

BRCA1  
BRCA2  
PALB2

DRA. TERESA RAMÓN Y CAJAL

Oncóloga médica  
Servei d'Oncologia  
Hospital Santa Creu i Sant Pau

## TRANSCRIPCIÓN

Saludos a todos. Me llamo Teresa Ramón y Cajal, soy oncóloga médica, trabajo en el hospital de Sant Pau y responsable de la consulta de cáncer familiar. En esta clase os hablaré de El cáncer de mama hereditario asociado a los genes BRCA 1 BRCA. Y. Dos a lo largo de esta clase repasaremos muy brevemente lo que es el cáncer hereditario. Seguiremos definiendo el riesgo de estos genes BRCA 1, BRCA dos, pal, B dos y los fenotipos tumorales más frecuentemente asociados. 1/3 parte la dedicaremos al manejo preventivo de la portadora sana de portadora de mutación en estos genes y en último lugar, el bloque será el dedicado a la mujer con cáncer de mama que ha heredado una susceptibilidad AA la misma y por tanto tiene un manejo. A específico que que deberemos repasar. Comenzaremos recordando que el cáncer hereditario es aquel que se debe a la herencia de alteraciones genéticas que vienen vehiculizadas en las células germinales los óvulos y espermatozoides. El nuevo individuo será un individuo portador de una mutación en todas las células de su organismo, portador de un alelo mutado y allí en donde suceda la alteración del segundo alelo del alelo sano. Allí donde eso suceda y cuando eso suceda, se producirá un tumor de origen. Hereditario. Entre los genes asociados a susceptibilidad a cáncer de mama. Destacan a genes asociados a alto riesgo, genes asociados a moderado riesgo y todos ellos los diferenciaremos de un concepto que es el de agregación familiar de cáncer de mama, que es un

concepto asociado a la herencia también de alteraciones genéticas, pero en genes de baja de bajo riesgo. Es el concepto de herencia poligénica, que también puede constituir una elevación. Riesgo en general, diríamos que el 70-75% del cáncer de mama corresponde a cáncer de mama esporádico, y en este cuarto, en este 25-30% tendremos tanto la agregación familiar como he dicho, definida por la herencia poligénica en 11-15%, como en otro 15%, lo que llamaremos propiamente la susceptibilidad a cáncer de mama. Dentro de esa susceptibilidad a cáncer de mama destacaremos por un lado, los genes más frecuentes, más prevalentes, que constituyen la mitad de estas de estas alteraciones, los genes BRCA 1 BRCA dos, en un 5-10%. También tendremos alteraciones en los genes asociados a moderado riesgo y muy infrecuentes, una serie de genes que se asociarán a muy alto riesgo. Cuando nos vamos a al plano poblacional entre la población afectada de cáncer de mama encontraremos una susceptibilidad a cáncer de mama en el 5% de las ocasiones en población de mujeres sanas. Esta susceptibilidad, según los últimos estudios publicados el año pasado, supondrá el 1.6%. Entre ese 5% de mujeres con una susceptibilidad a cáncer de mama tendremos, en la mitad de los casos, ya lo he dicho, una alteración en los genes BRCA 1 BRCA dos en un 2,64%, seguidos de check dos, aproximadamente el 1%. Con menos frecuencia ATM y p53 con menos del 1%. Además de hablar de la frecuencia de los genes implicados en susceptibilidad a cáncer de mama, es muy importante también entender que todos estos genes no implican a un riesgo similar. Tendremos por un lado, los genes poco frecuentes, poco prevalentes, BRCA 1, BRCA dos, que asociarán un alto riesgo, otros genes como ATM, check dos y también p53, que está en la frontera entre entre la consideración de riesgo moderado y riesgo alto, que son algo más frecuentes que los genes BRCA 1. BRCA dos. En el diagrama. Y, por último, las variantes asociadas a un bajo riesgo que constituyen el riesgo poligénico, que son muy frecuentes en la población. Definiremos un gen de alto riesgo, aquel gen que asocia un riesgo que se eleva por encima de cuatro veces el riesgo de la población general, un gen asociado a riesgo moderado, el que asocia un riesgo que va entre 2 y cuatro veces el riesgo de la población general. Y, por último, la aquellos genes, aquellas alteraciones genéticas que asocian un riesgo inferior a dos. Que son genes de baja de bajo riesgo. En este trabajo, publicado el año pasado, se incluyen la mayor muestra genotipada con paneles de genes que incluyen a. Que que suponen una susceptibilidad a cáncer de mama y