salpingooforectomía reductora de riesgo). (1)

Es importante consultar con un consejero genético o un médico especializado en genética antes de someterse a pruebas genéticas y para comprender todas las implicaciones de estas mutaciones en la salud. La toma de decisiones con respecto a

la prevención y el tratamiento debe basarse en una evaluación individualizada de riesgos y beneficios.

IV.3. Heredofamiliar de cáncer

El término "heredofamiliar de cáncer" se refiere a la presencia de un historial familiar de cáncer en una familia. Esto significa que, en una familia determinada, uno o varios miembros han tenido un diagnóstico de cáncer. (6) La presencia de un historial familiar de cáncer puede ser importante por varias razones:

Riesgo genético: En algunos casos, el cáncer puede deberse a mutaciones genéticas heredadas que aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad. Algunos ejemplos de genes relacionados con un mayor riesgo de cáncer son BRCA1 y BRCA2 (cáncer de mama, ovario, trompas de Falopio, páncreas, próstata), APC (cáncer colorrectal), TP53 (síndrome de Li-Fraumeni), entre otros. (6) Cuando se identifican mutaciones genéticas en una familia con un historial de cáncer, se puede realizar una consejería y pruebas genéticas para evaluar el riesgo de cáncer en otros miembros de la familia.

Detección temprana y prevención: Conocer el historial de cáncer en la familia puede influir en las decisiones de detección temprana y prevención. Las personas con antecedentes familiares de cáncer pueden someterse a exámenes médicos a una edad más temprana y con mayor frecuencia o pruebas de detección específicas para detectar el cáncer en sus primeras etapas, cuando es más tratable y tienen con ello un mejor pronóstico o posibilidad de curación.

Consejería genética: La consejería genética es un proceso en el que se evalúa el historial de cáncer en una familia y se realiza un análisis de riesgo genético. Los consejeros genéticos pueden ayudar a las familias a comprender las implicaciones de las mutaciones genéticas, las opciones de prevención y detección, y proporcionar apoyo emocional.

Información para futuras generaciones: Comprender el historial de cáncer en la familia es importante para informar a las generaciones futuras sobre su riesgo. Esto puede ser especialmente relevante si se identifican mutaciones genéticas heredadas que aumentan el riesgo de cáncer en la familia. Es importante tener en cuenta que

no todos los casos de cáncer en una familia se deben a factores genéticos heredados. El cáncer puede ser causado por una combinación de factores genéticos y ambientales. Por lo tanto, un historial familiar de cáncer no garantiza que otros miembros de la familia desarrollarán cáncer, pero puede influir en las decisiones de salud y en las medidas preventivas que se toman.

IV.4. Características clínicas y patológicas

Las características clínicas y patológicas se refieren a los aspectos observables y medibles de una enfermedad, y son fundamentales para su diagnóstico, tratamiento y comprensión. (4) A continuación, se describen las características clínicas y patológicas en el contexto de las enfermedades, en general:

Características Clínicas:

Síntomas: Los síntomas son las manifestaciones subjetivas de una enfermedad que experimenta el paciente. Estos pueden incluir dolor, fatiga, náuseas, vómitos, entre otros. Los síntomas varían según el tipo de enfermedad y su gravedad.

Signos: Los signos son manifestaciones objetivas de una enfermedad que pueden ser observados o medidos por un profesional de la salud. Ejemplos de signos son la inflamación, la erupción cutánea, la presión arterial elevada, la fiebre (medida con un termómetro) y la presencia de un bulto palpable.

Historia clínica: La historia clínica de un paciente incluye detalles sobre su enfermedad, antecedentes médicos, historial familiar, medicamentos que está tomando y otros factores relevantes. Esta información es esencial para el diagnóstico y el tratamiento.

Exámenes físicos: Los exámenes físicos son evaluaciones realizadas por médicos y otros profesionales de la salud para identificar signos de enfermedad. Estos pueden incluir la inspección, palpación, auscultación y otras técnicas de examen físico.

Características Patológicas:

Histopatología: La histopatología implica el estudio de tejidos biológicos bajo un microscopio para identificar cambios anormales. (4) Esto es especialmente relevante en el diagnóstico del cáncer y otras enfermedades que afectan a los tejidos.

Marcadores tumorales: Los marcadores tumorales son sustancias detectables en la sangre u otros fluidos corporales que pueden indicar la presencia de cáncer u otras enfermedades. Ejemplos incluyen el antígeno prostático específico (PSA) para el cáncer de próstata, CA 15-3 para cáncer de mama y el CA-125 para el cáncer de ovario.

Imágenes médicas: Las imágenes médicas, como radiografías, ecografías, mamografías, tomografías computarizadas (TC), resonancias magnéticas (RM) y PET CT Scan permiten visualizar el interior del cuerpo y detectar anomalías anatómicas o lesiones.

Análisis de laboratorio: Los análisis de laboratorio involucran la medición de parámetros bioquímicos en muestras de sangre, orina u otros fluidos corporales. Estos análisis pueden revelar información sobre el funcionamiento de los órganos y sistemas, así como la presencia de infecciones o trastornos metabólicos.

Biopsias: Una biopsia implica la extracción de una pequeña muestra de tejido o células para su análisis patológico. Esto es común en la evaluación de lesiones sospechosas y el diagnóstico de cáncer.

Genética molecular: Los análisis de genética molecular permiten detectar mutaciones genéticas, ya sean de origen germinal (Heredadas) o somático (adquiridas), relacionadas con enfermedades hereditarias o adquiridas, así como señalar si son patogénicas, no patogénicas o de significado incierto, como, por ejemplo, la evaluación de BRCA1 y BRCA2 en el contexto del cáncer de mama.

La combinación de características clínicas y patológicas es esencial para el diagnóstico y el manejo de enfermedades. Estas características proporcionan una base sólida para la toma de decisiones médicas, el desarrollo de planes de tratamiento y la evaluación de la progresión de la enfermedad.

IV.5. Pacientes con cáncer de mama HER2 negativo

El cáncer de mama HER2 negativo se refiere a un tipo de cáncer de mama en el que las células cancerosas no tienen sobreexpresión o amplificación del receptor HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano), que es un marcador importante en el diagnóstico del cáncer de mama. (4) Cuando se diagnostica a un

paciente con cáncer de mama HER2 negativo, varias consideraciones y opciones de tratamiento pueden ser relevantes:

Subtipos de cáncer de mama: El cáncer de mama no es una enfermedad homogénea, y existen diferentes subtipos basados en características moleculares y patológicas. Los cuatro principales subtipos moleculares de cáncer de mama son el cáncer de mama luminal A receptor de estrógeno (RE) $\geq 1\%$ o receptor de progesterona positivo (RP) $\geq 20\%$ / Ki 67 $<14\%$; luminal B que se caracteriza por RE $\geq 1\%$ y RP $<20\%$ Ki67 $<14\%$ o RE/RP $\geq 1\%$ + Ki67 $\geq 14\%$ (en los casos de cáncer luminal no hay sobreexpresión o amplificación del HER2), el que presenta sobreexpresión del HER2 (que puede o no acompañarse de positividad de los receptores hormonales) y el cáncer de mama triple negativo (negativo para HER2 y receptores hormonales). La clasificación ayuda a determinar el enfoque de tratamiento más adecuado.

Opciones de tratamiento: El tratamiento para el cáncer de mama HER2 negativo dependerá del estadio del cáncer, la extensión de la enfermedad, la edad del paciente, su estado de salud general y otros factores individuales. Las opciones de tratamiento pueden incluir cirugía (lumpectomía o mastectomía), radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal (en caso de cáncer de mama hormono-sensible), terapias dirigidas y, en algunos casos, inmunoterapia (Cáncer de mama triple negativo).

Terapia hormonal: Si el cáncer de mama es luminal, que por definición se caracteriza por presentar receptores hormonales, se pueden utilizar terapias hormonales para bloquear el crecimiento de las células cancerosas. Esto puede incluir medicamentos como el tamoxifeno o los inhibidores de aromatasa y los inhibidores de ciclinas, así como bloqueadores de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) y la hormona luteinizante (LH).

Quimioterapia: La quimioterapia es una opción de tratamiento común para el cáncer de mama HER2 negativo, en el contexto neoadyuvante, adyuvante o para enfermedad metastásica. Los regímenes de quimioterapia se seleccionan según el subtipo molecular y la etapa del cáncer.

Seguimiento y cuidados posteriores: Después del tratamiento, se realiza un seguimiento regular para evaluar la respuesta al tratamiento y para detectar cualquier recurrencia temprana. Esto puede incluir mamografías, tomografías, resonancias magnéticas y análisis de sangre, entre otros exámenes.

Enfoque multidisciplinario: El tratamiento del cáncer de mama HER2 negativo a menudo involucra a un equipo de profesionales de la salud, que pueden incluir cirujanos oncológicos, oncólogos médicos, oncólogos radioterapeutas, radiólogos, patólogos, y otros especialistas. Un enfoque multidisciplinario garantiza una atención integral y personalizada.

Es importante recordar que cada caso de cáncer de mama es único, y el tratamiento debe ser adaptado a las necesidades individuales de cada paciente. La toma de decisiones sobre el tratamiento debe basarse en una evaluación completa y discutirse con el equipo médico multidisciplinario. Además, el apoyo emocional y psicológico también es fundamental para los pacientes con cáncer de mama y sus familias.

IV.6. Pacientes con mutaciones BRCA1 o BRCA2.

Las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 son mutaciones genéticas heredadas de manera autosómica dominante, que se asocian con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, cáncer de ovario, trompas de Falopio, próstata, así como otros tipos de cáncer. (4) Los pacientes con mutaciones patógenas BRCA1 o BRCA2 requieren una atención y manejo específicos. A continuación, se destacan algunos aspectos importantes relacionados con estos pacientes:

Pruebas genéticas: La detección de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 se realiza a través de pruebas genéticas, que se realizan con una prueba de sangre a través del análisis de secuenciación de genes. Estas pruebas pueden ser recomendadas si hay antecedentes familiares de cáncer de mama, edad de la paciente al momento del diagnóstico, subtipo molecular (triple negativo), historia personal de cáncer de mama, cáncer de ovario u otros cánceres relacionados, sexo masculino.

Consejería genética: La consejería genética es fundamental para las personas que dan positivo en las pruebas de BRCA1 o BRCA2. Los consejeros genéticos

pueden explicar las implicaciones de las mutaciones, ayudar a comprender el riesgo y proporcionar orientación sobre las opciones de prevención y detección.

Mayor riesgo de cáncer: Las mutaciones patógenas en BRCA1 y BRCA2 aumentan significativamente el riesgo de cáncer de mama y cáncer de ovario. Las mujeres portadoras de estas mutaciones, en caso de BRCA 1 tienen un riesgo acumulativo de cáncer de mama 65-79%, observándose esta enfermedad en edades más tempranas entre los 30-40 años y de 36 a 53% de desarrollar cáncer de ovario. Por otra parte, las portadoras de mutación del BRCA 2 tienen un riesgo de 61-77% de desarrollar cáncer de mama y su incidencia aumentada se observa en mujeres de 40-50 años, siendo el riesgo de cáncer de ovario menor en esta población de 11-25%, lo de que demuestra que el riesgo de cáncer de por vida es mayor en los portadores de los genes BRCA1. Los hombres con estas mutaciones también tienen un riesgo aumentado de cáncer de mama y otros cánceres. Este aumento en la susceptibilidad al cáncer de mama es mayor con las mutaciones BRCA2 frente a la BRCA1 (4).

Opciones de prevención: Las personas con mutaciones BRCA1 o BRCA2 pueden considerar opciones de prevención, que incluyen la mastectomía reductora de riesgo o salpingooforectomía reductora de riesgo. También pueden optar por un seguimiento médico más riguroso, como mamografías y resonancias magnéticas más frecuentes. (2) El uso de medicamentos preventivos, como el tamoxifeno, también puede ser una opción. Vigilancia de lunares de nueva aparición en el caso de melanomas.

Detección temprana: La detección temprana es clave en el manejo de pacientes con mutaciones BRCA1 o BRCA2. Las mamografías y las resonancias magnéticas mamarias pueden ser más sensibles en la detección temprana del cáncer de mama en estos casos.

Riesgo de otros cánceres: Además del cáncer de mama y de ovario, las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 también aumentan el riesgo de otros cánceres, como el cáncer de próstata, el cáncer de páncreas y el melanoma. El seguimiento y la evaluación del riesgo para estos cánceres también pueden ser necesarios.

Consideraciones familiares: Las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 son hereditarias, por lo que las familias deben ser conscientes de la posibilidad de que otros miembros estén en riesgo. Las pruebas y la consejería genéticas pueden ser importantes para otros miembros de la familia.

El manejo de pacientes con mutaciones BRCA1 o BRCA2 es multidisciplinario y debe ser personalizado. Es importante que los pacientes con estas mutaciones trabajen en estrecha colaboración con un equipo de profesionales de la salud, incluyendo oncólogos, cirujanos y consejeros genéticos, para tomar decisiones informadas sobre la prevención y el tratamiento.

IV.7. Variante patogénica y de significado incierto

En el vasto paisaje genético humano, surgen mutaciones que despiertan interrogantes sobre su impacto en la salud. Dos categorías destacan en este escenario: las variantes patogénicas y las de significado incierto (9). El colegio Americano de Genética y Genómica recomienda el uso de una terminología estándar: “Patógena”, “Probablemente patógeno”, significado incierto”, “Probablemente benigno” y “benigno” (18)

Las “variantes patogénicas” son mutaciones genéticas asociadas con enfermedades o trastornos hereditarios. Estas alteraciones tienen una clara correlación con fenotipos clínicos específicos y pueden desencadenar condiciones médicas adversas. Su identificación es fundamental para la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades genéticas.

Por otro lado, las variantes de “significado incierto” presentan un desafío interpretativo. Aunque se detectan en análisis genéticos, su relación con la enfermedad no está bien establecida. Pueden ser cambios genéticos raros o únicos cuyo impacto funcional aún no se comprende completamente. Su clasificación requiere evaluaciones exhaustivas que integren datos clínicos, poblacionales y funcionales (9). Estas alteraciones fueron detectadas tras la incorporación de nuevas técnicas de secuenciación genética (NGS), representando hasta el 15% de los genes del BRCA (18).

Esta dualidad genética subraya la complejidad de la genómica clínica y la necesidad de enfoques multidisciplinarios para su interpretación. La investigación continua en biología molecular, genética y medicina clínica es esencial para desentrañar el significado de estas variantes y mejorar la precisión diagnóstica y terapéutica en medicina genómica.

El cáncer de mama HER2 negativo abarca una diversidad de casos donde la presencia de variantes patogénicas añade una capa de complejidad y ambigüedad al pronóstico y tratamiento. Estas variantes, cuya implicación precisa puede ser incierta, representan un desafío para la comunidad médica en la evaluación y manejo de la enfermedad.

El término "variante patogénica" refiere a mutaciones genéticas que se asocian con un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama. Sin embargo, su impacto clínico puede variar significativamente entre pacientes, desde tener un papel dominante en la progresión tumoral hasta presentar una relevancia más ambigua en el contexto de otros factores genéticos y ambientales.

En el caso específico de pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, la presencia de variantes patogénicas añade una capa adicional de complejidad. Mientras que en algunos casos estas variantes pueden ser predictivas de una progresión más agresiva de la enfermedad o de una menor respuesta a ciertas terapias, en otros casos su significado puede ser menos claro, requiriendo una evaluación individualizada y multidisciplinaria (10).

La incertidumbre en torno al significado clínico de estas variantes subraya la importancia de una atención médica integral y personalizada. Esto incluye la realización de pruebas genéticas avanzadas, el análisis detallado del contexto clínico de cada paciente y la colaboración estrecha entre oncólogos, genetistas y otros especialistas para determinar la mejor estrategia de tratamiento.

La variante patogénica y su significado incierto en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo representan un área de investigación y atención clínica en constante evolución. Abordar esta complejidad requiere un enfoque holístico y colaborativo que tenga en cuenta tanto los aspectos genéticos como los clínicos de

la enfermedad, con el objetivo último de mejorar los resultados y la calidad de vida de los pacientes (10).

