

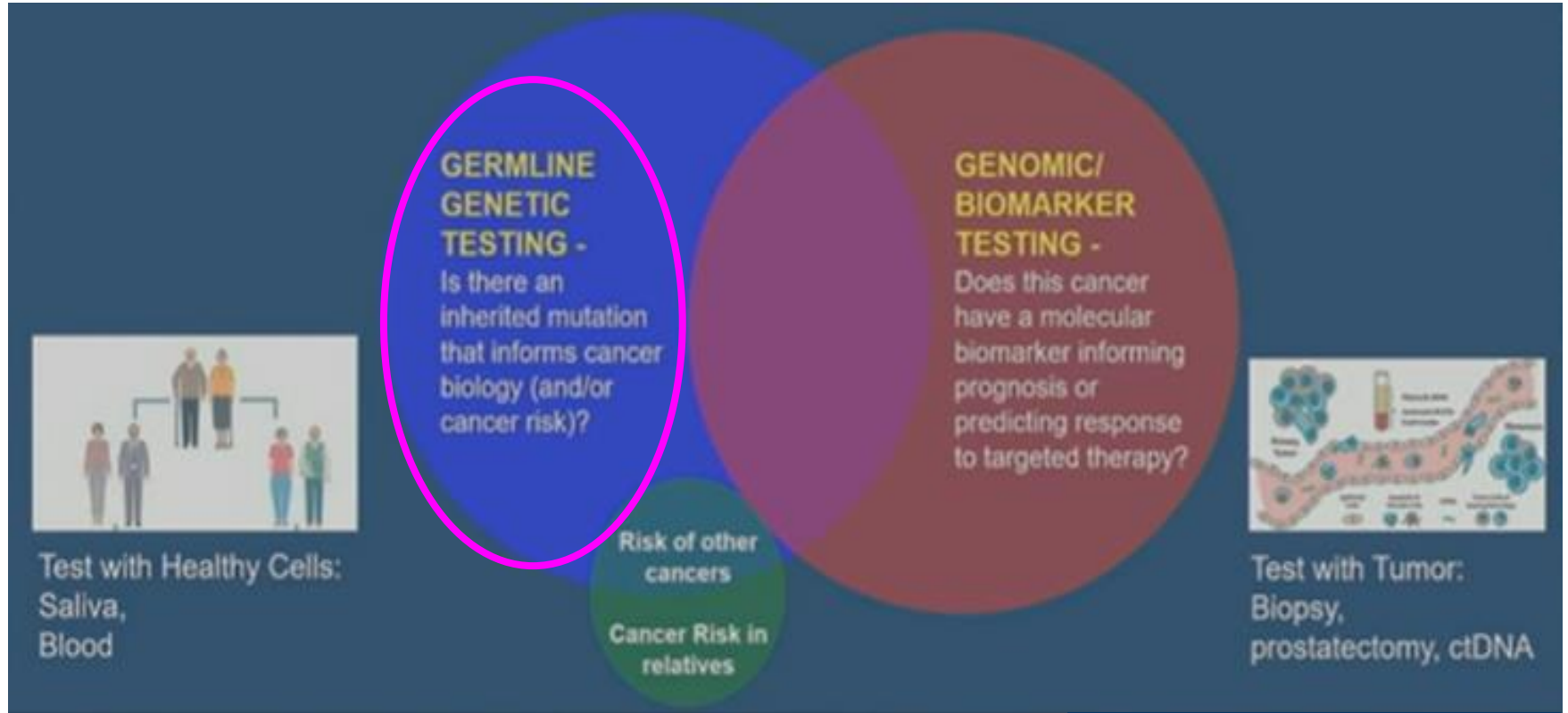


Congreso sobre Avances Integrados en Oncología, Radiocirugía y Física Médica: Innovación y Precisión en el tratamiento del cáncer

