



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

**MUTACIONES GERMINALES BRCA 1 Y BRCA 2 EN PACIENTES
CON DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA SEROSO DE OVARIO DE
ALTO GRADO SENSIBLE A PLATINO. HOSPITAL NACIONAL
EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2009 - 2017**

**TESIS PARA OPTAR
EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

PRESENTADA POR

**ALEYAH SOPHIA FLOR NAVARRETE ARAUJO
DARLENE ELIZABETH NEYRA SALAZAR**

ASESOR

DRA. LILIAN ROSANA PANTOJA SÁNCHEZ

**LIMA, PERÚ
2021**



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

**MUTACIONES GEMINALES BRCA 1 Y BRCA 2 EN PACIENTES
CON DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA SEROSO DE OVARIO DE
ALTO GRADO SENSIBLE A PLATINO. HOSPITAL NACIONAL
EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2009 - 2017**

TESIS

PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

PRESENTADA POR

ALEYAH SOPHIA FLOR NAVARRETE ARAUJO

DARLENE ELIZABETH NEYRA SALAZAR

ASESOR

DRA. LILIAN ROSANA PANTOJA SÁNCHEZ

LIMA, PERÚ

2021

JURADO

Presidente: Dr. Sixto Enrique Sánchez Calderón

Miembro: Dr. Jose Alejandro Torres Zumaeta

Miembro: Dra. Guigliana Elizabeth Sara Ayllón Bulnes

A Dios, por habernos dado la vida y permitirnos llegar a este momento

A nuestros padres, por su apoyo incondicional durante este largo camino que demanda esta profesión

A la doctora Lilian Pantoja Sánchez, por su apoyo durante la elaboración de este trabajo

AGRADECIMIENTOS

A Ana Fernández Butrón, doctora en Oncología, por la asesoría temática.

A Juana Vera Vera, doctora en Anatomía Patológica, por la asesoría durante la recolección de datos.

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimientos	iv
Índice	v
Resumen	vi
Abstract	vii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MATERIALES Y MÉTODOS	4
III. RESULTADOS	6
IV. DISCUSIÓN	11
CONCLUSIONES	14
RECOMENDACIONES	15
FUENTES DE INFORMACIÓN	16
ANEXOS	

RESUMEN

Objetivos: Determinar la frecuencia de mutaciones germinales BRCA1 y BRCA2 en pacientes con diagnóstico de carcinoma seroso de ovario de alto grado sensibles a platino, y su relación con el intervalo libre de platino.

Métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo, en 23 pacientes con carcinoma seroso de ovario de alto grado sensible a platino diagnosticadas entre el 2009-2017; que contaban con la prueba BRCA, atendidas en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Se utilizó una ficha de registro, que constaba de 12 variables; previamente validado por 4 expertos en el tema. Se hizo un análisis descriptivo mostrándose los resultados en tablas de frecuencias y posteriormente se realizó un análisis bivariado con la prueba de Fischer.

Resultados: La edad promedio de diagnóstico fue de 63.52 años. Se observó que 4 pacientes (17.4%) presentaban una de las dos mutaciones germinales BRCA; siendo el más frecuente (75%) la mutación BRCA1. Tres (75%) de ellas fueron totalmente sensibles a platino. El cáncer de mama fue el antecedente oncológico familiar más común dentro de las pacientes con alguna de las mutaciones germinales BRCA (50%). No se encontró asociación entre la presencia de mutaciones germinales BRCA y el intervalo libre de platino ($p=1.00$).

Conclusiones: Se encontró que aproximadamente la quinta parte de las pacientes presentaba mutaciones germinales BRCA, por ello es importante considerar la implementación de esta prueba dentro de la atención de estas pacientes, especialmente en aquellas pacientes con antecedentes familiares de cáncer de mama u ovario.

Palabras clave: BRCA1, BRCA2, Neoplasias Ováricas

ABSTRACT

Objectives: Determinate the frequency of BRCA1 and BRCA2 germinal mutations in the study population; and its relationship with the platinum free interval.

Methods: It is a descriptive and a retrospective study, in patients with platinum sensitive high grade serous ovarian carcinoma (n=23), diagnosed between 2009-2017; with a BRCA exam in "Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins". A registration form was used which consisted of 12 variables; previously validated by 4 experts on the subject of interest. A descriptive analysis was made, showing the results in frequency tables; and after that, a bivariate analysis was performed using Fischer test.

Results: Four patients (17.4%) had one of the BRCA germinal mutations; the most frequent was the BRCA1 mutation (75%). Of the 4 women with one of the BRCA mutations, 3 (75%) were totally sensitive to platinum; however, no significant association was found between the BRCA germinal mutations and the platinum free interval ($p = 1.00$). The average age of diagnosis was 62 years. Breast cancer was the most common family cancer history in patients with any of the BRCA germinal mutations (50%).