IV.7.1. Olímpia y OlimpiAD

En la batalla contra el cáncer de mama, dos eventos cruciales emergen como puntos de referencia: Olímpia y OlimpiAD. Estos términos encapsulan tanto la esperanza como los desafíos que enfrentan los pacientes y los profesionales de la salud en la búsqueda de tratamientos efectivos y personalizados (8).

Olímpia representa un hito en la investigación y el manejo del cáncer de mama hereditario. Este estudio, que incorpora el uso adyuvante de un inhibidor de la poli ADP ribosa polimerasa (iPARP) dirigido a pacientes con cáncer de mama HER2 negativo y mutaciones en los genes BRCA, ha arrojado luz sobre la eficacia de ciertos tratamientos dirigidos, ofreciendo nuevas perspectivas en la lucha contra la enfermedad. Sin embargo, también ha destacado la necesidad de una identificación temprana de estas mutaciones y de estrategias de tratamiento adaptadas a las características genéticas individuales de cada paciente.

Por otro lado, OlimpiAD representa un campo de batalla en la investigación de tratamientos para el cáncer de mama metastásico HER2 negativo con mutaciones en el gen BRCA. Este ensayo clínico ha explorado el potencial de un inhibidor de PARP para mejorar los resultados en esta población de pacientes, abriendo nuevas vías terapéuticas y ofreciendo esperanza donde antes reinaba la incertidumbre.

Ambos eventos, Olímpia y OlimpiAD, reflejan el impulso constante hacia una atención médica más precisa y personalizada en el cáncer de mama HER2 negativo. Sin embargo, también subrayan la necesidad de una colaboración continua entre investigadores, oncólogos, genetistas y otros profesionales de la salud para traducir estos avances en beneficios tangibles para los pacientes (8).

En última instancia, Olímpia y OlimpiAD representan más que simples nombres de estudios clínicos: son símbolos de esperanza, perseverancia y progreso en la lucha contra el cáncer de mama HER2 negativo. A medida que avanzamos en esta carrera contra la enfermedad, es crucial mantenernos enfocados en el objetivo final: mejorar la calidad de vida y los resultados para todos los pacientes afectados.

IV.8. Tratamiento y el pronóstico de los pacientes con cáncer de mama HER2 negativo

El tratamiento y el pronóstico de los pacientes con cáncer de mama HER2 negativo dependen de varios factores, como el estadio del cáncer, subtipo Molecular, el estado de salud general de la paciente, la edad, comorbilidades y otros aspectos individuales. (4) Aquí se describen las opciones de tratamiento comunes y se aborda el pronóstico general de pacientes con cáncer de mama HER2 negativo:

IV.8. 1. Tratamiento

Cirugía: En la mayoría de los casos, el tratamiento comienza con una cirugía para extirpar la neoplasia. Esto puede implicar una lumpectomía (extirpación del tumor y una parte del tejido circundante) o una mastectomía (extirpación total del tejido mamario) aunado a biopsia de ganglio linfático centinela o linfadenectomía con o sin reconstrucción mamaria.

Radioterapia: La radioterapia puede recomendarse como parte del tratamiento posterior a la cirugía para eliminar cualquier célula cancerosa residual y reducir el riesgo de recurrencia local. Esto es especialmente relevante en pacientes sometidas a cirugía conservadora y en aquellas con factores de mal pronóstico, como tumores triple negativos, estadio inicial localmente avanzado, márgenes positivos o afectación ganglionar. En algunos casos, la radioterapia también puede utilizarse previamente a la cirugía para reducir el tamaño del tumor. Sin embargo, en la actualidad, su aplicación en este contexto de la enfermedad no es muy común.

Quimioterapia: La quimioterapia es una opción de tratamiento común en pacientes con cáncer de mama. Se administra antes (Neoadyuvante) o después (Adyuvante) de la cirugía, según el perfil molecular, la etapa del cáncer y otros factores. La elección de los medicamentos de quimioterapia depende de la evaluación individual del paciente. (4).

Terapia hormonal: Si el cáncer de mama es positivo para receptores hormonales (receptor de estrógeno o receptor de progesterona), se pueden usar terapias hormonales para bloquear el crecimiento de las células cancerosas. Esto incluye

medicamentos como el tamoxifeno o los inhibidores de aromatasa con o sin inhibidores de ciclinas.

Terapias dirigidas: En algunos casos, se pueden utilizar terapias dirigidas específicas para el cáncer de mama, como el trastuzumab (Herceptin) si el cáncer es positivo para el receptor HER2, así como olaparib en pacientes con mutaciones patógenas de los genes BRCA 1 y 2.

Inmunoterapia: La inmunoterapia es una opción de tratamiento que puede ser utilizada en cáncer de mama triple negativo tanto en el contexto neoadyuvante, adyuvante, como en la enfermedad avanzado o metastásico.

Terapias complementarias: Además de los tratamientos médicos estándar, muchas pacientes complementan su atención con terapias complementarias, analgésicos, nutrición, la meditación, la terapia de grupo y otras opciones que pueden ayudar a mejorar la calidad de vida y reducir el estrés.

IV.8.2. Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con cáncer de mama HER2 negativo depende en gran medida de factores como el estadio del cáncer al momento del diagnóstico, el grado tumoral, perfil molecular, la respuesta al tratamiento y la presencia de otros marcadores pronósticos. (1)

En general, si el cáncer de mama HER2 negativo se detecta en etapas tempranas y se trata de manera efectiva, las tasas de supervivencia suelen ser altas. Sin embargo, en etapas más avanzadas o metastásicas, el pronóstico suele ser menos favorable.

Es importante destacar que cada caso de cáncer de mama es único, y el pronóstico es individual. Los pacientes deben trabajar de cerca con su equipo médico para comprender su situación específica, tomar decisiones informadas sobre el tratamiento y recibir el apoyo necesario. La detección temprana, el tratamiento adecuado y el seguimiento médico regular son factores clave para mejorar el pronóstico de los pacientes con cáncer de mama HER2 negativo.

VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	ESCALA
Datos Demográficos	Edad en años cumplidos desde el nacimiento hasta momento del estudio y sexo, escolaridad.	Revisión de expediente	Intervalo
Procedencia	Ubicación del sector donde vive	Revisión de expediente	Intervalo
Antecedente heredofamiliar	1er grado 2do grado Cantidad de familiares afectados.	Revisión de expediente	Intervalo
Características clínicas y patológicas	Tipo histológico Subtipo molecular Estadio al momento del diagnóstico	Revisión de expediente	Intervalo
Prevalencia de la mutación BRCA 1/2	Nivel de prevalencia	Revisión de expediente	Intervalo
Cáncer de primer y segundo grado.	Apreciación	Revisión de expediente	Intervalo
Pacientes diagnosticadas con cáncer de mama HER2 negativo	Intervención	Revisión de expediente	Intervalo
Tratamiento	Intervención	Revisión de expediente	Intervalo
Pronóstico	Desarrollo a corto y largo plazo	Revisión de expediente	Intervalo

Fuente: Elaboración Propia.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

VII.1. Tipo de estudio

Este enfoque retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal con el propósito evaluar la incidencia de la mutación BRCA1/2, contribuyendo así al conocimiento y comprensión de los factores genéticos asociados a esta enfermedad en la población evaluada en el instituto mencionado.

VII.2. Área de estudio

El estudio se realiza en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, una institución médica especializada en el diagnóstico y tratamiento del cáncer. Esta institución proporciona el marco y los recursos para llevar a cabo la investigación.

El ámbito de estudio se centra en pacientes con cáncer de mama que han sido diagnosticados con tumores HER2 negativos y que han recibido tratamiento en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter durante el período de julio de 2021 a julio de 2023.

VII.3. Universo

El universo está compuesto por 338 pacientes con cáncer de mama HER2 negativo a las cuales se le realizó la prueba del BRCA 1 / 2 durante el período de julio de 2021 a julio de 2023.

VII.4. Muestra

En la muestra está constituida por 57 pacientes con mutaciones patogénicas y de significados incierto en los genes BRCA 1 / 2 que acudieron a consulta durante el período comprendido entre julio de 2021 y julio de 2023.

VII.5. Criterios

VII.5.1. De inclusión

- Adultos \geq a 18 años.
- Pacientes de ambos sexos.

- Paciente con diagnóstico de cáncer de mama HER2 negativo asistidas en la Unidad de tumores mamarios dentro del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter durante el período comprendido entre julio de 2021 y julio de 2023.
- Firma del consentimiento informado.

VII.5.2. De exclusión

- pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.
- Paciente < de 18 años.
- Paciente que no hayan firmado consentimiento informado
- Paciente con expediente incompleto.

VII.6. Instrumento de recolección de datos

La ascensión del cuestionario como técnica de recopilación de información de este estudio permite a los evaluar las características clínicas y patológicas de los pacientes con cáncer de mama HER2 negativo que presentan mutaciones BRCA1 o BRCA2 en el mismo período de tiempo, para ello se utiliza como instrumento un cuestionario estructurado de investigación, permitiendo obtener informaciones precisas en pos de dar indicadores a los objetivos plasmando al inicio de la investigación.

VII.7. Procedimiento:

En esta sección, se describirá el procedimiento utilizado para llevar a cabo el estudio de la incidencia de la mutación BRCA1/2 en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter durante el período de julio 2021 a julio 2023.

VII.8. Tabulación:

En esta sección, se presentará la forma en que se tabularon los datos recopilados. Esto incluye la creación de una base de datos con información de los pacientes, sus características demográficas, diagnóstico clínico, resultados de las pruebas genéticas, y otros datos relevantes. Se describirán las categorías utilizadas para organizar la información y cómo se registraron los datos de manera sistemática. Se puede incluir un ejemplo de tabla o formato utilizado para la tabulación de datos.

VII.9. Análisis:

En esta sección, se detallará el enfoque y las herramientas utilizadas para analizar los datos recopilados. Esto puede incluir análisis estadísticos, análisis de frecuencias, análisis de asociación, análisis descriptivos y cualquier otro método estadístico o de investigación aplicado al estudio. Se explicará cómo se interpretaron los resultados y cómo se relacionaron con la hipótesis propuesta. Además, se mencionarán los software o programas utilizados para el análisis de datos, si corresponde.

VII.10. Aspectos éticos

El presente estudio será ejecutado con apego a la Declaración de Helsinki como las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) son documentos ampliamente aplicables a la investigación en cáncer de mama y a la ética en la atención médica en general. Aunque estos documentos no se centran exclusivamente en el cáncer de mama, proporcionan principios éticos y pautas que son relevantes y aplicables a la investigación y atención relacionada con el cáncer de mama.

En el contexto del cáncer de mama, la Declaración de Helsinki y las pautas del CIOMS serían pertinentes para:

Consentimiento informado: Ambos documentos subrayan la importancia del consentimiento informado en la investigación médica. En el caso del cáncer de mama, esto se traduce en la necesidad de que los pacientes comprendan completamente los procedimientos, tratamientos y riesgos antes de participar en ensayos clínicos o someterse a tratamientos.

Protección de los derechos y el bienestar de los pacientes: Estos documentos enfatizan la protección de los derechos y el bienestar de los pacientes. En el caso del cáncer de mama, esto implica la garantía de que los pacientes reciban atención médica de alta calidad y que se respeten sus derechos a la privacidad, la confidencialidad y la dignidad.

Revisión ética: Tanto la Declaración de Helsinki como las pautas del CIOMS respaldan la revisión ética de la investigación médica, que es especialmente relevante en la planificación y ejecución de estudios clínicos y de investigación relacionados con el cáncer de mama.

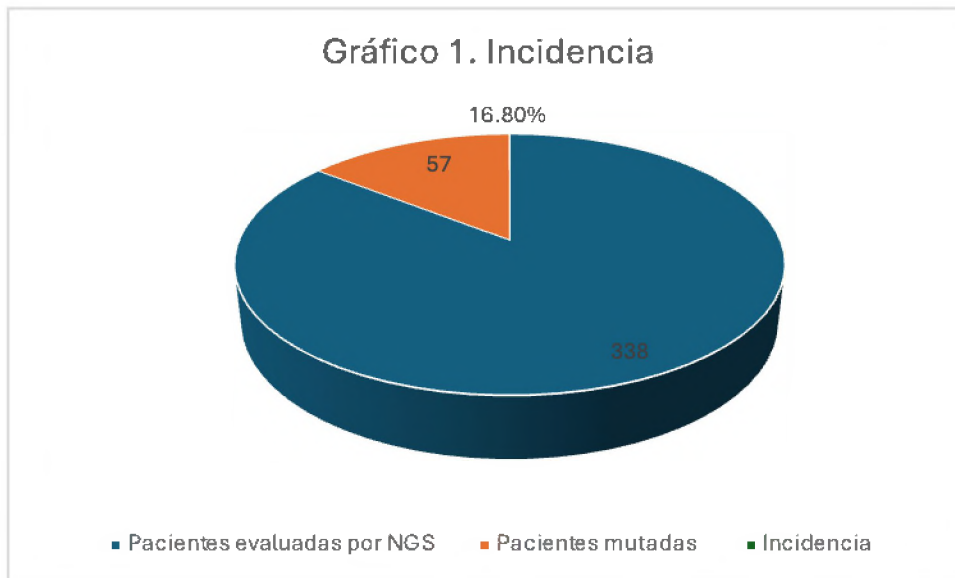
Equidad y acceso: Estos documentos promueven la equidad y el acceso a la atención médica y la investigación. En el contexto del cáncer de mama, esto se traduce en la importancia de garantizar que los pacientes tengan igualdad de oportunidades para participar en estudios clínicos y recibir tratamientos basados en la evidencia.

VIII. RESULTADOS

En el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, se ha llevado a cabo un exhaustivo registro de los récords de pacientes con una condición particularmente relevante: la mutación BRCA1/2 y cáncer de mama HER2 negativo. Este estudio se centra en el período comprendido entre julio de 2021- julio de 2023. Es importante destacar que tras su consentimiento informado para la realización del NGS, 338 pacientes fueron analizadas para identificar alguna mutación del BRCA, siendo 57 positivas para alguna mutación patógena o de significado incierto, las cuales fueron incluidas en esta investigación, esto es sentido general representa una positividad de un 16.8%.

Tabla 1: Incidencia de BRCA	Frecuencia
Pacientes evaluadas por NGS	338
Pacientes mutadas	57
Incidencia	16.80%

Fuente: Observación sobre la mutación BRCA 1 / 2 en los récords de los pacientes con cáncer de mama HER2 Negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter



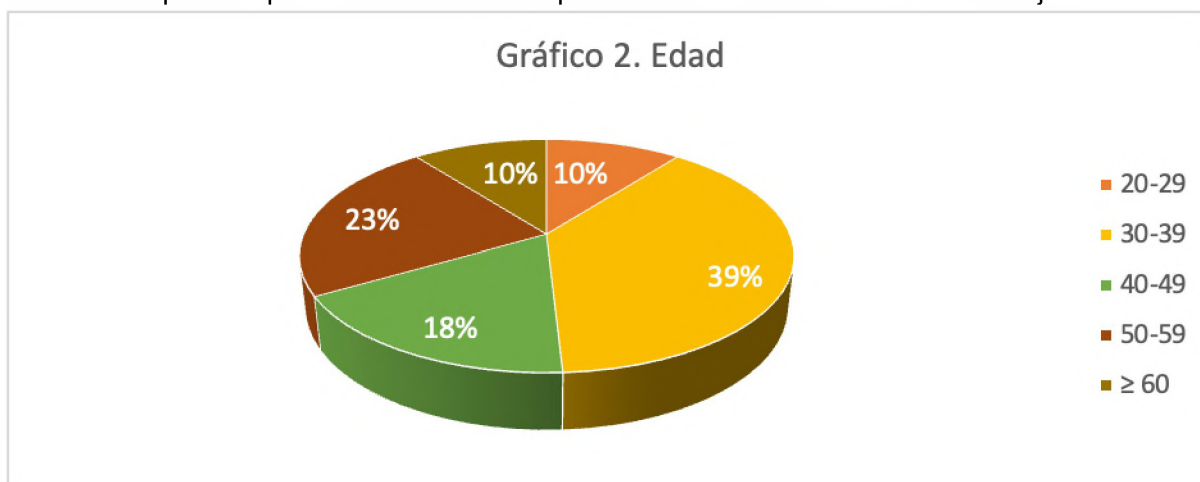
Fuente tabla: 1.