Oncogenética en cáncer de mama: genes con evidencia clínica

Claudia A Martin MD PhD
14-11-2025

Oncogenética en cáncer de mama



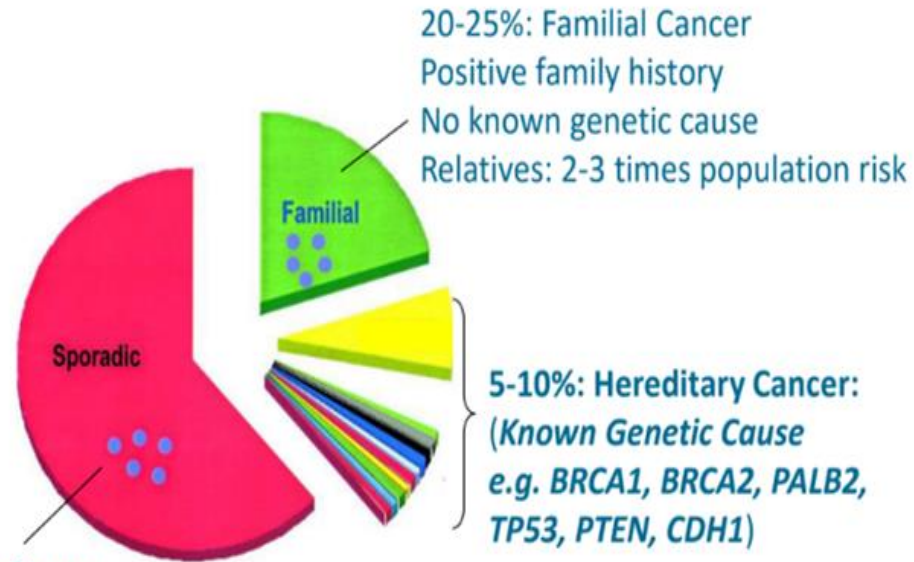
Oncogenética en cáncer de mama

Cáncer hereditario: causado por una variante hereditaria **germinal**

Cáncer familiar: se presenta con **mayor frecuencia**. Componente hereditario que **aún no se ha identificado**?

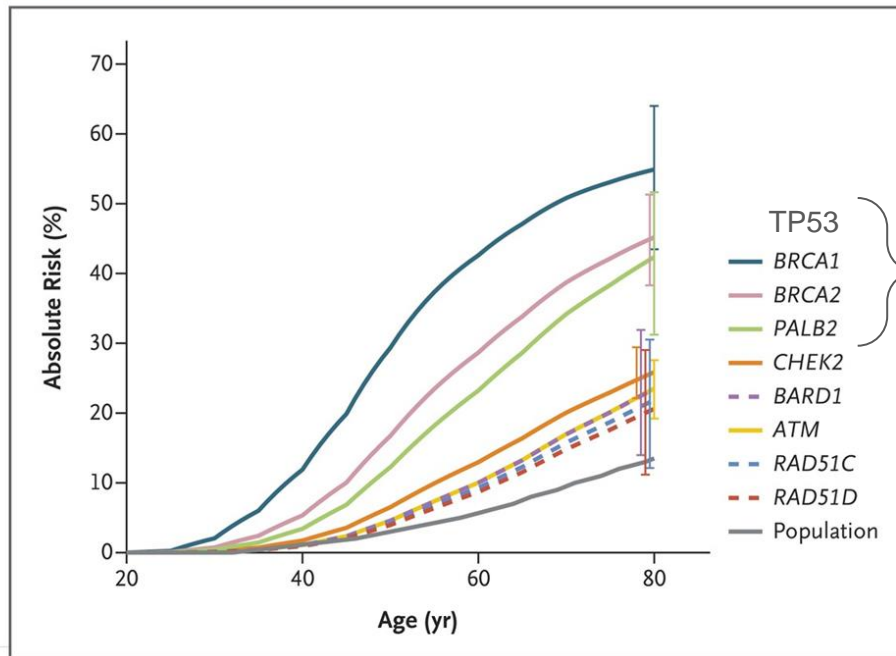
Cáncer esporádico: **epigenética**

70-75%: Sporadic Cancer
Unknown cause
Relatives: population risk





Estimated Absolute Risk of Breast Cancer Associated with Protein-Truncating Variants in 8 Genes



+ 30%: alto riesgo



Porque pedimos paneles multigenes en cáncer de mama?

AGO

Identificar personas con mayor riesgo de cáncer



- Cribado adaptado al riesgo
- Estrategias reductoras de riesgo:
 - quirúrgica
 - no quirúrgicas

TRATAMIENTO ONCOLOGICO

- Cirugías terapéuticas y reductoras de riesgo
- Tratamientos dirigidos a cambios genéticos



- Mastectomía
- Ooforectomía
- iParp
- Radioterapia?



TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

MASTECTOMÍA RMM

RRM es el método más eficaz para RR de CM en portadoras de BRCA1/2 [B].

RRM debe discutirse en portadoras de otros genes de alto riesgo: TP53, PTEN, STK11, CDH1 y PALB2 [C].

La mastectomía con preservación del complejo areola-pezón (NSM) es una alternativa a la mastectomía total [M] [C].