Conclusions: It was found that there was a percentage of patients with BRCA germinal mutations, so it would be important to consider the implementation of this test in the hospital, especially for patients with a family history of breast or ovarian cancer.

Keywords: BRCA1, BRCA2, Ovarian Neoplasm

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad caracterizada por la proliferación celular de manera descontrolada y autónoma; invadiendo tejidos locales y a distancia ⁽¹⁾. Este se considera en la actualidad, un problema de salud pública dada su frecuencia, su tendencia creciente y sus consecuencias; considerándose en el 2015, como la segunda causa de mortalidad a nivel mundial ⁽²⁾. Según el GLOBOCAN en el 2018, el número de casos nuevos de cáncer aumentó hasta 18 078 957 a nivel mundial; y un total de 9 555 027 de defunciones ⁽³⁾; mientras que en el Perú, hubo 66 627 nuevos casos de cáncer ⁽⁴⁾. Sumándose a esto, tenemos el gran impacto económico mundial que el cáncer representa; con un costo atribuible de 1.16 billones de dólares en el 2010 ⁽²⁾.

La problemática en este estudio gira en torno al cáncer de ovario, un tipo de cáncer que, si bien no es el más frecuente, se ha observado un aumento considerable; tanto a nivel mundial como en el Perú. Se considera en todo el mundo como el séptimo tipo de cáncer más común en las mujeres, según el *American Institute for Cancer Research* ⁽⁵⁾; con 295 414 casos nuevos en el 2018 ⁽⁶⁾. Mientras que, en el Perú para el mismo año, se observaron 1331 nuevos casos ⁽⁴⁾.

El presente estudio se enfoca principalmente en el subtipo seroso de alto grado de malignidad; el cual forma parte del grupo de tumores epiteliales, representando el 70% de los carcinomas de ovario a nivel mundial ⁽⁷⁾. A la fecha, no se encontró ningún reporte sobre la incidencia de cáncer de ovario seroso de alto grado en el mundo ni en el Perú.

Este subtipo de cáncer de ovario se encuentra relacionado a diversas mutaciones genéticas; siendo BRCA1 y BRCA2; las mutaciones más frecuentemente asociadas al desarrollo de cáncer de mama. Dichas alteraciones genéticas incrementan el desarrollo de cáncer de ovario en un 20 al 40% en el caso de BRCA1; y de 10 al 20% ante la presencia de BRCA2. Muchos estudios han demostrado que la presencia de estas mutaciones mejora la respuesta al tratamiento y la supervivencia; mientras que otros demuestran lo contrario⁽⁷⁾.

El carcinoma seroso de ovario de alto grado; se suele clasificar histológicamente, de acuerdo al tipo celular y a su grado de diferenciación. En este caso las neoplasias de crecimiento rápido, altamente agresivas también llamadas de tipo II; muestran una alta frecuencia de afectación genética; principalmente las mutaciones BRCA y TP53 ⁽⁸⁾.

El gen BRCA1; se encuentra en la banda cromosómica 17q12-21; mientras que el gen BRCA2, se encuentra en la banda cromosómica 13q12-13 ⁽⁷⁾. Para la detección de estas mutaciones; se puede emplear una muestra de sangre, saliva o un hisopado bucal ⁽⁹⁾.

Los marcadores tumorales, son sustancias producidas tanto por células normales como cancerosas; estas últimas la producen en mayor cantidad, y pueden considerarse como un signo de la presencia de un cáncer o una afectación benigna ⁽¹⁰⁾. Un ejemplo, es el Ca 125, el cual se encuentra elevado en casi el 80% de los casos de cáncer de ovario, pero solo en el 50% de los estadios tempranos ⁽⁷⁾.

Hace más de 15 años el tratamiento de primera línea para el adenocarcinoma seroso de ovario, es la combinación de paclitaxel 175 mg/m² y carboplatino; administrado por medio intravenoso cada tres semanas. El cambio de cisplatino por carboplatino; mostró la misma eficacia, pero con un mejor perfil de seguridad, razón por la cual, hoy en día, es el medicamento de elección ⁽¹¹⁾.

La sensibilidad a platino es un indicador importante para evaluar la respuesta y eficacia del tratamiento quimioterápico que contiene este metal, pudiéndose clasificar según el intervalo libre de platino (ILP) ⁽⁸⁾. El ILP, hace referencia al tiempo transcurrido entre la última exposición a estos fármacos y la primera recaída; pudiendo dividirse en parcialmente sensible, si este periodo dura entre 6 a 12 meses; y totalmente sensible, si dura de un un año a más ⁽⁹⁾. Para el presente estudio, se decidió buscar mutación solo en las pacientes sensibles a platino; puesto que estas alteraciones genéticas suelen asociarse con una mejor respuesta al tratamiento. Además, en la actualidad hay nuevos tratamientos que puedan beneficiar a aquellas pacientes sensibles a estos medicamentos y que a la vez posean BRCA1/BRCA2 positivo; como son los inhibidores de la poli ADP-ribosa polimerasa (PARP) ⁽¹⁰⁾.