Todas ellas del género femenino lo que añade un aspecto específico a la exploración de esta enfermedad en el contexto de la genética y la oncología.

Tabla 2. Edad	Frecuencia	Porcentaje
20-29	6	11%
30-39	22	39%
40-49	10	18%
50-59	13	23%
≥ 60	6	11%

Fuente: Observación sobre la mutación BRCA 1 / 2 en los récords de los pacientes con cáncer de mama HER2 Negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter

El grupo de edad más representado es el de 30-39 años, con un 39% del total de pacientes. Este es un hallazgo significativo, ya que indica que la mayor proporción de pacientes con cáncer de mama HER2 Negativo y mutación BRCA 1/2 se encuentra en este rango. Los grupos de edad 20-29 y ≥ 60 tienen la menor representación, ambos con un 11% cada uno. Las edades entre 40-49 y 50-59 representan el 18% y 23% respectivamente, mostrando que una parte considerable de pacientes se encuentra en estas franjas.



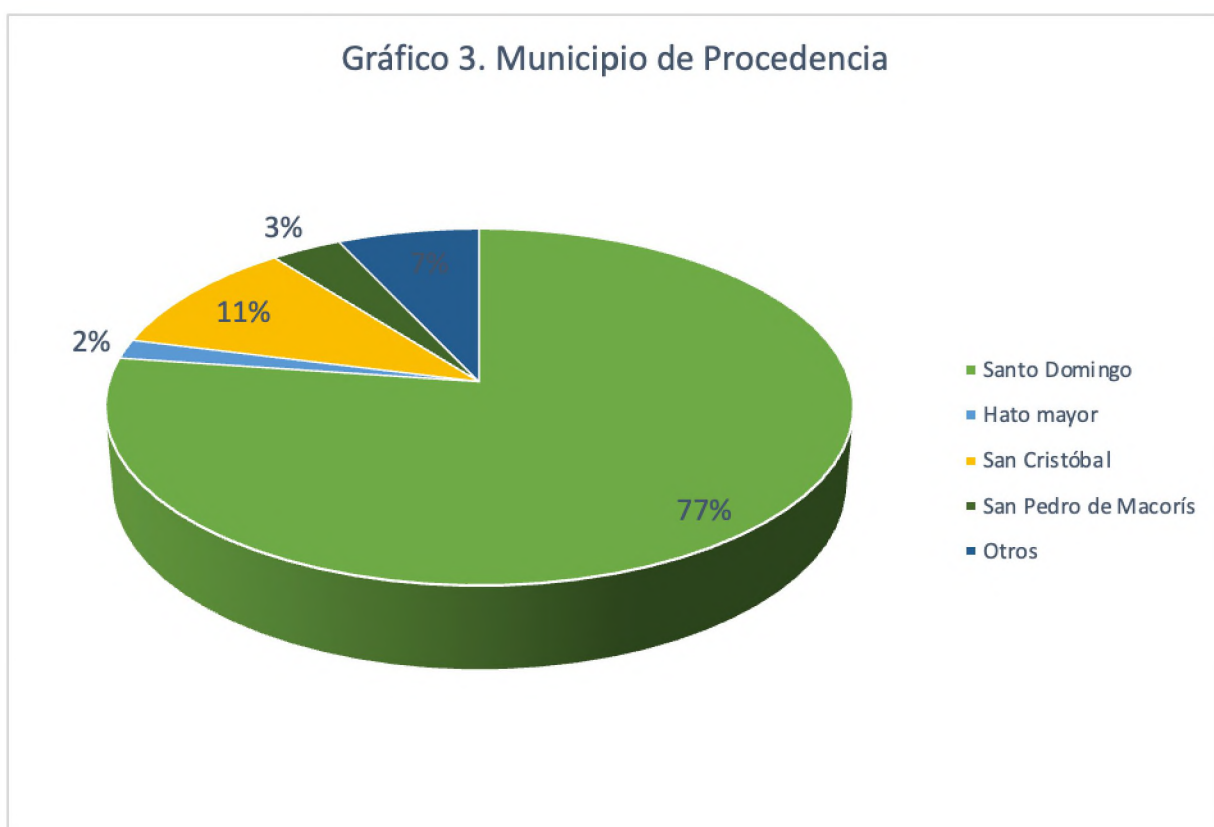
Fuente: Tabla 2.

Tabla 3. Municipio de Procedencia	Frecuencia	Porcentaje
Santo Domingo	44	77%
Hato Mayor	1	2%
San Cristóbal	6	11%
San Pedro de Macorís	2	4%
Otros	4	7%

Fuente: Observación sobre la mutación BRCA 1 / 2 en los récords de los pacientes con cáncer de mama HER2 Negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter

La mayoría de los pacientes 77% provienen de Santo Domingo. Esto sugiere una alta concentración de casos en la capital, lo cual puede deberse a varios factores,

como la mayor población, la disponibilidad de servicios médicos avanzados y la facilidad de acceso al instituto. Hato Mayor, San Cristóbal y San Pedro de Macorís: Juntos representan el 17% de los pacientes. San Cristóbal, con el 11%, es el municipio con la segunda mayor representación, seguido de San Pedro de Macorís con el 4% y Hato Mayor con el 2%.



Fuente: Tabla 3.

Tabla 4. Antecedentes Heredofamiliares	Frecuencia	Por ciento
1er Grado	5	9%
1er y 2do grado	7	12%
2do Grado	13	23%
Desconoce	8	14%
Negado	24	42%

Fuente: Observación sobre la mutación BRCA 1 / 2 en los récords de los pacientes con cáncer de mama HER2 Negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter

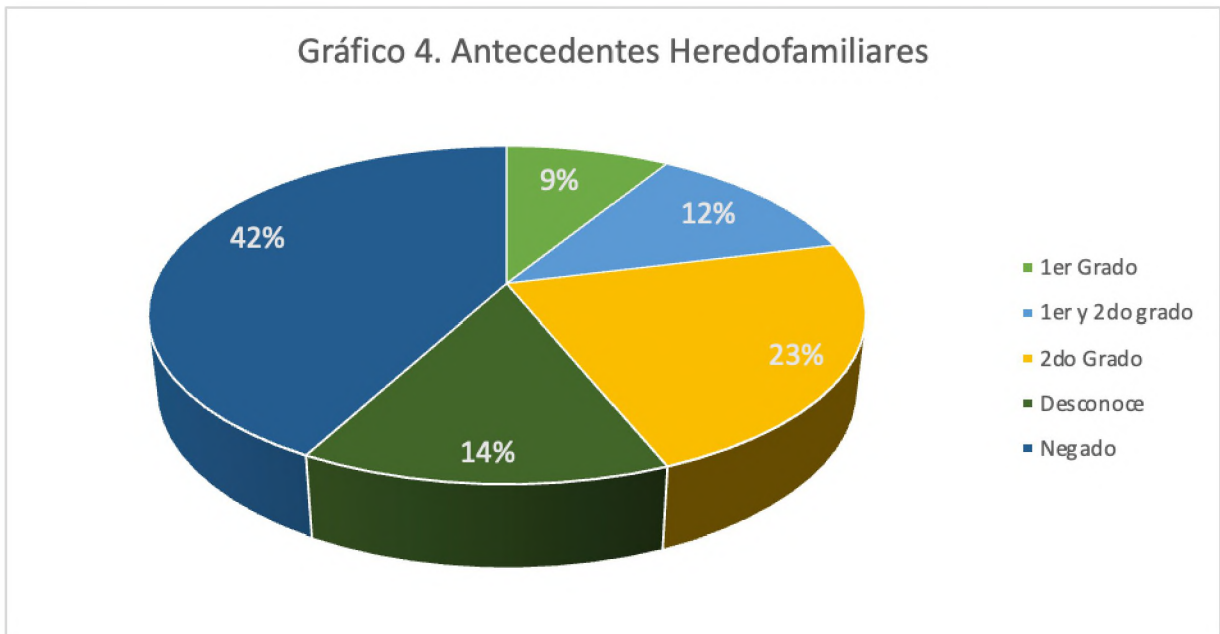
1er Grado: El 9% de los pacientes reportan antecedentes de cáncer de mama en familiares de primer grado (padres, hermanos, hijos).

1er y 2do Grado: El 12% tienen antecedentes tanto en familiares de primer como de segundo grado (abuelos, tíos, sobrinos).

2do Grado: El 23% solo reportan antecedentes en familiares de segundo grado.

Desconoce: El 14% de los pacientes no están seguros o desconocen sus antecedentes familiares.

Negado: El 42% niega tener antecedentes de cáncer de mama en la familia.



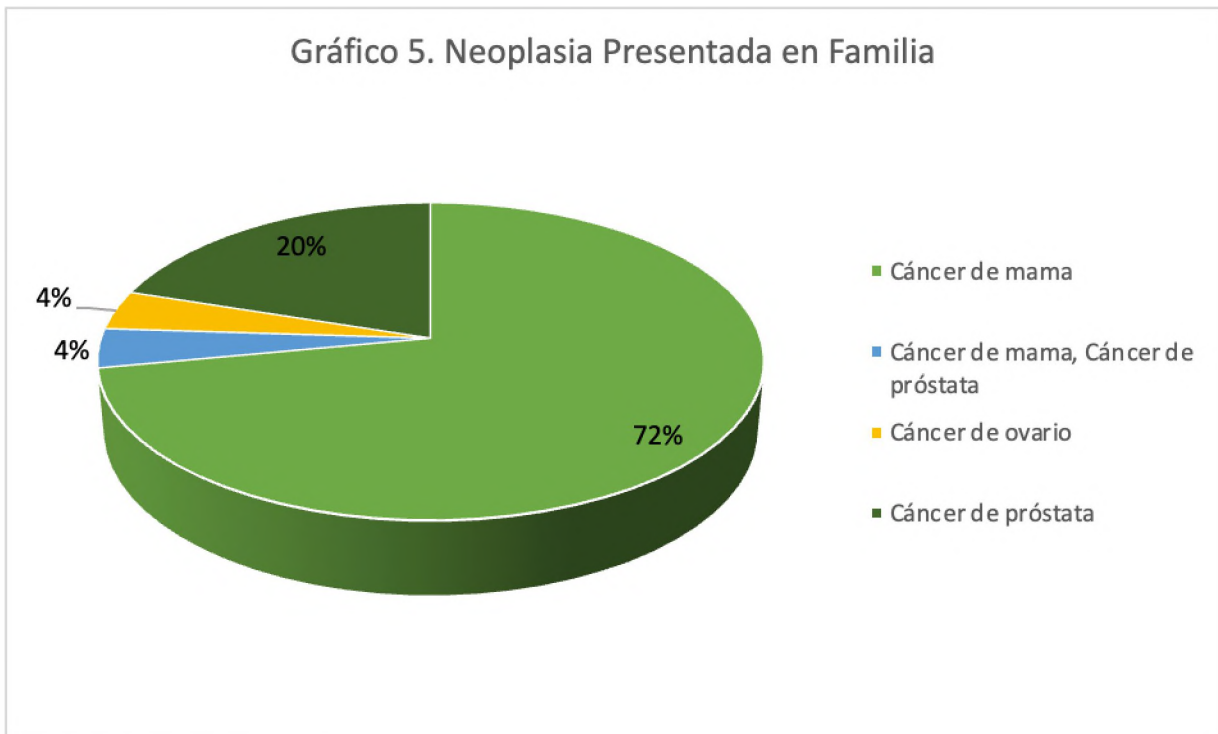
Fuente: Tabla 4.

Tabla 5. Neoplasia Presentada en la Familia	Frecuencia	Porcentaje
Cáncer de mama	18	72%
Cáncer de mama, Cáncer de próstata	1	4%
Cáncer de ovario	1	4%
Cáncer de próstata	5	20%

Fuente: Observación sobre la mutación BRCA 1 / 2 en los récords de los pacientes con cáncer de mama HER2 Negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter

De las pacientes con antecedentes heredofamiliares oncológicos (AHF), el 72% de los casos correspondían a cáncer de mama. Esto es consistente con la naturaleza hereditaria de la mutación BRCA 1 / 2, que aumenta significativamente el riesgo de cáncer de mama. El 20% de los pacientes tienen antecedentes familiares de cáncer de próstata. La mutación BRCA 1 / 2 también está asociada con un mayor riesgo de

cáncer de próstata en hombres. El 4% reporta una combinación de cáncer de mama y cáncer de próstata en la familia, indicando una posible transmisión genética de estas neoplasias. Un 4% de los pacientes tienen antecedentes familiares de cáncer de ovario, otro cáncer fuertemente asociado con la mutación BRCA 1 / 2, ninguna de las pacientes refirió melanoma o cáncer de páncreas como AHF oncológico.



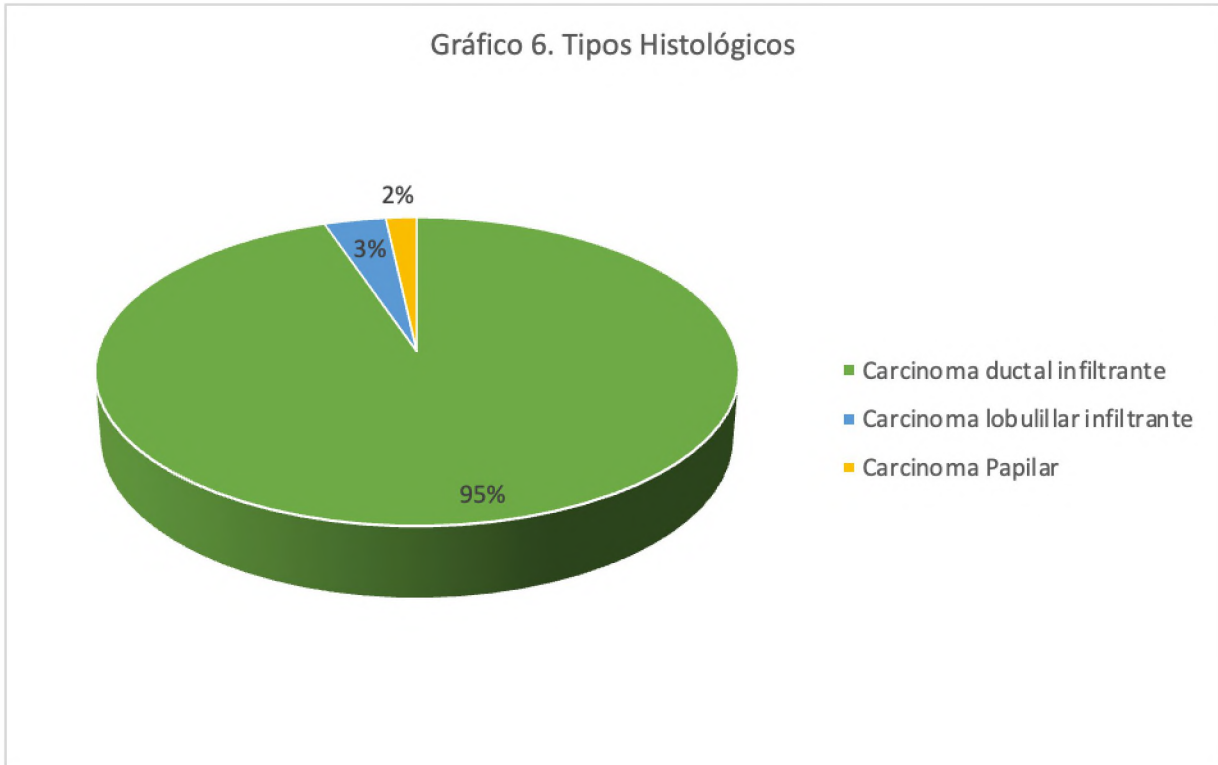
Fuente: Tabla 5.

