



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

POSGRADO EN CIENCIAS MÉDICAS

**“UTILIDAD DE ESTUDIOS DE IMAGEN MOLECULAR DE MAMA EN
PACIENTES PORTADORES DE MUTACIONES EN *BRCA1* Y *BRCA2*”**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS

LIZ MAYDA ARELA QUISPE

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS:

DRA. ROSA MARÍA ÁLVAREZ GÓMEZ

CLÍNICA DE CÁNCER HEREDITARIO INCan

COMITÉ TUTOR:

DR. FRANCISCO OSVALDO GARCÍA PÉREZ

SERVICIO MEDICINA NUCLEAR INCan

DRA. ROSA MARÍA PALMA ROSILLO

SERVICIO MEDICINA NUCLEAR INP

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

SECCION	PÁGINA
RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCION.....	3
ANTECEDENTES.....	17
OBJETIVOS.....	37
METODOLOGÍA.....	38
RESULTADOS.....	44
DISCUSIÓN.....	68
CONCLUSIONES.....	73
REFERENCIAS.....	74
ANEXOS.....	81

INDICE DE FIGURAS

SECCION	PÁGINA
FIGURA 1.....	4
FIGURA 2.....	5
FIGURA 3.....	6
FIGURA 4.....	7
FIGURA 5.....	22
FIGURA 6.....	27
FIGURA 7.....	28
FIGURA 8.....	42
FIGURA 9.....	45
FIGURA 10.....	46
FIGURA 11A.....	55
FIGURA 11B.....	56
FIGURA 12.....	57
FIGURA 13.....	61
FIGURA 14.....	63
FIGURA 15.....	65
FIGURA 16.....	67

ÍNDICE DE TABLAS

SECCION	PÁGINA
TABLA 1.....	18
TABLA 2.....	20
TABLA 3.....	25
TABLA 4.....	44
TABLA 5.....	47
TABLA 6.....	48
TABLA 7.....	49
TABLA 8.....	50
TABLA 9.....	51
TABLA 10.....	52
TABLA 11.....	53
TABLA 12.....	54
TABLA 13.....	58
TABLA 14.....	59
TABLA 15.....	60
TABLA 16.....	62
TABLA 17.....	64
TABLA18.....	64

RESUMEN

ANTECEDENTES: No existen estudios previos de la experiencia del uso de la Tomografía por Emisión de Positrones dedicado a mama (PEM) y de la tomografía por emisión de positrones con corrección por atenuación tomográfica corporal (PET-CT corporal) en pacientes portadoras de mutaciones en *BRCA1/BRCA2*.

OBJETIVO: Determinar alteraciones con incremento de la concentración del 18F-FDG (18Flúor-Fluorodesoxiglucosa) en imágenes PEM y PET-CT corporal, de pacientes portadoras de mutaciones en *BRCA1/BRCA2*, en seguimiento de alto riesgo.

HIPÓTESIS: El PET-PEM y PET-CT encuentran más alteraciones que la resonancia magnética de mama y otros estudios de imagen corporal total, en esta población de alto riesgo.

METODOLOGÍA: De junio del 2017 a junio del 2018, se invitó a 75 pacientes portadoras de mutaciones en *BRCA1* y/o *BRCA2*, a participar del estudio. Tras el correspondiente consentimiento informado, se administró 5 mCi de 18F-FDG por vía endovenosa, y se adquirieron imágenes de PEM en incidencia craneocaudal, oblicuo mediolateral (PEM FLEX SOLO II), y PET-CT de base cráneo a muslos (Siemens Byograph). Así, se consignaron alteraciones con incremento de la captación del 18F-FDG masa y no masa en imágenes de PET de mama dedicado (PEM) y PET CT corporal, estimando PUVmáx, LTB, SUVmáx. Se compararon resultados con imágenes de mastografía, resonancia y tomografías previas.

RESULTADOS: Se estudiaron 39 mujeres. En 32 de ellas, existía antecedente de enfermedad oncológica (cáncer ovario y/o mama; endometrio); 7, eran portadoras sanas. La edad promedio al diagnóstico oncológico fue de 42 años. En el 64% existía una mutación de *BRCA1*, y en el 36% en *BRCA2*. La delección de los exones 9-12 de *BRCA1*, fue la mutación más frecuente (6/20,33%). En 28 pacientes, se contaba con resonancia magnética de mama previa, negativa. Se observó que de las 51 imágenes de resonancia negativas, 8 tenían alteraciones con incremento del consumo de 18F-FDG en imágenes PEM, 10 imágenes masa y 19, no masa. Se observaron imágenes desde los 1.7 mm a 28 mm. El PET CT corporal reveló más alteraciones que las reportadas en tomografías previas: nódulos tiroideos hipermetabólicos (N=5); adenopatías mamarias internas (N=2); adenopatías axilares (N=2); adenopatías cervicales (N=1); adenopatías mediastinales (N=1); implantes mesentéricos (N=3); colon rectosigmoideos (N=1); cúpulavaginal (N=1); metástasis hepática (N=1); metástasis pulmonar (N=1); tumor vesical (N=1), y un tumor ovárico no conocido.

CONCLUSIÓN: El PET de mama dedicado reportó más hallazgos (20%, N=7), que los referidos en la resonancia magnética mamaria y la tomografía corporal previa de las pacientes incluídas, repercutiendo en la conducta clínica. Lo anterior impacta en la detección temprana en este grupo de pacientes de alto riesgo.

ABSTRACT

BACKGROUND: There are no previous studies on the use of Positron Emission Tomography dedicated to breast (PEM) and positron emission tomography with correction by corporal tomographic attenuation (body PET-CT) in patients carrying mutations in *BRCA1* / *BRCA2*.

OBJECTIVE: To determine alterations with increased concentration of 18F-FDG (18Fluoro-Fluorodeoxyglucose) in PEM images and body PET-CT, of patients carrying mutations in *BRCA1* / *BRCA2*, in high-risk follow-up.

HYPOTHESIS: The PET-PEM and PET-CT find more alterations than breast MRI and other studies of total body image in this high-risk population.

METHODOLOGY: From June 2017 to June 2018, 75 patients carrying mutations in *BRCA1* and / or *BRCA2* were invited to participate in the study. After the corresponding informed consent, 5 mCi of 18F-FDG was administered intravenously, and images of PEM were acquired in craniocaudal incidence, mediolateral oblique (PEM FLEX SOLO II), and PET-CT from skull to thighs (Siemens Byograph) . Thus, alterations were recorded with increased uptake of 18F-FDG mass and no mass in PET images of dedicated breast (PEM) and body PET CT, estimating PUVmax, LTB, SUVmax. Results were compared with images of mammography, resonance and previous tomography.

RESULTS: 39 women were studied. In 32 of them, there was a history of oncological disease (ovarian and / or breast cancer, endometrium); 7, were healthy carriers. The average age at oncological diagnosis was 42 years. In 64% there was a *BRCA1* mutation, and in 36% in *BRCA2*. The deletion of exons 9-12 of *BRCA1* was the most frequent mutation (6 / 20.33%). In 28 patients, breast MRI was negative. It was observed that of the 51 negative resonance images, 8 had alterations with increased consumption of 18F-FDG in PEM images, 10 mass images and 19, no mass. Images were observed from 1.7 mm to 28 mm. The body PET scan revealed more alterations than those reported in previous tomographies: hypermetabolic thyroid nodules (N = 5); internal mammary adenopathies (N = 2); axillary adenopathies (N = 2); cervical adenopathies (N = 1); mediastinal adenopathies (N = 1); mesenteric implants (N = 3); rectosigmoid colon (N = 1); dome-vaginal (N = 1); hepatic metastasis (N = 1); pulmonary metastasis (N = 1); bladder tumor (N = 1), and an unknown ovarian tumor.

CONCLUSION: The PET of the dedicated breast reported more findings (20%, N = 7), than those referred in the mammary magnetic resonance and the previous corporal tomography of the patients included, having an impact on the clinical behavior. This has an impact on early detection in this group of high-risk patients.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el segundo cáncer más común en el mundo (11.6%) representa un total de 2 088 849 nuevos casos en forma global en ambos sexos en el 2018, siendo además la quinta causa de mortalidad con 626 679 muertes (6.6%) en forma global en este mismo periodo (Figura 1). (1)

Ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad entre las mujeres en forma global en el año 2018 representando un 24.2% y 15% respectivamente (Figura 2). (1)

Es el cáncer más común entre las mujeres tanto de regiones con economías avanzadas como las que pertenecen a regiones con economías emergentes. Presentando una incidencia de 54 casos de cáncer de mama ajustado a edad por cada 100 000 mujeres y una mortalidad de 11 muertes ajustado a edad por cada 100 000 mujeres en el grupo de mujeres de regiones con muy alto/alto índice de desarrollo humano, frente a una incidencia de 31 casos de cáncer de mama ajustado a edad por cada 100 000 mujeres y una mortalidad de 14 muertes ajustado a edad por cada 100 000 mujeres en el grupo de mujeres de regiones con bajo/medio índices de desarrollo humano. (Figura 3) De forma que la incidencia de cáncer de mama será más alta en mujeres de países con economías avanzadas mientras que la mortalidad será mayor en países con economías emergentes (Figura 3) (1)

FIGURA 1. INCIDENCIA Y MORTALIDAD DE LOS DIEZ PRINCIPALES CÁNCERES A NIVEL MUNDIAL.

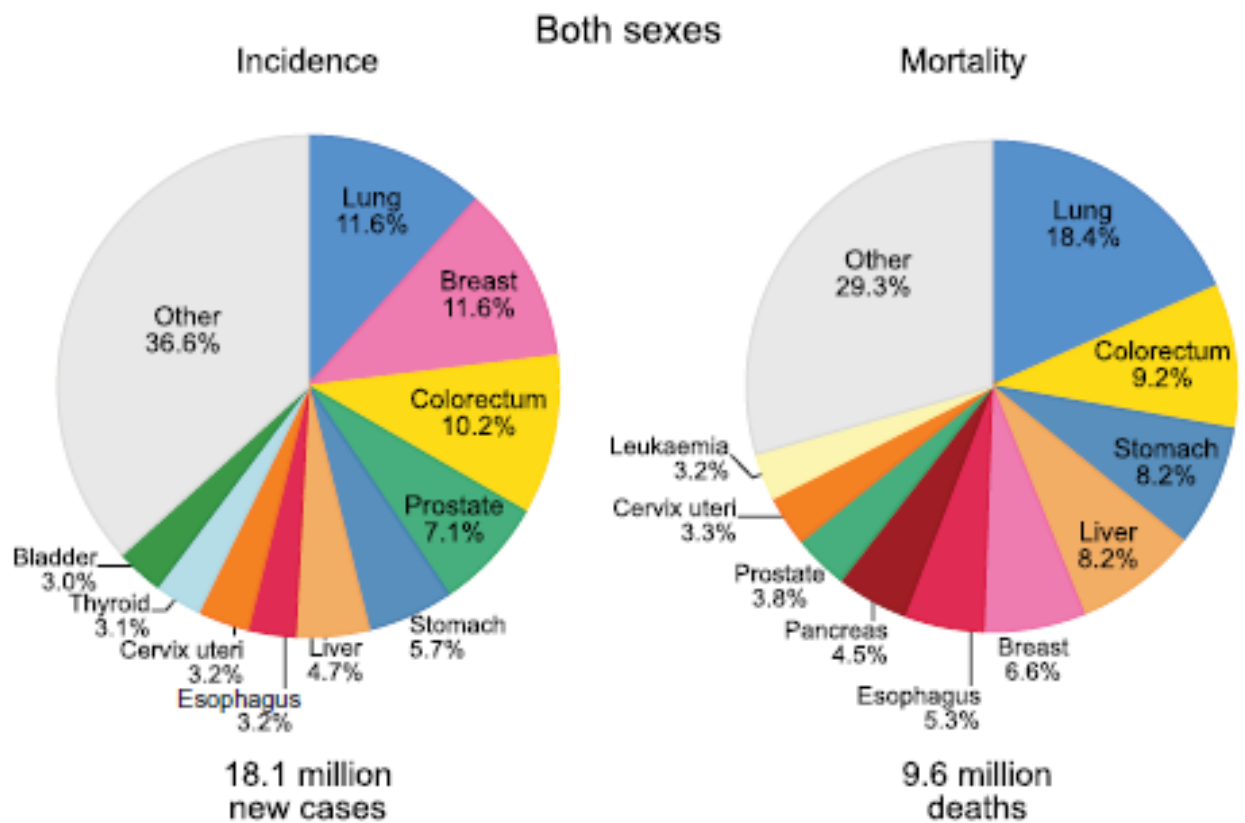


Figura 1. Distribución de casos nuevos y mortalidad para los diez primeros cánceres en el 2018 para ambos sexos. Cada una de las áreas del pastel refleja la proporción real del número de casos nuevos y muertes. El cáncer de mama aparece en segundo lugar en incidencia y quinto lugar en mortalidad global para ambos sexos. Fuente GLOBOCAN 2018.

FIGURA 2. INCIDENCIA Y MORTALIDAD DE LOS PRINCIPALES CÁNCERES EN POBLACIÓN FEMENINA A NIVEL MUNDIAL.

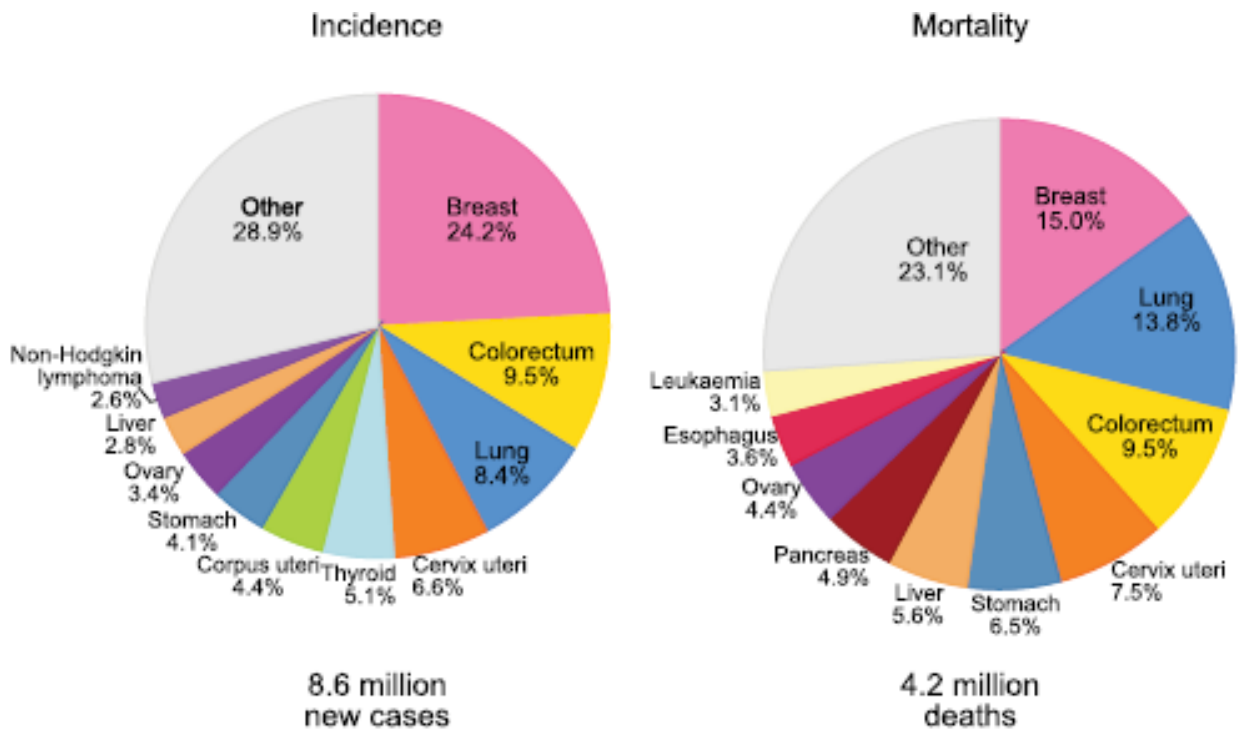


Figura 2. Distribución de casos nuevos y mortalidad de cánceres según sexo femenino en el 2018. Cada una de las áreas del pastel refleja la proporción real del número de casos nuevos y muertes. El cáncer de mama aparece en primer lugar en incidencia y en mortalidad global. Fuente GLOBOCAN 2018.

FIGURA 3. INCIDENCIA Y MORTALIDAD DE CÁNCERES EN POBLACIÓN FEMENINA PROCEDENTE DE REGIONES CON ALTO/MUY ALTO ÍNDICE DE DESARROLLO HUMANO VERSUS BAJO/MODERADO ÍNDICE DE DESARROLLO HUMANO.

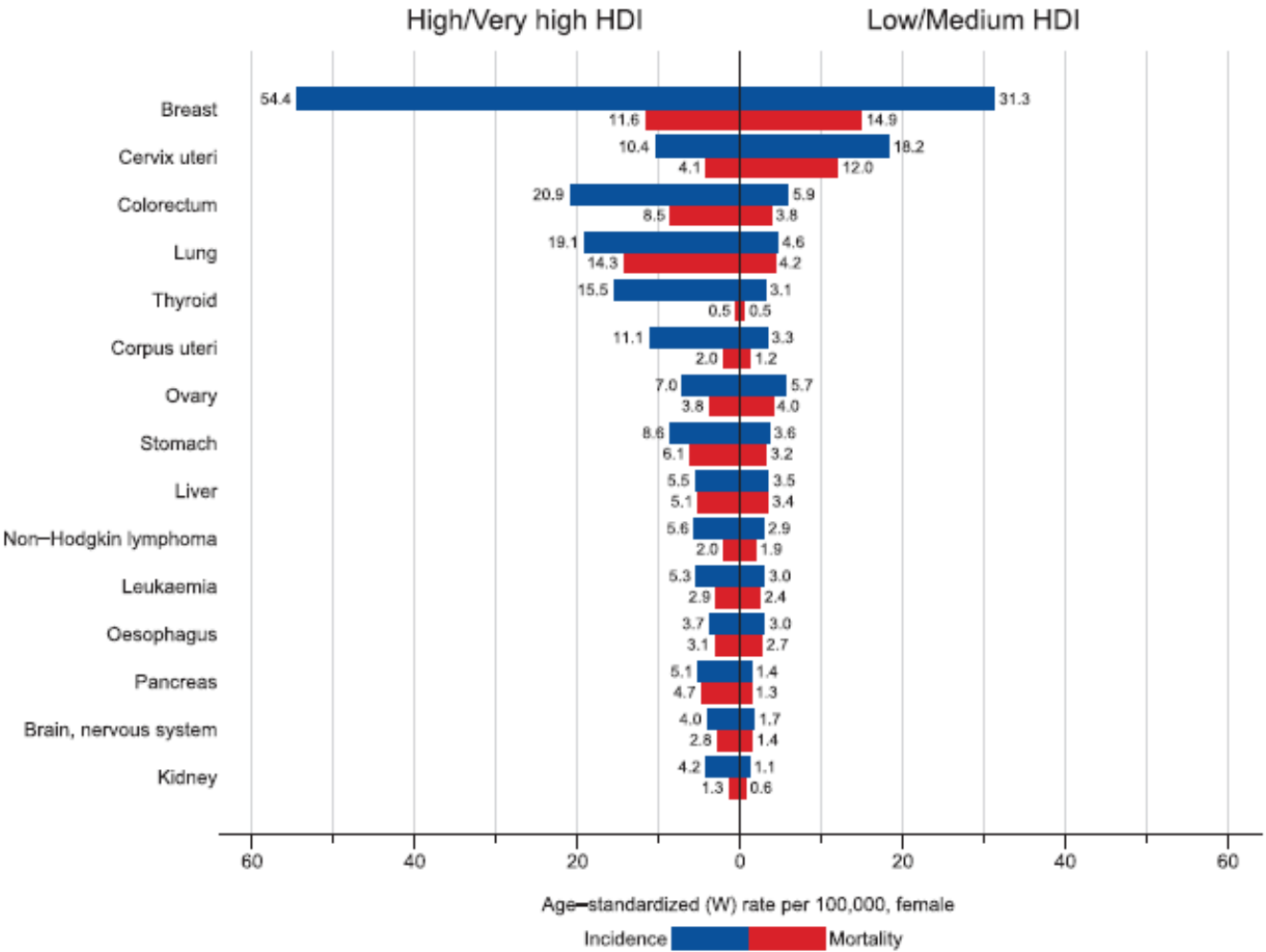


Figura 3. Gráfico modificado de barras comparando incidencia y mortalidad entre mujeres de regiones con Alto/Muy alto índice de desarrollo humano frente a mujeres de regiones con Bajo/Medio índice de desarrollo humano. Se aprecia que la incidencia y mortalidad de cáncer de mama ocupa el primer lugar en ambos grupos de mujeres. Fuente GLOBOCAN 2018.