Digennaro M et al., en el 2019, buscaron evaluar la posibilidad de identificar mejor los subgrupos de pacientes con cáncer de ovario, con mayor probabilidad de ser una portadora de la mutación BRCA. Encontraron que el 8.1% de mujeres mostraron mutaciones patógenas de línea germinal en genes BRCA, siendo más frecuentes en tumores epiteliales (10.7%). Los antecedentes familiares fueron factores muy importantes, confirmados en la selección de pacientes con BRCA ⁽¹²⁾.

Kotsopoulos J et al., en el 2018, compararon los efectos adversos hematológicos asociados a la quimioterapia con platino, en pacientes con y sin mutaciones BRCA1/2, no encontrando diferencias significativas. Ellos concluyeron que la toxicidad hematológica no parece tener relación con la presencia de mutaciones BRCA ⁽¹³⁾.

La presente investigación genera información útil para futuras investigaciones, pues hasta el momento en el Perú, no se ha realizado ningún estudio sobre el tema.

El objetivo del presente estudio es determinar la frecuencia de la expresión de mutaciones germinales BRCA1 y BRCA2 en las pacientes con diagnóstico de carcinoma seroso de ovario de alto grado sensibles (total y parcialmente) a platino; y su relación con el intervalo libre de platino en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2009-2017.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Tipos y diseño

Cuantitativo, observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

2.2 Diseño muestral

Población universo

Todas las personas con el diagnóstico de carcinoma seroso de ovario de alto grado de malignidad sensibles (total o parcialmente) a platino.

Población de estudio

Personas con el diagnóstico de carcinoma seroso de ovario de alto grado sensibles a platino, registradas en la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en el periodo 2009-2017.

Tamaño de la población de estudio

Al ser una enfermedad poco frecuente, se considera como población a todas aquellas pacientes con el diagnóstico de carcinoma seroso de ovario de alto grado sensible a platino, que contaron con resultados de la prueba BRCA1/BRCA2 en sus historias clínicas, durante el periodo 2009-2017. En total hubo 23 pacientes elegibles.

Muestreo

Al incluir a toda la población, no se utilizó una técnica de muestreo.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de carcinoma seroso de ovario de alto grado sensible a platino, atendidas en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2009-2017.

Criterios de exclusión

- Pacientes en cuya historia clínica, falten dos o más variables de las empleadas en el estudio.
- Pacientes cuyas historias clínicas, no cuenten con la prueba BRCA1/BRCA2.

2.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Instrumentos de recolección de datos

Se utilizó una ficha de registro elaborado por las investigadoras y validado por cuatro especialistas en el tema, con quienes se obtuvo una concordancia del 100%.

Técnica de recolección de datos

Se utilizó como única fuente, las historias clínicas, de las cuales se obtuvieron todas las variables descritas en la ficha de registro.

Esta ficha contenía 12 variables: lugar de nacimiento, procedencia, edad al momento del diagnóstico, mutación germinal BRCA1, mutación germinal BRCA2, antecedente oncológico personal, tipo de antecedente oncológico personal, antecedente oncológico familiar, tipo de antecedente oncológico familiar, primera recaída, intervalo libre de platino y Ca125 al diagnóstico.

Las investigadoras se encargaron de llenar una ficha de registro por cada paciente incluida dentro de la investigación; procediendo después a ingresar los datos en una base de Excel, para luego ser analizados.

2.4 Procesamiento y análisis de datos

Se utilizó el programa STATA, al cual se importó la base de Excel, empleando la codificación establecida en la matriz de variables. Se realizó un control de calidad de la base, mediante la revisión de la data por las investigadoras. Se realizó un análisis descriptivo de las variables. Se usó la prueba de Fischer, para evaluar asociación entre la presencia de mutaciones y el intervalo libre de platino. Todos estos resultados fueron mostrados en tablas y gráficos de 360°.

2.5 Aspectos éticos

El proyecto fue evaluado y aprobado, por el Comité de Ética de la Universidad de San Martín de Porres y del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Se eliminaron todos los datos al concluir el estudio.