Tabla 6. Tipos Histológicos	Frecuencia	Porcentaje
Carcinoma ductal infiltrante	54	95%
Carcinoma lobulillar infiltrante	2	4%
Carcinoma Papilar	1	2%

Fuente: Observación sobre la mutación BRCA 1 / 2 en los récords de los pacientes con cáncer de mama HER2 Negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter

El 95% de los casos, eran carcinoma ductal infiltrante, siendo el tipo histológico más común entre los pacientes con cáncer de mama HER2 negativo y mutación BRCA 1 / 2. Esto es consistente con la literatura médica, que indica que el carcinoma ductal infiltrante es el tipo más frecuente de cáncer de mama en general. Solo el 4% de los casos corresponden a carcinoma lobulillar. Aunque es menos común que el

ductal, sigue siendo significativo y merece atención. El 2% de los casos, estuvo representado por el carcinoma papilar, indicando que es el menos frecuente entre los tipos histológicos mencionados.

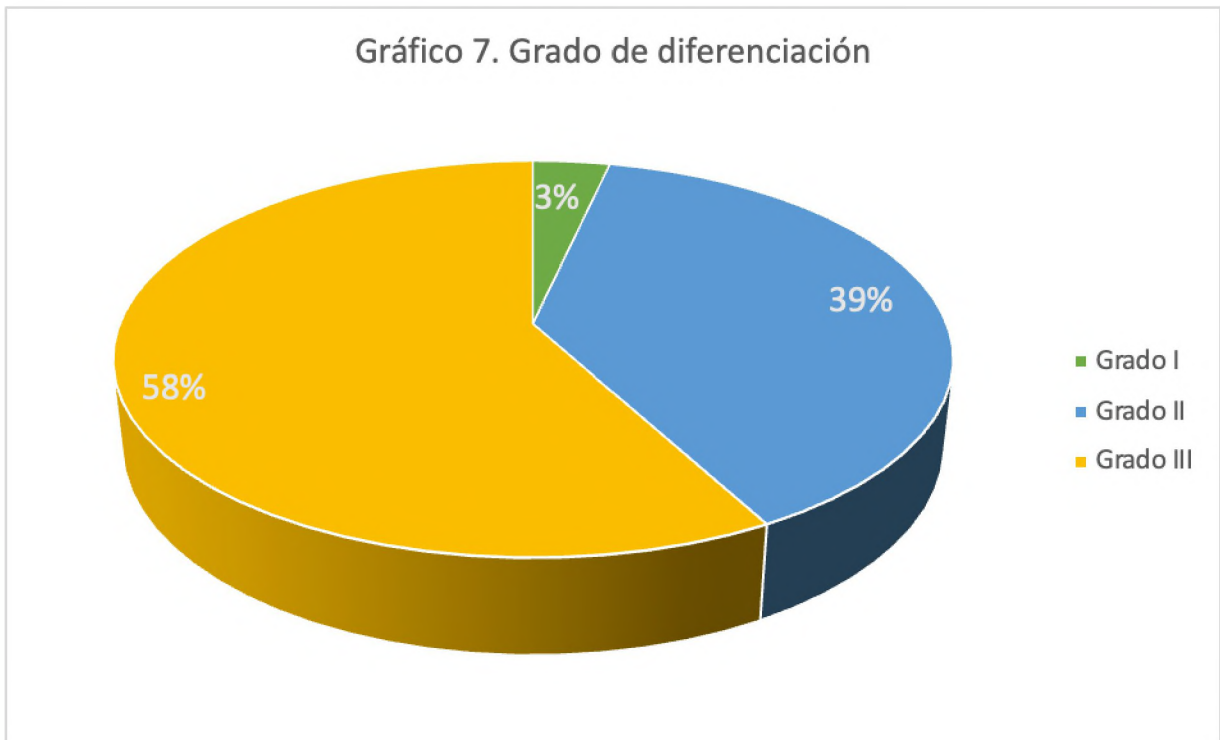


Fuente: Tabla 6.

Tabla 7. Grado de Diferenciación	Frecuencia	Porcentaje
Grado I	2	4%
Grado II	22	39%
Grado III	33	58%

Fuente: Observación sobre la mutación BRCA 1 / 2 en los récords de los pacientes con cáncer de mama HER2 Negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter

La mayoría de los pacientes con cáncer de mama HER2 Negativo en este instituto presentan tumores de Grado III con un 58%, lo cual indica que los tumores tienden a ser menos diferenciados y, por tanto, más agresivos y con peor pronóstico. Un 39% de los pacientes tienen tumores de Grado II, que representan un grado intermedio de diferenciación y agresividad. Solo un 4% de los pacientes tienen tumores de Grado I, que son los mejor diferenciados y generalmente menos agresivos.



Fuente: Tabla 7.

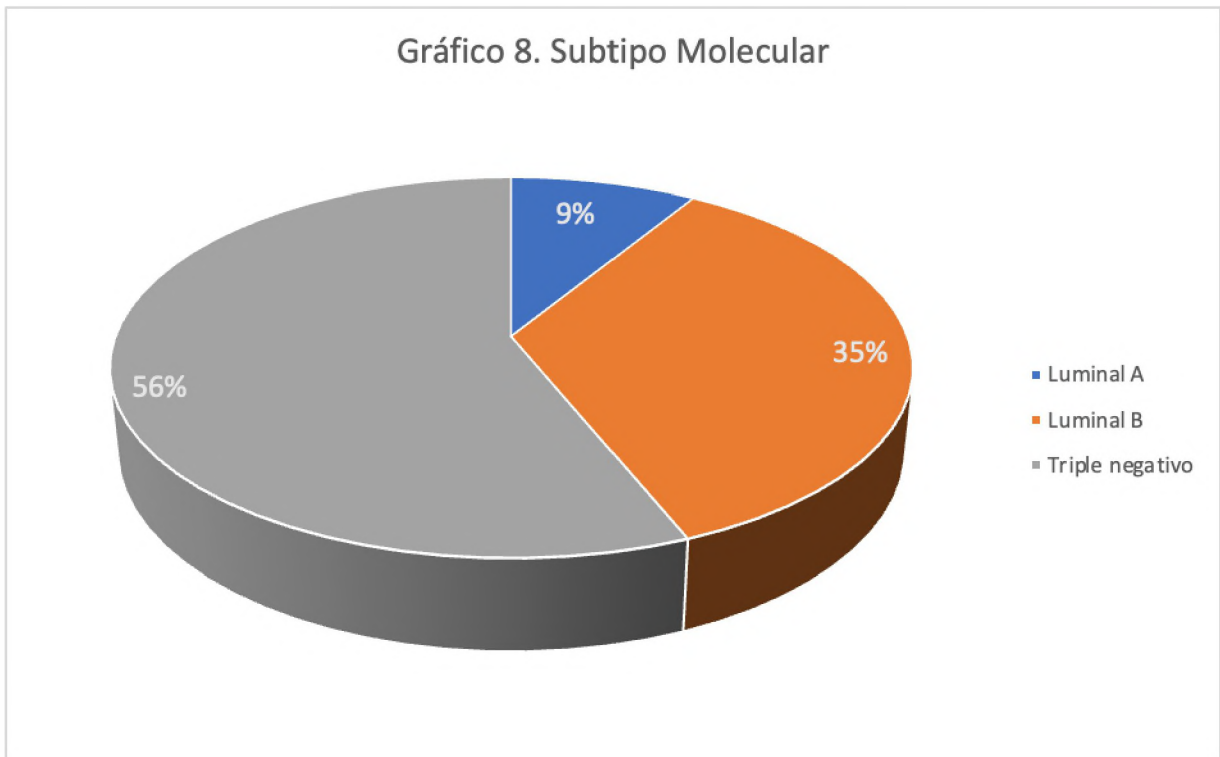
Tabla 8. Subtipo Molecular	Frecuencia	Porcentaje
Luminal A	5	9%
Luminal B	20	35%
Triple negativo	32	56%

Fuente: Observación sobre la mutación BRCA 1 / 2 en los récords de los pacientes con cáncer de mama HER2 Negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter

Al analizar el subtipo molecular la mayoría de los pacientes con cáncer de mama HER2 Negativo correspondieron al triple negativo, 56%. Este subtipo es conocido por ser más agresivo, con un peor grado de diferenciación como señalamos previamente y tener menos opciones terapéuticas dirigidas.

Un 35% de los pacientes tienen el subtipo Luminal B, que tiende a ser más agresivo que el subtipo Luminal A y a menudo requiere tratamientos más intensivos.

Solo un 9% de los pacientes tienen el subtipo Luminal A, que generalmente tiene un mejor pronóstico y una respuesta favorable a terapias hormonales.

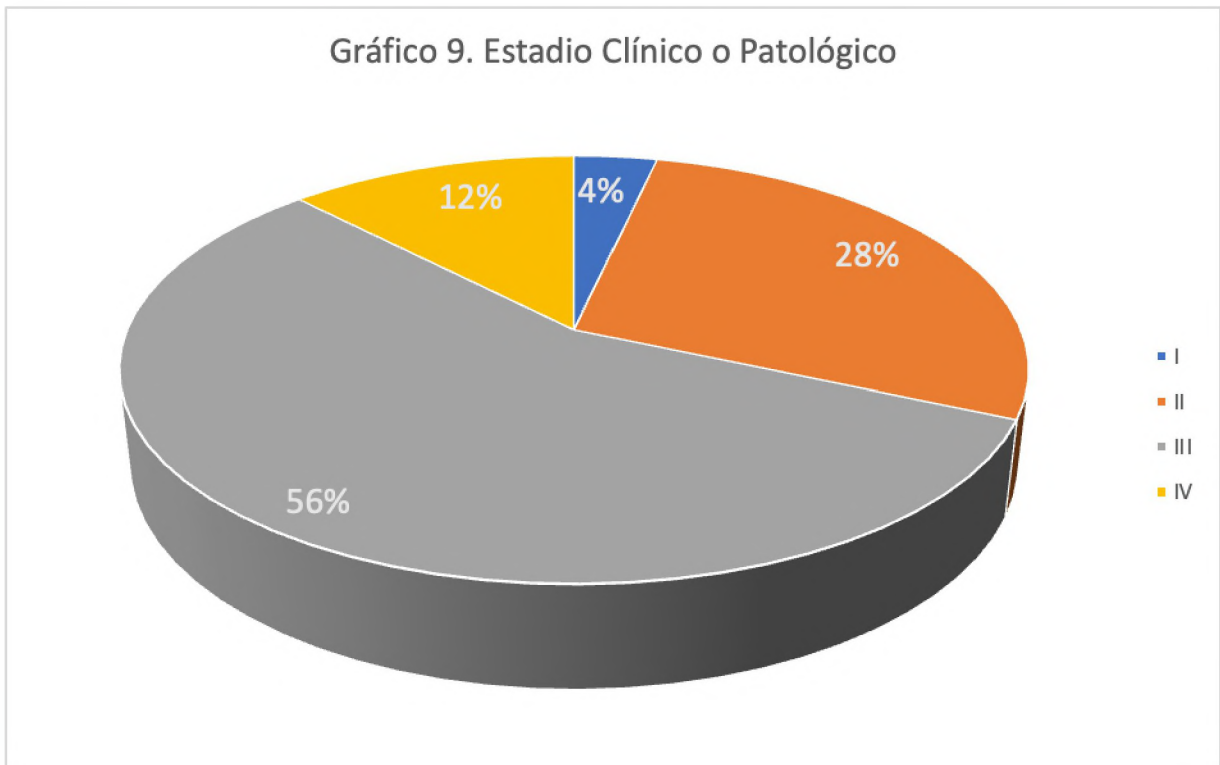


Fuente: Tabla 8.

Tabla 9. Estadio Clínico o Patológico	Frecuencia	Porcentaje
I	2	4%
II	16	28%
III	32	56%
IV	7	12%

Fuente: Observación sobre la mutación BRCA 1 / 2 en los récords de los pacientes con cáncer de mama HER2 Negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter

La mayoría de los pacientes 56% se encuentran en el estadio III, lo que indica una alta prevalencia de casos en una etapa avanzada pero no metastásica. Esto puede sugerir una detección tardía o una progresión rápida de la enfermedad. Un 12% de los pacientes está en el estadio IV, lo que representa casos con metástasis distantes. Este porcentaje es considerable y resalta la necesidad de mejorar las estrategias de detección temprana y manejo preventivo. Con un 4% el estadio I y 28% estadio II, representan una proporción menor de los casos. Esto podría sugerir que los métodos de detección temprana no están siendo tan efectivos como se desearía o que el acceso a cuidados médicos en fases iniciales podría ser limitado.



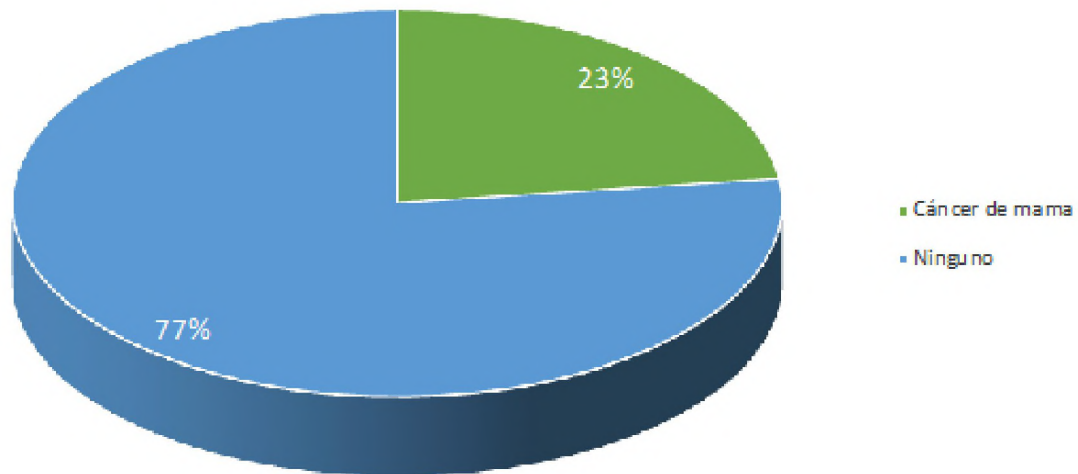
Fuente: Tabla 9.

Tabla 10. Antecedentes Personales Oncológicos.	Frecuencia	Porcentaje
Cáncer de mama	13	23%
Ninguno	44	77%

Fuente: Observación sobre la mutación BRCA 1 / 2 en los récords de los pacientes con cáncer de mama HER2 Negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter

El análisis de los antecedentes personales oncológicos en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter muestra que una proporción significativa 23% tiene una historia previa de cáncer de mama, lo que destaca la importancia de un seguimiento estricto y personalizado en esta población. La mayoría de los pacientes 77% no tienen antecedentes oncológicos, lo que sugiere la necesidad de enfoques robustos de prevención y detección temprana para mejorar los resultados. Las pruebas genéticas y el asesoramiento son componentes clave en el manejo integral de estos pacientes.