se nos muestra de forma consistente esta. Valoración esta asociación de riesgo que he mencionado, por un lado, los genes BRCA 1 BRCA dos, con riesgos a claramente altos, p53 2,1 riesgo muy similar. ATM ver. Check dos y p53 son genes de riesgo moderado y ATM y p53 son también genes a que asocian un riesgo de cáncer moderado. BRCA 1 BRCA dos son los grandes genes prevalentes y que asocian un alto riesgo en cáncer de mama. Trabajos similares de los grandes consorcios internacionales nos han permitido también tener información muy, muy robusta sobre los fenotipos tumorales, que son más frecuentemente asociados a las alteraciones en estos genes, pero antes de hablar de los fenotipos más frecuentes, partiremos de una mujer que tiene un cáncer de mama triple. ¿Qué probabilidad tendremos de hacer un panel y de encontrar una alteración en alguno de los genes de susceptibilidad a cáncer de mama? Pues un 10% en mujeres con menos de 60 años, que se eleva hasta casi un 30% si la edad de la paciente es inferior a los 40 años. Si en lugar de un triple negativo tenemos una mujer o una paciente con un tumor luminal B y dos negativos menor de 40, la probabilidad de encontrar una alteración genética en un panel será del 16%. ¿Y si estamos hablando? Mujer con un cáncer de mama luminal B y dos positivos, la frecuencia de alteraciones esperables era de un 10%. En estas gráficas se pueden observar cómo valorando una un tumor triple negativo, nos encontraremos con mayor frecuencia una alteración en el gen BRCA 1, seguido a distancia de alteraciones en los genes p53 y ATM. Cuando lo que tenemos es un fenotipo luminal, vemos como la mayor frecuencia la la constituyen las alteraciones genéticas en BRCA dos y, pero que también los tumores asociados a check dos y de p53 tienen este fenotipo. Herdos negativo de alto grado. No podemos olvidar la posibilidad de que un carcinoma ductal in situ de comienzo edad que debuta es una edad precoz. También se asocia a alteraciones genéticas en los genes BRCA 1 BRCA dos, especialmente si el in. Es de alto grado. Pasando,

pues, los genes más prevalentes ante un tumor triple negativo. La prevalencia de una mutación en BRCA 1 será en torno al 10%, a diferencia de un 4% en el gen BRCA 2 no es imposible encontrar un tumor triple negativo con una mutación. Si tenemos un fenotipo luminal, la frecuencia se invierte. Tenemos más frecuencia de tumores asociados a mutaciones en BRCA 2 y seguidos de BRCA 1, pero lo mismo puede haber un tumor luminal asociado a una mutación en BRCA 1. Por último, los tumores hereditarios positivos esperamos con más frecuencia una mutación en BRCA 2 que en BRCA 1. Hemos hablado de genes de alto, moderado y de bajo riesgo, pero en la consulta, cuando lo que hemos ya tenemos una mujer diagnosticada de predisposición a cáncer de mama, una mujer sana, será muy importante valorar el riesgo que tiene esa mujer. Un riesgo a corto plazo, un riesgo en los próximos 10 años, preferiblemente, porque es ese riesgo el que te va a permitir poder valorar opciones preventivas, quirúrgicas. ¿O de otro tipo? Entonces, como se ve en estas gráficas que nos proporciona este estudio prospectivo, el mayor publicado hasta la fecha, las mujeres portadoras de BRCA 1 tienen ese ascenso de riesgo entre los 30 y los 40 años, a diferencia de las portadoras de BRCA 2, cuyo riesgo se eleva a de una manera más tardía. Y esto es importante a la hora también de plantear sus opciones preventivas. A riesgos acumulados a los 80 años similares para BRCA 1 y BRCA 2 en torno a los 70 años, por 172 en BRCA 1 y 69 en BRCA 2. Al B 2 por B 2 es otro de los genes relevantes implicados en la reparación por recombinación homóloga, importante para que otros genes los genes que de los que estamos tratando BRCA 1 y 2. Conllevan su función, la función reparadora del daño del gen BRCA 2 se describió a partir del 2007 asociado al cáncer de mama hereditario y hasta la fecha el mayor estudio que recoge un en la mayor casuística de familias con mutaciones en BRCA 2 recoge 524 familias y nos demuestra una asociación de riesgo. Alto de cáncer de mama, con un riesgo a los 50 años en torno al 17%, que sube hasta el 52% a la edad de los 80 años. También para BRCA 1 y 2, es importante la historia familiar. Hemos hablado de riesgos de cáncer de mama, pero estos genes también conllevan. Asocian riesgos de otros tumores: cáncer de ovario, un unos riesgos medios de 40% acumulado a lo largo de la vida para BRCA 1. 