III. RESULTADOS

De la muestra estudiada (n=23) de pacientes con carcinoma seroso de ovario de alto riesgo sensibles a platino, el promedio de edad fue de 63.52, variando entre 45 y 79 años (rango de 34) y con una moda de 52 años. Doce (52.2%) de las pacientes tenían menos de 60 años al momento del diagnóstico. El mayor porcentaje de mujeres nació (43.48%) y procedió (82.61%) de Lima (Tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas de pacientes con diagnóstico de carcinoma seroso de ovario de alto grado sensibles a platino, Hospital Edgardo Rebagliati Martins 2009-2017

	Frecuencia (N=23)	%
Edad en rangos		
• Mujer adulta (20-59 años)	12	52.2
• Mujer adulta mayor (60 años a más)	11	47.8
Lugar de nacimiento		
• Áncash	2	8.7
• Apurímac	1	4.35
• Arequipa	1	4.35
• Ayacucho	1	4.35
• Callao	1	4.35
• Cusco	1	4.35
• Extranjero	1	4.35
• Huancavelica	1	4.35
• Ica	1	4.35
• Junín	1	4.35
• Lima	10	43.48
• Piura	1	4.35
• Trujillo	1	4.35
Procedencia		
• Áncash	1	4.35
• Ayacucho	1	4.35
• Callao	1	4.35
• Ica	1	4.35
• Lima	19	82.61

Del total de mujeres, se encontró que tres (13%) presentaban mutación germinal BRCA1; mientras que solo una (4%), presentó mutación germinal BRCA2 (Figura 1).

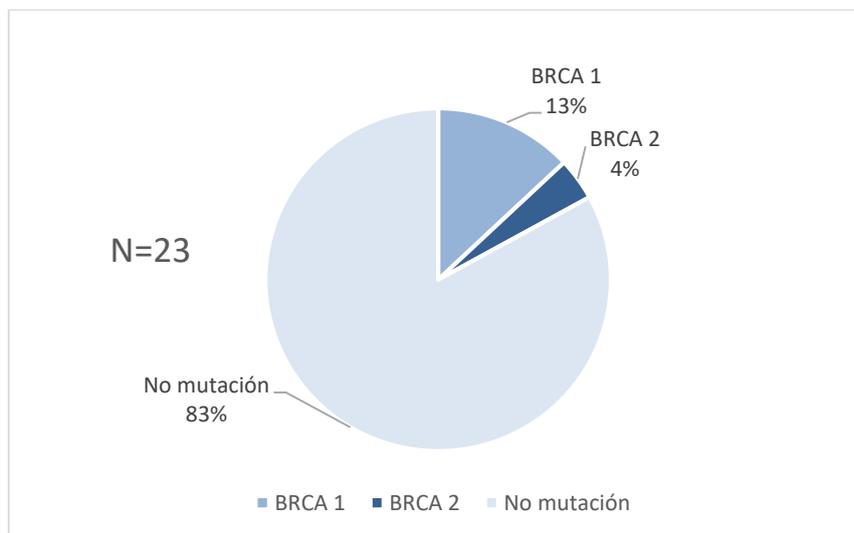


Figura 1. Mutaciones BRCA1 y BRCA2 en pacientes con diagnóstico de carcinoma seroso de ovario de alto grado sensibles a platino. Hospital Edgardo Rebagliati Martins 2009-2017

La mayor parte (91.3%) de mujeres con cáncer seroso de ovario sensible a platino no presentó un antecedente personal oncológico. Se observó que 12 mujeres (52.2%) presentaron antecedentes familiares oncológicos; siendo el más frecuente (19.2%), el cáncer de mama (Tabla 2).

Tabla 2. Antecedentes personales y familiares oncológicos de pacientes con diagnóstico de carcinoma seroso de ovario de alto grado sensibles a platino. Hospital Edgardo Rebagliati Martins 2009-2017

	Frecuencia (N=23)	%
Antecedentes oncológicos personales		
• Si	2	8.7
• No	21	91.3
Tipo de cáncer anterior personal		
• Cáncer de mama	1	4.35
• Otros	1	4.35
Antecedentes oncológicos familiar		
• Si	12	52.2
• No	11	47.8
Tipo de cáncer en familiares directos		
• Cáncer de mama	7	19.2
• Cáncer de próstata	3	8.25
• Cáncer de pulmón	2	5.5
• Cáncer gástrico	3	8.25
• Otros	4	11

Se observó que una paciente, con mutación germinal BRCA2, presentaba tanto antecedente personal como familiar de cáncer de mama, mientras que dos pacientes con mutación germinal BRCA1 presentaban antecedentes familiares, uno de ellos con antecedente familiar de cáncer de mama y el otro, de cáncer de próstata. El antecedente oncológico familiar más común, fue el cáncer de mama, presente en dos de las tres pacientes (66.7%) portadoras de una de las mutaciones. (Tabla 3).