México es considerada una región con alto índice de desarrollo humano por el programa de desarrollo de la Naciones Unidas 2018, siendo la incidencia del cáncer de mama de 39.5 casos por cada 100 000 mujeres de todas las edades, y la mortalidad de 9.9 por cada 100 000 mujeres de todas las edades en el año 2018. (Figura 4) (1).

FIGURA 4. INCIDENCIA Y MORTALIDAD DEL CÁNCER DE MAMA EN POBLACIÓN MEXICANA.

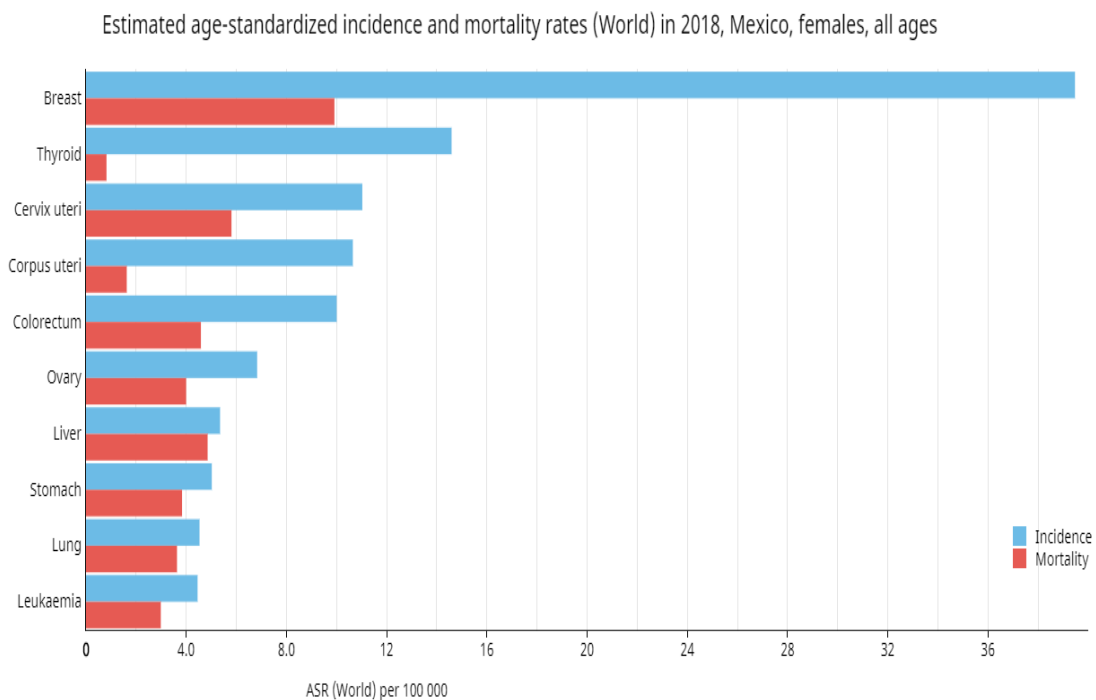


Figura 4. Gráfica de barras mostrando incidencia y mortalidad del cáncer de mama en mujeres mexicanas de todas las edades por cada 100 000 mujeres en el 2018. Se observa primer lugar en incidencia y mortalidad del Cáncer de mama. Fuente GLOBOCAN 2018.

El cáncer de mama se desarrolla a través de múltiples vías moleculares guiadas por selecciones clonales genéticas y epigenéticas (carcinogénesis). Por tanto, ha sido reconocida como una enfermedad heterogénea, debido a sus características biológicas y moleculares. La mayoría de los casos de cáncer de mama se consideran tumores de aparición esporádica y de causa multifactorial (2). Sin embargo, existen individuos que portan una mutación genética hereditaria en genes supresores de tumores, lo cual conlleva un mayor riesgo para desarrollar tumores malignos. Es así que el cáncer de mama hereditario representa la etiología del 5 al 10% de todos los casos de cáncer de mama (3,4). La entidad de cáncer de mama hereditario más frecuente se denomina Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario (HBOC). El HBOC representa un grupo único de pacientes, que son diagnosticadas a una edad más joven, con el riesgo del desarrollo de otros tumores, como segundos tumores mamarios, cáncer ovario, tubas uterinas, peritoneo, y otros cánceres (4,5).

Síndrome de mama y ovario hereditarios (HBOC)

El síndrome de HBOC es una enfermedad de herencia autosómica dominante, caracterizada por una edad temprana de inicio, más de un tumor sincrónico o metacrónico, y una historia familiar de parientes de primer y segundo grado con diferentes tipos de cáncer, como cáncer de mama, ovario, próstata, páncreas, melanoma y tumores gastrointestinales, principalmente (6).

El síndrome de HBOC resulta principalmente de mutaciones en la línea germinal en los genes de cáncer de mama *BRCA1* o *BRCA2*. Otros genes de moderada

penetrancia, o alelos de baja penetrancia, podrían estar asociados con el fenotipo HBOC (7).

Los genes de susceptibilidad al cáncer de mama más conocidos se encuentran en el cromosoma 17 (17q21.31) en el caso del *BRCA1* y en el cromosoma 13 (13q13.1) en el *BRCA2*. (8,9).

Las mutaciones de línea germinal en estos genes representan el 2-5% de todos los cánceres de mama y de todos los cánceres de ovario. Las mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* son responsables de ~ 60% (hasta 85%) del cáncer hereditario mama-ovario (HBOC). Mujeres portadoras de una mutación en *BRCA1* o *BRCA2* tienen riesgo de por vida de 60-80% y 20-40% de desarrollar cáncer de mama y cáncer de ovario, respectivamente. Más modestos aumentos en el riesgo de otros tipos de cáncer se han observado: en sitios adicionales que incluyen el estómago, páncreas, próstata y colon. Mutaciones en *BRCA* también se asocian con un mayor riesgo de leucemia y linfoma (10).

Las mutaciones en *BRCA1* incluyen variaciones de un solo nucleótido (4553), deleciones (1740), inserciones (972), duplicaciones (508) e inserciones-deleciones indel (145), las que producen consecuencias moleculares como RNA no codificantes (ncRNA, 3774); mutaciones en otro sentido (missense, 2201), cambios en el marco de lectura (frameshift, 1918), mutaciones con pérdida del sentido (nonsense,464), alteraciones en el sitio de empalme (splice site,202), en regiones no transcriptibles (UTR,200), y cerca del gen (near-gene 43).(12) Mientras que las mutaciones en *BRCA2* presentan variaciones de un solo nucleótido (7071), deleciones (1988), inserciones (1011), duplicaciones (606) e inserciones-deleciones

indel (174) con similares consecuencias moleculares (missense:3982, frameshift:2314, nonsense:659, splice site:179, UTR:47, near gene:2, ncRNA:0).(12) Los rearrreglos genómicos grandes han sido identificados en las familias de HBOC y representan alrededor del 8-15% de mutaciones *BRCA* deletéreas. Deleciones o inserciones por lo general conducen a la estructura y la función anormal. (11,12).

La información de los sujetos con una variedad de orígenes étnicos alteran la probabilidad general del estado de portador de la mutación *BRCA*. El espectro de mutaciones es diferente dependiendo de la raza. Las mutaciones se detectan en el 10-12% de las mujeres judías Ashkenazi diagnosticadas con cáncer de mama. (9)

Los genes supresores de tumores *BRCA1* y *BRCA2* son componentes esenciales de la reparación de la rotura de doble cadena (DSB) por el sistema de recombinación homóloga (HR). Rearreglos cromosómicos propensos a errores pueden formarse como consecuencia de las reparaciones de la ruptura de doble cadena (DSB) las que conducen al desarrollo de la inestabilidad genómica. (9,11,12,13,14).

El cáncer de mama que surge en los portadores de mutación *BRCA1* y *BRCA2* parece tener perfiles patológicos y de expresión génica específicos, que muestran un alto nivel de concordancia. Los tumores *BRCA1* son de alto grado, negativos para los receptores hormonales, tienen una alta tasa de proliferación y son positivos para algunos genes promotores del ciclo celular; mientras que los tumores *BRCA2* presentan un fenotipo opuesto a los tumores *BRCA1* pero muy similar a los tumores

esporádicos, excepto en que *BRCA2* sobreexpresa algunos marcadores de reparación de ADN como el CHEK2, tienen además una alta expresión citoplasmática de RAD51, y son negativas para la amplificación y expresión de HER-2. (15). De este modo, los estudios en tejidos normales de los portadores de *BRCA1* / 2 sugieren que existen diferencias en el nivel de expresión de algunos genes en comparación con los no portadores (16)

Por otro lado, las mujeres con cáncer de mama triple negativo de inicio en edad temprana son más propensos a estar asociados con mutaciones deletéreas en los genes *BRCA1* y *BRCA2* (17,18).

En el caso del cáncer de ovario asociado a HBOC, el tipo histológico predominante es el carcinoma seroso de alto grado (19). No encontraron diferencias significativas en la morfología de cáncer de ovario entre portadoras de *BRCA1* y las portadoras de mutación en *BRCA2* (20).

CRITERIOS PARA EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA Y/O OVARIO RELACIONADO CON MUTACION *BRCA*

Según las guías del National Comprehensive Cancer Network Versión 2.2019 para evaluación de síndrome de cáncer mama y/o ovario relacionado a mutación en *BRCA*, uno o más de estos criterios da garantía de la necesidad de efectuar una evaluación de riesgo genético individualizado y profundo, consejería genética y la

realización de pruebas de caracterización genética. La evaluación de un individuo sin un diagnóstico de cáncer debe ser sólo considerado si el pariente afectado no se encuentra disponible.

1. Individuo procedente de una familia con mutación patogénica/variante probablemente patogénica conocida en *BCRA1/BCRA2*, incluyendo las variantes encontradas en pruebas de investigación.

2. Historia personal de cáncer de mama con uno o más de los siguientes:

a) Diagnóstico menor igual a los 45 años.

b) Diagnóstico entre los 46 hasta los 50 años con:

b.1) Un cáncer de mama primario adicional a cualquier edad.

b.2) Uno o más parientes consanguíneos con cáncer de mama a cualquier edad.

b.3) Uno o más parientes consanguíneos con cáncer de próstata de alto grado (puntaje de Gleason mayor igual a 7).

b.4) Una historia familiar limitada o no conocida.

c) Diagnóstico menor e igual a los 60 años con cáncer de mama triple negativo.

d) Diagnóstico a cualquier edad con:

d.1) Uno o más parientes consanguíneos con: cáncer de mama diagnosticado a una edad menor igual a 50 años, o cáncer de ovario, o cáncer de mama masculino, o cáncer de próstata metastásico, o cáncer de páncreas.

d.2) Dos o más diagnósticos adicionales de cáncer de mama a cualquier edad en el paciente y/o en familiares consanguíneos.

e) Ancestro judío Ashkenazi.

3. Historia personal de cáncer de ovario.

4. Historia personal de cáncer de mama masculino.

5. Historia personal de cáncer de páncreas.

6. Historia personal de cáncer de próstata metastásico.

7. Historia personal de cáncer de próstata de alto grado (Gleason mayor o igual a 7) a cualquier edad con:

a) Uno o más parientes consanguíneos que tengan cáncer de ovario, cáncer de páncreas o cáncer de próstata metastásico a cualquier edad o cáncer de mama antes de los 50 años.

b) Dos o más parientes consanguíneos con cáncer de mama, o cáncer de próstata (de cualquier grado) a cualquier edad.

c) Ancestro judío Ashkenazi.

8. Variante patogénica/probablemente patogénica de *BRCA1/2* detectado por perfil tumoral en cualquier tipo de tumor en la ausencia de análisis de variante patogénica/probablemente patogénica de línea germinal.

9. Sin importar la historia familiar, algunos individuos con cáncer relacionado al *BRCA* pueden beneficiarse de pruebas genéticas para determinar elegibilidad de terapia blanco.

10. Un individuo que no cumple los otros criterios pero que tiene uno o más parientes consanguíneos de primer o segundo grado los que cumplen alguno de los criterios antes mencionados. Deben discutirse las limitaciones significativas de la interpretación de los resultados de las pruebas para un individuo no afectado. (21)

Manejo y Seguimiento de Pacientes Mujeres con variantes patogénicas/probablemente patogénicas positivas de *BRCA*.

Las guías del National Comprehensive Cancer Network Versión 2.2019 para el seguimiento y reducción positiva del riesgo de cáncer en pacientes con síndrome de cáncer mama y/o ovario relacionado a mutación en *BRCA*, hacen las siguientes recomendaciones.

1. La toma de conciencia de la evaluación de la mama empieza a los 18 años.
2. Examen clínico de la mama cada 6-12 meses, desde los 25 años.
3. Screening de cáncer de mama:
 - a) Resonancia de mama anual entre los 25-29 años (o mastografía con consideración de tomosíntesis, sólo si la resonancia no está disponible), o evaluación individualizada basado en la historia familiar si un diagnóstico de cáncer de mama antes de los 30 años está presente.

b) Mastografía anual con consideración de tomosíntesis y resonancia mamaria de screening entre 30-75 años.

c) El manejo después de los 75 años debe ser individualizado.

d) Para mujeres con variante de *BRCA* patogénica/probablemente patogénica mutación del *BRCA* que han sido tratadas por cáncer de mama, y no han tenido mastectomía bilateral, el screening debe continuar con mastografía y resonancia mamaria anual tal como se describe arriba.

4. Discutir opciones de mastectomía reductora de riesgo. Consejería debe incluir discusión del grado de protección, opciones de reconstrucción, riesgos. Adicionalmente la historia familiar, el riesgo de cáncer de mama residual con la edad y expectativa de vida deben ser considerados durante la consejería.

5. Recomendación de la salpingo-oforectomía reductora de riesgo (RRSO) entre los 35-40 años una vez que se ha completado el periodo de fertilidad. Debido a que la aparición del cáncer de ovario en pacientes con variante de *BRCA2* patogénica/probablemente patogénica es 8-10 años más tarde que en pacientes con *BRCA1* patogénica/probablemente patogénica, es razonable demorar la RRSO para el manejo del riesgo de cáncer de ovario hasta la edad de 40-45 años en pacientes con variante de *BRCA2* patogénica/probablemente patogénica, a menos que la edad al diagnóstico en la familia justifique una edad más temprana para considerar la cirugía profiláctica.

a) La consejería incluye una discusión de los deseos reproductivos, extensión del riesgo de cáncer, grado de protección del cáncer de mama y ovario, manejo de

síntomas menopáusicos, posible terapia de reemplazo hormonal de corta duración y problemas médicos relacionados.

b) La salpingectomía sola no es el estándar de cuidado para reducción de riesgo, sin embargo ensayos clínicos de salpingectomía de intervalo y ooforectomía demorada están en curso. La preocupación para la salpingectomía reductora de riesgo sola es que las mujeres todavía están en riesgo de desarrollar cáncer de ovario. Adicionalmente en mujeres premenopáusicas, la ooforectomía probablemente reduce el riesgo de desarrollar cáncer de mama aunque la magnitud es incierta y puede ser gen específica.

6. Datos limitados sugieren que el riesgo de cáncer seroso de útero podría estar ligeramente incrementado entre las mujeres con variante de *BRCA1* patogénica/probablemente patogénica. El significado clínico de estos hallazgos no es claro. Una mayor evaluación del riesgo de cáncer seroso uterino en la población portadora de variantes de *BRCA* necesita ser tomada en cuenta. El proveedor y el paciente deben discutir los riesgos y beneficios de una histerectomía concurrente en el tiempo de la RRSO para mujeres con variante de *BRCA1* patogénica/probablemente patogénica previo a la cirugía.

7. Citar aspectos psicosociales, sociales y de la calidad de vida que resultan tras someterse a la mastectomía reductora de riesgo y/o salpingo-ooforectomía.

8. Para los pacientes que no eligieron RRSO, el ultrasonido transvaginal combinado con Ca-125 sérico para tamizaje de cáncer de ovario puede ser considerado a

pesar de su beneficio incierto, según criterio del clínico empezando hacia los 30-35 años.

9. Considerar agentes reductores de riesgo como opciones para el cáncer de mama y ovario, incluyendo discusión de riesgos y beneficios.

10. Considerar estudios de imagen de investigación y estudios de tamizaje, cuando estén disponibles (nuevas tecnologías de imagen como las moleculares, intervalos de tamizaje más frecuentes) en el contexto de ensayos clínicos. (21)

ANTECEDENTES DIRECTOS DEL PROYECTO:

TAMIZAJE DE CÁNCER DE MAMA EN POBLACIÓN PORTADORA DE MUTACIÓN EN *BRCA* CON IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA

En un estudio que revisa los resultados de estudios prospectivos de tamizaje de cáncer de mama mediante imágenes con énfasis en resonancia magnética en población de alto riesgo, afirman que se obtuvo una tasa más alta de detección de cáncer de mama en portadoras de mutación *BRCA1/2*, 2.6-4.8%, en comparación con otras condiciones de riesgo incrementado (1.1-2.5). Al mismo tiempo que la sensibilidad de la resonancia fue superior comparada con mastografía y ultrasonografía en estudios multicéntricos realizados en Canadá, Alemania y Reino Unido (77,100, 47 respectivamente), mientras que no fue superior en especificidad en todos los casos (Tabla 1) (22).

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad basada en resultados de biopsia en cuatro grandes, prospectivos estudios de tamizaje con resonancia magnética de mujeres con alto riesgo para cáncer de mama.

Parámetros y Modalidades de imagen	Sensibilidad y especificidad por estudio (%)			
	Estudio CanadáToronto*	Estudio Alemán*	Estudio Holandés†	Estudio Reino Unido‡
Sensibilidad				
Resonancia	77	100	64	47
Mastografía	36	25	33	24
Ultrasonografía	33	25	NA	NA
Especificidad				
Resonancia	95	98	99	99
Mastografía	99.8	97	99	99.7
Ultrasonografía	96	91	NA	NA
<p>Resultados de estudios positivos fueron definidos de acuerdo con el BIRADS.(Breast Imaging reporting and Data System). NA:No aplicable.</p> <p>*Unicéntrico, sólo portadoras de mutación, resultado positivo:BI RADS criterio 4 y 5.</p> <p>†Multicéntrico, pacientes con riesgo mayor igual a 15%, resultado positivo:BI RADS criterio 0,4,5.</p> <p>‡Multicéntrico, pacientes con riesgo anual mayor igual a 0.9%, resultado positivo: BI RADS 4 y 5.</p>				

Fuente: Modificado de *Causer PA, Roberta, Jong RA, et al. Breast Cancers Detected with Imaging Screening in the BRCA Population: Emphasis on MR Imaging with Histopathologic Correlation. RadioGraphics 2007; 27:S165–S182.*

En un estudio de detección de cáncer de mama usando PET de mama de alta resolución y PET CT de cuerpo completo que incluyó 178 mujeres (26-69 años), con diagnóstico reciente de cáncer de mama y estudio dual PET CT-PEM, reporta que el PEM detectó más tumores índices que el PET CT (95% vs. 87%, $p < 0.029$). Mayor sensibilidad de detección de tumores adicionales PEM vs PET CT (57% vs 13%, $p < 0.003$). El tamaño de la lesión afectó la detección del PET CT, no la del PEM ($p < 0.001$ versus $p < 0.2$) (23)

Otro trabajo que compara la utilidad del PEM con la resonancia en la planificación prequirúrgica señala que el PEM tiene mayor especificidad y valor predictivo positivo (74% y 83%) para la detección de lesiones adicionales ipsilaterales frente a la resonancia magnética de mama (48% y 74%), mientras que la sensibilidad es menor para el caso del PEM versus resonancia (85% versus 98%, $p = 0.074$) (Tabla 2) (24)

Tabla 2. Parámetros de la Tomografía por emisión de positrones dedicado a mama (PEM) y Resonancia de mama para 40 casos de cáncer adicionales, en mujeres con lesión mamaria índice previamente diagnosticada en la etapa de planificación quirúrgica.

