



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

IMPACTO DE LA MUTACIÓN BCRA 1-2 EN SOBREVIDA
GLOBAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA
TRIPLE NEGATIVO METASTÁSICO EN UN HOSPITAL
GENERAL DE LIMA- PERÚ DURANTE EL AÑO 2021-2022

IMPACT OF BCRA 1-2 MUTATION ON OVERALL
SURVIVAL IN PATIENTS WITH METASTATIC TRIPLE
NEGATIVE BREAST CANCER IN THE GENERAL
HOSPITAL OF LIMA- PERU DURING THE YEAR 2021-2022

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN
MEDICINA ONCOLÓGICA

AUTOR

KAREN FRECIA BERRIOS HURTADO

ASESOR

CARLOS ALFREDO ALVARADO TOLENTINO

LIMA – PERÚ

2023

IMPACTO DE LA MUTACIÓN BCRA 1-2 EN SOBREVIDA GLOBAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO METASTÁSICO EN UN HOSPITAL GENERAL DE LIMA- PERÚ DURANTE EL AÑO 2021-2022

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	www.researchgate.net Fuente de Internet	1%
2	Submitted to Universidad Científica del Sur Trabajo del estudiante	1%
3	www.scribd.com Fuente de Internet	1%
4	www.cancer.gov Fuente de Internet	1%
5	prezi.com Fuente de Internet	1%
6	cybertesis.unmsm.edu.pe Fuente de Internet	1%
7	V. Guilló Moreno, A. Gutiérrez Martínez, A. Romero Berrocal, M. Sánchez Castilla, J. García-Fernández. "Experience in the management of ECMO therapy as a mortality	<1%

risk factor", Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition), 2018

Publicación

8	sourceforge.net Fuente de Internet	<1%
9	mejorconsalud.as.com Fuente de Internet	<1%
10	dokumen.pub Fuente de Internet	<1%

Excluir citas Apagado

Excluir coincidencias Apagado

Excluir bibliografía Apagado

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es una de las neoplasias más frecuentemente diagnosticada dentro de los subtipos el más agresivo es el triple negativo (TNBC), se desarrolla en un 15 – 25 % de las mujeres con cáncer de mama, este conlleva un desafío terapéutico por su baja respuesta al tratamiento sistémico, el TNBC presenta una fuerte asociación con la mutación BRCA 1 Y BRCA 2; cuando hay la presencia de mutación del gen BRCA 1 se encontró que 70% presentarían TNBC y en caso de mutación en BRCA 2 un 23% desarrollaría TNBC, la presencia de estas incrementa el riesgo de neoplasia en la mama contralateral, cáncer de ovario (BRCA 1 es del 44% y BRCA 2 es 17%), cáncer de las trompas de Falopio, cáncer primario peritoneal, por lo que es importante en estas pacientes la consejería genética, el tener mutación a nivel de BRCA hace posible el tratamiento sistémico con quimioterapia con platino.

Objetivo: Determinar la diferencia en supervivencia global y frecuencia según mutación BRCA en personas con cáncer de mama triple negativo en un hospital general de Lima en el periodo 2021-2022.

Metodología: se realizará un estudio observacional (longitudinal) tipo cohorte retrospectiva a personas diagnosticadas con neoplasia de mama triple negativo según mutación BRCA en el Hospital Nacional Cayetano Heredia – Lima del 2021 al 2022. Se evaluará mediante un análisis descriptivo y bivariado mediante Long-rank – test y Breslow o Tarone -ware dependiendo del tipo de variable.

Palabras clave: TNBC, BRCA, platino.

INTRODUCCIÓN

La neoplasia de mama es descrita como la más frecuentemente diagnosticada según Globocan 2020, es considerado la quinta causa de morbilidad dentro de las diferentes neoplasias sólidas, se registró una incidencia de 2.3 millones y 684 996 mujeres muertas (1).