20% acumulado a lo largo de la vida para BRCA 2 y según el trabajo que os he comentado anteriormente, BRCA 2 también se establece como un gen asociado a un riesgo moderado de cáncer de ovario a riesgo moderado de cáncer de ovario. Cáncer de mama contralateral lo trataremos en las diapositivas posteriores. Existe un aumento de riesgo de cáncer de páncreas en los portadores de mutación en BRCA 2 y en BRCA 2, y un aumento de riesgo de cáncer de próstata. Los portadores, BRCA 2, Embarazados. Este trabajo lo he querido comentar porque es un trabajo muy reciente que también nos da información, nos respalda valoraciones de riesgos más allá de lo que es cáncer de mama y ovario en la mujer. Cáncer de mama en varón BRCA 2 se consolida como un gen asociado a alto riesgo de cáncer de mama en varón también BRCA 1, 1 riesgo relativo de cuatro veces el riesgo de la población general. Cáncer de páncreas también tiene un riesgo alto a en menores de 65 años a interesante riesgo moderado en portadores de BRCA 1 a próstata un riesgo moderado en portadores de BRCA 2. Esto sí que es verdad que ya ya ya lo sabíamos. Los previos muy interesante aumento de riesgo de cáncer de estómago en portadoras de BRCA 2, especialmente mujeres, con un riesgo de 6.9 para varones y para BRCA 1, un riesgo moderado de cáncer gástrico. Interesante también el riesgo moderado de cáncer de vesícula biliar. Y también interesante que se que se confirme a un incremento que no llega a riesgo moderado en portadores de BRCA 1. Para cáncer de colon. ¿Hacemos ya al terreno práctico, cómo podemos enfrentarnos? ¿Qué recomendaciones tendremos que dar a una mujer portadora sana con susceptibilidad a cáncer de mama? En esta tabla se recogen las recomendaciones de cribado de la NCCN las últimas y también de las consensuadas por las en la sociedad española de Oncología Médica en el 2010. Que siguen siendo vigentes hasta la fecha. A una mujer portadora de BRCA 2 le recomendaremos un cribado con resonancia anual de los 30 y los 70 años, un cribado de mama con mamografía anual entre los 30 y 75, si bien en portadoras de BRCA 1. En la guía española se consensuó la consideración de retrasar esta mamografía hasta los 40 años.

Si el varón tiene una ginecomastia, podremos recomendarle. El seguimiento con mamografía al menos deberemos. Mastectomía, vamos a hablar después a cribado de cáncer de ovario en portadoras de Berricia 1 BRCA dos. Solo se puede plantear cómo y considerar, en caso en el que se está esperando la cirugía, a la salpingoforectomía bilateral preventiva que ahora trataremos a continuación, otros tumores para los portadores de BRCA dos a recomendar un cribado prostático a partir de los 40 años, considerar en portadores de BRCA 1 y para aquellos familias en. Las que existan cáncer de páncreas en aquellos individuos portadores de BRCA. A dos. Con familiares de primer grado afectados de cáncer de mama sería. Sería razonable sería considerar una ecodoscopia una resonancia abdominal para el cribado de cáncer de Páncreas en portadores de de palve dos de mutación. En palve dos recomendaremos una resonancia a partir de los 25 a 70 años. El hecho de que adelantemos la resonancia respecto a las portadoras de BRCA es porque en en esta existe una asociación mayor de riesgo en mujeres jóvenes. Portadoras de palmedos que en mujeres. A partir de los 3540 años. Es por esto por los que se avanza el el seguimiento con resonancia mamografías a partir de los 35 hasta los 75 años aquí. Pone aquí recomendar, pero más bien sería considerar la sal penufrectomía importadoras de pal be dos si tienen historia de cáncer de ovario, y lo mismo tenemos que ofrecer o discutir la posibilidad de un cribado pancreático en caso que exista una mutación en palvedos y tengamos un familiar de primer grado afectado. A por neoplasia de Páncreas. Según las últimas recomendaciones publicadas para portadores de Pálvedos, el cribado recomendado a estas mujeres es el equivalente a en ausencia de más información sobre la utilidad clínica del cribado a las portadoras de mutación en los genes BRCA 1 BRCA dos, si bien en estas recomendaciones nos abogan