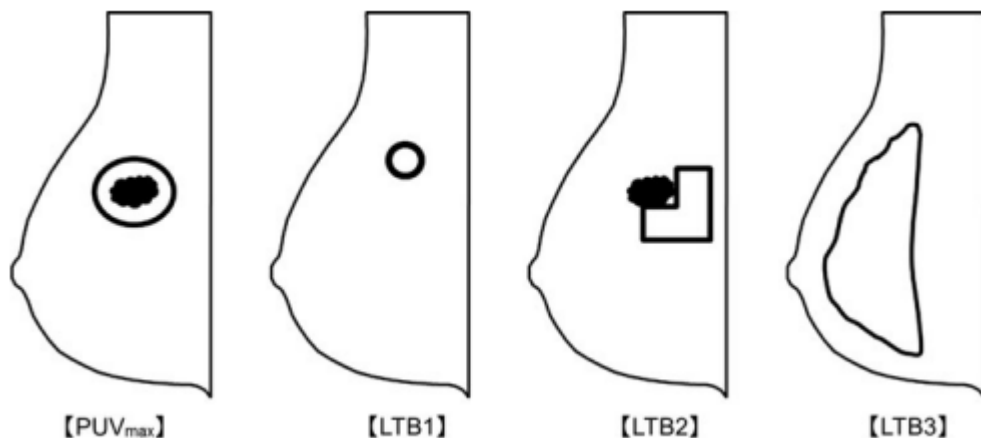
Modalidad	PEM (%) (95% CI)	MRI(%) (95% CI)	P
Sensibilidad	34/40 (85) (70 a 94)	39/40 (98) (89 a 100)	0.074
Especificidad	20/27 (74) (54 a 89)	13/27(48) (29 a 68)	0.096
Exactitud	54/67 (81) (69 a 89)	52/67(78) (66 a 87)	0.81
VPP	34/41 (83)	39/53(74)	
VPN	20/26(77)	13/14(93)	

El test de McNemar fue usado para evaluar igualdad de la sensibilidad y especificidad de las dos modalidades .Fuente: Modificado de Schilling, K., Narayanan, D., Kalinyak, J. E., The, J., Velasquez, M. V., Kahn, S., ... Chrystal, L. (2010). Positron emission mammography in breast cancer presurgical planning: comparisons with magnetic resonance imaging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 38(1), 23–36. doi:10.1007/s00259-010-1588-9.

Yamamoto, y colaboradores en el 2013, hacen una revisión del PEM como método semicuantitativo que detecta tumores mamarios benignos y malignos, analizando los parámetros semicuantitativos PUV_{máx} y LTB, para ello incluyen cincuenta mujeres con histologías confirmadas. Midieron los valores de captación semicuantitativa (4 métodos), el valor máximo de captación de PEM (PUV_{max}) y el valor de captación máximo de la lesión con respecto a la captación media del fondo (LTB) (3 métodos). Se usaron tres métodos LTB1, LTB2 y LTB3 (que se calcularon sobre diferentes fondos libres de enfermedad: circular de 2cm, en forma de L de 1

cm y un área libre abarcando la totalidad del parénquima mamario libre de enfermedad en una imagen oblícuomediolateral, Figura 5) para designar los tres valores medidos. Probaron la confiabilidad del interobservador entre dos lectores para PUVmax y los LTB utilizando el coeficiente de correlación interobservador (ICC). Usaron la prueba de razón de verosimilitud para evaluar la relación entre los ICC. Las curvas ROC se calcularon para todos los métodos La precisión diagnóstica en la diferenciación de tejido benigno de tejido maligno se comparó entre PUVmax y LTB1. Encontraron un ICC de 0.971 [intervalo de confianza (IC) del 95% 0.943-0.986] para PUVmax, 0.873 (IC del 95% 0.758–0.935) para LTB1, 0.965 (IC del 95%: 0.925–0.983) para LTB2 y 0.895 (IC del 95%: 0.799–0.946) para LTB3. Reportaron algunas dificultades técnicas en el uso práctico de LTB2 y LTB3. La prueba de razón de verosimilitud entre PUVmax y LTB1 fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Las curvas ROC de los 4 métodos tenían características similares 0.86, 0.84, 0.84, 0.85 para el PUVmáx, LTB1, LTB2, LTB3 respectivamente. La mediana de PUVmax fue de 1.39 para lesiones benignas y de 3.70 para lesiones malignas. LTB1 fue 1.92 para lesiones benignas y 4.78 para lesiones malignas. Observaron diferencias significativas ($p < 0,001$) tanto en PUVmax como en LTB1 entre los grupos de lesiones benignas y malignas. Ellos concluyen que debido a su simplicidad y reproducibilidad, el parámetro semicuantitativo PUVmax es superior a LTB como indicador del PEM. (25)

FIGURA 5. Métodos para trazar las áreas de interés (ROI) y estimar los parámetros semicuantitativos de captación del radiofármaco PUV_{máx} y LTB en la imagen Oblicuo mediolateral del PEM.



Métodos de análisis semicuantitativo; PUV_{max}: una región de interés (ROI) se dibuja alrededor de la lesión en cuestión y la captación máxima se registra como PUV_{max}. El parámetro LTBs: Se obtiene de la relación entre el valor máximo de captación de PEM de la lesión dividido por la captación del fondo medio. La captación media de fondo para LTB1, LTB2 y LTB3 se determina de las siguientes tres formas: LTB1, se dibuja un ROI circular de 2 cm en el corte del pezón y el ROI se dibuja en una área homogénea del tejido mamario normal; LTB2, un ROI en forma de L de 1 cm de ancho se dibuja adyacente a la lesión en cuestión; y LTB3, un trazo a manos libres se dibuja el que incluye todo el tejido mamario normal. En los casos que haya un punto caliente, este debe eliminarse con un margen de 1 cm del ROI. Fuente: Yamamoto, Y., Tasaki, Y., Kuwada, Y., Ozawa, Y., Katayama, A., Kanemaki, Y., ... Inoue, T. (2013). Positron emission mammography (PEM): reviewing standardized semiquantitative method. *Annals of Nuclear Medicine*, 27(9), 795–801. doi:10.1007/s12149-013-0748-y

La tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa (FDG) y la tomografía con emisión de positrones con corrección de atenuación tomográfica (PET / TC) han tenido un impacto considerable en la detección de diversas neoplasias malignas, asociado al hecho de ser métodos mínimamente invasivos proporcionan imágenes de todo el cuerpo en una misma examinación; de allí que un programa de tamizaje con PET FDG ha sido ampliamente utilizado en Japón. (26). A pesar de que la tasa de detección de cáncer de mama con PET FDG fue

relativamente baja en esa experiencia (0.18-0.23%), y que no es recomendación estándar para la detección del cáncer de mama, estos investigadores han incluido la realización de la mamografía por emisión de positrones (PEM) para mejorar estos resultados. El PEM puede detectar cánceres de mama pequeños que no pueden detectarse en imágenes PET o PET / CT debido a la resolución espacial limitada de estos últimos, por ello este grupo de trabajo ha realizado pruebas de detección de cáncer de mama oportunistas utilizando PEM desde el 2011, constituyendo, el primer reporte de tamizaje de cáncer de mama mediante PEM. Incluyeron a 265 mujeres (23-82 años). El número de participantes, la tasa general de recuerdo de pacientes, la tasa de exámenes adicionales y la tasa de detección de cáncer por año fueron calculados, reportando una tasa general de recuerdo de 8.3%, una tasa de detección del 2.3% y el Valor Predictivo Positivo del PEM fue de 27.3%. Seis cánceres de mama fueron encontrados empleando el PEM como prueba de tamizaje, cinco de ellos invasivos y uno ductal in situ, los tamaños tumorales oscilaron entre 0.7 y 2 cm. Resaltan la superior tasa de detección del cáncer de mama mediante PEM (2.3%) en comparación con la tasa de detección de un programa de tamizaje convencional integrado por la mastografía-y exploración física (0.31%) y la del programa de tamizaje basado en PET corporal solo (0.18-0.23%). Ellos concluyen que el PEM parece tener potencial como prueba de tamizaje para cáncer de mama, siendo algunas limitantes la exposición a radiación y su costo (27).

En otro estudio donde se evalúa la interpretación de lesiones por PEM para imágenes con cuentas reducidas, esto es obtener imágenes con administración de

dosis menores del radiofármaco ^{18}F -FDG, encontraron que disminuye la sensibilidad en 9% cuando se disminuye la dosis a la cuarta parte, en el cáncer ductal infiltrante, sin significación clínica si se reduce a la mitad, y sin variación en la especificidad; la caída de la sensibilidad fue mayor en el caso del carcinoma lobulillar (20%) y del ductal in situ. (28).

Las técnicas de imagen molecular como el PET-CT son indicación 2B en las guías de manejo del cáncer de mama y se realizan principalmente a partir del estadio clínico IIIA en enfermedad localmente avanzada y metastásica, siendo su principal limitación las lesiones menores a 7 mm de diámetro. (29)

El PEM y las imágenes de resonancia de mama se consideran complementarias, y el uso de ambos mejora el rendimiento general, no es necesario sin embargo utilizar ambos debido al sustancial costo y mínimo beneficio agregado con esta conducta. (30). La Resonancia de mama es ampliamente utilizada en clínicas de imágenes de mama, aunque la falta de especificidad es su desventaja conocida, hay varios otros factores que impiden el uso de imágenes de resonancia para pacientes; éstas incluyen contraindicaciones para el agente de contraste a base de gadolinio, claustrofobia, obesidad y tener implantes metálicos tales como marcapasos. Como la mayoría de estas contraindicaciones de resonancia no afectan las imágenes PEM, este último estudio es una excelente alternativa para aquellos pacientes que necesitan pero no pueden ser sometidos a imagen diagnóstica de resonancia de mama. Especialistas en imagen de mama deben interpretar el PET de mama para asegurar una correlación completa con imágenes de mama previas, historial y apropiada gestión en conjunto con un equipo de especialidad multidisciplinario. (30)

Tabla 3. Comparación de las ventajas y desventajas entre la realización de imagen PEM y resonancia magnética de mama.

Problemas	PET de mama dedicado (PEM)	Resonancia de mama
Características del paciente		
Peso mayor a 300 libras, marcapaso, claustrophobia, alergia al contraste de gadolinio	Aceptable	Contraindicado
Ayuno de 4-6 horas	Requerido	N/A
Glucosa sanguínea menor de 150 mg/dl	Requerido	N/A
Tasa de filtración glomerular GFR menor de 60	Aceptable	Dosis reducida de contraste si la GFR está entre 30-60; evitar el contraste si GFR es menor de 30.
Embarazo	Contraindicado	Contraindicado
Implantes mamarios	Aceptable	Aceptable
Tiempo de la examinación	20-40 min	40 min o más
Radiación ionizante*	6.23 mSv	Ninguna
Criterio de interpretación estandarizado	Si	Si
Core biopsia guiada por imagen	Si	Si
Imagen del specimen al momento de la biopsia	Si	No
Reembolso promedio	800-2000 dólares	700-2000 dólares

*Dosis de radiación corporal total efectiva después de una dosis inyectada de 370 MBq (10 mCi) Fuente: Narayanan, D., & Berg, W. A. (2018). Use of Breast-Specific PET Scanners and Comparison with MR Imaging. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, 26(2), 265–272. doi:10.1016/j.mric.2017.12.006

INSTRUMENTACIÓN DEL EQUIPO DE PET DE MAMA DEDICADO (PEM FLEX SOLO II)

El PEM es una técnica que utiliza un equipo con dos detectores de fotones de aniquilación y reconstrucción tomográfica de ángulo limitado creando imágenes de la biodistribución del radiofármaco en el interior del parénquima mamario. La proximidad de los detectores a la fuente provee de mejor resolución espacial y mayor sensibilidad que el PET CT de cuerpo completo.

Los detectores miden 6x16.4 cm, rastrean la mama hasta cubrir 24 cm de campo de visión (FOV: 24x16.4cm). Estos detectores están constituidos de cristales de ortosilicato de Ytrio y Lutecio acoplados a tubos fotomultiplicadores sensibles a la posición. La geometría de estos detectores resulta en una colección de líneas de coincidencia de respuesta paralelas al eje horizontal (in-plane) que posibilita la reconstrucción de imágenes de alta resolución paralelas a este plano. No así en el plano perpendicular a las superficies del detector esto debido a que los detectores no rodean a la mama en 360 grados lo que es requerido para una reconstrucción tomográfica tridimensional completa.

Para la reconstrucción ortogonal se requieren las incidencias cráneo-caudal (CC) y oblícuo-mediolateral (MLO) generando de esta forma imágenes en el plano horizontal con un tamaño de pixel de 1.2mm. El sistema PEM Flex Solo II reporta valores usando la concentración de actividad absoluta (kBq/ml o uCi/cc) o valor de captación del PEM (PUV). Esta información difiere del SUV del PET CT de cuerpo completo en que no es corregida para la atenuación ni la dispersión. Por esta razón también se usa la relación ROI de la lesión sobre ROI del fondo

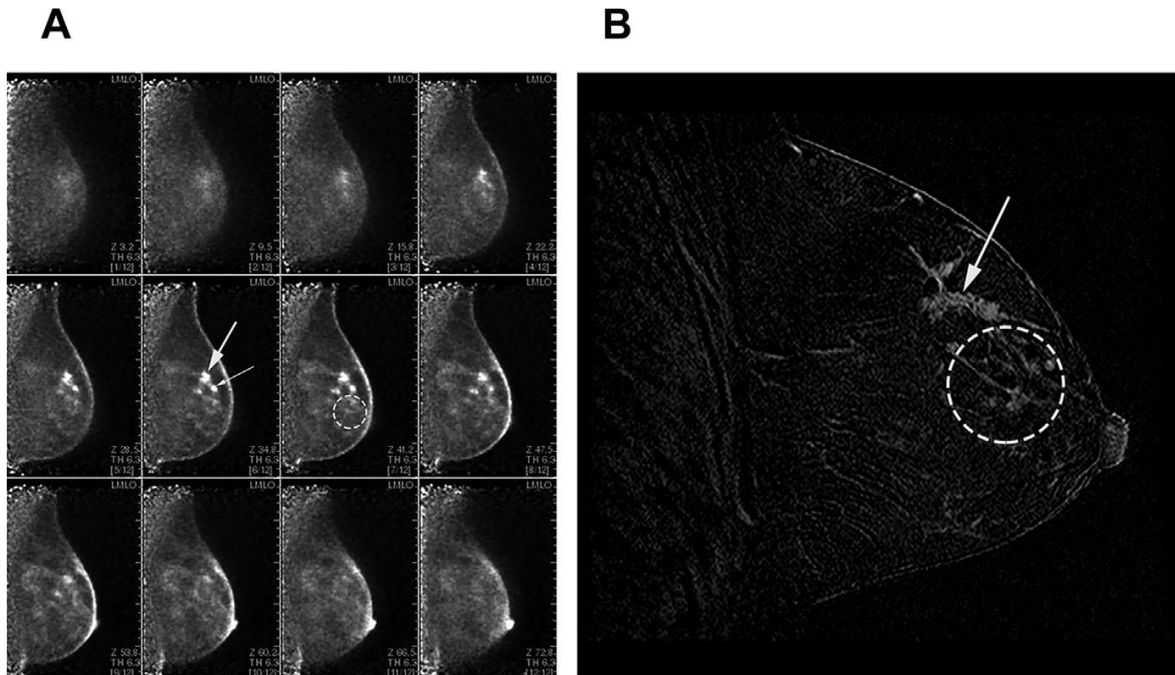
del parénquima mamario sano expresado como PUV de la lesión sobre PUV del fondo como un parámetro semicuantitativo de la información (LTB). La resolución del sistema alcanza los 2.4 ± 0.3 mm (hasta 1.5mm) en el plano horizontal y 8 ± 1.0 mm en el plano perpendicular, la variabilidad de la información con respecto al fondo serán desde 4.6% hasta 6.2%, el área de imagen activa eficaz comienza a 13 mm del borde del detector. De esta forma los detectores pueden discriminar lesiones de hasta 8 mm cuando la tasa de concentración del radiofármaco lesión/fondo es de 4 veces, y de hasta 4 mm cuando esta tasa es de 10 veces. De esta forma se generan 12 imágenes oblicuo-mediolaterales (MLO) y 12 craneocaudales (CC). (Figura 7) (31)

Figura 6. Aspecto físico del equipo PEM FLEX SOLO II scanner.



El equipo PEM FLEX SOLO II tiene el aspecto de un mastógrafo vertical, con un brazo articulable, dos detectores y una pantalla interfase para el operador. Fuente: Cortesía de Corporacion Naviscan. Carlsbad, CA. (30)

Figura 7. Imagen PEM de una mama izquierda representada en 12 slides en la incidencia oblícuo mediolateral MLO).



Mujer de 45 años con carcinoma lobular invasivo. (A) La vista oblicua mediolateral PEM de 12 cortes muestra masa irregular multilobulada o grupo de masas que abarca 3,2 cm (flechas rectas) y focos dispersos más cerca al pezón (círculo). (B) La imagen sagital de RM con sustracción mejorada con contraste en T1 muestra masa de forma irregular de 3,2 cm (flecha) con pequeños focos de realce más anteriormente (círculo). En la mastectomía, se encontró carcinoma lobular invasivo de 3.0 cm de grado 1, se encontró además carcinoma lobular in situ. Los focos más anteriores de captación del radiotrazador con realce en la RM fueron causados por adenosis esclerosante y fibroadenomas. Un nodo axilar era metastásico. Fuente: Narayanan, D., & Berg, W. A. (2018). Use of Breast-Specific PET Scanners and Comparison with MR Imaging. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, 26(2), 265–272. doi:10.1016/j.mric.2017.12.006 (30)

PANORAMA DEL CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO EN MÉXICO: ANTECEDENTES EN POBLACION MEXICANA Y CON ANCESTRO MEXICANO.

En México, diversos estudios epidemiológicos han documentado una frecuencia mutacional de los genes *BRCA1* y *BRCA2* que oscila entre el 10 a 15% de pacientes con cáncer de mama, y hasta en el 28% de pacientes con cáncer de ovario. Resalta la presencia de una mutación, considerada fundadora, en *BRCA1*, la delección de los exones 9 a 12. También se ha enfatizado en el tamizaje para mutación en *BRCA1* de pacientes mujeres con cáncer de mama triple negativo en las que se han encontrado una prevalencia de mutación del 23%. Así mismo, la mutación fundadora mexicana significó el 41% de las mutaciones detectadas (32,33,34,35,36,37,38).

Antes del año 2005, se desconocía la prevalencia de mutaciones *BRCA* en familias hispanas de alto riesgo, y considerando que aproximadamente el 12% de la población de los EE. UU. fue latina en ese año, y la mayoría residía en centros urbanos como Los Ángeles era necesario el estudio de esta prevalencia, de esta forma Weitzel y colaboradores (2005) realizaron un estudio incluyendo ciento diez sujetos no relacionados de origen latino, con antecedentes personales o familiares de cáncer de mama y / o de ovario, presentados para evaluación de riesgo de cáncer genético. (32)

Ellos encontraron que la edad media de los sujetos al momento del diagnóstico fue de 37 años (rango = 23-59) para los 89 (81%) sujetos con cáncer de mama invasivo. En general, 34 (30.9%) tuvieron mutaciones deletéreas (25 en

BRCA1, 9 en *BRCA2*), 25 (22.7%) tuvieron una o más variantes no clasificadas, y 51 (46.4%) tuvieron resultados negativos. (32)

La mutación *BRCA1185delAG* fue la más prevalente (3,6%) en esta cohorte con predominio de ascendencia mexicana, y compartió el haplotipo fundador judío Ashkenazi. El 60% de la población en este estudio tenía ancestros mexicanos (n=66), lo que puso en evidencia que era necesario profundizar el estudio de las mutaciones en *BRCA* en población mexicana. (32)

Es así que Weitzel y colaboradores (2007) identificaron y caracterizaron una nueva delección larga del *BRCA1* en cinco familias no relacionadas, cuatro con ancestro mexicano y una con ancestro africano-americano, sugiriendo la posibilidad de un efecto fundador intrínseco de origen mestizo o amerindio. Este reordenamiento del *BCRA1* fue detectado en 3.8% (4 de 106) de las familias latinas con secuencia negativa del *BRCA*. (33)

Los reordenamientos grandes representan del 8% al 15% de las mutaciones *BRCA* deletéreas, aunque ninguna había sido caracterizada previamente en individuos de ascendencia mexicana, por lo que estos investigadores obtuvieron ADN de 106 pacientes latinos sin una mutación *BRCA* identificable por análisis de secuencia exónica, se sometieron a PCR diferencial cuantitativo multiplexado, identificaron un caso con ascendencia nativa americana y afroamericana mediante sonda de amplificación multiplex dependiente de la ligadura. Usaron PCR de largo alcance para confirmar eventos de delección y clonar y secuenciar puntos de corte genómicos. Los patrones de empalme se derivaron de la secuenciación del ADNc de la PCR de transcripción reversa a

partir de ARN de línea celular linfoblastoide Finalmente realizaron análisis de haplotipos para mutaciones recurrentes. Identificaron la misma delección de los exones *BRCA1* del 9 al 12 en cinco familias no relacionadas. La PCR de largo alcance y la secuenciación indicaron un evento de delección de 14.7 kb. Diseñaron un ensayo de PCR 3-cebador en función de los puntos de ruptura de la delección, identificados dentro de un elemento AluSp en el intrón 8 y un elemento AluSx en el intrón 12. El análisis de haplotipos confirmó un ancestro común. El análisis del cDNA mostró el empalme directo de los exones 8 a 13, lo que resultó en una mutación de cambio de marco y un truncamiento predicho de la proteína *BRCA1*. (33).