Gráfico 10. Antecedentes Personales Oncológicos

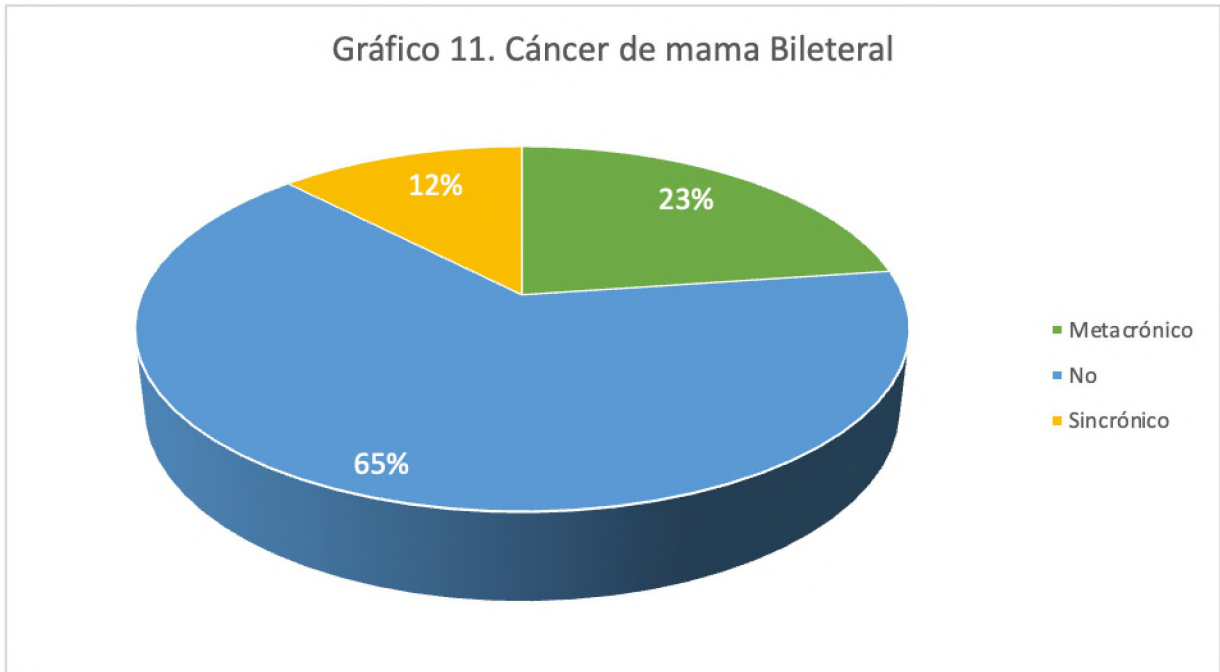


Fuente: Tabla 10.

Tabla 11. Cáncer de Mama Bilateral	Frecuencia	Porcentaje
Metacrónico	13	23%
No	37	65%
Sincrónico	7	12%

Fuente: Observación sobre la mutación BRCA 1 / 2 en los récords de los pacientes con cáncer de mama HER2 Negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter

La presencia de cáncer de mama bilateral en el 35% de los pacientes con cáncer de mama HER2 negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 23% metacrónico y 12% sincrónico subraya la necesidad de una vigilancia rigurosa y estrategias de tratamiento personalizadas. La evaluación genética y el asesoramiento son esenciales para identificar a aquellos con un riesgo elevado de recurrencia o predisposición genética. Un enfoque multidisciplinario y personalizado es crucial para optimizar los resultados clínicos y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.



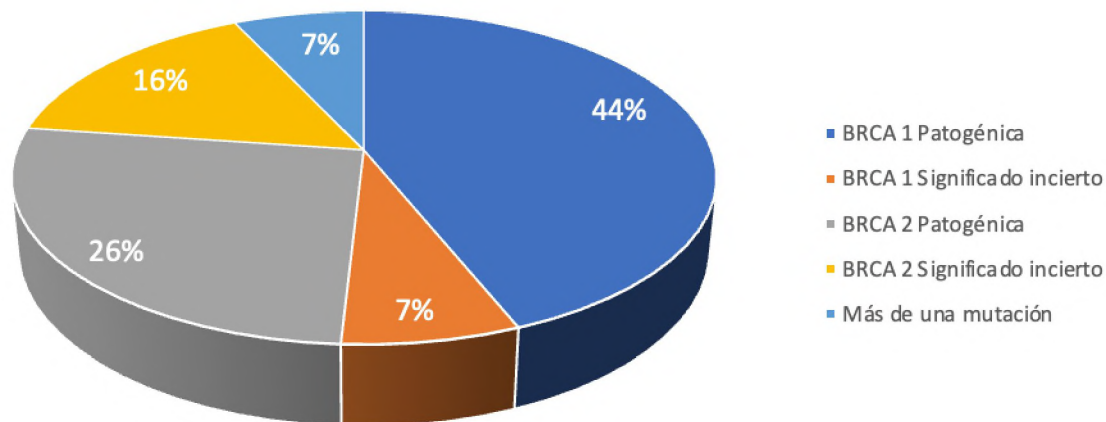
Fuente: Tabla 11.

Tabla 12. Mutaciones del BRCA 1 / 2	Frecuencia	Porcentaje
BRCA 1 Patogénica	25	44%
BRCA 1 Significado incierto	4	7%
BRCA 2 Patogénica	15	26%
BRCA 2 Significado incierto	9	16%
Más de una mutación	4	7%

Fuente: Observación sobre la mutación BRCA 1 / 2 en los récords de los pacientes con cáncer de mama HER2 Negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter

Una proporción significativa de pacientes 44% presenta mutaciones patogénicas en el gen BRCA1. Esto sugiere que BRCA1 juega un papel importante en el desarrollo del cáncer de mama HER2 negativo en esta población. Un 26% de los pacientes tiene mutaciones patogénicas en BRCA2, lo que también indica un riesgo significativo de cáncer de mama y otros cánceres. Un porcentaje de pacientes presenta mutaciones de significado incierto (VUS) en BRCA1 7% y BRCA2 16%. Estas mutaciones aún no tienen una interpretación clara respecto a su impacto en el riesgo de cáncer.

Gráfico 12. Mutuaciones del BRCA1/2



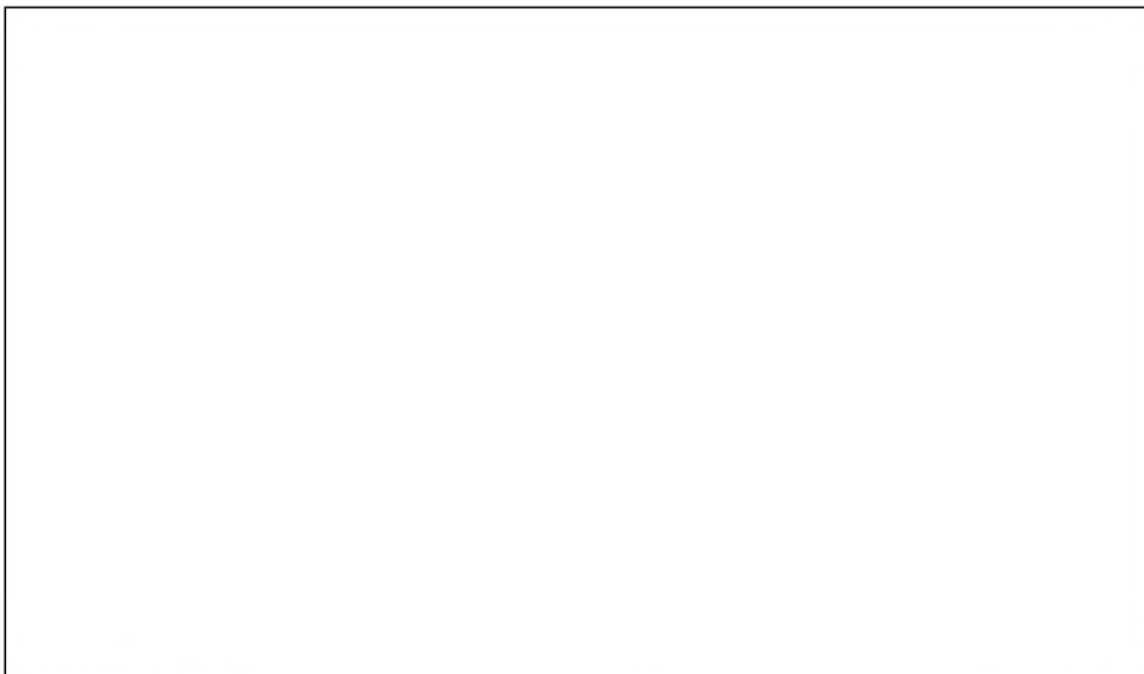
Fuente: Tabla 12.

Tabla 13. Evaluación por Consejería Genética	Frecuencia	Porciento
No	47	82%
Si	10	18%

Fuente: Observación sobre la mutación BRCA 1 / 2 en los récords de los pacientes con cáncer de mama HER2 Negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter

El análisis de las mutaciones BRCA1/2 en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter revela una alta prevalencia de mutaciones patogénicas, especialmente en BRCA1 44% y BRCA2 26%. La identificación de estas mutaciones es crucial para la personalización del tratamiento, la implementación de estrategias de vigilancia intensiva y el asesoramiento genético adecuado. Las mutaciones de significado incierto y los casos con múltiples mutaciones representan desafíos adicionales que requieren un enfoque cuidadoso y basado en la evidencia para optimizar los resultados clínicos y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Por esta razón en enero del 2024, fue incorporado al comité multidisciplinario de la institución un genetista. 18% de las pacientes fueron evaluadas por este departamento y con ello de manera individual las recomendaciones de lugar y de manera individual fue analizado su caso en base a la

mutación ya sea patogénica o de significado incierto. El bajo porcentaje de pacientes evaluadas es debido al poco tiempo incorporación de la consejería genética en la institución.



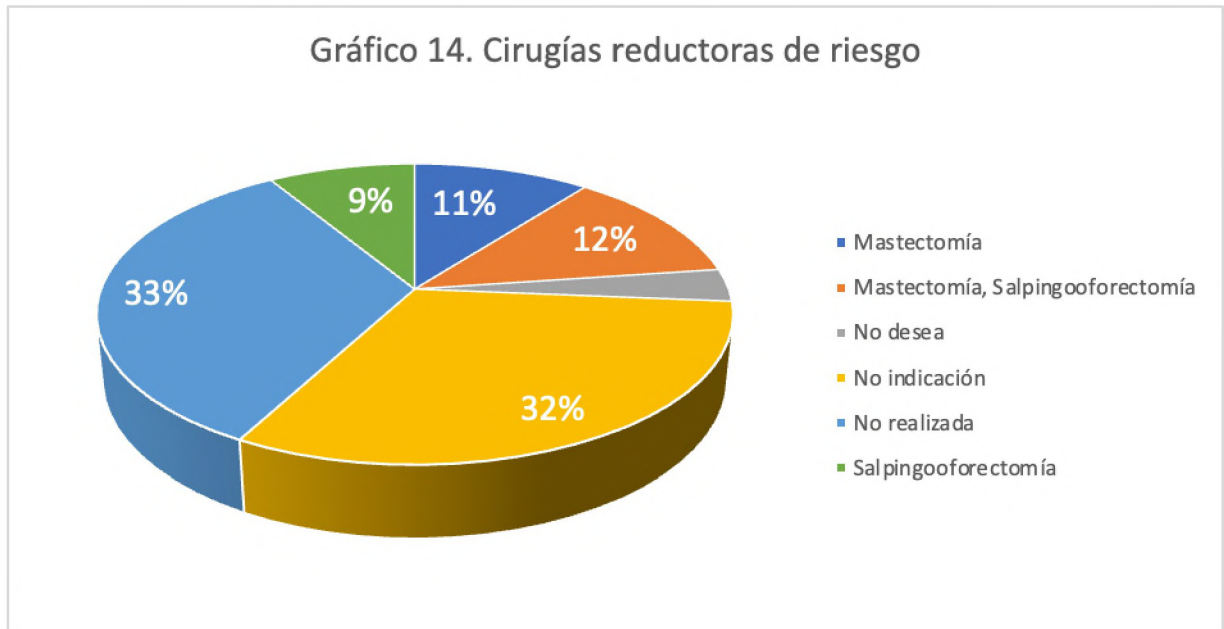
Fuente: Tabla 13.

Tabla 14. Cirugías Reductoras de Riesgo	Frecuencia	Por ciento
Mastectomía	6	11%
Mastectomía + Salpingooforectomía	7	12%
No desea	2	4%
No indicación	18	32%
No realizada	19	33%
Salpingooforectomía	5	9%

Fuente: Observación sobre la mutación BRCA 1 / 2 en los récords de los pacientes con cáncer de mama HER2 Negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter

Un 11% de los pacientes optaron por la mastectomía como medida preventiva para reducir el riesgo de recurrencia o desarrollo de un nuevo cáncer de mama. El 12% de los pacientes se sometieron tanto a la mastectomía aunado a la salpingooforectomía. Esta combinación de cirugías ofrece una reducción adicional contra el cáncer de mama y el cáncer de ovario. Un 9% de los pacientes eligieron solo la salpingooforectomía, probablemente debido a una evaluación de riesgo personalizada o preferencias individuales. Un pequeño porcentaje de pacientes 4% decidió no someterse a cirugías reductoras de riesgo. En el 32% de los casos, las cirugías reductoras de riesgo no fueron indicadas, esto debido a la presentación de

mutación de significado incierto en los genes del BRCA 1 / 2 donde no están indicadas las cirugías reductoras de riesgo. En el 33% de los pacientes, las cirugías no fueron realizadas, lo que podría deberse a diversas razones, como la negativa del paciente, recomendaciones médicas, como por ejemplo enfermedad metastásica. Es importante señalar el hecho de que las pacientes que se sometieron a cirugías reductoras de riesgo hasta el momento no han presentado una segunda neoplasia asociada al lugar donde se realizó la cirugía.



Fuente: Tabla 14.

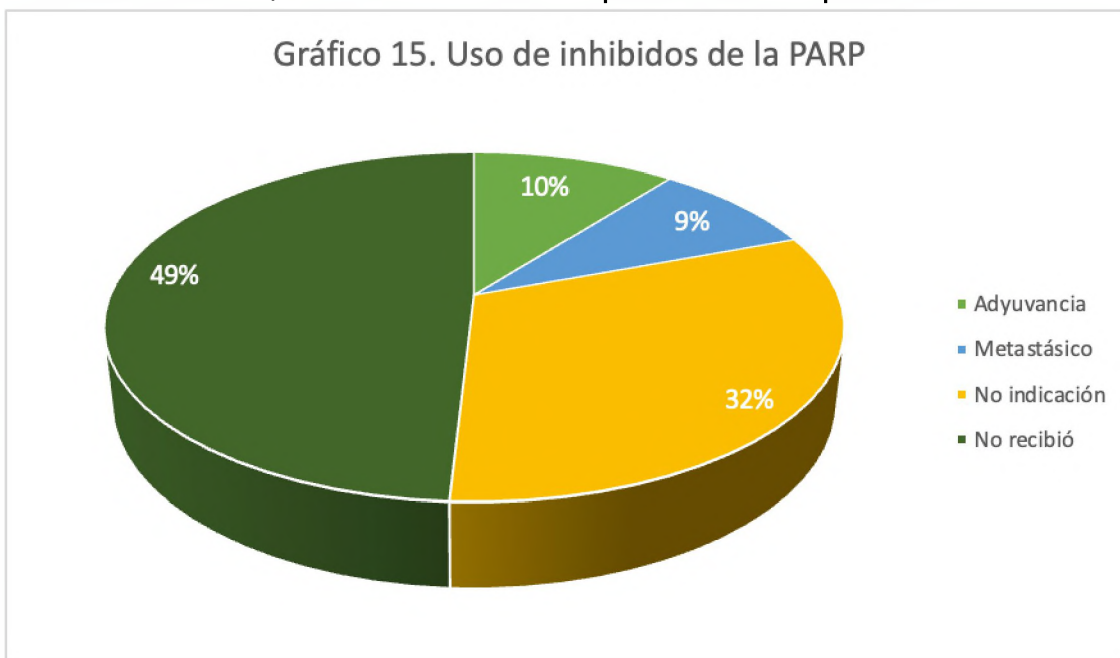
Tabla 15. Uso de Inhibidos de la PARP	Frecuencia	Porcentaje
Adyuvancia	6	11%
Metastásico	5	9%
No indicación	18	32%
No recibió	28	49%

Fuente: Observación sobre la mutación BRCA 1 / 2 en los récords de los pacientes con cáncer de mama HER2 Negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter

El 11% de los pacientes recibieron inhibidores de PARP como tratamiento adyuvante, lo que sugiere que estos pacientes tenían un alto riesgo de recurrencia y podrían beneficiarse de la terapia adicional para mejorar los resultados a largo plazo. De estas pacientes hasta el momento ninguna ha presentado recurrencia de la enfermedad durante el uso o tras la finalización del iPARP.