El TNBC es una neoplasia que se define mediante la inmunohistoquímica en el que el valor de estrógenos y progesterona son menores al 1%, Erb2 su resultado es 0 y 1+, en caso de obtener Erb 2+ se debe corroborar con FISH negativo; dentro de las características este tumor tiene un comportamiento enormemente invasivo por lo que conlleva un reto terapéutico siendo pobre su respuesta al tratamiento sistémico. De todos los subtipos este se presenta en un 15- 25 % de las damas que presentan neoplasia de mama (2), hay un constante ascenso los casos nuevos, si revisamos las estadísticas en mujeres menores de 40 años representa 5 – 10 %.

El TNBC constituye del 12 al 17% de todas las neoplasias de mama. (3) La tasa de supervivencia media es de 10.2 meses en base al actual tratamiento disponible, en relación a la tasa de supervivencia a los 5 años es del 65 % en tumores localizados, y en pacientes con tumores metastásicos esta es del 11%. (4)

Si bien se ha descrito que la neoplasia de mama el 80% se presenta en damas por encima de los 50 años y a la vez sabemos que el riesgo aumenta con la edad, encontramos que las que presentan TNBC son mujeres jóvenes menores de 40 años (5), se encontró que las mujeres que presentan esta neoplasia también tienen una fuerte asociación con la mutación a nivel del BRCA 1 y BRCA 2 (6). La tasa de mortalidad es mucho más alta en las pacientes mujeres de raza negra. (7)

Pacientes con este subtipo de neoplasia se asocia con malos resultados debido a la presentación de metástasis en órganos secundarios como el cerebro, los huesos y los pulmones, (8) esto representa un desafío en el manejo ya que el paciente es incurable y es la causa principal de muerte para la mayoría de mujeres con esta enfermedad.

Cuando hay la presencia de mutación del gen BRCA 1 se encontró que 70% presentarían TNBC y en caso de mutación en BRCA 2 un 23% desarrollaría TNBC. (9) El gen BRCA 1 / 2 están ubicados en el cromosoma 17 y en el cromosoma 13 respectivamente, ambos genes son supresores tumorales y sus proteínas están implicadas en la reparación del ADN mediante un mecanismo de recombinación homóloga. La mutación a nivel de la línea germinal se relaciona con un aumento del riesgo de cáncer de mama (BRCA 1 a los 80 años es de 72% y BRCA 2 es del 62%; también incrementa el riesgo de neoplasia en la mama contralateral BRCA1 es del 40% y mutación BRCA 2 es del 26%), cáncer de ovario (BRCA 1 es del 44% y BRCA 2 es 17%), cáncer a nivel de las trompas de Falopio, cáncer primario peritoneal y en los hombres cáncer de mama y de próstata. (10)

El ADN tiene múltiples mecanismos de reparación dentro de ellos se encuentra la recombinación homóloga en el que participan diferentes tipos de genes estando directamente involucrado el BRCA y otros como PALB2 RAD51, CHK2; es un mecanismo de reparación de rupturas de cadenas de ADN de doble hebra, se utiliza la información del cromosoma homólogo que coincide con la del dañado. (11)

El tratamiento base es con quimioterapia a diferencia de los otros subtipos donde se dan terapias dirigidas contra ER y HER 2; se realizó diversos estudios en los

cuales se demostró que la pérdida de factores de la recombinación homóloga como BRCA 1 /2 aumenta la sensibilidad a tratamiento con platinos. En la actualidad hay notables avances como son los inhibidores de la poliadenosina difosfato–(ADP)-ribosa polimerasa (PARPi) para mujeres que presentan mutación en la línea germinal BRCA1/2 que fueron aprobadas en el 2019 por la FDA para enfermedad metastásica y para enfermedad localizada se aprobó en el 2021. (12) (13)

Estas pacientes presentan recaídas frecuentes y tempranas a diferencia de los otros subtipos, para pacientes con TNBC el riesgo de recurrencia dentro de los 5 años de diagnóstico es casi tres veces mayor que para la neoplasia de mama no triple negativo. Viéndose que el riesgo de recurrencia tardía a los 5 años es inferior al 3%. (8)

OBJETIVO PRINCIPAL

- Determinar la diferencia en sobrevida global según mutación BRCA 1 y 2 en personas con neoplasia de mama triple negativo metastásico en un hospital general de lima en el periodo 2021-2022.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar la frecuencia según mutación BRCA 1 y 2 en personas con neoplasia de mama triple negativo metastásico en un hospital general de lima en el periodo 2021-2022.