por demorar el planteamiento quirúrgico preventivo ovárico hasta en torno a los 50 años. La recomendación de la resonancia importadoras de BRCA 1 BRCA dos a complementaria la mamografía se basa en dos estudios. Este estudio ha desarrollado en Reino Unido un estudio prospectivo que comparaba resonancia y mamografía frente frente a mamografía Bienal. Frente a no cribado. Se demuestra un impacto en supervivencia en las mujeres que se siguen con resonancia. O con resonancia y mamografía frente a aquellas mujeres que no completan un esquinismo cribal. No existen diferencias entre las ramas de mujeres valoradas con resonancia en mamografía frente a mamografía. El estudio holandés también valida este impacto en supervivencia. Especialmente bueno, adquiriendo alcanzando las significación estadística en las portadoras de mutación en el gen BRCA 1 on familias de alto riesgo sin mutaciones en los genes BRCA 1 BRCA dos. En este caso, este estudio compara resonancia más mamografía anual frente al cribado poblacional, un cribado de ausencia de exploración radiológica hasta los 50 años con una exploración Bienal a partir de esa edad, repito, mejoría en supervivencia libre de enfermedad a distancia en portadoras de BRTA 1. En portadoras sanas también disponemos de información. De lo del del beneficio de la mastectomía bilateral preventiva. En este estudio prospectivo holandés se incluyen portadoras que se que se y se valoran el impacto de esta de esta mastectomía bilateral preventiva, adquiriendo a un o sea alcanzando un beneficio estadísticamente significativo en el caso de las portadoras PRCOA. Y no alcanzado en las en las portadoras un beneficio en supervivencia global y en supervivencia específica por cáncer de mama, o sea, que las portadoras de BRCA 1 tendrían un beneficio demostrado en supervivencia. A. Nos podemos plantear la mastectomía preventiva en portadoras más allá de los 60 años, pues este esta es la. Esta es la pregunta que pretende contestar este este estudio que valora el riesgo de cáncer de mama en portadoras de BRCA 1 YBRCA dos a partir de los. 60 años, un estudio prospectivo que nos aporta. Una mediana de incidencia anual en portadoras de BRCA 1 de 1,8, 1,7 en BRCA 2,1. Riesgo de cáncer de mama entre los 60 y los 80 años, que es 20% para portadoras de mutación en BRCA 1 y 17% para aportadoras de mutación en BRCA dos. Importante información, puesto que las edades a las que se puede plantear la cirugía preventiva son muy variadas en la práctica clínica. Pasemos ahora a comentar lo que conocemos de El beneficio de la sarténgoectomía bilateral. El screening de cáncer de ovario no existe, no existe un screening ineficaz en esta población de alto riesgo, con lo que tenemos que indicar una salpingoforectomía bilateral preventiva en portadoras de BRCA 1 a partir de los 35 años en portadoras de BRCA dos a partir de los 40

años en portadoras de Parve dos más cerca de los 50. Años a qué beneficio obtienen las pacientes cuando completan esta cirugía, que no deja de ser un procedimiento muy agresivo que hay que pensar detenidamente, si bien es verdad que podemos ofrecerle tratamiento hormonal sustitutivo, que no se ha demostrado que provoque una un perjuicio siempre que se autolimita. Y se administre en mujeres una edad inferior a los 50. La sala tengo forectomía bilateral a tiene impacto en supervivencia global, tiene impacto en supervivencia específica por cáncer ginecológico e incluso impacto reductor de mortalidad de por cáncer de mama en población de Berencia 1 BRCA dos. Importante recordar que, pese AA poder AAAA completar esta intervención, existe un riesgo remanente de tumor primario peritoneal que se estima de un 2% a 20 años en portadoras de bercia dos. Frente a un 4% en portadoras de BRCA 1 y que deberemos comentar a las pacientes para que estén informadas. A otra opción que tenemos es valorar la la salpingoforectomía reductora de riesgo como una maniobra reductora de riesgo de cáncer. De mama a al respecto, ha habido se han publicado en los últimos 10 años muchas series con resultados controvertidos. Las últimas series ya no se estaban apuntando un un posible sesgo en la valoración en los estudios previos. YYY no y no nos validaban el impacto beneficioso. Reductor de riesgo de cáncer en. Este es el último