El 9% de los pacientes con enfermedad metastásica recibieron inhibidores de PARP, tanto en 1era como en líneas posteriores al uso de quimioterapia. Los inhibidores de PARP han mostrado eficacia en prolongar la supervivencia en

pacientes con cáncer de mama metastásico asociado con mutaciones BRCA. En el 32% de los casos, los inhibidores de PARP no fueron indicados, lo que puede ser debido a varios factores, como mutación de significado incierto donde no hay evidencia clínica para su uso, contraindicaciones médicas. El 49% de los pacientes no recibió inhibidores de PARP. Las razones pueden incluir la falta de acceso, contraindicaciones, decisiones médicas o preferencia del paciente.



Fuente: Tabla 15.

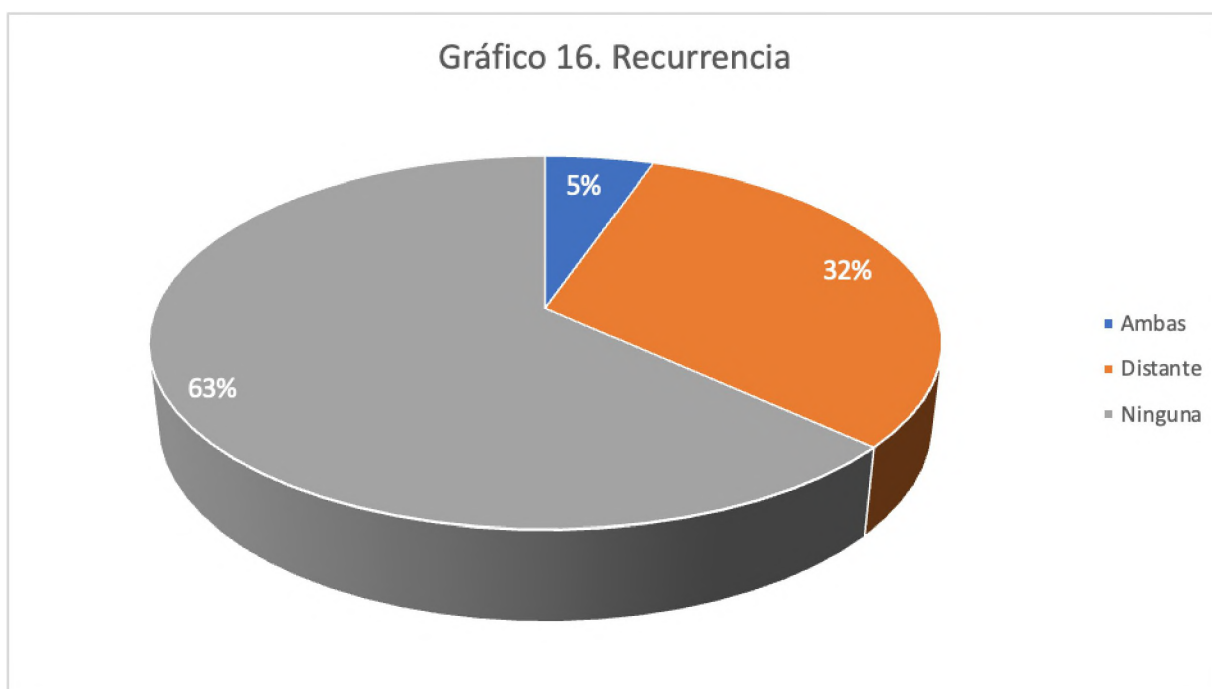
Tabla 16: Uso de iPARP	Duración de tratamiento	Estatus.
Metastásico 11 Línea	24 meses	Fallecida
Adyuvante	Finalizó diciembre 2022	Sin enfermedad
Metastásico 3 Línea	5 meses	Fallecida
Adyuvante	Finalizó febrero 2024	Sin enfermedad
Adyuvante	11 meses	En tratamiento
Metastásico 1Línea	10 meses	En tratamiento
Metastásico 1Línea	10 meses	En tratamiento
Adyuvante	9 meses	En tratamiento
Metastásico 2 Línea	5 meses	En tratamiento
Adyuvante	1 mes	En tratamiento
Adyuvante	1 mes	En tratamiento

Fuente: Observación sobre la mutación BRCA 1 / 2 en los récords de los pacientes con cáncer de mama HER2 Negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter

Tabla 17. Recurrencia	Frecuencia	Porcentaje
Local y distante	3	5%
Distante	18	32%
Ninguna	36	63%

Fuente: Observación sobre la mutación BRCA 1 / 2 en los récords de los pacientes con cáncer de mama HER2 Negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter

El análisis de la recurrencia en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter muestra que el 63% de los pacientes no experimentaron recurrencia, mientras que el 32% tuvo recurrencia distante y el 5% experimentó recurrencia tanto local como distante. Estos datos subrayan la importancia de un seguimiento riguroso y personalizado para detectar y tratar las recurrencias de manera efectiva.

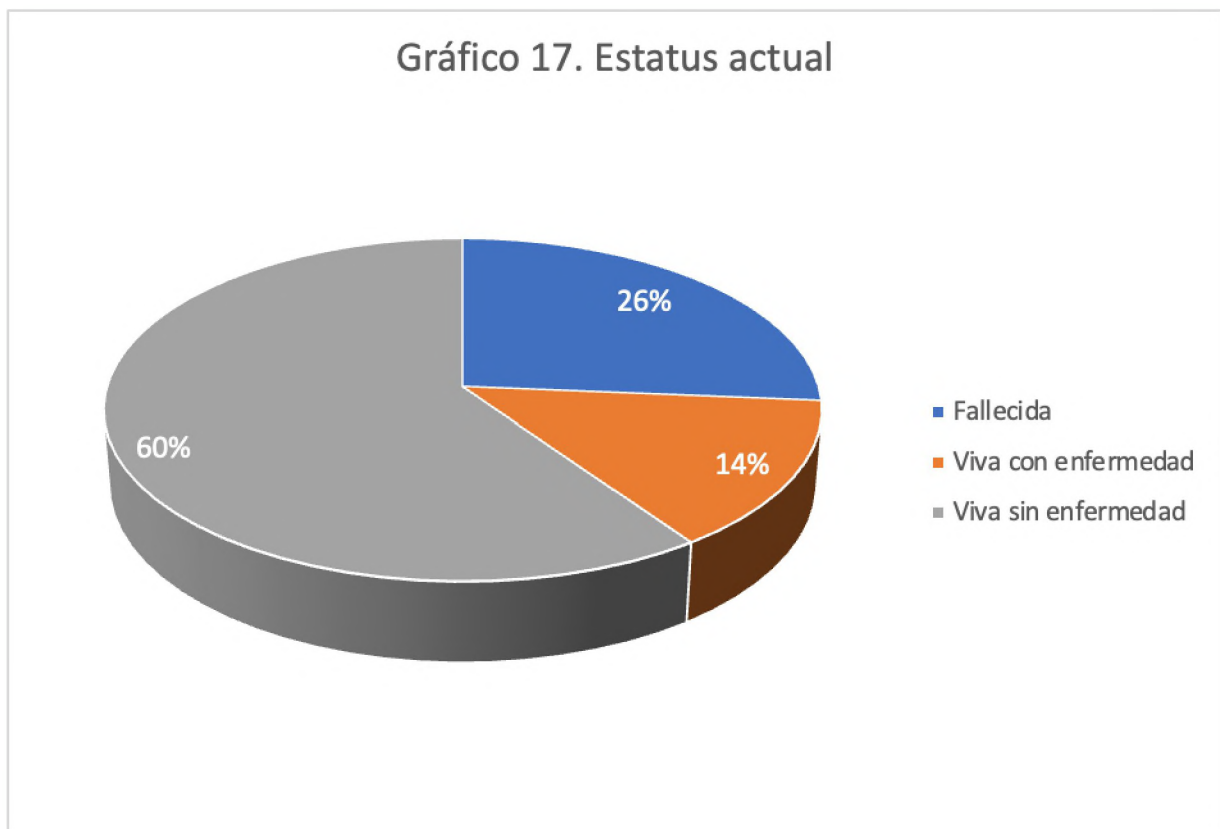


Fuente: Tabla 17.

Tabla 18. Estatus Actual	Frecuencia	Porcentaje
Fallecida	15	26%
Viva con enfermedad	8	14%
Viva sin enfermedad	34	60%

Fuente: Observación sobre la mutación BRCA 1 / 2 en los récords de los pacientes con cáncer de mama HER2 Negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter

Una tasa de mortalidad del 26% sugiere que, a pesar del tratamiento, una cuarta parte de los pacientes con mutaciones BRCA1/2 y cáncer de mama HER2 negativo no sobrevive a la enfermedad. Esto podría estar relacionado con el estadio a la hora del diagnóstico, con la agresividad del cáncer asociado a estas mutaciones y la posibilidad de recurrencia o metástasis. El 60% de los pacientes está libre de enfermedad, lo que es un indicador positivo de la eficacia del tratamiento y el manejo del cáncer de mama HER2 negativo con mutaciones BRCA1/2. La alta tasa de supervivencia sin enfermedad (60%) es alentadora, pero la tasa de mortalidad (26%) y la proporción de pacientes que viven con la enfermedad (14%) indican la necesidad de mejorar los tratamientos actuales.



Fuente: Tabla 18.

IX. DISCUSIÓN

Los genes del BRCA desempeñan un papel protagónico en la reparación del ADN, la pérdida de función de estas proteínas implica su incapacidad de reparar las lesiones que ocurran en la doble cadena de ADN, a través de la recombinación homóloga y es por lo que las mutaciones del BRCA aumentan la susceptibilidad de desarrollar varios tumores dentro de ellos el cáncer de mama, esto es debido a que los individuos que alberguen estas mutaciones son más sensibles a agentes que dañen el ADN. Sin embargo, no existen datos sobre la incidencia de las mutaciones BRCA en la IOHP, y su impacto en el cáncer de las mujeres y hombres de nuestra nación. Para analizar estos resultados sobre la mutación BRCA1/2 en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter (IOHP), primero queremos señalar que 338 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER2 negativo se sometieron a la detección genética de mutaciones en dichos genes, de las cuales se obtuvo 57 mutaciones germinales del BRCA 1 / 2 patogénicas y de significado incierto, lo que representa en sentido general una positividad de 16.8% por cada 100 pacientes evaluadas.

Se observó la distribución de la edad de los pacientes:

Lo primero que salta a la vista es que la mayoría de los pacientes se encuentran en el rango de edad más joven, de 30 a 50 años, con más un 50% de los casos, lo que indica una mayor incidencia de cáncer de mama en mujeres jóvenes en esta población, y con ello la necesidad de un cambio o en los métodos de detección de cáncer en los individuos portadores de la mutación BRCA 1 /2, esto es similar a lo reportado por Karoline B. Kuchenbaecker Et al en el 2017, cuando estudiaron el riesgo de cáncer de mama, ovario y cáncer de mama contralateral para portadores del BRCA1 y BRCA2, donde la incidencia aumentó considerablemente en la edad adulta temprana hasta los 30-40 años en los BRCA1 y 40-50 años en los BRCA2 (21).

El 98% de los casos corresponde a la nacionalidad dominicana, solo 1 paciente es de nacionalidad extranjera. Siendo el Santo Domingo el municipio de procedencia en el 77.2% de los casos, seguido por San Cristóbal, entendemos que esta incidencia aumentada en esta población y área geografía es debida a que el IOHP,

es un hospital de referencia en esta región, así como la elevada población que viven en esta ciudad, y por ello no se dispone de datos sobre la región norte y oeste del país.

El 43.9% de los pacientes tienen AHF oncológicos relacionados con el cáncer, siendo el cáncer de mama la neoplasia que con mayor frecuencia referían, seguido por el cáncer de próstata. Sin embargo, ninguno de los familiares previamente diagnósticos con una neoplasia maligna había sido evaluado para la realización de alguna mutación genética.

Este dato es significativo de acuerdo con Pajares (2013), porque sugiere una posible asociación entre la mutación BRCA1/2 y la predisposición genética al cáncer. Los antecedentes familiares de cáncer pueden indicar la presencia de mutaciones genéticas heredadas que aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama y otros tipos de cáncer. Por lo tanto, este hallazgo subraya la importancia de la evaluación genética y el asesoramiento en pacientes con cáncer de mama, especialmente aquellos con antecedentes familiares de cáncer, para identificar posibles mutaciones BRCA1/2 u otras mutaciones y tomar decisiones informadas sobre el manejo y el tratamiento del cáncer.

Además, el conocimiento de una mutación en los genes del BRCA 1 / 2 podría influir en las estrategias de detección y prevención del cáncer de mama en poblaciones con una alta prevalencia de mutaciones BRCA1/2, como el consejo genético, tamizaje más temprano y las opciones de reducción de riesgo, como la mastectomía profiláctica en pacientes de alto riesgo.

Ranchod, (2021) el alto porcentaje de pacientes con antecedentes familiares oncológicos en esta población de pacientes con cáncer de mama HER2 negativo y mutación BRCA1/2 destaca la importancia de considerar la historia familiar en la evaluación y el manejo del cáncer de mama, así como la necesidad de una evaluación genética adecuada para identificar mutaciones hereditarias y tomar decisiones clínicas apropiadas.

El 8.8% de los familiares afectados por el cáncer son de primer grado de parentesco (padres, hijos, hermanos), mientras que el 22.8% son de segundo grado

de parentesco (abuelos, tíos, primos) y 12.3 % tenían antecedentes de 1er y 2do grado.

Mencionando a Walbaum y otros (2023), los familiares de primer grado de parentesco comparten un mayor porcentaje de material genético con los pacientes, lo que aumenta la probabilidad de heredar mutaciones genéticas como BRCA1/2. Por lo tanto, la alta proporción de familiares de primer grado afectados por el cáncer sugiere una posible contribución hereditaria al cáncer de mama en estos pacientes. Por otro lado, la presencia de familiares de segundo grado afectados por el cáncer también es significativa, ya que podría indicar la presencia de otros factores genéticos o ambientales que contribuyen al riesgo de cáncer de mama en la familia, por lo cual se requiera una mayor investigación. Karoline B. Kuchenbaecker Et al, en su estudio prospectivo, de cohortes de más de 10 mil portadoras de una mutación en los genes BRCA 1/ 2 el riesgo de Cáncer de mama aumento según el número de familiares ya sea de primer como de 2do grado con un HR de 1.99 para aquellas pacientes con AHF oncológicos ≥ 2 familiares (21).

Por otra parte, el 42.1% de los pacientes no tenían antecedentes heredofamiliares oncológicos lo que denota que otros parámetros deben ser evaluados a la hora de considerar la realización y él envió a consejería genética y la realización de prueba genéticas, como es el hecho de que casi 20% de las pacientes triple negativas presentaban una mutación del BRCA, así como la bilateralidad, 20 pacientes lo que representa el 35% de las pacientes presentaron Cáncer de mama bilateral (Metacrónico y sincrónico) datos que están en relación con lo evidenciado por Karoline B. Kuchenbaecker Et al en el 2017, donde el riesgo acumulado en 20^a de desarrollar Cáncer de mama contralateral va de un 26 a 40% (21).

El análisis de las mutaciones BRCA1/2 en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter revela que, de las pacientes mutadas, el 51% de las pacientes eran BRCA 1 mutadas con un el 44% patogénica y 7% variante de significado incierto, con respecto al BRCA 2, 26% patogénica y un 16% variante de significado incierto. Esto datos se relaciona con lo presentado por Martínez y Et al, sobre el perfil de pacientes con mutaciones BRCA, donde la mutación BRCA era más frecuente en el subtipo triple negativo y BRCA2 en el

subtipo Luminal. Estos hallazgos subrayan la necesidad de un enfoque personalizado en el manejo y tratamiento de estos pacientes, incluyendo asesoramiento genético, medidas reductoras de riesgo, estrategias de vigilancia intensiva y tratamientos dirigidos. La investigación continua y la educación son esenciales para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de estos pacientes de alto riesgo.