A pesar de la relevancia de la detección genética de las variantes deletéreas de *BRCA* en pacientes con antecedentes de cáncer familiar, esta práctica no es común en las instituciones públicas de América Latina, por lo que Vaca-Paniagua y colaboradores (2012) evaluaron las mutaciones en todas las regiones exónicas y de empalme de *BRCA* en 39 pacientes mexicanos con cáncer de mama y ovario, con historia familiar de cáncer de mama o con características clínicas sugestivas de presencia de mutaciones en *BRCA*, y lo hicieron mediante pirosecuenciación masiva paralela. Ellos evaluaron previamente el método con controles encontrando 41–485 lecturas por secuencia en mutaciones patogénicas de *BRCA*, mientras que los controles negativos no mostraron variantes deletéreas, lo que confirmó la idoneidad del método. Estos investigadores encontraron 4 mutaciones deletéreas nuevas (c.2805_2808delAGAT y c.3124_3133delAGCAATATTA en *BRCA1*;

c.2639_2640delTG y c.5114_5117delTAAA en *BRCA2*) en pacientes diagnosticados con cáncer. Reportan una prevalencia de mutaciones *BRCA* del 10.2% en estos pacientes, descubriendo además 16 variantes con significado clínico desconocido (11 en exones y 5 en intrones); 4 fueron predichos como posiblemente patogénicos mediante análisis in silico, y 3 no habían sido descritos previamente. Ellos mostraron cómo se puede aplicar la tecnología de pirosecuenciación masiva para detectar mutaciones de *BRCA* en todas las regiones exónicas y de empalme de los pacientes con sospecha de cáncer relacionado con *BRCA*, constituyendo el primer esfuerzo para analizar el estado mutacional de los genes *BRCA* en una población mestiza mexicana mediante pirosecuenciación. (34).

En el año 2013, Weitzel y colaboradores publicaron resultados del estudio de la prevalencia de las mutaciones en *BRCA* en una población más grande de pacientes con ancestro latino-mexicano donde reportaron además una mutación fundadora mexicana.(35). Para lo cual incluyeron pacientes latinos (n. =746) con antecedentes personales o familiares de cáncer de mama y / o de ovario, los que se inscribieron en un registro aprobado por la junta de revisión institucional y fueron sometidos a pruebas de evaluación de riesgo de cáncer genético (GCRA) y *BRCA* dentro de un consorcio de 14 clínicas. Los casos de cáncer de mama incluidos de base poblacional (n=492) fueron los inscritos en el Registro familiar de cáncer de mama en California del norte, mismos que tuvieron resultado negativo de mutaciones *BRCA*, mediante secuenciación, los que fueron analizados para la búsqueda de la presencia del

reordenamiento grande *BRCA1* ex9-12del. Detectaron mutaciones *BRCA* deletéreas en 189 (25%) de 746 pacientes con clínica familiar (124 *BRCA1*, 65 *BRCA2*); 21 (11%) de 189 fueron mutaciones de reordenamiento largo, de las cuales 62% (13 de 21) fueron *BRCA1* ex9-12del. Nueve mutaciones recurrentes representaron el 53% del total. Entre estas, la *BRCA1* ex9-12del parece ser una mutación fundadora mexicana y representa del 10% al 12% de todas las mutaciones *BRCA1* en cohortes clínicas y poblacionales en los Estados Unidos. La alta frecuencia de mutaciones de reordenamiento largo justificaría según ellos el tamizaje en todos los casos, sugiriendo el potencial de un enfoque de panel rentable para evaluación de riesgo de cáncer genético (GCRA)-de acuerdo al ancestro informado. (35)

Las frecuentes mutaciones recurrentes en los genes *BRCA1* y *BRCA2* encontradas entre los mexicanos-latinos de los estudios previos, incluido el reordenamiento largo de la mutación fundadora mexicana (eliminación del exón 9-12 de *BRCA1* [ex9-12del]), sugieren que una el tamizaje de *BRCA* de acuerdo al ancestro informado sería una estrategia costo-efectiva que podría reducir las disparidades y promover la prevención del cáncer al permitir la detección económica del cáncer de mama y ovario hereditario en México.(36) Por lo que Villarreal-Garza y colaboradores (setiembre ,2014) incluyeron 188 pacientes con cáncer que no fueron seleccionados por el historial de cáncer familiar (92 con cáncer de ovario y 96 con cáncer de mama) los que se examinaron en busca de mutaciones *BRCA* utilizando un panel de mutación para población hispana (latina) (HISPANEL) de 115 mutaciones recurrentes en un ensayo multiplex (114

se examinaron en una plataforma de espectroscopia de masas y se usó un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa para detectar la mutación *BRCA1* ex9-12del). Esto fue seguido por secuenciación de todos los exones de *BRCA* y regiones intrónicas adyacentes y un ensayo de amplificación multiplex de la sonda dependiente de ligadura *BRCA1* (MLPA) para pacientes con HISPANEL negativo. Calcularon la prevalencia de la mutación *BRCA* y se correlacionó con la histología y el estado del receptor tumoral, estimaron la sensibilidad de HISPANEL; y detectaron mutaciones *BRCA* en 26 de 92 pacientes (28%) con cáncer de ovario, y en 14 de 96 pacientes (15%) con cáncer de mama en general, así como en 9 de 33 pacientes (27%) con tumores de mama triple-negativo. La mayoría de los pacientes con cáncer de mama fueron diagnosticados con enfermedad localmente avanzada. La mutación fundadora mexicana (*BRCA1* ex9-12del) estuvo presente en el 35% de los cánceres de ovario asociados a *BRCA* y en el 29% de los cánceres de mama asociados a *BRCA*. Encontraron que con el 2% del costo de la secuenciación y del MLPA, el HISPANEL detectó el 68% de todas las mutaciones *BRCA*. Estos investigadores observaron una prevalencia notablemente alta de mutaciones de *BRCA* entre pacientes con cáncer de ovario y cáncer de mama que no fueron seleccionados por historia familiar, representando, la mutación de *BRCA1* ex9-12del, el 33% del total. Ellos consideran que la importante frecuencia de *BRCA1* ex9-12del en la Ciudad de México apoya la teoría de un origen cercano de esta mutación fundadora mexicana por lo que puede constituir un problema de salud pública regional, y que el panel de mutación HISPANEL representa una oportunidad translacional

para realizar pruebas genéticas rentables que permitan la prevención del cáncer de mama y ovario. (36)

Con el objetivo de esclarecer la etiología genética del cáncer de mama en mujeres mexicanas, Torres-Mejía y colaboradores (noviembre, 2014), realizaron tamizaje para mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* a 810 mujeres no seleccionadas con cáncer de mama procedentes de tres ciudades de México (Ciudad de México, Veracruz y Monterrey), incluyendo un panel de 26 mutaciones reportadas previamente. Ellos identificaron 35 mutaciones en 34 mujeres (4.3% del total), incluidas 20 mutaciones *BRCA1* y 15 mutaciones *BRCA2*. Veintidós de las 35 mutaciones fueron mutaciones recurrentes (62.8%) y sólo cinco de los 34 portadores de mutaciones tuvieron un pariente de primer grado con cáncer de mama (tres con *BRCA1* y dos con mutaciones de *BRCA2*). Ellos afirman que estos resultados respaldan la justificación de una estrategia de detección de mutaciones recurrentes en todas las mujeres con cáncer de mama en México, en lugar de restringir el cribado a aquellas con una hermana o madre con cáncer de mama u ovario, lo que podría significar un gran impacto en las pruebas de tamizaje de cáncer genético identificando individuos con alto riesgo lo que nos llevaría a un incremento de su sobrevivencia. (37).

Varias guías recomiendan que las mujeres con cáncer de mama triple negativo deben someterse a una prueba de detección de mutaciones *BRCA1*, pero la prevalencia de las mutaciones puede variar según el grupo étnico y la región geográfica, sin que se haya establecido la edad de corte óptima para la prueba,

por lo que ,Villarreal-Garza y colaboradores (2015) estimaron las frecuencias de mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* entre 190 mujeres con cáncer de mama triple negativo, no seleccionadas para antecedentes familiares, diagnosticadas a la edad de 50 años o menos en un solo hospital en la Ciudad de México. Estos pacientes fueron examinados en busca de 115 mutaciones *BRCA* recurrentes, que se han informado anteriormente en mujeres de origen latino, incluida la mutación fundadora mexicana de reordenamiento largo común (*BRCA1* ex9-12del). Se detectó una mutación *BRCA* en 44 de 190 pacientes con cáncer de mama triple negativo (23%). Se encontraron 43 mutaciones en *BRCA1* y una en *BRCA2*. Siete mutaciones diferentes se encontraron en 39 pacientes (89% del total de mutaciones). La mutación fundadora mexicana (*BRCA1* ex9-12del) se encontró 18 veces y representó el 41% de todas las mutaciones detectadas, por lo que ellos afirman que las mujeres jóvenes con cáncer de mama triple negativo en México deben ser examinadas para detectar mutaciones en *BRCA1*. (38)

En una búsqueda intencionada del uso del PEM/PET CT en pacientes portadores de mutaciones en *BRCA1/2*, no se encontró ningún estudio previo que evidencie su implementación hasta este estudio, por lo tanto representaría un proyecto novedoso y relevante.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las portadoras de mutación en *BRCA1/2*: tienen mayor probabilidad de presentar cáncer de mama, ovario y otros primarios (son por ello una población alto riesgo).

La búsqueda de métodos de tamizaje, diagnóstico temprano y seguimiento es relevante en esta población.

La aplicación del PET de mama dedicado resulta una alternativa de imagen molecular que puede detectar alteraciones del metabolismo de ^{18}F -FDG en mama, detectando cáncer en etapas tempranas.

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de alteraciones masa y no masa con incremento de la captación de ^{18}F -FDG en mamas de portadoras de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*, que se encuentran en seguimiento de alto riesgo en la Clínica de Cáncer Hereditario del Instituto Nacional de Cancerología?

OBJETIVOS

GENERAL Determinar la frecuencia de alteraciones masa y no masa con incremento del metabolismo de ^{18}F -Fluorodesoxigucosa en mamas de portadoras de mutaciones germinales en *BRCA1* y *BRCA2*, quienes se encuentren el seguimiento de alto riesgo en la Clínica de Cáncer Hereditario, del Instituto Nacional de Cancerología y caracterizar estas alteraciones cualitativa y cuantitativamente.

ESPECÍFICOS

Estimar mediante valores semicuantitativos PUV_{máx}, LTB, el nivel de captación del radiofármaco ^{18}F -FDG en las alteraciones masa y no masa de las imágenes del PEM.

Establecer relaciones entre la información metabólica de los indicadores cuantitativos del PEM (PUV_{máx}, LTB) y el tamaño de la alteración.

Comparar los hallazgos con incremento del metabolismo de 18F-FDG reportadas por PEM con los morfológicos descritos por imágenes de resonancia magnética de mama mediante criterios BIRADS.

Describir los patrones de distribución del 18F-FDG en tejido mamario de esta población en forma cualitativa y cuantitativamente mediante imágenes y parámetros PEM.

Evaluar y detectar áreas con incremento del metabolismo de 18F-FDG en imágenes de PET CT de cuerpo completo en forma cualitativa y semicuantitativa (SUV_{máx}).

Describir a la población de acuerdo a variables clínicas, demográficas, moleculares.

HIPÓTESIS

El estudio PET DE MAMA dedicado puede detectar áreas de captación incrementada de 18F-FDG no visible en resonancia, haciendo posible el diagnóstico tumoral en etapas tempranas en portadoras de mutaciones *BRCA1* Y *BRCA2*.

METODOLOGÍA

TAMAÑO MUESTRAL.-

La muestra se determinó por conveniencia, de acuerdo al número actual de pacientes que se encuentran en seguimiento clínico en la Clínica de Cáncer Hereditario - INCan, con el diagnóstico de síndrome cáncer hereditario, atribuible a mutaciones germinales en los genes *BRCA1* y *BRCA2* .

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes portadoras de mutaciones germinales, consideradas patogénicas, en los genes *BRCA1/2*, que se encuentren en seguimiento de alto riesgo, en la Clínica de Cáncer Hereditario del Instituto Nacional de Cancerología (portadores sanos, portadores con diagnóstico de cáncer previo en seguimiento actual, portadores con diagnóstico de cáncer actual en tratamiento)
2. Las pacientes portadoras candidatas al estudio, deben de contar con un estudio de imagen de resonancia magnética de mama realizado o solicitado.
3. Consentimiento informado para participar en el estudio.
4. Cita previa para programación de estudios PEM, PET-CT, con entrega de indicaciones de preparación previa al estudio en forma oral y escrita.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Hiperglucemia mayor de 150 mg/dl previo a la administración del radiofármaco.
2. Embarazo corroborado por clínica, estudios laboratoriales o imagenológicos previos.
3. Lactancia activa.
4. Falta de ayuno mínimo de 6 horas previas al estudio.
5. Actividad física intensa previa al estudio.
6. Ausencia bilateral de mamas sin reconstrucción plástica que no permita la adquisición de imágenes PEM.
7. Pacientes que una vez brindado su consentimiento informado, mediante el proceso correspondiente, decidan retirarse del estudio.

ESTRATEGIAS DE RECOLECCION DE DATOS INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCION DE DATOS

Se invitó a participar a los pacientes mediante el consentimiento informado pertinente, captándolos en la Clínica de Cáncer Hereditario.

Se colectaron los datos sociodemográficos necesarios de los pacientes mediante la revisión del expediente clínico de cada paciente.

Se consignó la información clínica de relevancia de los pacientes.

Se revisaron los reportes e imágenes convencionales (mastografía, ultrasonografía, resonancia) que tengan realizados las pacientes.

PROCEDIMIENTO

De un grupo de 75 pacientes identificadas que acudieron a consulta de seguimiento en el servicio de cáncer hereditario una vez por año, por dos años consecutivos, con un mínimo de una vez por año, se excluyó a tres por embarazo, dos por lactancia materna y otras tres pacientes por encontrarse en cuidados paliativos.

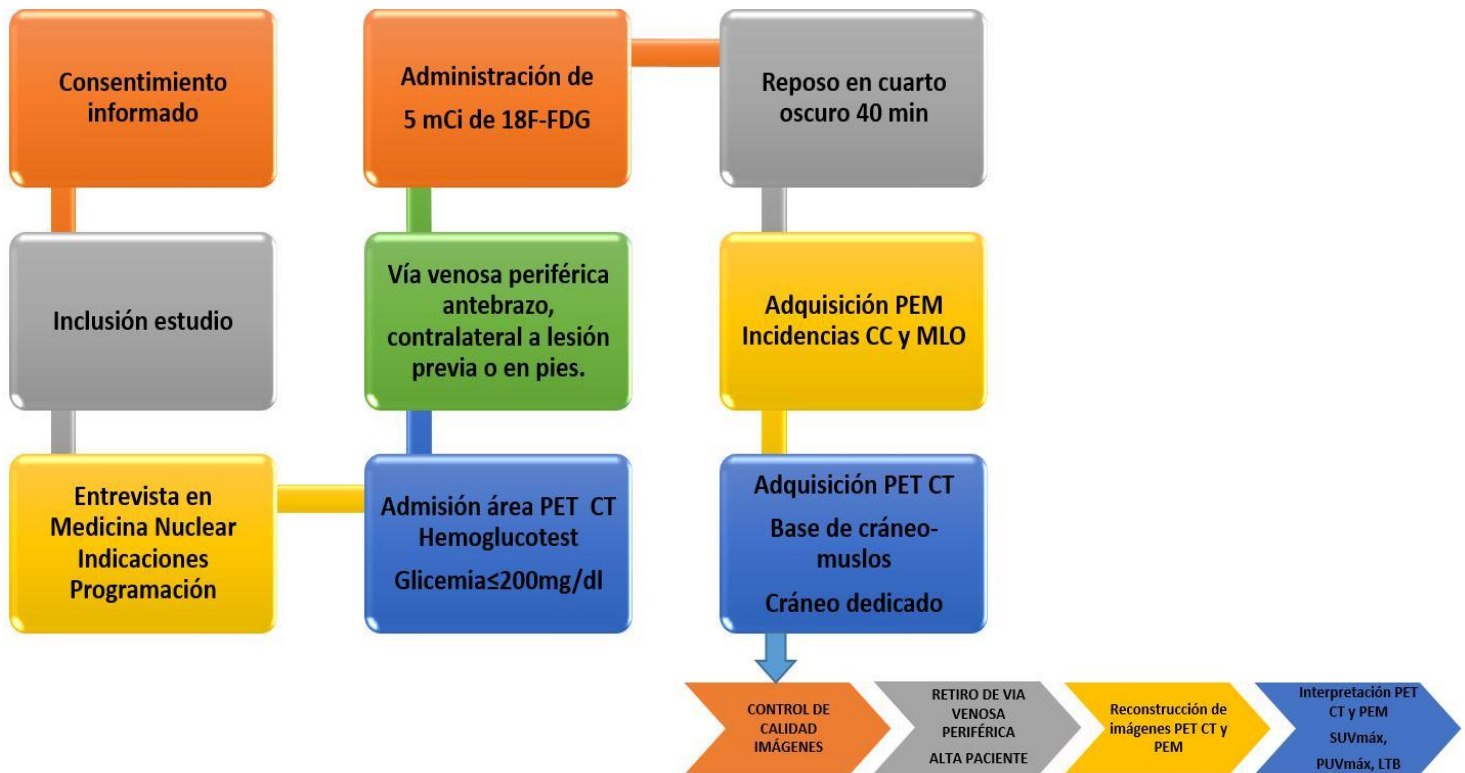
Se incluyó finalmente 39 pacientes que aceptaron participar del estudio, 28 de ellas ya contaban con resonancia realizada y once tenían resonancia programada; entre las incluidas, previa estimación de la glicemia capilar periférica, se administró 5 mCi de 18F-FDG (18-Fluorodesoxiglucosa) por vía endovenosa periférica; se mantuvo al paciente inyectado en un cuarto aislado en penumbra y con protección térmica durante 45 min; se adquirieron imágenes de PET de mama dedicado con el equipo PEM FLEX SOLO II en incidencias craneocaudal y oblícuo-mediolateral de la mama respectiva, de cinco minutos de duración cada una; consecutivamente se obtuvieron rastreos corporales de cráneo a muslos con el equipo PET CT Siemens Biograph de 20 cortes; se reconstruyeron y procesaron las imágenes mediante software PEM MIM Viewer y Syngo Vía respectivamente.

Se evaluaron los hallazgos de las imágenes cualitativamente y semicuantitativamente a través del cálculo de la captación absoluta sin corrección

de atenuación PUV_{máx} y relativa LTB (relación de la captación máxima dividido entre la captación de fondo) para el PEM y de los valores de captación estandarizada máxima SUV_{máx}. para el PET CT.

De forma paralela se registraron los hallazgos morfológicos de resonancia de mama de las pacientes y variables que permitirán la caracterización epidemiológica, clínica, genética y molecular de las pacientes.