Tabla 3. Presencia de BRCA1 y BRCA2 en relación a antecedentes oncológicos personales y antecedentes oncológicos familiar en pacientes con diagnóstico de carcinoma seroso de ovario de alto grado sensibles a platino. Hospital Edgardo Rebagliati Martins 2009-2017

(N=23)	BRCA 1 3	BRCA 2 1	SIN MUTACION 19
Antecedentes oncológicos personales			
• Si	0	1	1
• No	3	0	18
Tipo de cáncer anterior personal			
• Cáncer de mama	0	1	0
• Otros	0	0	1
Antecedentes oncológicos familiar			
• Si	2	1	9
• No	1	0	10
Tipo de cáncer en familiares directos			
• Cáncer de mama	1	1	5
• Cáncer de próstata	1	0	2
• Cáncer de pulmón	0	0	2
• Cáncer gástrico	0	0	3
• Otros	0	0	4

Tres pacientes con mutación germinal BRCA1, habían nacido y procedían de Lima, mientras que la única mujer con BRCA2; había nacido en cusco, pero procedía de Lima. Dos de las tres pacientes con mutación germinal BRCA1 eran adultas; mientras que la única paciente con mutación germinal BRCA2 era adulta mayor (Tabla 4).

Tabla 4. Presencia de BRCA1 y BRCA2 en relación al lugar de nacimiento, procedencia y edad en pacientes con diagnóstico de carcinoma seroso de ovario de alto grado sensibles a platino. Hospital Edgardo Rebagliati Martins 2009-2017

(N=23)	BRCA 1 3	BRCA 2 1	SIN MUTACION 19
Lugar de nacimiento			
• Arequipa	0	0	1
• Lima	3	0	7
• Áncash	0	0	2
• Huancavelica	0	0	1
• Piura	0	0	1
• Apurímac	0	0	1
• Ayacucho	0	0	1
• Junín	0	0	1
• Extranjero	0	0	1
• Callao	0	0	1
• Ica	0	0	1
• Trujillo	0	0	1
• Cusco	0	1	0
Procedencia			
• Lima	3	1	15
• Áncash	0	0	1
• Ayacucho	0	0	1
• Callao	0	0	1
• Ica	0	0	1
Edad en rangos			
• Mujer adulta (20-59 años)	2	0	10
• Mujer adulta mayor (60 años a más)	1	1	9

Todas las pacientes mostraron un valor de Ca125 alto al momento del diagnóstico. Del total de pacientes, nueve (39.1%) fueron parcialmente sensibles a platino y 14 (60.9%) fueron totalmente sensibles a platino (Tabla 5).

Tabla 5. Intervalo libre de platino en pacientes con diagnóstico de carcinoma seroso de ovario de alto grado sensibles a platino. Hospital Edgardo Rebagliati Martins 2009-2017

	Frecuencia (N=23)	%
Intervalo libre de platino		
• Parcialmente sensible a platino	9	39.1
• Totalmente sensible a platino	14	60.1

De las pacientes totalmente sensibles a platino; se observó que dos de ellas presentaban mutación germinal BRCA1, mientras que solo una presentaba mutación germinal BRCA2. No se encontró asociación entre las mutaciones BRCA1 ($p=1,00$) y BRCA2 ($p=1,00$) y el intervalo libre de platino (Tabla 6), sin embargo, la muestra es demasiado pequeña para evaluar esta asociación.

Tabla 6. Relación entre mutación BRCA1 y BRCA2 e intervalo libre de platino en pacientes con diagnóstico de carcinoma seroso de ovario de alto grado sensibles a platino Hospital Edgardo Rebagliati Martins 2009-2017

	BRCA 1	BRCA 2	P VALOR
Intervalo libre de platino			
• Parcialmente sensible a platino	1	0	1.00
• Totalmente sensible a platino	2	1	1.00

Todas las pacientes que presentaban una de las dos mutaciones germinales BRCA; habían recaído. Sin embargo, también se vio que recayeron pacientes no portadoras de la mutación (Tabla 7).

Tabla 7. Presencia de BRCA1 y BRCA2 en relación a la primera recaída en pacientes con diagnóstico de carcinoma seroso de ovario de alto grado sensibles a platino Hospital Edgardo Rebagliati Martins 2009-2017

	BRCA 1 (N=23)		BRCA 2 (N=23)		%
	Si	No	Si	No	
Primera recaída					
• Si	3	15	1	17	78.26
• No	0	2	0	5	21.74

IV. DISCUSIÓN

En este estudio de 23 pacientes con carcinoma seroso de ovario de alto riesgo sensibles a platino, se encontró que un pequeño porcentaje (17.4%) de las pacientes, presentan mutaciones germinales BRCA1 y BRCA2, no encontrándose asociación entre la presencia de estas mutaciones genéticas y el intervalo libre de platino, sin embargo, la muestra de pacientes con estas mutaciones es demasiada pequeña, por lo que no se puede asegurar esta falta de asociación.

En el presente estudio se halló que el 17.4% de pacientes eran portadoras de una de las mutaciones germinales BRCA. Resultados que son comparables con los encontrados por Alsop K et al. ⁽¹⁴⁾, donde el 22.6% de las pacientes con carcinoma seroso de ovario de alto grado, presentaban una de estas alteraciones. Otro estudio que muestra resultados similares es el de Ashour M et al. ⁽¹⁵⁾, pues a pesar de incluir a todos los cánceres epiteliales de ovario, hallaron que el 20.5% de las pacientes con esta patología y sensibles a platino, presentaban una de las dos variaciones genéticas.