RRM ↓ riesgo de CM ~90–95%
↓mortalidad. BRCA2

La reconstrucción inmediata es segura [C].

CM estadio I–III asociado a VP de alto riesgo (excepto TP53), la conservación de mama con radioterapia terapéutica es una alternativa segura [C].

En cáncer de ovario, la RRM puede considerarse caso por caso [C].



TRATAMIENTO ONCOLOGICO

ANEXO OOFORECTOMÍA RRSO

✓ Pacientes con VPBRCA1/2: RRSO ↓ el riesgo de CO y CM (premenopáusica).

✓ RRSO asociada a ↓ mortalidad global ↓ mortalidad por CM y CO en pacientes con VP BRCA1/2

✓ Reducción del riesgo de CM más marcada en los 5 años posteriores a la RRSO, efecto atenuado a >5 años en BRCA1. Útil para discutir timing de RRSO.

Timothy R. Rebbeck et al, NEJM 2022
Domchek et al., JAMA 2010, Rebbeck et al., NEJM 2002
[Yun-Hee Choi](#) JAMA 2021.



TRATAMIENTO ONCOLOGICO

iPARP



Adyuvancia: Olaparib 1 año en HER2-negativo, alto riesgo, con mutación germinal en BRCA1/2, tras completar quimio (neo)adyuvante y tratamiento local.

Beneficio: mejora de **IDFS** y OS confirmada en seguimiento prolongado (OlympiA).



Enfermedad localmente avanzada/metastásica (HER2-negativo)

Olaparib para **gBRCA-mutado**, tras quimioterapia (neo)adyuvante o metastásico; si **HR+**, tras progresión a endocrino

Talazoparib para **gBRCA-mutado**, localmente avanzado o metastásico **HER2-negativo**



Genes distintos de BRCA1/2 (p. ej., PALB2, ATM, CHEK2): hay **señales de actividad** (sobre todo PALB2) en series y ensayos, pero **no existen aprobaciones regulatorias** específicas en mama; considerar **ensayos clínicos** y decisiones caso a caso con guía de sociedades



TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

RADIOTERAPIA

BRCA 1/2

La cirugía conservadora con
RT **es segura y efectiva.**



Las técnicas modernas de RT
no aumentan la toxicidad
tardía ni el riesgo de cáncer
contralateral

❑ Consideración fisiopatológica:

Aunque BRCA1/2 participan en la reparación por recombinación homóloga, la evidencia clínica no demuestra radiosensibilidad aumentada con las técnicas actuales.