FIGURA 8. FLUJO DE TRABAJO PROTOCOLO DE ESTUDIO PEM/PET CT



Flujo de trabajo del presente protocolo desde la identificación del paciente y consentimiento informado, pasando por programación de estudios PEM, PET CT corporal en el servicio de medicina nuclear del INCAN, verificación de preparación adecuada del paciente previa a la inyección del radiofármaco, periodo de distribución del radiofármaco con medidas de radioprotección, adquisición de imágenes, reconstrucción de imágenes y alta del paciente estable.

PROCESAMIENTO ESTADISTICO Y ANÁLISIS

Se aplicaron pruebas de normalidad Shapiro Wilk, sktest, se calcularon medidas de resumen de tendencia central y dispersión según naturaleza de la variable.

Correlación de Spearman entre tamaño de imágenes del PEM y parámetros semicuantitativos PUVmáx, LTB.

Comparación entre variables ordinales BIRADS y BIRADS LEXICO PEM y CONDUCTA CLÍNICA según BIRADS habitual y SEGÚN LEXICO PEM, mediante χ^2 .

Prueba de U de Mann Whitney entre medias de captación del fármaco ^{18}F -FDG en fondo libre de enfermedad de imágenes PEM (ROI de FONDO).

Paquetes estadísticos SPSS16, STATA14.

RESULTADOS

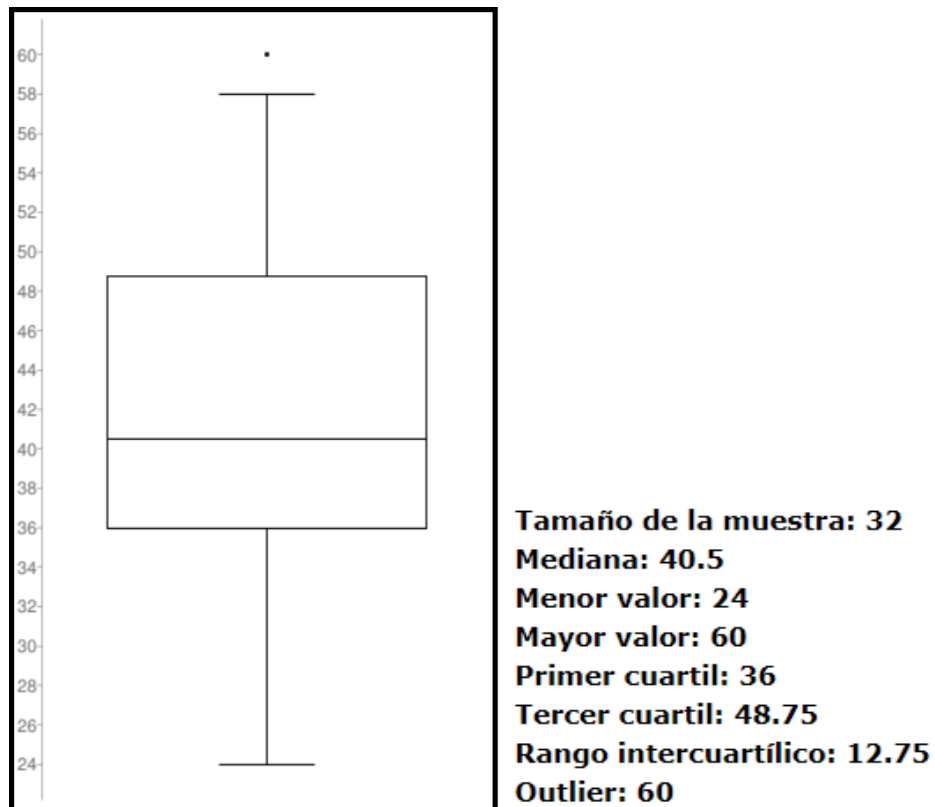
Se incluyeron 39 pacientes de edades comprendidas entre 23-68 años, 32 mujeres con antecedente de cáncer primario previo y siete portadoras de mutación en *BRCA* asintomáticas en seguimiento de alto riesgo por la clínica de cáncer hereditario (parientes en primer grado: madre, hermana o hija), las que fueron recibidas en servicio de medicina nuclear del INCAN; previa comprobación de la identidad, se procedió a comprobación de glicemia capilar, siendo admitidas sólo las que obtuvieran una glicemia menor igual a 150 mg/dl, la media de la glicemia obtenida fue 112mg/dl (80-145). (Tabla 4)

TABLA 4. MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL Y DISPERSIÓN DE VARIABLES CONTINUAS DE LA POBLACION DE MUJERES PORTADORAS DE MUTACIÓN EN *BRCA*1/2 INCLUIDAS EN EL ESTUDIO.

VARIABLE	N	Media	SD	Min	Max
Edad Actual	39	47.5	11	23	68
Edad Dx. Cáncer	32	42	9.1	24	60
Peso (Kg)	39	72	13	47	110
Talla (m)	39	1.57	0.06	1.43	1.74
IMC (kg/m ²)	39	29	4.7	22	44
ROI Fondo	39	0.33	0.18	0.16	1.02
Tamaño (mm)	22	5.9	5.3	1.7	28
PUVmax	26	1.2	0.5	0.6	2.28
LTB	26	4.6	1.6	2.11	10.14

La distribución de la edad al diagnóstico oncológico en esta población de mujeres portadoras de mutación en *BRCA1/2* demuestra que fueron diagnosticadas predominantemente jóvenes (menores de 50 años), con una mediana de edad de diagnóstico a los 40 años, lo que se corresponde a las características que presentan los cánceres en población de alto riesgo genético como estas portadoras de mutación *BRCA* (Figura 9).

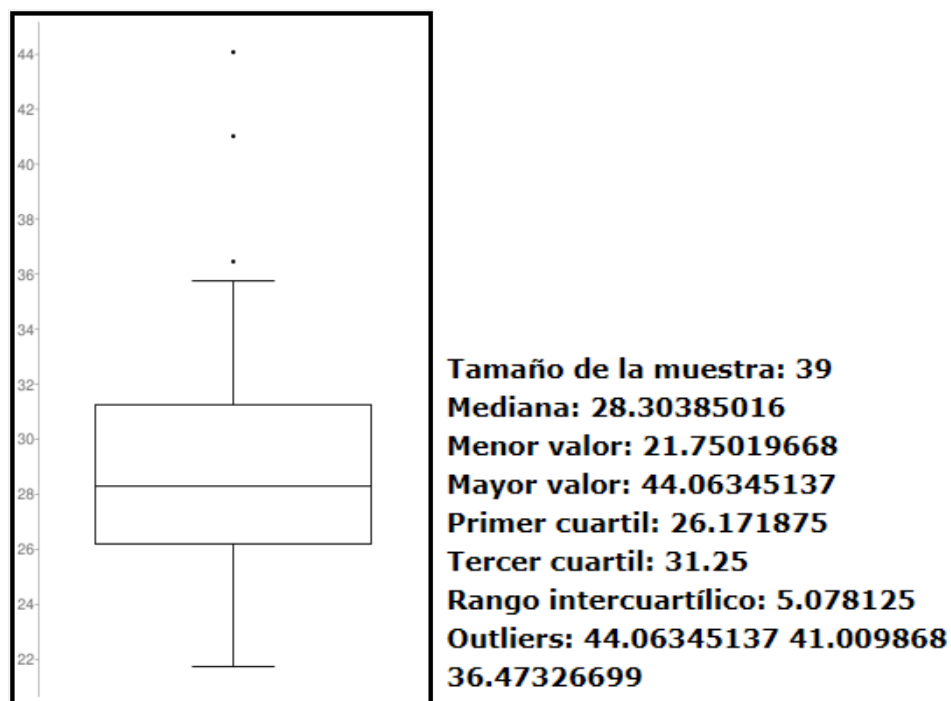
FIGURA 9. DISTRIBUCION DE LA EDAD DE LA POBLACIÓN DE MUJERES PORTADORAS DE MUTACIÓN EN BRCA1/2 INCLUIDAS SEGÚN EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO.



Esta población tuvo un peso promedio de 72 Kg (47-110), e Índice de masa corporal IMC de 29 kg/m² (22-44), ostentando sobrepeso según su media, contando con valores extremos de obesidad mórbida.

La distribución del IMC de las pacientes portadoras de mutación en *BRCA1/2* incluidas muestra que el 25% de la población tenía una condición corporal de normalidad, estando presente el sobrepeso y obesidad en el resto de pacientes (75%), señalando además la presencia de tres valores extremos que indican obesidad mórbida, los que afectan la media poblacional. (Figura 10)

FIGURA 10. DISTRIBUCION DEL INDICE DE MASA CORPORAL LA POBLACIÓN DE MUJERES PORTADORAS DE MUTACIÓN EN *BRCA1/2* INCLUIDAS



El 47% de las pacientes tenían antecedente de cáncer de mama(n=18) 33% con antecedente de cáncer de ovario (n=13), 3% con cáncer de endometrio (n=1) ,10%

con doble primario (n=4, 3 por cáncer de mama bilateral y un caso de adenocarcinoma de pulmón de células grandes-cáncer de ovario metacrónico), 8% de cáncer de mama-cáncer de ovario(n=3). (Tabla 5)

**TABLA 5. RESUMEN DE VARIABLES CLINICAS CATEGÓRICAS
FRECUENCIAS DE DIAGNOSTICOS ONCOLÓGICOS Y ESTADIOS CLINICOS DE LA
POBLACION DE PACIENTES PORTADORAS DE MUTACIÓN EN *BRCA1/2* INCLUIDAS.**

	N	%
Cáncer de mama	18	47
Cáncer de ovario	13	33
Cáncer de endometrio	1	3
Portadores sanos	7	18
Doble primario	4	10
Cáncer mama bilateral	3	8
Estadio Clínico cáncer de mama		
IA	1	4
IC	1	4
IIA	6	29
IIB	6	29
IIIA	6	29
IIIB	1	5
Estadio Clínico cáncer de ovario		
IA	2	12.5
IIIA	2	12.5
IIIB	2	12.5
IIIC	3	18
IVA	2	12.5
IVB	5	32
Estadio Clínico cáncer de endometrio		
IIIC	1	3
Estadio Clínico cáncer de pulmón		
IVA	1	3

El estadio clínico de cáncer de mama más frecuente fue el ECII (58%), seguido del estadio clínico III (34%). El inmunofenotipo de cáncer de mama más frecuente fue el triple negativo (n=10, 56%), seguida del luminal B (n=5, 28%) y luminal A (n=3, 16%). La histopatología más frecuente fue la ductal infiltrante (n=15, 83%), presentándose el carcinosarcoma (n=2, 11%), y la metaplasia condroide en menor proporción (n=1, 6%). (Tabla 6)

TABLA 6. RESUMEN DE VARIABLES CLINICAS CATEGÓRICAS FRECUENCIA DE HISTOPALOGIA, INMUNOFENOTIPO, SBR, GRADO DE CÁNCER DE MAMA DE LA POBLACION DE PACIENTES PORTADORAS DE MUTACIÓN EN *BRCA1/2*.

Inmunofenotipo de Cáncer de mama	N	%
Luminal A	3	16
Luminal B	5	28
Triple negativo	10	56
Histopatología de cáncer de mama		
Ductal infiltrante	15	83
Carcinosarcoma	2	11
Metaplasia condroide	1	6
SBR		
3	1	6
7	5	31
8	3	19
9	7	44
GRADO		
1	1	6
2	5	31
3	10	63

El 63% de los cánceres de mama fueron de alto grado G3 (n=10),y 32%, G2; el índice de proliferación celular ki67 se presentó con valor menor igual de 20 en un 33%(n=4), ki67 entre 21-50 en un 42%(n=5), y ki67 mayor igual que 51, en un 25%(n=13), ostentando los carcinomas ductales un grado de proliferación celular mayor de 50 en su mayoría(6 de diez casos, 60%); mientras que los carcinosarcoma y metaplasia condroide exhibieron un ki67 mayor de 50. (Tabla 7)

TABLA 7. ÍNDICE DE PROLIFERACIÓN CELULAR KI67 SEGÚN HISTOPATOLOGÍA DE CÁNCER DE MAMA DE LA POBLACION DE PACIENTES PORTADORAS DE MUTACIÓN EN *BRCA1/2* INCLUIDAS.

Ki67	Carcinosarcoma	Ductal infiltrante	Metaplásico condroide	Total
5	0	1	0	1
10	0	1	0	1
15	0	1	0	1
20	0	1	0	1
30	0	3	0	3
40	0	1	0	1
50	1	0	0	1
70	0	1	0	1
80	0	0	1	1
90	0	1	0	1
Total	1	10	1	12

Predominaron los carcinomas con score SBR igual a 9 (n=7, 44%), seguido por carcinomas con score SBR igual a 7 (n=5, 31%), otros con SBR igual a 8(n=3, 19%), observándose un solo caso de cáncer de mama con puntaje de SBR igual a 3 (6%) (Tabla 8). Se observa la relación entre el mayor puntaje de SBR y mayor grado tumoral.

TABLA 8. DISTRIBUCIÓN DEL GRADO DE CÁNCER DE MAMA SEGÚN SBR DE LA POBLACION DE PACIENTES PORTADORAS DE MUTACIÓN EN BRCA1/2 INCLUIDAS.

Grado	3	7	8	9	Total	%
1	1	0	0	0	1	6
2	0	5	0	0	5	31
3	0	0	3	7	10	63
Total	1	5	3	7	16	100

Pearson chi 2 (6)=32 Pr.=0.0001

La histopatología de cáncer de ovario más frecuente fue la seroso papilar (n=13, 81%), encontrando en menor proporción la histopatología endometriode (n=2, 13%) y la histopatología de células granulosa (n=1, 6%) este último caso en un cáncer de ovario producto de una ooforectomía reductora de riesgo de una paciente que había debutado con cáncer de mama. El único caso de cáncer de endometrio tuvo histopatología endometriode (3%), mientras que un único caso de cáncer de pulmón presentó como histopatología al adenocarcinoma de células grandes.

(Tabla 9)

TABLA 9. RESUMEN DE VARIABLES CLINICAS CATEGÓRICAS FRECUENCIA DE HISTOPATOLOGÍA DE OVARIO, ENDOMETRIO Y PULMÓN PRESENTADOS EN LA POBLACIÓN DE PACIENTES PORTADORAS DE MUTACIÓN EN *BRCA1/2* INCLUIDAS.

Histopatología de cáncer de ovario	N	%
Seroso papilar	13	81
Endometriode	2	13
Granulosa	1	6
Histopatología de cáncer de endometrio		
Endometriode	1	3
Histopatología de cáncer de pulmón		
Adenocarcinoma de células grandes	1	3

La mutación en *BRCA1* estuvo presente en el 64% (n=25) de las pacientes, y en *BRCA2* en el 36% (n=14). (Tabla 10)

TABLA 10. FRECUENCIA SEGÚN TIPO DE MUTACIÓN EN *BRCA* EN LA POBLACIÓN DE PACIENTES INCLUIDAS.

<i>BRCA</i>	N	%
1	25	64
2	14	36
TOTAL	39	100

La variabilidad de mutaciones más frecuentes fueron la *BRCA1*delex9-12 (n=6, 19%), la *BRCA2*c.2639delTG (n=4, 12.5%) y *BRCA1*delex18-19(n=3, 9.4%). (Tabla 11).

La mutación *BRCA1*delex9-12 estuvo presente en el 30%(n=6) del total de portadoras de mutación en *BRCA1*. (Tabla 11)

TABLA 11. FRECUENCIA SEGÚN VARIABILIDAD DE MUTACIÓN EN *BRCA* EN LA POBLACIÓN DE PACIENTES INCLUIDAS.

MUTACIÓN	BRCA		TOTAL	
	1	2	N	%
A1708E	1	0	1	3
c.3597delT	1	0	1	3
c.2639delTG	0	4	4	12.5
c.1723dupG(p.Glu575Glyfs*11)	2	0	2	6
c.2224C>T(p.Gln742*)	0	1	1	3
c.230T>G p.M1R	0	1	1	3
c.3034del4	0	1	1	3
c.330A>G(R71G)	1	0	1	3
c.3597delT	1	0	1	3
c.3648dupA(p.Ser1217Ilefs*2)	1	0	1	3
c.3756-3759delIGTCT(p.Ser1253Argfs*10)	1	0	1	3
c.5631del(p.Asn1877Lysfs*32)	0	1	1	3
c.5859delC	0	1	1	3
c.6486_6489del(p.Lys2162Asnfs*5)	0	2	2	6
c.6819delTG	0	1	1	3
c.815_824 dup (p.Thr276Alafs*14)	1	0	1	3
c.943ins10	2	0	2	6
delex18-19	3	0	3	9.4
delex9-12	6	0	6	19
TOTAL	20	12	32	100

De las 39 pacientes incluidas , 28 contaron con imagen de resonancia realizada quedando el resto con resonancias solicitadas al momento de recabar la información (agosto 2018), de forma que se analizaron 51 imágenes de resonancia de mama que fueron informadas como negativas, de ellas el 16% (n=8 imágenes), se reportaron con alteraciones de la captación de 18F-FDG sospechosas de actividad tumoral en el PEM, mientras que el resto (n=43, 84%) fueron reportadas como negativas para actividad tumoral por imagen molecular PEM. (Tabla 12)

TABLA 12. COMPARACIÓN DE RESULTADOS DE INFORMES DE RESONANCIA DE MAMA Y PET DE MAMA DEDICADO (PEM) DE LAS PACIENTES PORTADORAS DE MUTACIÓN EN *BRCA1/2* INCLUIDAS.

	PEM		
RESONANCIA	NEGATIVO	POSITIVO	TOTAL
NEGATIVO	43 (84%)	8 (16%)	51

Se consideró la imagen de resonancia de cada mama como una unidad de estudio, de forma que tuvimos acceso a 51 unidades de estudio de resonancia informadas como negativas para cáncer de mama, las que fueron comparadas con las imágenes PEM de cada una de las mamas de las pacientes participantes.

La evaluación de las imágenes PEM se realizó por tres expertos en imagen molecular, que concordaron en el 100% de los hallazgos positivos. Las imágenes PEM se analizaron en la plataforma de trabajo PEM Viewer Naviscan, que presentó un panel de 12 cortes de la adquisición de la incidencia craneocaudal (CC) de cada mama, y 12 cortes de la adquisición de la incidencia oblícuo mediolateral (MLO) (ejemplo, Figura 11A, 11B)

FIGURA 11.A PRESENTACIÓN DE IMÁGENES PEM EN INCIDENCIAS CRANEOCAUDAL DE MAMA DERECHA Y MAMA IZQUIERDA.

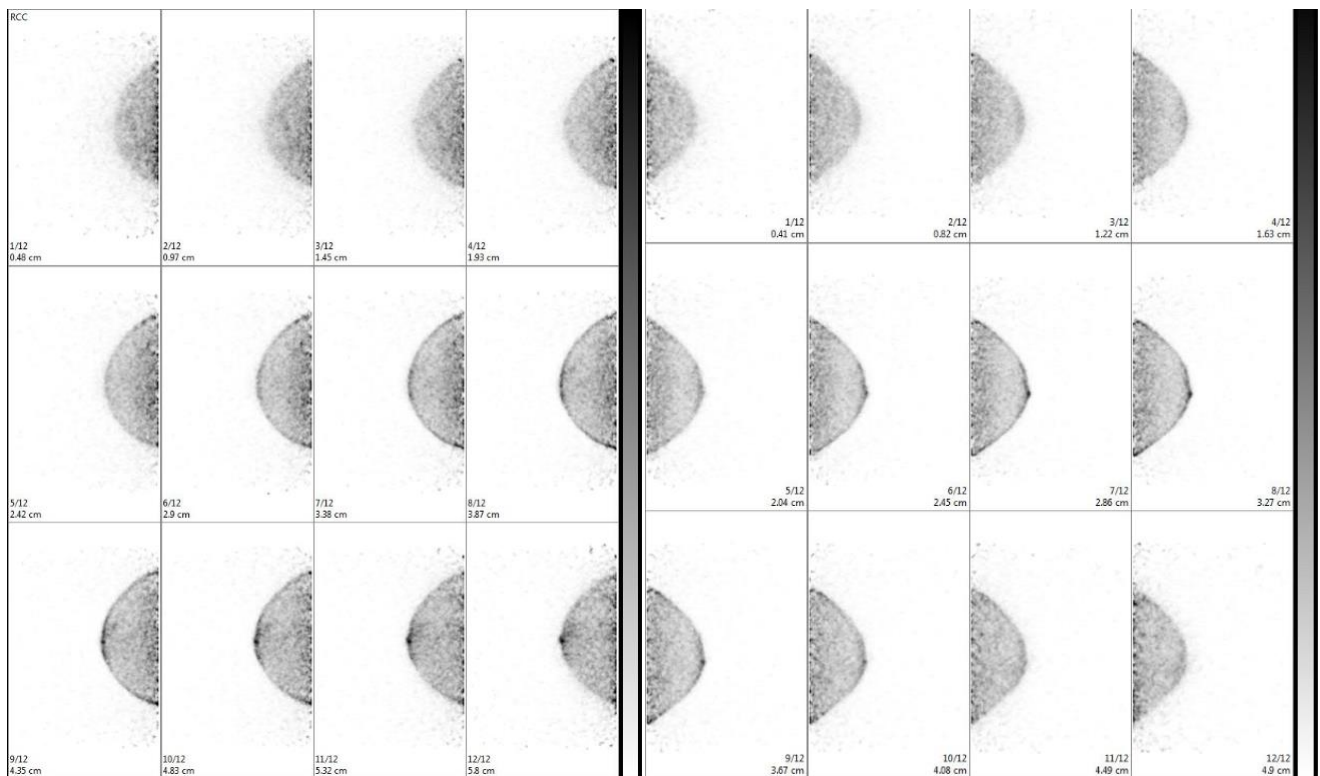


Figura 11.A Imagen PEM en incidencias craneocaudal CC de 12 slides de ambas mamas en paciente de 56 años con cáncer de ovario y mutación *BRCA2*. Muestra distribución homogénea de 18F-FDG en tejido mamario, sin alteraciones focales hipermetabólicas, reportada como normal.