La alteración genética mas frecuente en la presente investigación fue el de BRCA1; el cual se encontró en 3 de las 4 mujeres (75%) portadoras. Similar a lo encontrado por Ashour M et al. ⁽¹⁵⁾, donde un 68.2% de las mutaciones eran BRCA1. Por otro lado, Alsop K et al. ⁽¹⁴⁾, encontraron también que el 62.4% de las mutaciones en las pacientes con una prueba BRCA positivo, fueron BRCA1; si bien es cierto hay una diferencia de aproximadamente 12% con el valor encontrado en nuestro estudio; esto puede deberse a que no solo evaluaron las mutaciones en la población sensible a platino, sino también, en aquellas no sensibles. Una de las posibles hipótesis que podríamos plantear en relación a la mayor frecuencia de la mutación BRCA1, puede ser el síndrome de cáncer hereditario de ovario-mama, pues según González-Teshima L et al. ⁽¹⁶⁾, se ha visto que la mutación BRCA1 se relaciona más al desarrollo de cáncer de ovario, ocupando un 90% de los casos; mientras que la mutación BRCA2, solo se relaciona con el desarrollo de un 10% de los casos de este cáncer.

Analizando el intervalo libre de platino; del total de mujeres, nueve (39.1%) eran parcialmente sensibles a este y 14 (60.9%) eran totalmente sensibles. Se observó que de las cuatro mujeres que presentaban alguna mutación germinal BRCA1/2,

tres fueron totalmente sensibles a platino; mientras que solo una lo fue parcialmente. No se encontró asociación entre el intervalo libre de platino y la presencia de mutación germinal BRCA1/2 ($p= 1.00$), debido a la pequeña muestra de mujeres con esta característica.

En la revisión bibliográfica no se han encontrado estudios en los cuales se evalúen esta asociación en pacientes con carcinoma seroso de ovario de alto grado; sin embargo, a pesar de que Ashour M et al. ⁽¹⁵⁾ incluyeron tanto a las pacientes sensibles a platino como no sensibles; evidenciaron que las portadoras de BRCA1/BRCA2 presentaban una mejor respuesta a la quimioterapia basada en platino, sin una diferencia significativa ($p=0.59$), similar a lo encontrado en la presente investigación. Estos resultados nos muestran que las mutaciones no son el único factor pronóstico a tener en cuenta para evaluar la efectividad del tratamiento; pues otros factores; como por ejemplo la edad, pueden influir en esta respuesta.

Es importante recalcar, que una cirugía óptima y el estadio de cáncer al momento del diagnóstico, fueron variables no evaluada en la presente investigación; pero si a considerar para próximos estudios a realizarse sobre el tema; pues según Muggia F et al.⁽¹⁷⁾, el tratamiento inicial de una paciente con este diagnóstico suele ser la combinación de una correcta técnica quirúrgica más el tratamiento con carboplatino.

Esto podría verse reflejado en nuestro estudio, en las recaídas de las pacientes con una de las mutaciones BRCA; pues si bien es cierto la investigación se realizó en mujeres con carcinoma seroso de ovario de alto grado sensibles a platino, las cuales se consideran que presentan una mejor respuesta al tratamiento en comparación a aquellas no sensibles; se halló que todas aquellas portadoras, recayeron. Lo cual nos refleja que hubo otros factores que influyeron en la efectividad del tratamiento, y no solo las mutaciones.

En la presente investigación se halló que el 100% de las pacientes portadoras de una de estas alteraciones genéticas, fueron diagnosticadas después de los 50 años, con un promedio de edad de 62. Esto puede explicarse con lo encontrado por Chen S et al.⁽¹⁸⁾, donde hallaron que las posibilidades de presentar la enfermedad aumenta con el tiempo, encontrando que la probabilidad de desarrollar esta

patología para la edad de 70 años en mujeres con mutaciones BRCA1 y BRCA2, era de 40% y 18% respectivamente.

Estos resultados no concuerdan con el estudio realizado por Ashour M et al.⁽¹⁵⁾, donde se evidenció que el 86.4% de las pacientes portadoras de mutaciones fueron diagnosticadas antes de los 50 años. Diferencia que podría explicarse quizás por un diagnóstico posiblemente en etapas más tardías, que si bien es cierto no es una variable estudiada en el presente trabajo, sería interesante considerarla en trabajos futuros; pues podría proponer nuevas medidas de mejora en la salud pública de la comunidad.