- Analizar la edad de mayor frecuencia que presento cáncer de mama triple según mutación BRCA 1 Y 2 positivo vs negativo.

MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño del estudio:

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y de corte transversal.

b) Población:

Los pacientes del Hospital Nacional Cayetano Heredia durante enero del 2021 a diciembre de 2022 con diagnóstico de neoplasia de mama triple negativo metastásico.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mujeres por encima de los 18 años.
- Diagnóstico de neoplasia de mama triple negativo con evaluación BRCA 1 y 2.
- Estadio clínico IV.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Diagnóstico de neoplasia de mama luminal A o B.
- Diagnóstico de neoplasia de mama HER 2.

c) Muestra:

Se revisará las historias clínicas correspondientes a personas con neoplasia de mama triple negativo metastásico diagnosticado en el Hospital Nacional Cayetano Heredia durante enero del 2021 a diciembre del 2022, ingresando aquellas personas que tengan los criterios de inclusión y exclusión.

d) Definición operacional de variables:

Variable	Tipo de variable	Definición operativa	Escala de medición	Valores finales
Sobrevida global	Numérica continua	Tiempo de sobrevida posterior al diagnóstico patológico en pacientes con TNBC metastásico	intervalo	Números en meses
Edad	cuantitativa	Edad del paciente al momento del diagnóstico patológico	Enteros positivos	Enteros positivos
Sexo	cualitativa	Sexo de paciente	dicotómica	Femenino
				masculino
Raza	Categoría nominal	Raza del paciente	nominal	blanca
				asiática
				negra
				mestizo
				indígena
BRCA	Categoría nominal	Determinación del BRCA en la mujer con TNBC metastásico	nominal	BRCA 1
				BRCA 2
				No mutado

e) Procedimientos y técnicas:

La información se obtendrá mediante la revisión de Historias Clínicas del área de Medicina Oncológica del Hospital Nacional Cayetano Heredia donde se recolectara datos de personas por encima de los 18 años de edad con cáncer de mama triple negativo donde se analizara las variables mencionadas (edad, sexo, raza, , mutación BRCA, estadio clínico) desde el primero de enero del 2021 al 31 de diciembre del 2022 , para la determinación de la supervivencia global se realizara un seguimiento de la evolución clínica realizadas en dicho nosocomio desde el instante del diagnóstico con la anatomía patológica hasta el fallecimiento del paciente Seguimiento de los pacientes a 5 años.

Para la recabación de la información se realizará una ficha de datos. Se creará una base de datos con el programa STATA para vaciar los datos obtenidos y realizar el análisis de las variables.

f) Aspectos éticos del estudio:

El estudio no presenta riesgo para los pacientes (no cuenta con ninguna variable que permita identificación del paciente) ya que se trabajara con datos existentes en las historias clínicas y no se estudian poblaciones vulnerables o protegidas, se presentara al comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Para mantener la confidencialidad de las personas se asignarán códigos, y dicha de base de datos será guardada en un computador portátil que solo el investigador conocerá y tendrá acceso mediante un usuario y contraseña.

g) Plan de análisis:

Las variables categóricas se evaluarán mediante tablas de frecuencia relativa y absoluta, en el caso de las variables numéricas se evaluará mediante medidas de tendencia central (mediana y la media) y de dispersión (desviación estándar, coeficiente de variación).

Dependiendo la variable en el análisis bivariado se empleará el test Log-rank o Breslow.

El método de Kaplan – meier nos posibilitara estimar la curva de supervivencia, es un método no paramétrico este será empleado para el análisis de la sobrevida global.