FIGURA 11.B PRESENTACIÓN DE IMÁGENES PEM EN INCIDENCIAS OBLICUO MEDIOLATERAL DE MAMA DERECHA E IZQUIERDA.

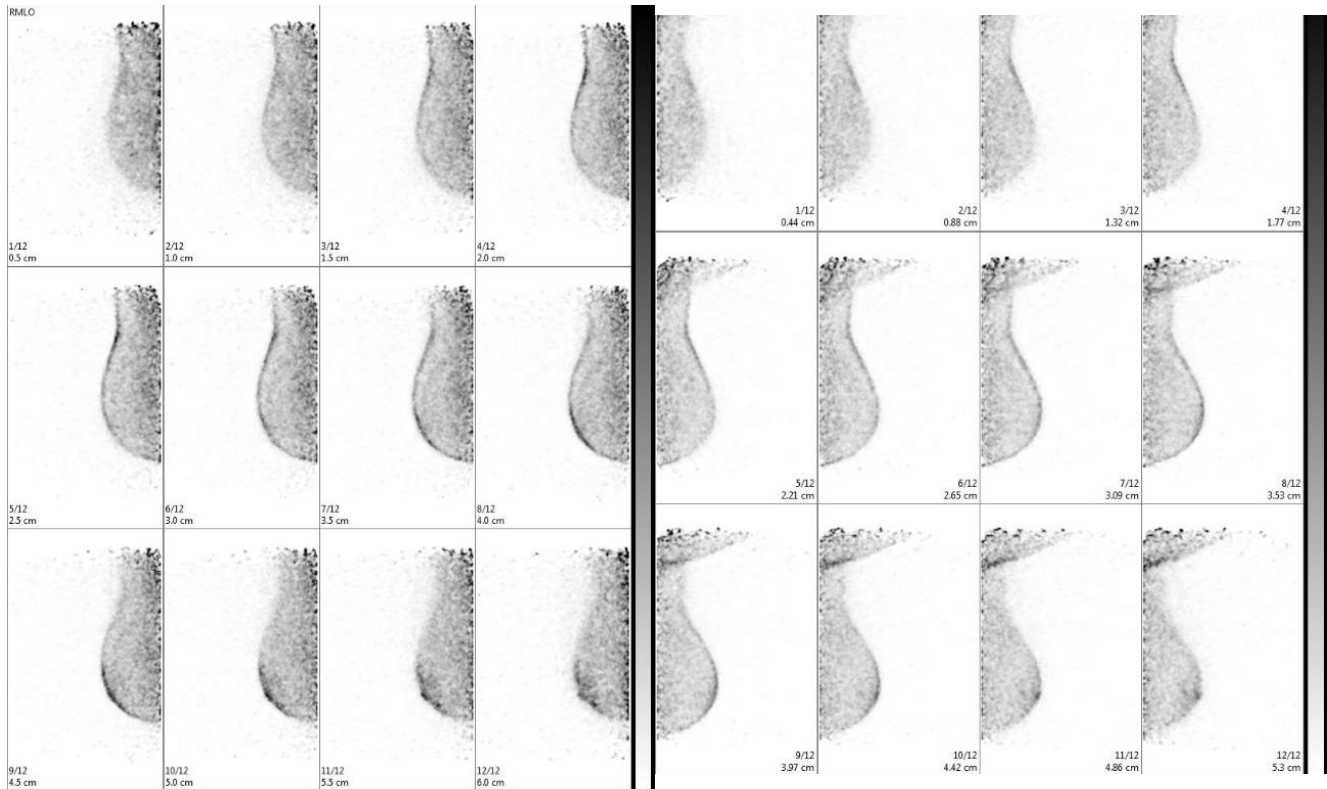


Figura 11.B Imagen PEM en incidencias oblicuo mediolateral MLO de 12 slides de ambas mamas en paciente de 56 años con cáncer de ovario y mutación *BRCA2*. Muestra distribución homogénea de ^{18}F -FDG, reportada como normal.

La evaluación realizada por los expertos incluyó descripción cualitativa de la distribución del radiofármaco en el tejido mamario visualizado en las imágenes PEM, reportando la presencia de alteraciones masa y no masa con incremento de la captación de ^{18}F -FDG, realizando sobre ellas estimaciones de tamaño, así como de los parámetros semicuantitativos de medición de esta captación mediante PUV_{máx} y LTB. (ejemplo, Figura 12).

FIGURA 12. IMÁGENES OBLICUO MEDIOLATERAL Y CRANEOCAUDAL PEM

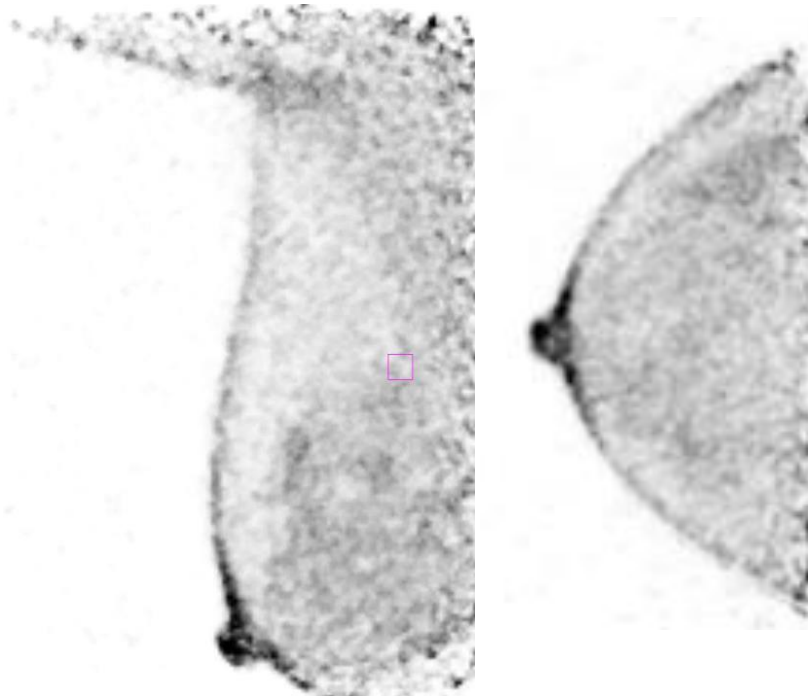


Figura 12. PEM en incidencia MLO (oblícuomediolateral) y CC (craneocaudal) con distribución heterogénea del radiofármaco en tejido mamario, sin alteración focal en la captación de ^{18}F -FDG de paciente de 36 años portadora de mutación en *BRCA1*, asintomática con antecedente de madre con cáncer de mama derecha Triple negativo a los 40 años y hermana de 32 años con cáncer de mama izquierdo. Trazo de área de interés (ROI) color rosa en incidencia MLO para medir la captación de fondo.

El PET de mama pudo determinar alteraciones con incremento de la captación de ^{18}F -FDG en ocho pacientes portadoras de mutación en *BRCA1/2*, e imágenes de resonancia negativas, puede detectar 16% más de lesiones sospechosas de actividad tumoral frente a la resonancia; parece

ser por ello más sensible diferente a la mayoría de revisiones donde destacan la alta especificidad y valor predictivo positivo del PEM; nuestro estudio tiene la limitante de un pequeño número de pacientes que no representa el espectro de pacientes con hallazgos positivos en la resonancia. (23,24,39, 40) (Tabla 13)

La utilización de la imagen PEM incrementó el número de reportes BIRADS 1(N=11) catalogándolos como normales; produjo una disminución del grupo de reportes BIRADS 2 (N=18,33%), suprimió los reportes indeterminados BIRADS 3 (N=4), e incrementa los reportes con BIRADS 4 (N=11, 20%).de forma que aumenta el número de resultados sospechosos de actividad tumoral. (Tabla 13)

TABLA 13. Comparación entre BIRADS CONVENCIONAL con BIRADS LEXICO PEM por unidad de mama

BIRADS	BIRADS PEM			TOTAL	%
	1	2	4		
2	11	27	11	49	89
3	0	4	0	4	7
4	0	0	2	2	4
TOTAL	11	31	13	55	
%	20	56	24		100

Pearson chi2 (4) = 9.7483 Pr. 0.045

Esto permitió un incremento del 21% en la conducta clínica de intervención (control más frecuente-nueva imagen con exploración intencionada-cirugía reductora de riesgo) según léxico PEM versus resonancia (Pearson $\chi^2(1) = 6.0782$ Pr. 0.014) (dos pacientes se programaron para mastectomía reductora de riesgo y el resto se mantiene en seguimiento estrecho). (Tabla 14)

TABLA 14. Comparación entre conducta de seguimiento estándar frente a conducta de intervención mediante seguimiento más frecuente/mastectomía reductora de riesgo según BIRADS reportado por unidad de mama.

CONDUCTA BIRADS	CONDUCTA BIRADS_PEM		TOTAL	%
	1	2		
1	41	12	53	96
2	0	2	2	4
TOTAL	41	14	55	
%	75	25		100

Pearson $\chi^2(1)=6.0782$ Pr. 0.014

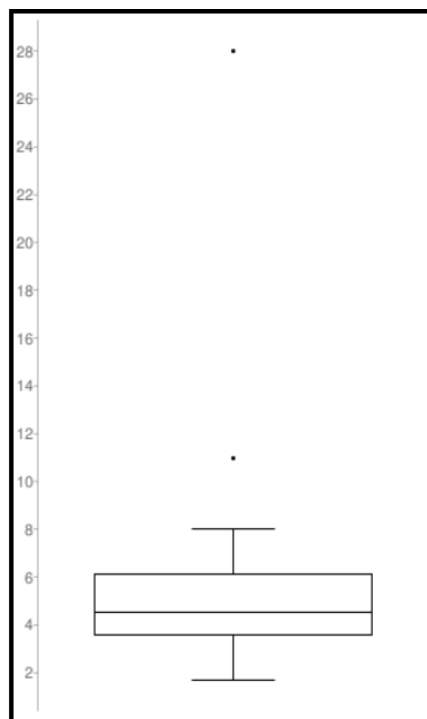
La frecuencia de alteraciones masa y no masa encontradas fue de 18% y 34% respectivamente mostrando metabolismo glucídico incrementado en tejido mamario de estas pacientes portadoras de mutación en *BRCA1/BRCA2*. (Tabla 15)

TABLA 15. FRECUENCIA SEGÚN TIPO DE IMAGEN CON CAPTACIÓN INCREMENTADA DE 18F-FDG EN IMÁGENES PEM

Imágenes en estudios PEM (56 imágenes)	N	%
Alteración Masa	10	18
Alteración No Masa	19	34
TOTAL	29	52

La distribución del tamaño de las imágenes con incremento de la captación de 18F-FDG demuestra que la variabilidad de tamaño de las imágenes observadas fue predominantemente menor de 8 mm, señalando además la presencia de 2 valores extremos superiores a 10mm. (Figura 13)

FIGURA 13. DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE LAS IMÁGENES CON INCREMENTO DE LA CAPTACIÓN DE 18FLUOR-FLUORODESOXIGLUCOSA VISUALIZADAS POR PET DE MAMA DEDICADO (PEM) EN LA POBLACIÓN DE MUJERES PORTADORAS DE MUTACIÓN EN *BRCA1/2* INCLUIDAS.



Tamaño de la muestra: 22
Mediana: 4.5
Menor valor: 1.7
Mayor valor: 28
Primer cuartil: 3.6
Tercer cuartil: 6.15
Rango intercuartílico: 2.55
Outliers: 28 11

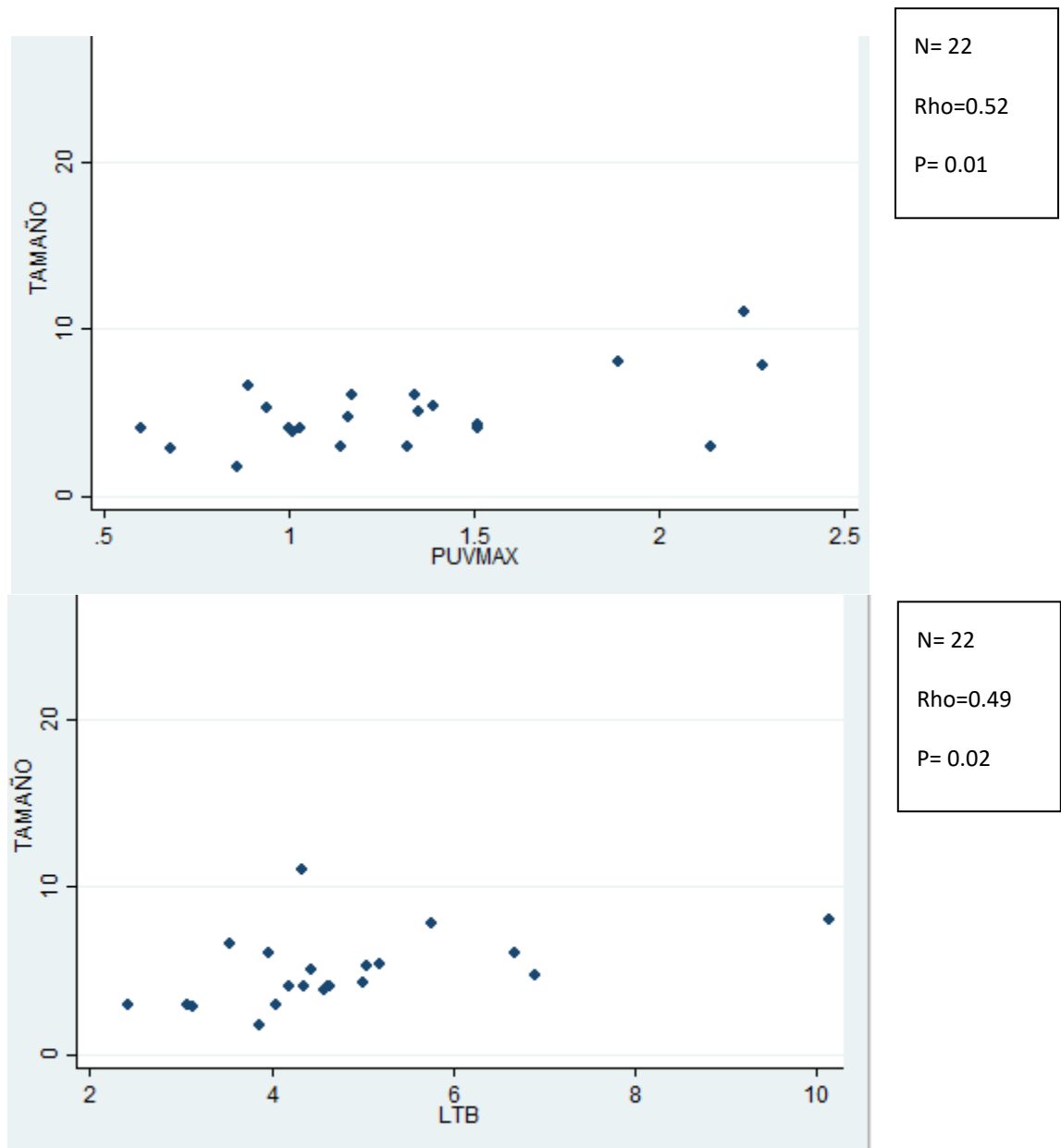
Las imágenes PEM mostraron alteraciones con incremento focal de la captación del radiofármaco 18F-FDG con diámetros medio de 6 mm, captación absoluta del radiofármaco 18F-FDG PUVmax de 1.3, y relativa LTB de 4.5. (Tabla 16)

TABLA 16. MEDIDAS DE RESUMEN DE TENDENCIA CENTRAL Y DISPERSIÓN DE PARÁMETROS SEMICUANTITATIVOS DE LOS HALLAZGOS EN IMÁGENES PEM.

	Tamaño mm	PUVmáx	LTB	Fondo libre
Vmin	1.7	0.6	2.1	0.16
Vmax	28	2.28	10.14	1.02
x±SD	6.0±5.3	1.3±0.5	4.5±1.6	0.33±0.18
Mediana	5.3	1.17	4.58	0.27

Existe correlación positiva entre el tamaño de las lesiones y los parámetros moleculares semicuantitativos PUVmáx, LTB (Correlación Spearman N= 22, Rho=0.52, p=0.01 y N=22, Rho=0.49, p=0.02 respectivamente) siendo el tamaño mínimo detectado por nuestro estudio de 1.7mm, al igual que en los estudios conocidos hasta este momento donde conforme aumente el tamaño de la lesión será más probable observarla, mismos que resaltan la capacidad de detectar lesiones pequeñas desde los 1.5mm, además de su utilidad para detectar multifocalidad, multicentricidad, bilateralidad, lesiones adicionales a la índice.(23,24,27). (Figura 14)

FIGURA 14 CORRELACIÓN ENTRE TAMAÑO DE LA IMAGEN Y LOS PARÁMETROS SEMICUANTITATIVOS MOLECULARES PUVMÁX. Y LTB.



Hay diferencia significativa según la distribución homogénea y heterogénea del radiofármaco ^{18}F -FDG en el parénquima mamario de las participantes visualizado en las imágenes PEM de las pacientes ($p=0.029$) estimada mediante área de interés de fondo (ROI). U de Mann Whitney. (Tabla 17, Tabla 18),

TABLA. 17. COMPARACIÓN ENTRE CAPTACIÓN DEL RADIOFÁRMACO 18F-FDG SEGÚN DISTRIBUCIÓN HOMOGÉNEA Y HETEROGÉNEA DEL FONDO DE LA IMAGEN PEM.

Captación 18F-FDG fondo	Obs	Rank sum	Expected	p 0.029
Heterogéneo	34	1099	969	
Homogéneo	22	497	627	
combined	56	1596	1596	

TABLA 18. DISTRIBUCIÓN DEL RADIOFARMACO 18F-FDG EN TEJIDO MAMARIO LIBRE DE ENFERMEDAD VISUALIZADO POR PEM.

	Captación 18F-FDG en ROI de fondo			
Distribución	X	SD	N	%
Heterogéneo	0.4	0.2	34	61
Homogéneo	0.2	0.08	22	39
Total	0.34	0.19	56	

Resaltando además que hay una alta proporción de pacientes portadoras de mutación en *BRCA* cuyo tejido mamario tiene distribución heterogénea del ^{18}F -FDG (61%, N=34) en el tejido mamario evaluado por imagen PEM. (Figura 15)

FIGURA 15. PET DE MAMA DEDICADO MOSTRANDO DISTRIBUCIÓN HETEROGÉNEA DEL RADIOFÁRMACO ^{18}F -FDG EN TEJIDO MAMARIO DE PACIENTE PORTADORA DE MUTACIÓN *BRCA*.