Los antecedentes oncológicos familiares fueron un factor común dentro de las pacientes portadoras de una de las mutaciones germinales BRCA; encontrándose en 3 de las 4 mujeres (75%), siendo el cáncer de mama el más frecuente (66.7%). Esto puede reflejar la inminente relación que hay entre estas alteraciones genéticas y el desarrollo de cáncer de ovario y mama. Estos resultados son similares, aunque menor en más del 10%, a los encontrados por Helpman L et al.⁽¹⁹⁾; donde el 63% de los pacientes BRCA positivo, tenían antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario; viéndose la importancia de realizar estudios de detección genética en las poblaciones de alto riesgo. Ashour et al.⁽¹⁵⁾ también encontraron una relación entre los antecedentes oncológicos familiares y la presencia de mutaciones germinales BRCA1 y BRCA2 en un 43.6% de las pacientes; a pesar de que el porcentaje es menor al encontrado en nuestro estudio; esto podría explicarse por la mayor cantidad de pacientes portadoras de estas mutaciones en el estudio de Ashour et al. (22 pacientes), en comparación al nuestro (4 pacientes).

La presente investigación, ha generado información sobre la relación de este tipo de cáncer y las mutaciones germinales BRCA1 y BRCA2; pues hay pocos estudios realizados a nivel internacional y el primero en nuestro país.

Una de las limitaciones que debemos de tener en cuenta; es que la muestra fue reducida, debido a la poca cantidad de pacientes que presentan este diagnóstico y a su vez que contaran con la prueba BRCA; lo cual puede afectar la validez externa del estudio. Por lo tanto, los resultados son válidos solo para la población de la institución en la cual se realizó la investigación. Además, al ser un estudio retrospectivo, los datos solo fueron obtenidos por medio de historias clínicas.

CONCLUSIONES

Se encontró que en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins un pequeño porcentaje de las pacientes con carcinoma seroso de ovario de alto grado sensibles a platino, eran portadoras de una de las mutaciones germinales BRCA, siendo el más frecuente BRCA1.

No se encontró asociación con el intervalo libre de platino; lo cual nos indica que no hay relación entre presentar una de las mutaciones BRCA y tener una mejor respuesta al tratamiento.

Las mutaciones, no son el único factor influyente en la efectividad del tratamiento; se deben de evaluar otros aspectos como la edad, el tipo y calidad de la cirugía, y el estadio al momento del diagnóstico, entre otros factores.

Los antecedentes oncológicos familiares mostraron ser un factor común entre las mujeres con la mutación; siendo el mas frecuente el cáncer de mama.

RECOMENDACIONES

Realizar una evaluación integral de la paciente, fomentando las medidas de prevención y promoción.

Implementar en los centros hospitalarios especializados, la prueba para el diagnóstico de mutaciones BRCA1 y BRCA2 en las pacientes con antecedentes oncológicos familiares, principalmente de cáncer de mama y de ovario.

Realización de nuevos estudios que incluyan otros factores pronósticos en relación a la efectividad del tratamiento; y en poblaciones mas heterogeneas, con la finalidad de considerar la inclusión de nuevas alternativas terapéuticas, que podrían mejorar la respuesta al tratamiento; como son los inhibidores PARP, el cual ya se encuentra aprobado desde el 2017, para el tratamiento de cáncer de ovario avanzado; en pacientes con mutaciones BRCA1 y BRCA2, sensibles a platino.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Garza J, Juárez P. El Cáncer [Internet]. 2014 [citado 20 marzo 2018]. 188 p.
Disponible en: http://eprints.uanl.mx/3465/1/El_Cancer.pdf
2. OMS. Cáncer [Internet]. 2018 [citado 20 marzo 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. GLOBOCAN 2018 - All cancers [Internet]. Lyon, France: World Health Organization; 2019 [citado 14 agosto 2019]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>
4. GLOBOCAN 2018 - Peru [Internet]. Lyon, France: World Health Organization; 2019 [citado 14 agosto 2019]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>
5. Diet, nutrition, physical activity and breast cancer. 2018.
6. GLOBOCAN 2018 - Ovary [Internet]. Lyon, France: World Health Organization; 2019 [citado 14 agosto 2019]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/25-Ovary-fact-sheet.pdf>
7. DeVita V, Hellman S, Steven R. Cáncer: Principios y práctica de oncología. 10th ed. AMOLCA, editor. Barcelona; 2014.
8. Kurman R. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. Ann Oncol. 2013 [citado 8 de abril 2018] ;24.
9. CGI. BRCA1 and BRCA2 analysis for hereditary breast & ovarian cancer syndrome [Internet]. [citado 8 abril 2018]. Disponible en: <http://www.wcpl.com/wp-content/uploads/FOCUS-BRCATM.pdf>
10. Definición de marcador tumoral [Internet]. NCI. [citado 15 septiembre 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/marcador-tumoral>