trabajo publicado al respecto, un trabajo de una serie prospectiva en la que se recogen. Casi 4000 pacientes portadoras que se siguen 5 años y en las que no se demuestra un beneficio reductor de riesgo de la salpingo forectomía bilateral. Un beneficio reductor de riesgo de cáncer de mama sí que podríamos valorar a un posible beneficio, aunque tenemos muy pocos eventos. Y por supuesto, sería solamente apuntar un potencial beneficio en las portadoras de mutación en BRCA dos a cuando a más de 5 años de la cirugía reductora de riesgo ginecológica. Otra opción que tienen estas mujeres es hacer un asalingectomía en espera de la de llegar a un a una edad de perimeopausia y por YY en 1 segundo tiempo completar esa ovariectomía. Este procedimiento se está ensayando. No tenemos ninguna información sobre el impacto beneficioso de realizar esta cirugía ginecológica. En dos tiempos. Los estudios tuba y weisk están están en ello, están recogiendo casos y recientemente se han aliado para obtener la información. Antes YY mejor en espera de estos resultados, lo que tenemos es un conocimiento de que casi la mitad de las portadoras de mutación en BRCA estarían interesadas en realizar esta cirugía. Preliminar, estas alpingeotomía, aunque no están muy, no son muy partidarias de una aleatorización. AA un estudio prospectivo no randomizado es este estudio holandés que de entrada nos está nos nos facilita información sobre una mejoría en la calidad de vida de las mujeres apingettomizadas frente a las apingo forrectomizadas, incluso aquellas que han completado al tratamiento hormonal sustitutivo. Lo cual es es una buena noticia y algún resultado en camino de poder obtener los los los resultados definitivos de los estudios en en curso. Para acabar, un tercer bloque o un tercer bloque muy importante que va AAA. Incluir tanto el manejo terapéutico como el manejo preventivo de una mujer con susceptibilidad que padezca un cáncer de mama. ¿En primer lugar, qué cirugía, qué, qué, qué abordaje quirúrgico podemos plantear a esta mujer que conocemos? Es portadora de una mutación en Bercia 1 BRCA dos en esta tabla. Están recogidos los distintos estudios. Son realizado en los últimos 10 años, 12 años. En estos estudios se se valora el riesgo de recaída local y de supervivencia y el impacto en supervivencia. De portadores que se tratan o bien con tratamiento conservador o bien con mastectom. La mayoría de las series no encuentran una diferencia en recaídas locales ni impacto en supervivencia entre ambos abordajes quirúrgicos, el un estudio, el primero de los grandes estudios, el más antiguo, el de Peirce, sí que demostraba un mayor aumento de recaídas locales en en mujeres tratadas con cirugía conservadora, y este último estudio a. Desarrollado en Israel, ha también. También nos está apuntando un posible un posible mayor riesgo de recaídas locales en mujeres tratadas con con cirugía conservadora e incluso con mastectomía que no reciben radioterapia. Pero la pregunta es, las mujeres portadoras, como he dicho, hay controversia, podríamos pensar que quizás no tienen un mayor riesgo de recaída local cuando el seguimiento se alarga a 7 años a según el Metaanálisis. Está claro que existen posibles recaídas tardías o segundos tumores en estas en estas mujeres portadoras a frente a las mujeres no portadoras. En este trabajo se comparan portadoras y no

portadoras y. En principio no existen diferencias de recaída. Lo corregional, repito. Pero sí una duda razonable, en los estudios en los que tenemos un seguimiento a más de 7 años, el riesgo de recaída lo corregional en mujeres portadoras es del 1 a 2% por año los primeros 7 años no existen diferencias en cuanto al riesgo de recaída entre las portadoras de mutación en BRCA 1 y portadoras. Y factores asociados a un menor riesgo de recaída será es la quimioterapia, la aplicación de Quimio Neoadyuvante oadyuvante y la salpingoforectomía bilateral preventiva. Tampoco tenemos hasta la fecha ningún dato que soporte la afirmación de que aumenta la toxicidad por radioterapia en estas mujeres portadoras que se tratan con cirugía conservadora. Así que AA priori es un tratamiento razonable poder plantear una cirugía conservadora y radioterapia en las portadoras. Aunque sí tienen tejido mamario, tendremos que plantearles que