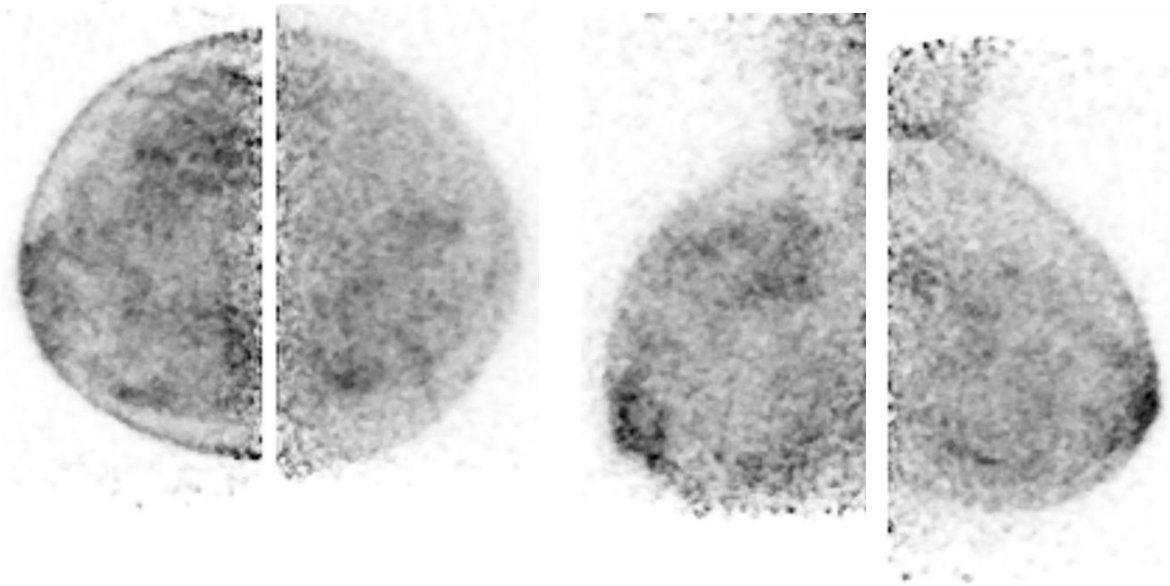


Figura 15. Muestra imagen PEM en incidencia CC (craneocaudal) y MLO (oblicuo-medio-lateral) de ambas mamas con distribución heterogénea de ^{18}F -FDG en parénquima mamario, se observan algunas imágenes no masa de paciente de 48 años portadora de mutación en *BRCA2*, asintomática con antecedente de hermana con cáncer de ovario a los 24 años y cáncer de mama metacrónico.

Existe un estudio realizado *por* Koo, H. R., Moon, W. K., Chun et al (2013) los que estudiaron un total de 52 pacientes (edad media, 50,9 años, 26 premenopáusicas, 26 posmenopáusicas) con cáncer de mama recién diagnosticado a las que ellos sometieron a 18F-FDG PEM, mamografía convencional y resonancia magnética de mama. El valor de fondo del valor de absorción de 18F-FDG en PEM fue obtenida dibujando una región de interés definida por el usuario (ROI) en un área normal de la mama al igual que en nuestro estudio, revelan así una correlación significativa entre la captación de fondo de 18F-FDG de PEM y la densidad mamográfica después del ajuste por edad y estado menopáusico ($P < 0.01$), pero no hallan relación entre la captación de 18F-FDG en el fondo del PEM y el realce del parénquima de fondo en la resonancia. Ellos concluyeron que la captación de 18F-FDG en el PEM aumenta significativamente a medida que aumenta la densidad mamográfica, mientras que el realce del parénquima de fondo en la resonancia de mama no fue un predictor independiente de la captación de 18F-FDG de fondo en PEM a diferencia de la densidad mastográfica.(41)

FIGURA 16. IMAGEN PET DE MAMA DEDICADO CON IMAGEN TIPO MASA HIPERMETABÓLICA CON AREAS DE INTERES (ROI) TRAZADAS.

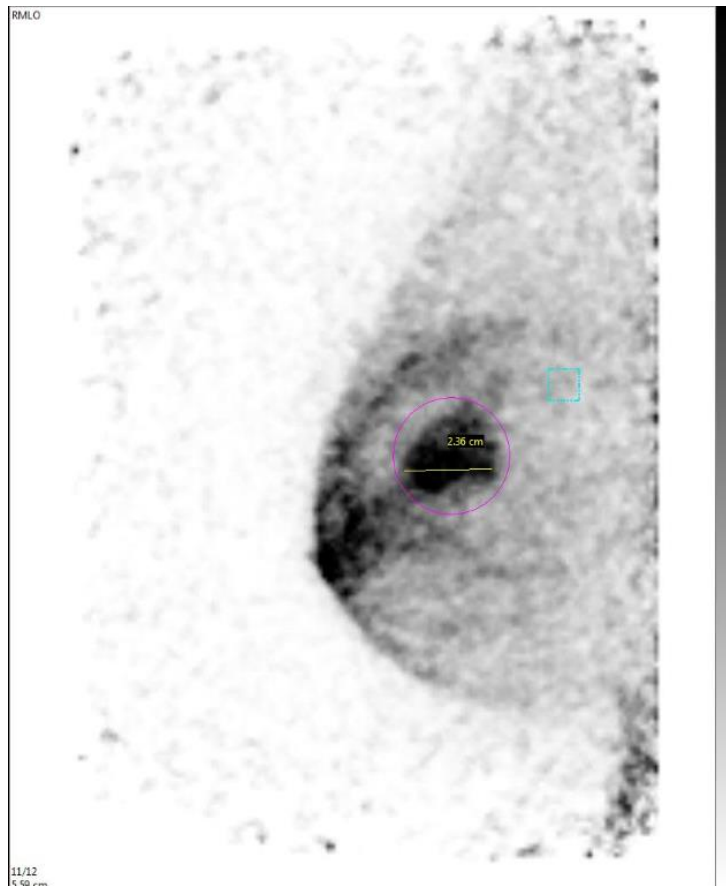


Figura 16 muestra Imagen PEM incidencia MLO de mama derecha de portadora de mutación en *BRCA2*, asintomática. Estimación de captación de ^{18}F -FDG PUVmax. (Área de interés ROI rosa) y captación de fondo (Área de interés ROI azul).

El PET CT corporal reveló más alteraciones que las reportadas en tomografías previas: nódulos tiroideos hipermetabólicos (N=5, 13%) ; adenopatías mamarias internas (N=2); adenopatías axilares (N=2); adenopatías cervicales (N=1); adenopatías mediastinales (N=1); implantes mesentéricos (N=3); colon rectosigmoides (N=1); cúpulavaginal (N=1); metástasis hepática (N=1); metástasis pulmonar (N=1); tumor vesical (N=1), y un tumor ovárico no conocido.

DISCUSIÓN

La tomografía por emisión de positrones dedicada a mama (PEM) empleada en pacientes portadoras de mutación en *BRCA* pudo visualizar imágenes masa y no masa con incremento de la captación del radiofármaco ^{18}F -FDG que no eran aparentes en las imágenes de PET CT de cuerpo completo excepto en dos casos (lesiones de 11 y 28 mm), esto debido al pequeño tamaño de las mismas (media de 5.9 mm), resultados esperados dada la alta y mejor resolución del PEM, tecnología de imagen donde los detectores del equipo toman contacto con el órgano a examinar, la mama, en forma estrecha, sin que exista la atenuación de los fotones producida por las partes óseas y blandas de la caja torácica en el caso del PET CT corporal; por otro lado el fotón viaja una distancia más corta hasta llegar al detector en el PEM a diferencia de la distancia que tiene que recorrer hasta llegar al anillo de detectores de los equipos de PET CT corporal, los que no contactan con el cuerpo del paciente examinado, todo ello contribuye a una mayor distorsión de la formación de la imagen y a que imágenes por debajo del centímetro no sean adecuadamente representadas (23,30,39,40).

Por ello creemos importante siempre complementar un estudio molecular PET CT corporal ya programado de estas pacientes de alto riesgo de cáncer genético, con un estudio de PEM en el mismo día de la examinación, tras una única administración de ^{18}F -FDG, ya que aporta mayor información clínica acerca del comportamiento metabólico del tejido mamario de estas pacientes portadoras de mutación en *BRCA* en las que se puede descubrir enfermedad en etapas tempranas asintomáticas.

En nuestra serie en específico observamos un fenómeno donde las pacientes portadoras de mutación *BRCA*, que fueron pacientes con cáncer de mama ya tratado en seguimiento de alto riesgo por clínica de cáncer hereditario, así como sus familiares mujeres en primer grado asintomáticas, y mujeres con cáncer de ovario con mamas asintomáticas, cuentan con imágenes PEM que determinaron la presencia de alteraciones masa y no masa con incremento de la captación del radiofármaco ^{18}F -FDG sospechosas de actividad tumoral, que aportan información sobre el consumo de glucosa de las células del tejido mamario de estas pacientes de alto riesgo, las que podrían corresponder a carcinomas invasores, carcinomas in situ, hiperplasias con/sin atipia, lo que influirá en el manejo clínico ya sea mediante programación de biopsias, seguimiento más frecuente y cirugías reductoras de riesgo; cabe resaltar que estos hallazgos BIRADS 4 por PEM se observaron en pacientes cuyas resonancia no reportaban ningún hallazgo positivo para cáncer.

Creemos que el rol del PET de mama dedicado en pacientes con mutación *BRCA* no sólo es complementario a la imagen de resonancia, sino que puede contribuir revelando hallazgos moleculares en el consumo celular de glucosa que preceden a las alteraciones morfológicas que son más tardías, contribuyendo en sensibilidad y especificidad al diagnóstico de actividad tumoral en esta población de pacientes. Ya en recientes revisiones actualizadas (30) se reconoce que la sensibilidad del PEM es equiparable a la de la resonancia, por lo que en situaciones en las que no sea posible la realización de las imágenes de resonancia (marcapaso, claustrofobia, alergia gadolinio, IMC alto, prótesis y elementos metálicos) se puede practicar el PET de mama dedicado. De igual forma se señala que el costo del

PEM es similar al costo de realizar una resonancia y que ha empezado a reembolsarse por las entidades aseguradoras cuando se justifica plenamente su necesidad (alto riesgo de cáncer hereditario por mutación en *BRCA*, contraindicación de resonancia magnética, diagnóstico no concluyente de resonancia, cáncer de mama bilateral, multifocalidad, multicentricidad). (30)

Una limitante de emplear imagen molecular es la accesibilidad a equipos de alta tecnología en imagen como lo es el PEM, los que generalmente se encuentran en hospitales de alta especialidad, sin embargo son estas instituciones las que concentran el mayor número de casos de cáncer y de pacientes con riesgo de cáncer hereditario y donde se generan también mediante ensayos e investigación las prácticas clínicas y recomendaciones del mañana; por todo ello creímos necesario ofrecer a estas pacientes con mutación en *BRCA1* la posibilidad de realizarse estudios nuevos de tecnología emergente como el PEM.(21)

Otra limitante que adjudican a los estudios de imagen molecular PEM, PET CT corporal es debido a la exposición a radiación que genera sobre los tejidos del paciente, ante ello debemos decir que nuestro protocolo buscó reducir la dosis de radiación absorbida al administrar 5 mCi del radiofármaco ^{18}F -FDG a estas pacientes *BRCA*, es decir la mitad de una dosis estándar de 10 mCi que se recomienda en los protocolos existentes revisados, con los que se obtuvieron imágenes de buena calidad interpretativa, existiendo la posibilidad de reducir esta dosis a una cuarta parte de la estándar de acuerdo a revisiones de niveles de cuentas reducidos e imagen PEM, en los que concluyen que la sensibilidad no se afecta en forma significativa en los carcinomas ductales de mama, observándose una mayor reducción de la misma en histologías lobulillares. (28) Nuestro grupo

de pacientes con cáncer de mama en las que predominaba la histología ductal infiltrante y el inmunofenotipo triple negativo no resultarían perjudicadas por la reducción de dosis. Para el caso de las pacientes con cáncer de ovario u otro primario portadoras de mutación en *BRCA* estas pacientes tuvieron habitualmente en nuestra institución un estudio de PET CT corporal solicitado por el oncólogo (sospecha de recurrencia, elevación de Ca 125, evaluación de respuesta a tratamiento) por lo que nuestra intervención sólo radicó en la reducción de la dosis de 18F-FDG a administrar así como la adquisición de imágenes PEM en el mismo día previo a la realización de su PET CT corporal programado, por tanto no se incrementó el riesgo a exposición a radiación en este grupo de pacientes.

Se evidenció en nuestra serie una distribución heterogénea del radiofármaco 18F-FDG en el tejido mamario de la mayoría (61%) de las pacientes portadoras de mutación en *BRCA*, visualizado y cuantificado en las imágenes PEM de estas pacientes, hallazgos que se presentan en pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas, lo que nos hace plantear la hipótesis de la existencia de alteraciones en el metabolismo glucídico de las células que conforman el tejido mamario de estas pacientes previa a enfermedad oncológica consolidada, a este respecto sólo hemos encontrado estudios donde determinan la densidad mamaria mastográfica como predictor de la captación de 18F-FDG en tejido mamario de población de mujeres sin mutación(41) de forma que aumenta la captación al incrementar a densidad de la mama, ellos no encontraron relación entre la captación de 18F-FDG en tejido mamario y el realce reportado por las imágenes de resonancia magnética de mama.

Finalmente se encontraron más hallazgos sugestivos de actividad tumoral en las imágenes de PET CT corporal de nuestras pacientes, comparado con las reportadas en las imágenes tomográficas previas, haciendo énfasis en un mayor número de nódulos tiroideos hipermetabólicos (13% versus 1-5% de población general (45)) en nuestra población de portadoras de mutación en *BRCA*, mayor eficiencia en la evaluación de enfermedad en ganglios linfáticos (N) regional y a distancia (M), haciendo énfasis en la determinación de otros tumores (tumor vesical en paciente con cáncer de mama-ovario portadora de mutación en *BRCA2*, un tumor ovárico en *portadora BRCA2* asintomática, y otro tumor ovárico en paciente portadora asintomática *BRCA1*).Esto debido al rastreo corporal extenso de cráneo a tercio medio de muslos, ventajas reportadas en estudios previos(42.43.44)

CONCLUSIONES

1. La frecuencia de alteraciones masa y no masa con incremento de la captación de 18F-FDG en pacientes portadoras de mutación *BRCA1/2* fue del 19% y 37%, respectivamente.
2. EL PET de mama dedicado detectó 20% más lesiones sospechosas de actividad tumoral que la resonancia magnética de mama.
3. Existe correlación positiva entre tamaño de las imágenes y parámetros moleculares PUVmáx y LTB.del PEM($p=0.01$, $p=0.02$ respectivamente)
4. El tejido mamario libre de enfermedad de estas pacientes exhibe alteraciones del metabolismo glucídico de 18F-FDG, siendo su distribución heterogénea en el 61% de esta serie y con diferencia significativa de la media de su captación (ROI FONDO, $p=0.02$).
5. El estudio PET CT corporal de estas pacientes reveló más hallazgos de enfermedad ganglionar regional, ganglionar a distancia, metastásica así como tumores ováricos no conocidos no reportados en las tomografías previas.

REFERENCIAS

1. GLOBOCAN 2018: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. International Agency for Research on Cancer. 2018
2. Vogelstein, B., & Kinzler, KW.. The multistep nature of cancer. Trends in Genetics, 9(4), 138-141. doi:10.1016/0168-9525(93)90209-z.1993,
3. Lynch HT, Lynch J, Conway T, Watson P, Feunteun J, Lenoir G, Narod S and Fitzgibbons R Jr: Hereditary breast cancer and family cancer syndromes. World J Surg 18: 21-31, 1994.
4. Sokolenko AP, Iyevleva AG, Mitiushkina, NV, et al: Hereditary breast-ovarian cancer syndrome in Russia. Acta Nat 2: 31-35, 2010.
5. Zhang B, Beeghly-Fadiel A, Long J and Zheng, W: Genetic variants associated with breast-cancer risk: comprehensive research synopsis, meta-analysis, and epidemiological evidence. Lancet Oncol 12: 477-488, 2011.
6. Kobayashi H, Ohno S, Sasaki Y, Matsuura M. Hereditary breast and ovarian cancer susceptibility genes (Review). Oncology Reports. 2013.
7. Horky O, Pavlu H, Kuklova J, et al. High occurrence of BRCA1 intragenic rearrangements in hereditary breast and ovarian cancer syndrome in the Czech Republic. BMC Med Genet 8: 32, 2007.
8. Walsh T and King MC: Ten genes for inherited breast cancer. Cancer Cell 11: 103-105, 2007.
9. Smith KL and Isaacs C: BRCA mutation testing in determining breast cancer therapy. Cancer J 17: 492-499, 2011.

10. Ruan Y, Song AP, Wang H, et al: Genetic polymorphisms in AURKA and BRCA1 are associated with breast cancer susceptibility in a Chinese Han population. *J Pathol* 225: 535-543, 2011.
11. Gene Database. Genes and Expression. National Center of Biotechnology Information. Gene ID: 672, updated on 11-Nov-2018.
12. Gene Database. Genes and Expression. National Center of Biotechnology Information. Gene ID: 675, updated on 11-Nov-2018.
13. Friedenson B: The BRCA1/2 pathway prevents hematologic cancers in addition to breast and ovarian cancers. *BMC Cancer* 7: 152, 2007.
14. Ewald IP, Ribeiro PL, Palmero EI, et al.: Genomic rearrangements in BRCA1 and BRCA2: a literature review. *Genet Mol Biol* 32: 437-446, 2009.
15. Honrado E, Osorio A, Palacios J, Benitez J. Pathology and gene expression of hereditary breast tumors associated with BRCA1, BRCA2 and CHEK2 gene mutations. *Oncogene*. 2006.
16. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al: Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 13: 4429-4434, 2007.
17. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, et al: Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 17:1082-1089, 2011.
18. Young SR, Pilarski RT, Donenberg T, et al: The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 9: 86, 2009.

19. Lilyquist, J., LaDuca, H., Polley, E., et al.. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecologic Oncology*, 147(2), 375-380. doi:10.1016/j.ygyno.2017.08.030. 2017.
20. Yates MS, Meyer LA, Deavers MT, et al: Microscopic and early stage ovarian cancers in BRCA1/2 mutation carriers: building a model for early BRCA-associated tumorigenesis. *Cancer Prev Res* 4: 463-470, 2011.
21. Pilarski R, Berry MP, Jude S, Buys SS, Friedman S, Garber JE, et al. FORCE: Facing Our Risk of Cancer Empowered NCCN Guidelines Version 2.2019 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. 2018.
22. Causer PA, Jong RA, Warner E, Hill K, Wong JW, Curpen BN, et al. BREAST MR IMAGING Breast Cancers De-tected with Imaging Screening in the BRCA Population: Emphasis on MR Imaging with Histopathologic Cor-relation 127si075503 o Content Codes: 1 From the Department of Medical Imaging (P. RadioGraphics [Internet]. 2007;27. Available from: www.rsna.org/rsnarights.
23. Kalinyak JE, Berg WA, Schilling K, Madsen KS, Narayanan D, Tartar M. Breast cancer detection using high-resolution breast PET compared to whole-body PET or PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014.
24. Schilling K, Narayanan D, Kalinyak JE, The J, Velasquez MV, Kahn S, et al. Positron emission mammography in breast cancer presurgical planning: Comparisons with magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;

25. Yamamoto Y, Tasaki Y, Kuwada Y, Ozawa Y, Katayama A, Kanemaki Y, et al. Positron emission mammography (PEM): Reviewing standardized semiquantitative method. *Annals of Nuclear Medicine*. 2013.
26. Minamimoto R, Senda M, Terauchi T, Jinnouchi S, Inoue T, Iinuma T, et al. Analysis of various malignant neoplasms detected by FDG-PET cancer screening program: Based on a Japanese Nationwide Survey. *Ann Nucl Med*. 2011.
27. Yamamoto Y, Tasaki Y, Kuwada Y. A preliminary report of breast cancer screening by positron emission mammography. *Ann Nucl Med* 2016.
28. MacDonald LR, Hippe DS, Bender LC, Cotter EW, Voria PR, Hallam PS, et al. Positron Emission Mammography Image Interpretation for Reduced Image Count Levels. *J Nucl Med*. 2016.
29. Lurie RH, Abraham J, Aft R, Allison KH, Blair SL, Burstein HJ, et al. NCCN Guidelines Version 3. Breast Cancer. 2018.
30. Narayanan D, Berg WA. Use of Breast-Specific PET Scanners and Comparison with MR Imaging. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. 2018.
31. MacDonald, L., Edwards, J., Lewellen, et al. Clinical Imaging Characteristics of the Positron Emission Mammography Camera: PEM Flex Solo II. *Journal of Nuclear Medicine*, 50(10), 1666-1675. 2009.
32. Weitzel JN, Lagos V, Blazer KR, Nelson R, Ricker C, Herzog J, et al. Prevalence of BRCA mutations and founder effect in high-risk Hispanic families. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005.