En el estudio se empleará un nivel de confianza del 95% y se considerará significativo con un valor de $p < 0.05$; el análisis de las variables se realizará con el programa STATA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. (2020). *Globocan 2020*. The Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
2. Yin, L., Duan, J. J., Bian, X. W., and Yu, S. C. (Ed.). (2020). *Triple-negative Breast Cancer Molecular Subtyping and Treatment Progress*. *Breast* (Vol. 22, Issues 61–13). *Cancer Res.* <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01296-5>

3. Singh, S., Numan, A., Maddiboyina, B., Arora, S., Riadi, Y., Md, S., et al. (2021). The Emerging Role of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Triple-Negative Breast Cancer. *Drug Discov. Today* , 26(7), 1721–1727. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.03.011>
4. Kohler, B. A., Sherman, R. L., Howlader, N., Jemal, A., Ryerson, A. B., Henry, K. A., et al. (2015). Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/ethnicity, Poverty, and State. *Journal of the National Cancer* , 107(6). <https://doi.org/10.1093/jnci/djv048>
5. McGuire, A., Brown, J., Malone, C., McLaughlin, R., and Kerin, M. (2015). Effects of Age on the Detection and Management of Breast Cancer. *Cancers*, 7(2), 908–929. <https://doi.org/10.3390/cancers7020815>
6. Shiovitz, S., and Korde, L. A. (2015). Genetics of Breast Cancer: a Topic in Evolution. *Ana Oncol.*, 26(7), 1291–1299. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv022>
7. Carol E DeSantis 1, Stacey A Fedewa 2, Ann Goding Sauer 3, Joan L Kramer 4, Robert A Smith 5, Ahmedin Jemal. (2016). Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. *CA cancer J*, 66(1), 31–42.
8. Zeichner, S. B., Terawaki, H., and Gogineni, K. (2016). A Review of Systemic Treatment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl)* , 10, 25–36.

9. Kristen N. Stevens,¹ Celine M. Vachon,¹ and Fergus J. Couch. (2014). Genetic Susceptibility to Triple Negative Breast Cancer. *cancer res*, 73(7), 2025–2030.
10. Mary B. Daly, MD, PhD, Tuya Pal MD, Michael P. Berry (Ed.). (2021). *Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021* (Vol. 19, Número 1). NCCN. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0001>
11. Carmen Belli a, , Bruno Achutti Duso, Emanuela Ferraro, Giuseppe Curigliano. (2019). Homologous recombination deficiency in triple negative breast cancer. *THE BREAST*, 15–21.
12. Birkbak, N. J. (2018). Overexpression of BLM promotes DNA damage and increased sensitivity to platinum salts in triple-negative breast and serous ovarian cancers. *annals of oncolo*, 29(4), 903–909. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy049>
13. Andrew N.J. Tutt, M.B., Ch.B., Ph.D., Judy E. Garber, M.D., M.P.H., Bella Kaufman, M.D., Giuseppe Viale, M.D., et al. (2021). Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* , 384, 2394–2405.

PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

El proyecto será financiado con recursos propios del investigador y detección de mutación puntual en gen BRCA1/ 2 por secuenciamiento mediante el Sistema Integral de Salud en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Útiles de escritorio	s/ 200
Fotocopias	s/ 60
Viáticos y pasaje de participante	s/ 2000
Estadista	s/ 200
TOTAL	s/ 2460

	2023					
actividad	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre
Diseño del proyecto	x					
Aprobación proyecto		x	x			
Recolección de datos				x		
Análisis de datos					x	
Elaboración del informe final						x

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE DEL PACIENTE		
HISTORIA CLÍNICA DE PACIENTE		
EDAD	AÑOS	
SEXO	FEMENINO (F)	MASCULINO (M)
RAZA	blanca	
	asiática	
	negra	
	mestizo	
	indígena	
Sobrevida Global (SG) según mutación de BRCA	SG	meses
Mutación BRCA en la mujer con TNBC	BRCA 1	
	BRCA 2	
	Ausente	