El carcinoma Ductal Invasivo (CDI) es el tipo histológico predominante en pacientes con cáncer de mama HER2 Negativo en este instituto, abarcando un 94% de los casos. Los otros tipos histológicos mencionados tienen una presencia mucho menor, cada uno representando el 3.5% y 1.8% de los casos para el carcinoma lobulillar y papilar respetivamente.

El 58% de los pacientes presentan tumores de Grado 3, los tumores de Grado 2 representan el 39 % de los casos, mientras que los de Grado 1 constituyen el 4%. La presencia de los tumores G3 en un 58% podría estar asociado directamente con el subtipo molecular y con ello el pronóstico. En particular el subtipo triple negativo tiende a ser tumores de alto grado y estar relacionados con el BRCA1, como lo describió Boyd y colaboradores al hablar del cáncer de mama (13). El 39% correspondiente a los tumores Grado 2 indica una cantidad considerable de tumores con características intermedias en términos de crecimiento y diferencia. En contraste, el 3% de Grado 1 sugiere una menor pero significativa proporción de tumores bien diferenciados, los cuales generalmente tienen un pronóstico más favorable, como el subtipo luminal A.

En pacientes con cáncer de mama, el subtipo molecular puede diferir según la mutación en la línea germinal, cuando se analizó en base al subtipo molecular 166 de las pacientes evaluadas que fueron triple negativas 32 presentaron una mutación germinal del BRCA simbolizando una positividad de esta prueba en este subtipo de pacientes del 19.2% por cada 100 pacientes evaluadas, siendo la mutación del BRCA1 la más frecuente con 23 pacientes y el BRCA2 se identificó en 10 pacientes, señalando que de estas mutaciones fueron de significado incierto 2 y 4 respetivamente. Por otra parte, al analizar las pacientes del subtipo luminal B de las 136 a las cuales se le realizó detección genética 20 presentación mutación del BRCA

para una positividad del 14.7% por cada 100 pacientes evaluadas, siendo el BRCA2 patogénico 3 y BRCA1 de significado incierto en 1 en quien dominó en este grupo de pacientes con 14 mutaciones de las cuales 6 correspondían a una variante de significado incierto, por otro lado 9 eran BRCA1, con 8 patogénica y 1 de significado incierto. Con relación a las pacientes Luminal A fueron evaluadas 36 pacientes con 4 mutaciones del BRCA, con 3 BRCA2 patogénico y 1 BRCA 1, al analizar la incidencia de estas mutaciones en las pacientes luminal A/B es un 14.5 % mucho mayor que la encontrada en la literatura. Winter y colaboradores en su análisis sobre la prevalencia de las mutaciones de acuerdo con el subtipo molecular de cáncer de mama en los pacientes receptores hormonales positivos la presencia de mutaciones corresponde a un 6% de los casos y en el caso de subtipo triple negativo esta incidencia puede ser de 20% (16). Algo que nos llama a la atención con relación a las pacientes evaluadas en nuestro estudio es el hecho de que 8/20 pacientes mutadas correspondían a significado incierto lo que requeriría una mayor investigación, por la posibilidad de que alguna de ellas sea más adelante considerada patógena.

El 55.4% de los casos presentaron tumores del subtipo molecular triple negativo, lo que tiene contraste con el porcentaje de paciente con pobre grado de diferenciación y alto índice de replicación, el 35.7% corresponde el subtipo luminal B y el 8.9% luminal A representando este la minoría de los casos.

El 56% de presentaron un estadio clínico o patológico III, lo que implica afectación nodal, y con ello mayor riesgo, de recurrencia local o distante, el 28.1% son estadio II y 12.3% con enfermedad distante y solo 3.5% una minoría con enfermedad estadio I, poniendo en manifiesto que debemos hacer más esfuerzo en el diagnóstico temprano de esta enfermedad y que es necesario identificar individuos portadores de las mutaciones que aumenten el riesgo de desarrollar cáncer e iniciar un tamizaje más temprano así como asesoramiento genético en esa población.

El 37% de los pacientes presentó recurrencia siendo 32% afectación a distancia y con ello un peor pronóstico y solo un 5% con recurrencia a local y distante, lo que refleja que la presencia clínica de mutaciones BRCA en esta población se asocia a estadios avanzados y aquellos pacientes que recurren lo hacen con mayor frecuencia a distancia, lo que involucra la necesidad de seguimiento más estrecho y

requiriendo la realización de estudios de extensión con fines de identificar de manera oportuna la recurrencia de la enfermedad.

El tratamiento del cáncer de mama incluye diversas estrategias terapéuticas, cada una con una finalidad específica en el manejo de la enfermedad. Entre los principales enfoques se encuentra la cirugía que puede ser tumorectomía, mastectomía radical modificada con o sin linfadenectomía. Los regímenes de quimioterapia adyuvante o neoadyuvante incluyen combinaciones específicas como: Doxorrubicina + ciclofosfamida (AC), Taxanos (paclitaxel semanal o bisemanal o trisemanal, así como docetaxel trisemanal) y platinos (carboplatino) estos últimos por su mecanismo de acción han demostrado beneficios en diversos tumores cuyos pacientes poseen mutaciones en los genes BRCA. Como menciona Álvarez-Hernández, et al (16) que los tumores triple negativos, que no expresan receptores para estrógenos, progesterona ni HER2/neu, son generalmente más agresivos. En estos casos, se están probando terapias similares a las utilizadas en el cáncer de pulmón, como las combinaciones con platino.

Según los datos encontrados en la investigación 11 pacientes que representa el 20%, utilizaron inhibidores de la poli ADP ribosa polimerasa (iPARP), el sentido de utilizar dichos fármacos en los pacientes con una mutación patogénica del BRCA, es que causan múltiples roturas en las hebras del ADN y este daño acompañado de una mutación de los genes del BRCA, no permiten reparar esos daños en la doble cadena de ADN lo que causa la llamada letalidad sintética y con ello la muerte celular. De las pacientes que utilizaron iPARP 6, lo que representa un 11% recibieron adyuvancia con Olaparib, la eficacia clínica de este fármaco se demostró en el ensayo OlimpiA, un ensayo fase 3, doble ciego, que incluyó pacientes HER2 negativo en estadio temprano, portadoras de variantes patógenas de la línea germinal BRCA1 o BRCA2 y factores clinicopatológicos de alto riesgo, un total de 1836 pacientes se asignaron 1:1 a recibir olaparib por 1 año Vs placebo, tras la publicación del análisis provisional con una mediana de seguimiento de 2.5 años la supervivencia libre de enfermedad invasiva fue de 85.9% en el grupo de olaparib vs 77.1% en el grupo placebo, con una diferencia de 8.8 puntos porcentuales, asociándose a una menor incidencia de muertes en comparación del placebo (59

frente 86 respectivamente). Estos datos sustentan el beneficio clínico del uso de olaparib adyuvante. Risaralda, P. (2015) (4)

En el contexto de enfermedad metastásica 5 pacientes, lo que corresponde a un 9%, recibieron olaparib, el beneficio de un inhibidor de la poli ADP ribosa polimerasa, para el cáncer de mama metastásico HER2 negativo, se demostró en el año 2017 cuando fue publicado el ensayo OlimpiAD, un ensayo fase 3, que incluyó a una paciente con cáncer de mama metastásico HER2 negativo y una mutación germinal del BRCA 1 / 2, debían haber recibido más de 2 regímenes de quimioterapia para enfermedad metastásica, en este ensayo la monoterapia con olaparib demostró un aumento de la supervivencia libre de progresión de 2.8 meses en comparación de la terapia estándar y disminución del riesgo de progresión o muerte del 42%. (5). El 68% de los pacientes no fueron tratados con un iPARP, de ellos el 32% no tenían indicación debido a que presentaban una mutación de significado incierto, habían presentado respuesta completa a la neoadyuvancia o en aquellas pacientes luminales no presentaban un score clínico y patológico (CPS + EG) elevado, como era la indicación del uso de olaparib en el ensayo OlimpiA (4). Estos hallazgos son cruciales para guiar la selección de la terapia más adecuada para cada paciente, optimizando así los resultados y la calidad de vida en el manejo de esta enfermedad.

Al analizar los datos de condición actual de las pacientes que recibieron adyuvante los iPARP, ninguna de ellas ha progresado. Sin embargo, es muy promisorio analizar estos datos porque algunas pacientes aún están en tratamiento. Por otra parte, es sorprendente ver como 1 de las pacientes en una 11 línea de tratamiento presentó 24 meses de supervivencia libre de progresión (PFS), con el uso de Olaparib, 1 paciente presentó 5 meses de PFS y en los 3 restantes, todavía se encuentran en tratamiento, por lo cual sería valioso analizar estos datos más adelante.

En los resultados de Solene De Talhouet, *e-tal* (2020) (17) En general, 171 mujeres eran portadoras de una mutación BRCA1, 95 portaban una mutación BRCA2 y 659 no eran portadoras. En toda la cohorte, hubo una supervivencia sin enfermedad (SSE) prolongada para los portadores de BRCA (cociente de riesgos instantáneos [CRI] = 0,63; intervalo de confianza [IC]

95 %, 0,44–0,90 para BRCA1; HR = 0,72; IC 95 %, 0,47–1,1 para BRCA2; p = 0,020) y una tendencia hacia la supervivencia prolongada específica de la enfermedad (DSS; HR = 0,65; IC 95 %, 0,40–1,1 para BRCA1; HR = 0,78; IC 95 %, 0,44–1,38 para BRCA2; p = 0,19), aunque no es estadísticamente significativo. En el grupo de CMTN, los portadores de BRCA presentaron SSE prolongada (CRI ajustado = 0,50; IC 95 %, 0,28–0,89 para BRCA1; CRI ajustado = 0,37; IC 95 %, 0,11–1,25, para BRCA2; p = 0,034) y DSS (CRI ajustado = 0,42; IC 95 %, 0,21–0,82 para BRCA1; CRI ajustado = 0,45; IC 95 %, 0,11–1,9 para BRCA2; p = 0,023). En el grupo sin CMTN, las mutaciones en BRCA1 o BRCA2 no tuvieron ningún impacto en la supervivencia. Estos resultados indican que las mutaciones de la línea germinal en los genes BRCA1 y BRCA2 se relacionan con una supervivencia prolongada solo si las mujeres fueron diagnosticadas con CMTN.

El 63% de los pacientes no experimentaron recurrencia, mientras que el 32% tuvo recurrencia distante y el 5% experimentó recurrencia tanto local como distante. Estos datos subrayan la importancia de un seguimiento riguroso y personalizado para detectar y tratar las recurrencias de manera efectiva. En su estudio Mark Robson, M.D., et al (2017) afirma que las estrategias de tratamiento deben adaptarse a las características individuales del paciente y del tumor, y deben incluir un enfoque multidisciplinario para manejar la enfermedad de manera integral. La educación y el apoyo continuo a los pacientes son esenciales para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida (15).

El análisis del estado actual de los pacientes con mutaciones BRCA1/2 y cáncer de mama HER2 negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter muestra que el 60% de los pacientes están vivos sin enfermedad, lo cual es un resultado positivo. Sin embargo, el 26% de los pacientes ha fallecido y el 14% sigue viviendo con la enfermedad. Estas cifras subrayan la importancia de continuar mejorando las estrategias de tratamiento y manejo, ofreciendo un seguimiento a largo plazo y apoyo integral para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes.

X. CONCLUSIONES

Durante el período comprendido entre julio de 2021 y julio de 2023, en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, se observó una incidencia significativa de la mutación BRCA1/2 en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo. Este análisis se divide en tres subtipos principales de cáncer de mama: Luminal A, Luminal B y Triple negativo.

El subtipo Triple negativo, que comprendió el 56.14% de los casos, se caracterizó por una alta incidencia de mutaciones en los genes BRCA1/2, destacando su papel crucial en la carcinogénesis de este subtipo agresivo de cáncer de mama. Entre de este subset de pacientes analizados, se encontró que el 62.50% presentaba una mutación patogénica en BRCA1, lo que subraya la importancia de evaluar el riesgo hereditario y considerar estrategias de prevención y manejo específicas para esta población de pacientes. Además, el 6.25% de los casos mostraba una mutación de significado incierto en BRCA1, lo que enfatiza la necesidad de una evaluación genética exhaustiva y un seguimiento clínico cuidadoso para determinar la relevancia clínica de estas variantes genéticas. En cuanto a las mutaciones en BRCA2, el 9.38% de los casos tenía una mutación patogénica, y el 15.62% presentaba una mutación de significado incierto, lo que sugiere un papel potencial de BRCA2 en la susceptibilidad al cáncer de mama Triple negativo y subraya la complejidad en la interpretación clínica de las variantes genéticas en este contexto.

Es notable que el 6.25% de los casos mostraba más de una mutación en BRCA1/2, lo que resalta la posibilidad de la presencia de múltiples factores de riesgo genético en algunos pacientes con cáncer de mama Triple negativo. Al sumar todas estas incidencias, 166 pacientes triples negativas fueron evaluadas genómicamente sin embargo 32 presentaron mutaciones lo que representa una positividad de un 19.2%. Este hallazgo subraya la fuerte asociación entre la presencia de estas mutaciones y el cáncer de mama Triple negativo en la población estudiada, lo que puede tener importantes implicaciones para la estratificación del riesgo, la selección de tratamientos y el asesoramiento genético en esta cohorte de pacientes durante ese período de tiempo.

En el subtipo Luminal B, que comprendió el 35.09% de los casos, se identificaron diversas mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, lo que destaca la heterogeneidad genética de esta subpoblación de cáncer de mama. Entre los casos analizados, el 25.00% exhibió una mutación patogénica en BRCA1, lo que indica un mayor riesgo de predisposición hereditaria al cáncer de mama y sugiere la posible utilidad de estrategias de prevención y manejo específicas para estos pacientes.

Además, se encontró que el 5.00% de los casos presentaban una mutación de significado incierto en BRCA1, lo que subraya la complejidad en la interpretación de las variantes genéticas y la necesidad de evaluaciones exhaustivas para determinar su relevancia clínica. En cuanto a las mutaciones en BRCA2, el 45.00% de los casos mostró una mutación patogénica, lo que confirma la importancia de este gen en la predisposición al cáncer de mama, especialmente en el subtipo Luminal B. El 15.00% de los casos tenía una mutación de significado incierto en BRCA2, lo que plantea desafíos similares en la interpretación clínica y el asesoramiento genético. Es notable que el 10.00% de los casos exhibieron más de una mutación, lo que sugiere una posible interacción entre diferentes variantes genéticas y destaca la complejidad de la genética del cáncer de mama en el subtipo Luminal B. Estos hallazgos subrayan la importancia de una evaluación genética integral y una estratificación de riesgos precisa para orientar las decisiones terapéuticas y de manejo clínico en esta población de pacientes.

En el subtipo Luminal A, que constituyó el 8.77% de los casos, se detectó una diversidad de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. Específicamente, se observó que el 20.00% de los pacientes presentaban una mutación de significado incierto en BRCA1, lo cual plantea desafíos significativos en la interpretación clínica y el asesoramiento genético. Por otro lado, el 60.00% de los casos exhibieron una mutación patogénica en BRCA2, destacando la importancia de evaluar el riesgo hereditario y las opciones de tratamiento para estos pacientes. Además, el 20.00% mostró una mutación de significado incierto en BRCA2, lo que subraya la necesidad de estudios adicionales para dilucidar su implicación en la carcinogénesis y su potencial impacto en las decisiones terapéuticas.

Algo a remarcar es que solo 10 pacientes fueron evaluadas por consejería genética, sin embargo, las notas de evolución hacen referencia a que no se disponía de consejería genética, departamento que se incorporó en la institución en enero del 2024 lo que justifica este hecho, aunque algunas de las pacientes no han sido derivadas a pesar de su disponibilidad.