deberán seguir el cribado de altos. Riesgo lo que tampoco hay ninguna duda es que las mujeres con estas mutaciones tienen un mayor riesgo de cáncer contra lateral. Aquí tenemos a el otro metanálisis que valora el riesgo de cáncer contralateral. Las portadoras de bergia 1 tienen un riesgo de cáncer contralateral de un 3% por año. Las portadoras de BRCA dos algo menos 2% por año, frente al cero 5% por año de los de las mujeres con cáncer de mama esporádico y, por supuesto, la hormonoterapia adyuvante. Contamos. Que ejerza un efecto reductor de riesgo de cáncer de mama contralateral. En esta serie prospectiva holandesa, además de demostrar el el. El aumento de riesgo de de cáncer contralateral de las mujeres portadoras de BRCA dos y las mujeres portadoras de BRCA 1 a triple frente a la población general nos aporta un dato muy interesante, y es que la edad de diagnóstico del primario a mamario también implica un una información sobre el riesgo de cáncer de mama contra lateral para aquellas mujeres. Con un cáncer que debutan menos de 40 años, tienen un riesgo a 15 años del 24 por. Frente a la mitad de este porcentaje, cuando el cáncer debuta con más de de 40 años, que es otra información importante a valorar, y. Si estamos valorando el riesgo de cáncer contra lateral, también nos preocupará el beneficio de la cirugía reductora de riesgo. Lateral. En esta tabla vuelvo a mostrar los estudios publicados en portadoras que tratan de de establecer el beneficio a en supervivencia a en en supervivencia específica por cáncer de mama y supervivencia global en principio, podríamos hablar de un beneficio en supervivencia global en los estudios iniciales con estudios con estudios más recientes que. Que que de alguna manera. De alguna manera nos siembran cierta cierta inquietud. Puesto que no demuestran un impacto en supervivencia. El metaanálisis de los estudios publicados en principio nos ha nos está indicando un beneficio en supervivencia específica de cáncer de mama y supervivencia global. Es claro que no, que siempre tendremos que ser muy. Muy rigurosos en plantear esta cirugía reductora de riesgo de cáncer de mama contralateral, algo que se plantea en el día a día en la rutina de la práctica clínica. Muy, muy, muy, fácilmente y rápidamente, ya que tenemos disponibilidad en tiempos muy competitivos de los resultados del estudio genético. Pero que no nos deberemos nunca olvidar de Del pronóstico de de Del tumor primario, ha diagnosticado en la paciente nunca daremos prioridad a la prevención frente a al tratamiento y esto es algo que pese a que se puede realizar AA procedimientos con reconstrucción inmediata y procedimientos a nivel de finalidad estética muy óptimos, pues es algo que tendremos que que estar siempre sensibles AA considerar el pronóstico del tumor primario de de nuestra paciencia. ¿Tendremos que plantearlas al pingoforectomía a una mujer portadora que haya tenido un cáncer de mama? Pues sí. Si tenemos un un pronóstico favorable, también tendremos que preocuparnos de que no desarrolle un tumor de ovario, un tumor de trompas y. Se podría valorar y se han valorado en en series retrospectivas la el posible beneficio reductor de riesgo de cáncer de mama en mujeres de cáncer de mama contralateral en mujeres que proceden AA completar una salmofer. Mía, pero este estudio, el último publicado, un estudio prospectivo con casi 10 años de mediana de seguimiento, no demuestra un beneficio reductor de riesgo de cáncer contra lateral en estas pacientes, aunque sí que podría a lo mejor plantear un potencial a beneficio a reductor de de riesgo en mujeres jóvenes que que hayan presentado tumores luminos. Para acabar, pasaremos a comentar el tratamiento sistémico de cáncer de mama hereditario, que también se tratará en otras sesiones más propias de El tratamiento oncológico. Pero que yo quiero, si bien hacer 111. Dar una una