11. Marth C, Reimer D, Zeimet AG. Front-line therapy of advanced epithelial ovarian cancer: standard treatment. *Ann Oncol* [Internet]. 2017 [citado 8 abril 2018];28(suppl_8):viii36-viii39. Disponible en: https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl_8/viii36/4693816
12. Paradiso A, Digennaro M, Patruno M, De Summa S, Tommasi S, Berindan-Neagoe I. BRCA germline mutation test for all woman with ovarian cancer?. *BMC Cancer* [Internet]. 2019 [citado 14 agosto 2019];19(1). Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-019-5829-4>
13. Kotsopoulos J, Willows K, Trat S, Kim RH, Volenik A, Sun P, et al. BRCA Mutation Status Is Not Associated With Increased Hematologic Toxicity Among Patients Undergoing Platinum-Based Chemotherapy for Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2017 [citado 22 marzo 2018];00(00):1. Disponible en: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00009577-900000000-98347>
14. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J et al. BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation-Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2654-2663.
15. Ashour M, Ezzat Shafik H. Frequency of germline mutations in BRCA1 and BRCA2 in ovarian cancer patients and their effect on treatment outcome. *Cancer Management and Research* [Internet]. 2019 [citado 14 agosto 2019];Volumen 11:6275-6284. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31372034>
16. González-Teshima L, Vargas-Cely F, Muñoz-Sandoval J, Ramírez-Cheyne J, Saldarriaga-Gil W. Síndrome de cáncer hereditario de mama y ovario: aplicación clínica. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2016;67(1):36.
17. Muggia F, Safra T. 'BRCAness' and its implications for platinum action in gynecologic cancer. *Anticancer Res*. 2014;34:551–556.
18. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25:1329Y1333
19. Helpman L, Perri T, Zidan O, Friedman E, Ben-Baruch G, Korach J et al. Young Israeli women with epithelial ovarian cancer: prevalence of BRCA mutations and clinical correlates. *J Gynecol Oncol*. 2017;28(5):e61. doi:10.3802/jgo.2017.28.e61

20. Olaparib (Lymparza®) como tratamiento de mantenimiento en recaída platino sensible del cáncer epitelial seroso de alto grado de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario en pacientes con y sin mutación en BRCA1/2 tras respuesta al tratamiento de quimioterapia basada en platino [Internet]. Seom.org. 2019 [citado 3 noviembre 2019]. Disponible en: http://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_SEOM_Olaparib.pdf

ANEXOS

1. Instrumentos de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

a. Autogenerado: _____

b. Lugar de nacimiento: (0) Región / Distrito _____
(1) Extranjeros _____

c. Procedencia:

(0) Amazonas	<input type="checkbox"/>	(1) Áncash	<input type="checkbox"/>	(2) Apurímac	<input type="checkbox"/>
(3) Arequipa	<input type="checkbox"/>	(4) Ayacucho	<input type="checkbox"/>	(5) Cajamarca	<input type="checkbox"/>
(6) Callao	<input type="checkbox"/>	(7) Cuzco	<input type="checkbox"/>	(8) Huancavelica	<input type="checkbox"/>
(9) Huánuco	<input type="checkbox"/>	(10) Ica	<input type="checkbox"/>	(11) Junín	<input type="checkbox"/>
(12) La libertad	<input type="checkbox"/>	(13) Lambayeque	<input type="checkbox"/>	(14) Lima	<input type="checkbox"/>
(15) Loreto	<input type="checkbox"/>	(16) Madre de Dios	<input type="checkbox"/>	(17) Moquegua	<input type="checkbox"/>
(18) Pasco	<input type="checkbox"/>	(19) Piura	<input type="checkbox"/>	(20) Puno	<input type="checkbox"/>
(21) San Martín	<input type="checkbox"/>	(22) Tacna	<input type="checkbox"/>	(23) Tumbes	<input type="checkbox"/>
(24) Ucayali	<input type="checkbox"/>				

d. Edad: _____ años

e. Mutación germinal BRCA 1: (0) SI (1) NO

f. Mutación germinal BRCA 2: (0) SI (1) NO

g. Antecedentes oncológicos personales: (0) SI (1) NO

h. Tipo de cáncer anterior personal:

(0)Cáncer de mama

(1)Cáncer de cérvix

(2)Cáncer de pulmón

(3)Cáncer gástrico

(4)Otros

i. Antecedente oncológicos familiar:

(0)SI

(1)NO

j. Tipos de cáncer en familiares directos:

(0)Cáncer de mama

(1)Cáncer de cérvix

(2)Cáncer de próstata

(3)Cáncer de pulmón

(4)Cáncer gástrico

(5)Otros

k. Primera recaída:

(0)SI

(1)NO

l. Intervalo libre de platino:

(0) Parcialmente sensible a platino

(1) Totalmente sensible a platino

m. Primer valor de Ca 125 al diagnóstico de la enfermedad:

(1) ALTO

(0) NORMAL