SO y
ican
A1/2



TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

RADIOTERAPIA

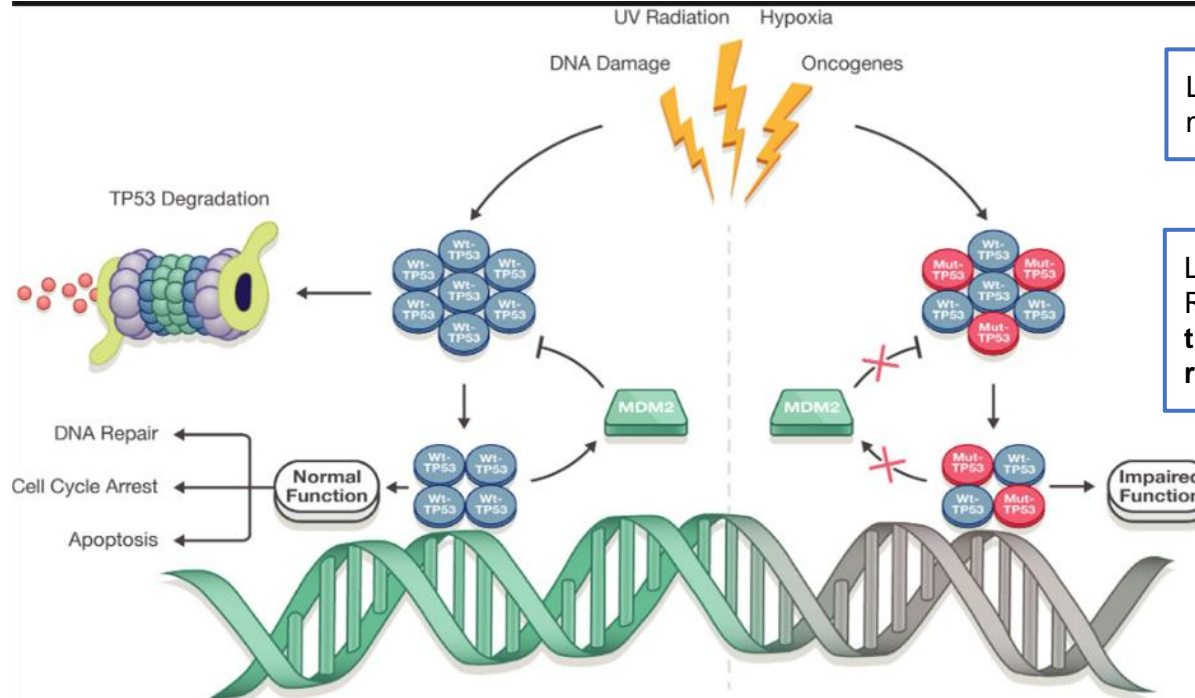
TP53

Las guías recomiendan que se **discuta cada caso de radioterapia** con un equipo multidisciplinario y que, siempre que sea posible, se prefiera alternativas que eviten la radiación.

Una revisión reciente señala que los datos radiobiológicos muestran tanto potencial de **radiosensibilidad** como de **radioresistencia** y subraya el aumento del riesgo de tumores secundarios inducidos por radiación en estos pacientes.

Le AN et al., *Breast Cancer Res Treat.* 2020
Shrebaty A., Loap P., Kirova Y., et al.,
Cancers. 2025 ;
Masciari S., Schneiderman R.,
Breast Cancer Res Treat. 2017.
Schmid P., et al., *Oncol Clin Pract.* 2024.

Radioterapia en pacientes con TP53g



Las células tumorales TP53g pueden resistir más a la radiación (no entran en apoptosis).

Las células normales TP53g dañadas por RTX pueden sobrevivir y transformarse en **tumores secundarios inducidos por radiación**.



Radioterapia en pacientes con TP53g

□ □ En una serie de pac con **CM** y LFS se observó que tras **radioterapia adyuvante** las tasas de **tumores inducidos** fueron mayores: 2/18 (≈**11 %**): 1 tiroides, 1 sarcoma con mediana de seguimiento 12,5 años

▣ ▣ En **niños con LFS**, la radioterapia se asoció a una probabilidad significativamente mayor de **segundo tumor primario en tiempo más corto** (mediana ~13 años vs 25 HR≈7.9).

▣ ▣ Una revisión reciente concluye que en CM portadoras de TP53 se observa **riesgo incrementado de tumores secundarios**.

▣ Algunos datos sugieren que la radioterapia **no** es **absolutamente contraindicada**. El riesgo real observado de tumor inducido fue ~**6 %** (1 de 18) en lugar del ~30 % reportado en series previas.

▣ Un estudio de registro multiinstitucional: **n=40 portadores de TP53, 14 irradiados**, encontró que **4** desarrollaron malignidades: **recidivas locales** (mismo histología).



TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

RADIOTERAPIA

ATM

☐ Evidencia a favor:

Las guías **no contraindican** RT si está c

El riesgo de toxicidad o segundos tumores no justifica evitar RT; se sugiere **monitorización habitual**

☐ Evidencia controvertida:

Algunos estudios en subgrupos han sugerido una posible mayor radiosensibilidad o riesgo de efectos adversos tardíos, pero los datos son **inconsistentes**.

En mutaciones *bialélicas* (síndrome de ataxia telangiectasia), el riesgo es mucho mayor y **sí contraindica RT**.

☐ Fisiopatogenia

ATM codifica una proteína clave en la señalización de daño por doble hebra; los defectos podrían comprometer la respuesta a RT, pero la pérdida de una sola copia (heterocigotas) **no siempre se traduce en disfunción clínica relevante**



Mensajes finales

☐ **1. La oncogenética no solo es prevención:**

Algunas variantes germinales tienen impacto directo en decisiones terapéuticas actuales.

☐ **2. BRCA1/2 no contraindican radioterapia:**

La cirugía conservadora + RT es válida con técnicas modernas. No se observa toxicidad o cáncer contralateral aumentado.

☐ ☐ **3. TP53 (síndrome de Li-Fraumeni):**

Evitar RT cuando sea posible. Alto riesgo de tumores radioinducidos. Mastectomía suele ser preferida. RT solo en casos seleccionados con discusión multidisciplinaria.

☐ **4. ATM (y otros genes como CHEK2 y PALB2):**

No contraindican RT. No modificar indicación ni fraccionamiento. Requieren vigilancia estándar.

☐ **5. Decisiones deben individualizarse:**

Basarse en guías actualizadas (ASCO, ASTRO, ESMO) y discusión interdisciplinaria.

GRACIAS