perspectiva global de cómo sería y cómo se orientaría este tratamiento sistémico en estas mujeres portadoras. A los estudios en Neadyuvancia están incluyendo portadoras, están aumentando el nivel. El número de portadoras incluidos en los ensayos en adyuvancia en su mayoría son portadoras con tumores triples negativos. Y a lo que nos demuestran estos ensayos son varias cuestiones, primero, que las mujeres portadoras de una mutación. En los genes BRCA van a responder, son sensibles a quimioterapia y van a responder muy bien a quimioterapia, alcanzando respuestas de patológica completas, patológicas muy altas, como las pacientes con cáncer de mama triple negativo esporádico. Las mujeres portadoras de mutación en los genes BRCA 1 BRCA dos también se van a beneficiar. Oficial de Del tratamiento con carboplatino. Lo que no parece demostrarse en estos estudios es el beneficio de añadir un inhibidor de paz a la combinación con platino en portadoras. Tenemos estudios que ya han testado el abordaje con inhibidor de paz en Monoterapia Niadyuvancia en estas mujeres portadoras con unas tasas de respuesta patológica completas muy muy interesantes. Y también tenemos a datos que nos dan tranquilidad sobre la situación de pacientes que no toleran el carboplatino, puesto que también podríamos sustituir la combinación de carboplatino con taxanos AA un régimen que combine antraciclinas. El estudio demuestra una tasa de respuestas patológicas completas comparables. En tratamiento neo y adyuvante, la estrella en portadoras de mutación es el estudio. El estudio Olimpia este estudio es un estudio que incluye pacientes con estadio 23 a inicialmente triples negativos, pero después. Se amplió. Se modificó el diseño del estudio para la inclusión de pacientes que tenían un tumor luminal, todas portadoras de una mutación germinal en BRCA 1, BRCA dos. Las pacientes podían recibir tratamiento de neadyuvancia OOOA estar completando un tratamiento de adyuvancia. Son pacientes con tumores con tumores de alto riesgo. Son pacientes que o bien a la neadyuvancia no han alcanzado una respuesta patológica completa en los casos triples negativos o bien tenemos un alto riesgo. En tumores luminales. A. Tenemos mujeres que han hecho tratamiento adyuvante pero que ya partían de tumores superiores a 5 cm o con afectación ganglionar o tumores luminales con afectación ganglionar, todas ellas en tratamiento adyuvante a la la el el ensayo aleatorizaba después de al menos 6 ciclos de quimioterapia y radioterapia a tratamiento con alapari frente a placebo y el objetivo principal del estudio, la supervivencia libre de enfermedad. Invasiva. Se demuestra un beneficio en el. Objetivo principal del estudio, un beneficio en la supervivencia libre de enfermedad, un beneficio que se mantiene a lo largo de Del seguimiento en estas pacientes, incluso un beneficio en supervivencia global, a lo que ha conllevado la aprobación por la FDA en marzo del 22 y en muy recientemente este junio. Pasado una opinión positiva por la EMA a de este tratamiento con olaparid en estas portadoras. Mutación pero las portadoras de mutación, especialmente las portadoras en BRCA 1, como hemos dicho al principio, tienen con mucha frecuencia tumores triples negativos, y también tenemos evidencia del estudio de otro fase 3, el estudio Keynote 522, que aleatoriza pacientes con tumores triples negativos a con una afectación ganglionar o tumores grandes a recibir carboplatino. Sol a más menos temblorizuma o placebo en neadyuvancia. Se completa la cirugía y luego se continúa tratamiento con hembridumab hasta completar 1 año. Objetivos principales del Keynote 500 veintidos a tasa de respuestas completas patológicas a beneficio. Aumento de 13 punto a 6 puntos en en el brazo de Penbolizumab. Y también otro objetivo principal del estudio, la supervivencia libre de evento. Beneficio en para las mujeres tratadas contembrizumab. Incluso beneficio para aquellas pacientes tratadas con penbulidumab que no obtienen una respuesta patológica completa. ¿No tenemos datos según el estadio de de los de los genes BRCA 1 BRCA dos, pero en pacientes portadoras con un triple negativo, sería razonable plantear la posibilidad de un tratamiento de inmunoterapia nadyuvancia en base a estos resultados? Como resumen para la enfermedad avanzada, para un estadio, un tumor mayor de 1 cm se se aplicaría en portadoras una quimioterapia convencional en adyuvancia o adyuvancia con antraciclinas y taxanos. Pero para estadios dos y 3 esto es un error, es dos y 3. Tendríamos que valorar un tratamiento de nadumancia que incluya carboplatino a penbolizumab. Procurando obtener el mayor porcentaje de respuestas patológicas. Cirugía y después completar openrolizumab inadyuvancia. Así lo hemos utilizado