XI. RECOMENDACIONES

A los Pacientes:

- **Realizar Pruebas Genéticas:** Se recomienda que los pacientes con antecedentes familiares de cáncer de 1er y 2do grado sean evaluados por consejería genética y considerar la realización de pruebas genéticas para detectar mutaciones BRCA1/2. Valorar el perfil molecular para la realización de las pruebas pues identificamos que aproximadamente el 20% de los tumores triples negativos presentan una mutación de estos genes. Esto permitirá tomar decisiones informadas sobre el manejo y tratamiento del cáncer.
- **Participar en Programas de Detección Temprana:** Aprovechar las oportunidades de detección temprana mediante mamografías, resonancia magnética y otros métodos de diagnóstico recomendados por su oncólogo.
- **Considerar Opciones Preventivas:** Evaluar, junto con su equipo médico, la posibilidad de someterse a cirugías reductoras de riesgo ante una mutación patógena de los genes BRCA1/2.
- **Seguir Tratamientos Personalizados:** Considerar el uso de inhibidores de la poli ADP ribosa polimerasa, en el contexto adyuvante y enfermedad metastásica.

A los Familiares de los Pacientes:

- **Evaluación Genética y Asesoramiento:** Los familiares de primer y segundo grado de pacientes con mutaciones BRCA1/2 deben considerar realizarse pruebas genéticas y recibir asesoramiento genético para evaluar su riesgo.
- **Participar en Programas de Educación:** Involucrarse en programas de educación sobre el cáncer de mama y la importancia de la detección temprana.
- **Apoyar al Paciente:** Brindar apoyo emocional y físico al paciente durante el tratamiento y recuperación, fomentando la adherencia al tratamiento y seguimiento médico.

A la Gestión Médica y Personal Médico:

- **Capacitación Continua:** Mantenerse actualizados con los últimos avances en genética, diagnósticos y tratamientos para el cáncer de mama HER2 negativo con mutaciones BRCA1/2.
- **Evaluación Integral del Paciente:** Adoptar un enfoque integral en la evaluación de los pacientes, considerando antecedentes familiares y factores de riesgo genéticos.
- **Personalización de Tratamientos:** Ofrecer tratamientos personalizados basados en el perfil genético de cada paciente y su estadio clínico, considerando opciones como iPARP.
- **Educación y Concienciación:** Implementar programas de educación para informar a los pacientes y sus familias sobre las opciones de tratamiento y prevención disponibles.
- **Evaluación y consejería genética** a los pacientes sobre el acceso a pruebas genéticas para identificar mutaciones BRCA1/2, el objetivo es capacitar a los pacientes para que tomen decisiones informadas y personalizadas sobre su salud, en colaboración con su equipo médico.

Al Departamento o Área de Cáncer de Mama del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter:

- **Fortalecer Programas de Diagnóstico:** Mejorar los programas de detección temprana y diagnóstico, asegurando el acceso a pruebas genéticas para identificar mutaciones BRCA1/2, así como otras pruebas que pueden estar involucradas en el desarrollo de cáncer de mama hereditario.
- **Promover la Investigación:** Fomentar la investigación sobre el cáncer de mama HER2 negativo y las mutaciones BRCA1/2 para desarrollar tratamientos más efectivos.
- **Establecer Protocolos de Manejo:** Desarrollar y actualizar protocolos de manejo y tratamiento para pacientes con mutaciones BRCA1/2, basados en la evidencia más reciente.

- Atención Multidisciplinaria: Promover la atención multidisciplinaria que incluya ginecólogos, genetistas, imagenólogos, oncólogos, cirujanos oncólogos, y psicólogos para ofrecer un cuidado integral al paciente.

Al Ministerio de Salud Pública:

- Políticas de Salud Pública: Desarrollar políticas de salud pública que incluyan programas de detección temprana y acceso a pruebas genéticas para la población en riesgo.
- Campañas de Concienciación: Implementar campañas nacionales de concienciación sobre la importancia de la detección temprana y las pruebas genéticas para el cáncer de mama, incorporando el primer nivel de atención.
- Acceso a Tratamientos: Garantizar el acceso a tratamientos avanzados y personalizados, como iPARP, para todos los pacientes con cáncer de mama HER2 negativo y mutaciones BRCA1/2.
- Apoyo a la Investigación: Financiar y apoyar investigaciones en oncología genética, que nos permita conocer cuáles son las mutaciones que presenta nuestra población, para así mejorar la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, como otros tumores, en el país.

XII. REFERENCIAS

1. (2021). *Ranchod, Y; et al. Lo que debes saber sobre el cáncer de mama HER2 negativo.* <https://www.medicalnewstoday.com/articles/es/cancer-de-mama-her2-negativo>.
2. (2001), *P. Watson, H. Lynch. Cáncer de mama hereditario: aspectos clínicos. Rev Senol Patol Mamar, 14 pp. 25-28*
3. (2013). *Pajares. Asociación entre mutaciones germinales en BRCA1 y cáncer de mama triple negativo diagnosticado antes de los 50 años y sin antecedentes familiares de riesgo.* Tesis.
4. (2017). *Martínez, Arnanz, Cuetos y otros Perfil de pacientes con mutación BRCA y cáncer de mama" (Profile of patients with BRCA-positive breast cancer).* Tesis.
5. (2015). *Risaralda" en Pereira. "HER-2: Un marcador molecular utilizado en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer de mama. Volumen 21, número 1, de la revista médica.*
6. (2012). *Calderón Del Valle SA, Gallón Villegas LJ. Cáncer de mama asociado a mutaciones genéticas los BRCA 1 y 2. Rev CES Med 26(2): 185-199 .* http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052012000200005.
7. (2016). *E. Martínez Gómez, A. Cano Cuetos, C. Medina Garrido, C. Canseco Martin, F. Arnanz Velasco, N. Garrido Sánchez, et al. Cáncer de mama en mujeres muy jóvenes, nuestra experiencia. Clin Invest Gin Obst., 43 pp. 17-23.* <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria-131-articulo-perfil-pacientes-con-mutacion-brca-S0214158217301032>.
8. (2023). *instituto de oncología dr. heriberto pieter wikipedia.* Santo Domingo : Página Web oficial.
9. (2022). *La FDA aprueba la primera terapia dirigida para el cáncer de mama bajo en HER2.* <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-la-primera-terapia-dirigida-para-el-cancer-de-mama-bajo-en-her2#:~:text=Se%20trata%20de%20la%20primera%20terapia%20aprobada%20dirigida,subconjunto%2C%20recientemente%20definido%2C%20de%20c>.
10. (2023). *Walbaum y otros. Cáncer de mama Her2-positivo: Terapias sistémicas actuales y experiencia local.* https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2452-45492023000100043.
11. (2022). *Acevedo F, Sánchez C, Walbaum B. Terapia personalizada en cáncer de mama precoz. Implicancias prácticas. . Rev Médica Clínica Las Condes; 33:17-24. .*
12. (2012). *Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. Frecuencia de la mutación BRCA y patrones de respuesta al tratamiento en mujeres positivas a la mutación BRCA con cáncer de ovario: un informe del Grupo de Estudio del Cáncer de Ovario de Australia. J Clin Oncol.*

- 13.(2014). 1. Sofá FJ, Nathanson KL, Offit K. *Dos décadas después de BRCA: estableciendo paradigmas en la atención y prevención personalizada del cáncer.* .
- 14.(2001). 1. Robson M. E., Boyd J., Borgen P. I., Cody H. S., III. *Cáncer de mama hereditario. Curr. Problema. Surg., 38: 387-480, 2001.*
- 15.(2021). Andrés, Nueva Jersey. Tutt, M.B., Ch.B., Ph.D. <https://orcid.org/0000-0001-8715-2901>, Judy E. Garber, M.D., M.P.H., Bella Kaufman, M.D., Giuseppe Viale, M.D., Debora Fumagalli, M.D., Ph.D., Priya Rastogi, M.D., Richard D. Gelber, Ph.D., +32para el Comité . *Olaparib adyuvante para pacientes con cáncer de mama con mutaciones en BRCA1 o BRCA2:* <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2105215>.
- 16.(2017). Mark Robson, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Ph.D., Elżbieta Senkus, M.D., Ph.D., Binghe Xu, M.D., Ph.D., Susan M. Domchek, M.D., Norikazu Masuda, M.D., Ph.D., Suzette Delaloge, M.D., +6y el Dr. Pierfranco Conte. *Olaparib para el cáncer de mama metastásico en pacientes con una mutación BRCA de la línea germinal:* <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1706450>.
- 17.(2015). C. Álvarez-Hernández, e-tal. *Actualización del cáncer de mama en atención primaria (IV/V):* <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-actualizacion-del-cancer-mama-atencion-S1138359314001233>.
- 18.(2020). Solene De Talhouet, e-tal *Evolución clínica del cáncer de mama en portadoras de mutaciones en BRCA1 y BRCA2 según subtipos moleculares.* <https://www.nature.com/articles/s41598-020-63759-1?fromPaywallRec=true#Sec1>.
- 19.(2015). Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, et al. *Estándares y directrices para la interpretación de las variantes de secuencia. Una recomendación de consenso conjunto del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica y la Asociación para la Patología Molecular. Genet Med;17:405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30.*
- 20.(2016) Winter et al. *La secuenciación específica de BRCA1 y BRCA2 en una gran cohorte de cáncer de mama no seleccionada sugiere que un tercio de las mutaciones son somáticas. Ann Oncol. Doi: 10.1093/annonc/mdw209*
- 21.(2017) Kuchenbaecker KB et al. *Riesgos de cáncer de mama, ovario y contralateral de mama para los portadores de mutaciones BRCA1 y BRCA2. JAMA. 20 de junio de 2017;317(23):2402-2416. Doi: 10.1001/jama.2017.711*
- 22.(2017) Mark Robson, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Ph.D., Elżbieta Senkus, M.D., Ph.D., Binghe Xu, M.D.,Ph.D., SusanM. Domchek, M.D., Norikazu Masuda, M. D., Ph.D., Suzette Delaloge, M.D., +6, and Pierfranco Conte, M.D. *Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med 2017;377:523-533 DOI: 10.1056/NEJMoa1706450*

XIII ANEXOS

XIII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2021-2024	
Selección del tema	2023	Septiembre
Aprobación del tema		Octubre
Búsqueda de referencias		Noviembre
Elaboración del anteproyecto		Noviembre
Sometimiento y aprobación	2024	Enero
Ejecución de encuesta-entrevista		Enero
Tabulación y análisis de la información		Enero
Redacción del informe		Febrero
Revisión del informe		Febrero
Empastes		Febrero
Presentación		Febrero

XIII.2. Instrumento de recolección de datos

- 1. Edad (años)**
 - a) 20-29
 - b) 30-39
 - c) 40-49
 - d) 50-59
 - e) ≥ 60
- 2. Municipio de procedencia**
 - a) Santo Domingo
 - b) San Cristóbal
 - c) San Pedro de Macorís
 - d) Hato mayor
 - e) Otros
- 3. Antecedentes Heredofamiliares**
 - a) 1er Grado
 - b) 2do Grado
 - c) 1er y 2do grado
 - d) Negado
 - e) Desconoce
- 4. Neoplasia presentada en la Flía**
 - a) Cáncer de mama
 - b) Cáncer de próstata
 - c) Cáncer de ovario
 - d) Cáncer de Páncreas
 - e) Ninguna
- 5. Tipos Histológicos**
 - a) Carcinoma ductal infiltrante
 - b) Carcinoma lobulillar infiltrante
 - c) Carcinoma Papilar
 - d) Otros
- 6. Grado de diferenciación**
 - a) Grado I
 - b) Grado II
 - c) Grado III
- 7. Subtipo molecular**
 - a) Luminal A
 - b) Luminal B
 - c) Triple negativo
- 8. Estadio Clínico o Patológico**
 - a) I
 - b) II
 - c) III
 - d) IV

9. Antecedentes personales oncológicos.

- a) Cáncer de mama
- b) Cáncer de ovario
- c) Páncreas
- d) Ninguno

10. Cáncer de mama bilateral

- a) Sincrónico
- b) Metacrónico
- c) No

11. Mutaciones del BRCA 1 / 2

- a) BRCA 1 Patogénica
- b) BRCA 1 Significado incierto
- c) BRCA 2 Patogénica
- d) BRCA 2 Significado incierto
- e) Más de una mutación

12. Evaluación por consejería genética

- a) Si
- b) No

13. Cirugías reductoras de riesgo

- a) Mastectomía
- b) Salpingooforectomía
- c) No realizada
- d) No desea
- e) No indicación

14. Uso de inhibidos de la PARP

- a) Adyuvancia
- b) Metastásico
- c) No indicación
- d) No recibió

15. Recurrencia

- a) Local
- b) Distante
- c) Local y distante
- d) Ninguna

16. Estatus actual

- a) Viva sin enfermedad
- b) Viva con enfermedad
- c) Fallecida

XIII.3. Tabla de incidencias

Subtipo molecular	Mutaciones del BRCA 1 / 2	Cuenta de Mutaciones del BRCA 1 / 2	Cuenta de Mutaciones del BRCA 1 / 2_2
Luminal A		5	8.77%
	BRCA 1 Significado incierto	1	20.00%
	BRCA 2 Patogénica	3	60.00%
	BRCA 2 Significado incierto	1	20.00%
Luminal B		20	35.09%
	BRCA 1 Patogénica	5	25.00%
	BRCA 1 Significado incierto	1	5.00%
	BRCA 2 Patogénica	9	45.00%
	BRCA 2 Significado incierto	3	15.00%
	Más de una mutación	2	10.00%
Triple negativo		32	56.14%
	BRCA 1 Patogénica	20	62.50%
	BRCA 1 Significado incierto	2	6.25%
	BRCA 2 Patogénica	3	9.38%
	BRCA 2 Significado incierto	5	15.63%
	Más de una mutación	2	6.25%
Total general		57	100.00%

Fuente: Elaboración propia extraído de los datos obtenidos.

XIII.4. Consentimiento informado

XIII.5. Costos y recursos

IX.4.1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> • 1 sustentantes • 2 asesores (metodológico y clínico) • Personal médico calificado en número de cuatro • Personas que participaron en el estudio 			
IX.4.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1 resmas	80.00	240.00
Lápices	2 unidades	3.00	36.00
Borras	2 unidades	4.00	24.00
Bolígrafos	2 unidades	3.00	36.00
Sacapuntas	2 unidades	3.00	18.00
Presentación: Sony SVGA VPL-SC2 Digital data projector			
Cartuchos HP 45 A y 78 D	2 unidades	600.00	1,200.00
Calculadoras	2 unidades	75.00	150.00
IX.4.3. Información			
Adquisición de libros	1 libro	750,00	750,00
Revistas			
Otros documentos			
Referencias			
IX.4.4. Económicos*			
Papelería (copias)	1200 copias	00.35	420.00
Encuadernación	12 informes	80.00	960.00
Alimentación			1,200.00
Transporte			5,000.00
Inscripción al curso			2,000.00
Inscripción de anteproyecto			
Inscripción de la tesis			
Subtotal			
Imprevistos 10%			
Total			\$11,824.00

*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante.

XIII. 4. Evaluación

Sustentante:

Misbel E. Tavarez Arias
Dra. Misbel Eliza Tavarez Arias

Asesores:

Vilma Núñez
Dra. Vilma Núñez.
(Clínico).

[Signature]
Dra. Claridania Rodríguez.
(Metodológico)

Jurado:

Juana Espinal
Dra: Juana Espinal.
(Oncólogo Clínico)

Ana L. Santana
Dra Ana L. Santana.
(Oncólogo Clínico)

Dr. Kreilin Lopez
Dr. Kreilin Lopez.
(Oncólogo Clínico)

Autoridades:

[Signature]
Dr. Luis H. Matos.
Coordinador de Residencia
Oncología Médica



[Signature]
Dr. Julio Ferreras.
Jefe de departamento
de Oncología Médica

[Signature]
Dra. Claridania Rodríguez
Coordinadora Unidad de PostGrado
y residencias médicas

Dr. Alvaro Garabito
Jefe de Enseñanza
Escuela Nacional de Oncología



William Duke
Dr William Duke
Decano de la facultad
de Ciencia de la Salud

Fecha de presentación: 20 de junio 2024
Calificación: 100 puntos