en previamente OO la pared, dependiendo de que sea una mujer que haya mantenido enfermedad de alto riesgo. Posneadumancia, o bien mujeres de entrada que hayan de alto riesgo estadios 23 que hayan completado el tratamiento adyuvante. En enfermedad luminal tendremos tenemos los datos del MONARQUE vuelvo vuelve a ser una situación en la que no tenemos información específica para portadoras de BR. Berrizados, pero los datos son consistentes y serían aplicables a esta población portadora con un luminal de alto riesgo. Son pacientes con lumbales de alto riesgo por afectación ganglionar OO afectación ganglionar más de cuatro ganglios o menos de cuatro ganglios con 1,1º Alto OO un tumor mayor de 5 cm o por Kai 67 alto. Este estudio randomizaba a las pacientes a recibir el tratamiento endocrino. A frente al al tratamiento endocrino convencional más abmaiclismo. Y el objetivo principal del estudio era la supervivencia libre de enfermedad invasiva. Y en la población con intención de tratamiento se se demuestra un beneficio a estadísticamente significativo en la rama de combinación con el abema ciclid. Por tanto, para enfermedad luminal a importadoras tendremos para mujeres con menos de cuatro ganglios. La posibilidad de realizar tratamiento de quimio, radioterapia y adematiclip ha combinado con el tratamiento hormonal. Y en los casos en los que tengamos, al menos. A. Cuatro ganglios podríamos hacer el tratamiento con una adyuvante en esta población luminal. Finalizando con la enfermedad avanzada en enfermedad avanzada, tenemos datos de eficacia de los platinos. Ya sabemos que el carboplatino es superior a los taxanos. Tenemos un fase u dos, un fase 3, un. Base 3, que demuestra la superioridad frente a 12 taxel en población mutada doble de tasa de respuestas con beneficio en supervivencia libre de. Si las mujeres portadoras con enfermedad diseminada presentan un PDL 1 positivo, también podrán beneficiarse de tratamiento de combinación de una placa y taxel con atersolizumab de la inmunoterapia. En principio, la condición de portadoras de de mutación en los genes BRCA 1 BRCA dos es independiente de la positividad de Del PDL 1. Y además, en esta enfermedad avanzada hemos hablado de los platimos, hemos avanzado la posibilidad de hacer inmunoterapia, tendremos la la los datos de los de 3 fases 3 que comparan el inhibidor de paz frente a la A la decisión de quimioterapia del investigador en primera hasta tercera, cuarta línea, Olimpia de Yembraca o la Parip y Talazo Parip brocade combinación de carboplatino taxol con. Belipary. Los 3 fases 3 demuestran un beneficio en supervivencia libre de progresión para tanto la monoterapia con inhibidor de paz como para la combinación con quimioterapia. En este momento tenemos aprobación de la FDAY de la EMA a la Paripitazo Parip en pacientes. A partir de la primera línea en portadoras con un triple negativo y a partir y en en progresión. Tratamiento hormonal e importadoras con un tumor nominal. ¿Qué pasa con palve dos? Pues palve dos. Según las guías, las últimas recomendaciones de manejo de de estas portadoras deberán ser al principio, tratadas o valoradas en los diseños de los estudios como las portadoras de BRCA 1, BRCA dos. Este estudio fase dos, el estudio TBCRC 048 demuestra que las mujeres con una mutación germinal en parve dos tienen unas respuestas espectaculares. AAA, tratamiento con la parip a partir de. Segunda línea. Para acabar dos diapositivas resúmenes en enfermedad diseminada con con triple negativo, será interesante tener información de PDL 1, si es PDL una positiva, sería razonable plantear inmunoterapia combinada con quimioterapia en mujeres portadoras, si las si no tienen PDL 1 positivo, las portadoras son candidatas a valorar tratamiento con platinos o tratamiento con inhibidores de par y la última diapositiva. A para pacientes con enfermedad avanzada una enfermedad luminal nos plantearemos el tratamiento. De Inmunoterapia. Combinado con los inhibidores de equinasas dependientes de Ciclinas y a la progresión de esta primera línea, nos plantearemos en caso de ser portadoras 111, inhibidor de par, esta es la última diapositiva. Con esto finalizo mi presentación. Muchas gracias por vuestra atención, muchas gracias a todos.