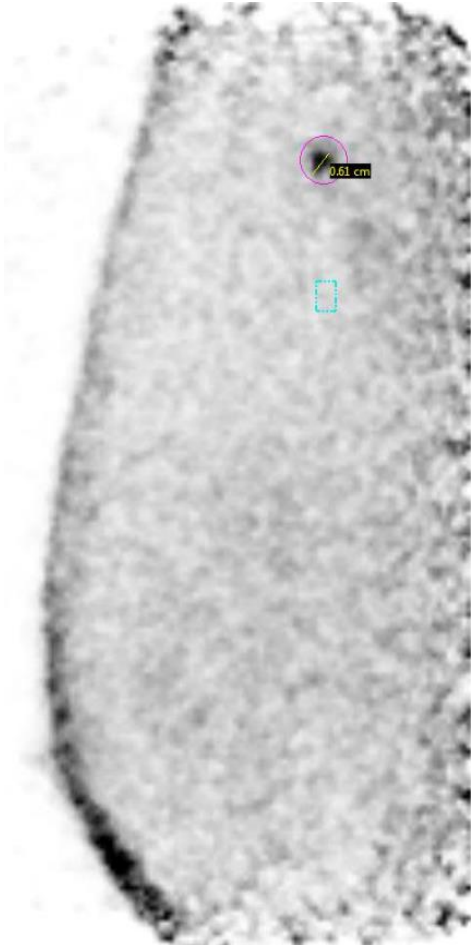
33. Weitzel JN., Lagos V, Herzog J, et al. Evidence for Common Ancestral Origin of a Recurring BRCA1 Genomic Rearrangement Identified in High-Risk Hispanic Families. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 16(8), 1615-1620. doi:10.1158/1055-9965.epi-07-0198. (2007).
34. Vaca-Paniagua F, Alvarez-Gomez RM, Fragoso-Ontiveros V, Vidal-Millan S, Herrera LA, Cantú D, et al. Full-Exon pyrosequencing screening of BRCA germline mutations in Mexican women with inherited breast and ovarian cancer. *PLoS One*. 2012.
35. Weitzel JN, Clague J, Martir-Negron A, Ogaz R, Herzog J, Ricker C, et al. Prevalence and type of BRCA mutations in Hispanics undergoing genetic cancer risk assessment in the southwestern United States: A report from the clinical cancer genetics community research network. *J Clin Oncol*. 2013.
36. Villarreal-Garza C, Alvarez-Gómez RM, Pérez-Plasencia C, Herrera LA, Herzog J, Castillo D, et al. Significant clinical impact of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexico. *Cancer*. 2015.
37. Torres-Mejía G, Royer R, Llacuachaqui M, Akbari MR, Giuliano AR, Martínez-Matsushita L, et al. Recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexican women with breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015.
38. Villarreal-Garza C, Weitzel JN, Llacuachaqui M, Sifuentes E, Magallanes-Hoyos MC, Gallardo L, et al. The prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations among young Mexican women with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015.

39. Narayanan D., Madsen KS., Kalinyak, JE, & Berg, WA. Interpretation of Positron Emission Mammography and MRI by Experienced Breast Imaging Radiologists: Performance and Observer Reproducibility. *American Journal of Roentgenology*, 196(4), 971-981. doi:10.2214/ajr.10.5081. 2011.
40. Berg WA, Madsen KS, Schilling K, et al. Breast Cancer: Comparative Effectiveness of Positron Emission Mammography and MR Imaging in Presurgical Planning for the Ipsilateral Breast. *Radiology*. 2011 Jan; 258(1): 59-72.2011.
41. Koo HR., Moon WK., Chun, IK., et al.. Background 18F-FDG uptake in positron emission mammography (PEM): Correlation with mammographic density and background parenchymal enhancement in breast MRI. *European Journal of Radiology*, 82(10), 1738-1742. doi:10.1016/j.ejrad.2013.05.016. 2013.
42. Basu S, Kumar R, Mavi A, Alavi A. Exploring Tumor Biology with Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Imaging in Breast Carcinoma. *PET Clinics*. 2009.
43. Marzola MC, Chondrogiannis S, Rubello D. Fluorodeoxyglucose F 18 PET/CT Assessment of Ovarian Cancer. *PET Clinics*. 2018.
44. Beriwal, S. PET/CT in Radiation Therapy Planning for Breast Cancer. *PET Clinics*, 4(4), 349-357. doi:10.1016/j.cpet.2009.09.007.2009.
45. Zatelli MC, Lamartina L, Meringolo D, Arvat E, Damiani L, Grani G, et al. Thyroid nodule recurrence following lobe-isthmectomy: incidence, patient's characteristics, and risk factors. *J Endocrinol Invest*. 2018

ANEXO1

IMAGEN PEM POSITIVA CON HALLAZGO FOCAL EN MAMA DERECHA

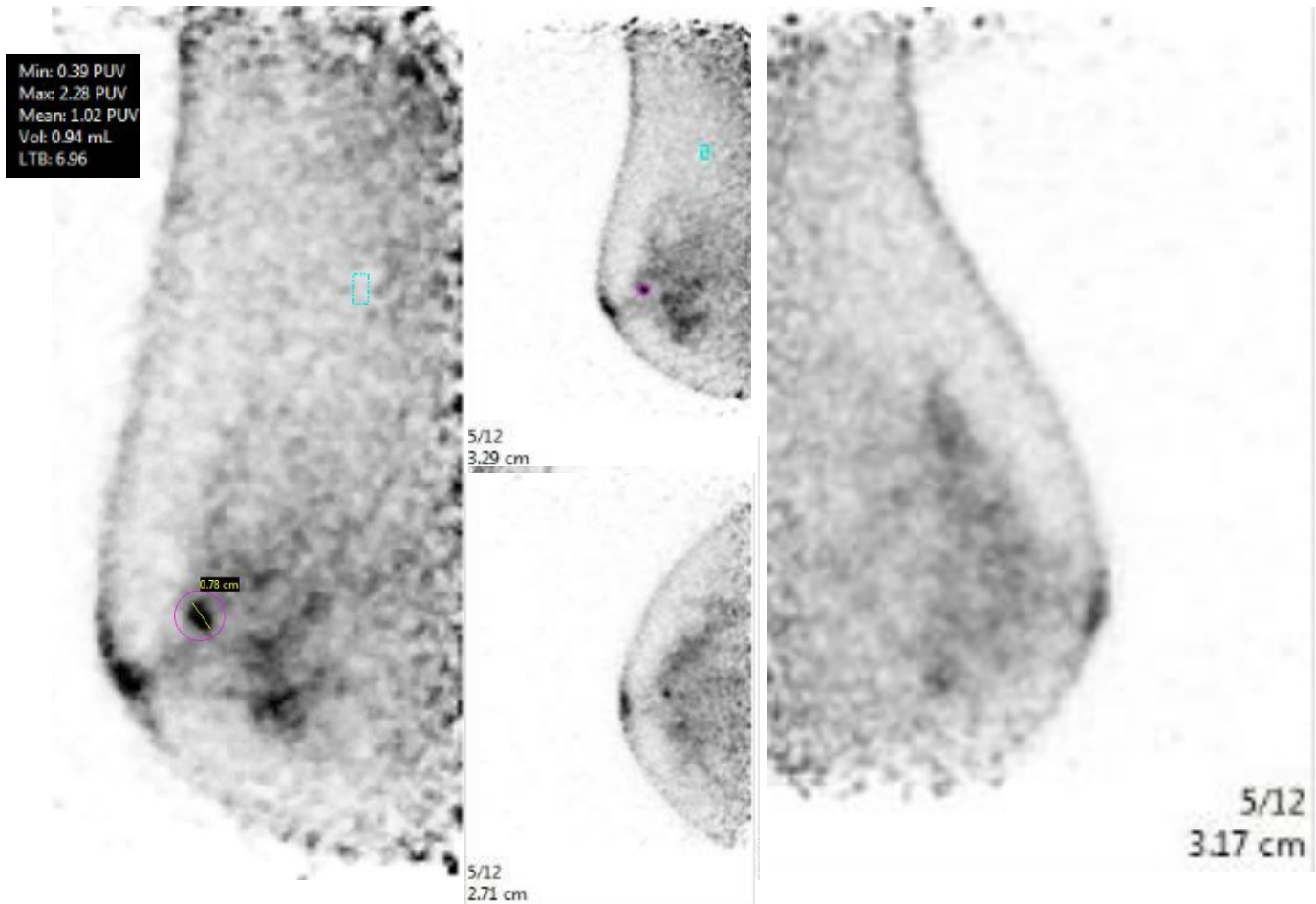
BIRADS 4 LEXICO PEM



CASO1. Imagen de PET de mama dedicado, equipo PEM FLEX SOLO II. Incidencia oblicuo mediolateral MLO de mama derecha en paciente de 41 años, diagnóstico previo de cáncer de mama izquierdo a los 33 años, mutación en *BRCA1*, muestra imagen masa hipermetabólica hacia cuadrante superoexterno en región axilar, sospechosa de actividad tumoral.

ANEXO 2

IMAGEN PEM POSITIVA CON HALLAZGO FOCAL EN MAMA DERECHA BIRADS 4 LEXICO PEM.

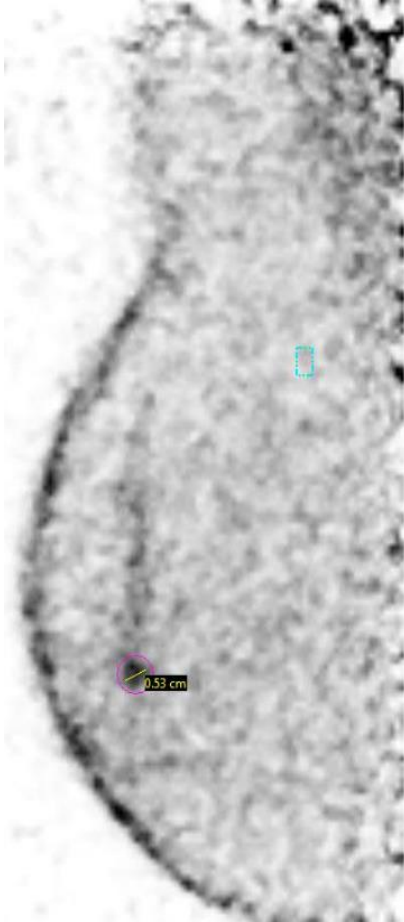


CASO2.

Imagen de PET de mama dedicado, equipo PEM FLEX SOLO II. Incidencia oblicuo mediolateral MLO y CC de mama derecha en paciente de 61 años con diagnóstico previo de cáncer de ovario a los 58 años, mutación *BRCA2*, muestra imagen masa hipermetabólica en tercio anterior de mama retroareolar BIRADS 4 sospechosa de actividad tumoral. Imagen PEM MLO de mama izquierda heterogénea con imágenes no masa en tercio medio de mama de aspecto benigno, BIRADS 2.

ANEXO 3

IMAGEN PEM POSITIVA CON HALLAZGO FOCAL EN MAMA DERECHA BIRADS 4 LEXICO PEM.

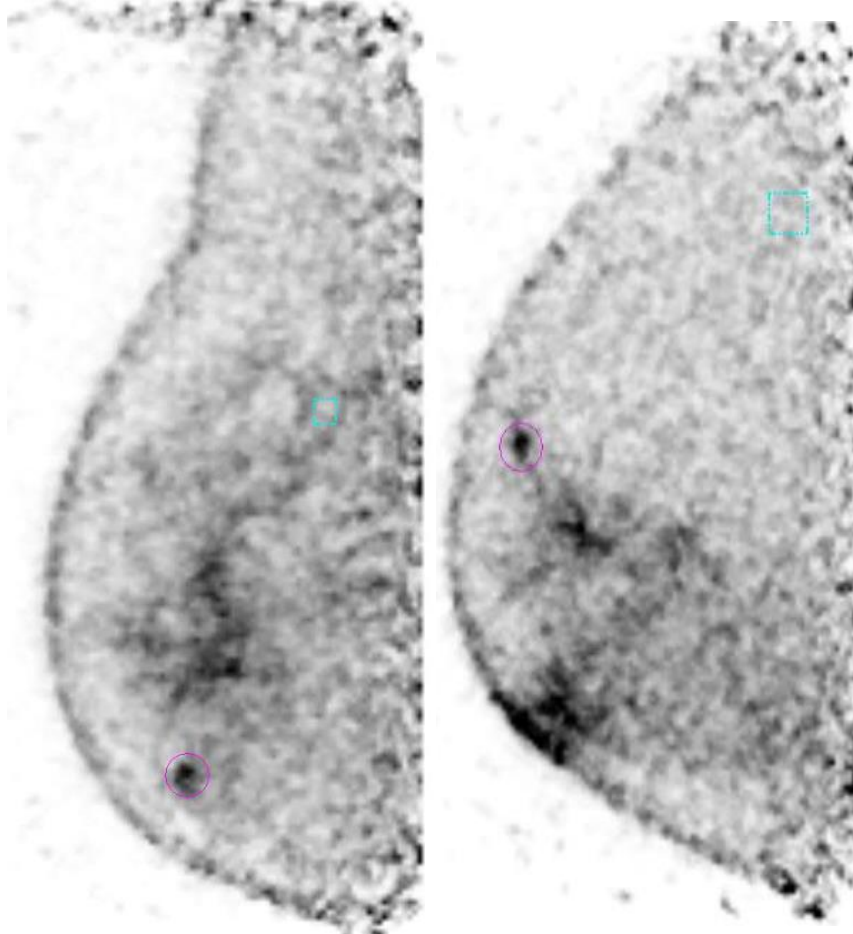


CASO 3 Imagen de PET de mama dedicado, equipo PEM FLEX SOLO II.

Incidencia oblicuo mediolateral MLO de mama derecha en paciente de 56 años, diagnóstico previo de cáncer de endometrio, a los 50 años, mutación en *BRCA1*, muestra imagen masa hipermetabólica en tercio anterior de mama sospechosa de actividad tumoral, BIRADS 4.

ANEXO 4

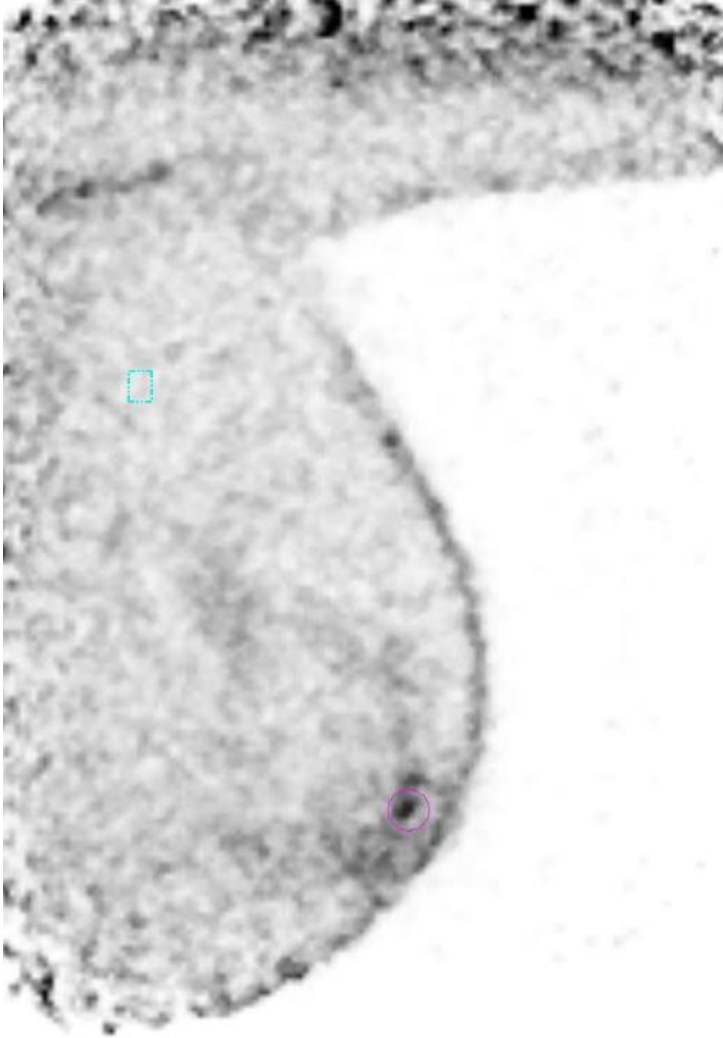
IMAGEN PEM POSITIVA CON HALLAZGO FOCAL EN MAMA DERECHA BIRADS 4 LEXICO PEM.



CASO 4. Imagen de PET de mama dedicado, equipo PEM FLEX SOLO II. Incidencia oblicuo mediolateral MLO y ML mediolateral de mama derecha en paciente de 40 años, diagnóstico previo de cáncer de ovario a los 36 años, mutación en *BRCA1*, muestra imagen masa hipermetabólica en tercio anterior de mama hacia interlinea de cuadrantes inferiores y otra de similares características hacia interlinea de cuadrantes superiores en incidencia mediolateral, sospechosas de actividad tumoral, BIRADS 4.

ANEXO 5

IMAGEN PEM POSITIVA CON HALLAZGO FOCAL EN MAMA IZQUIERDA BIRADS 4 LEXICO PEM.

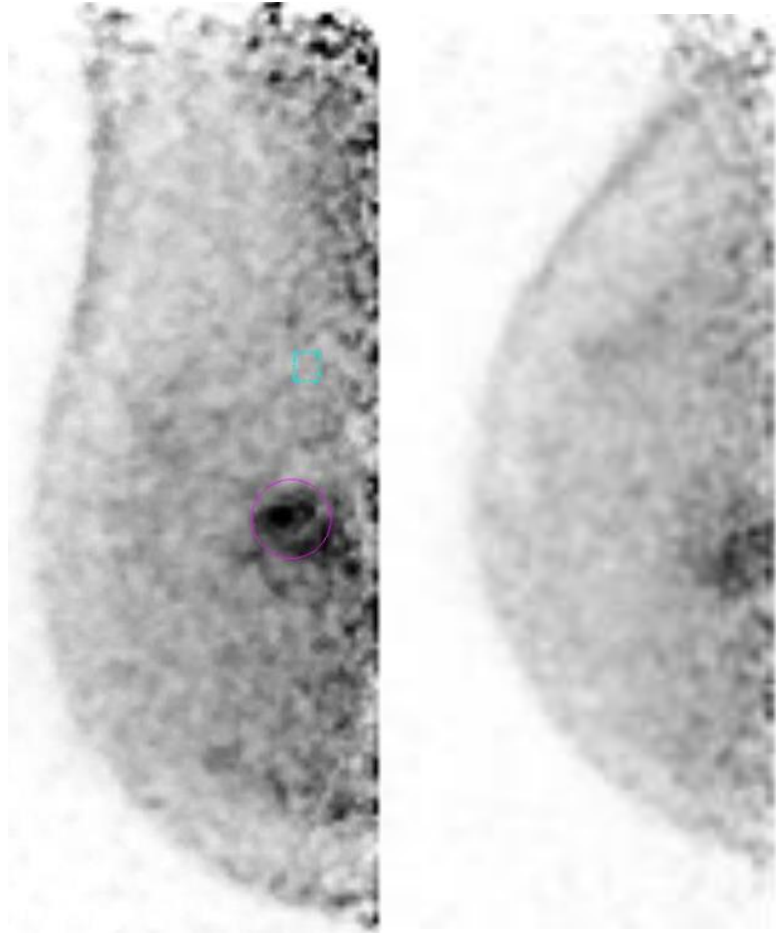


CASO 5. Imagen de PET de mama dedicado, equipo PEM FLEX SOLO II.

Incidencia oblicuo mediolateral MLO de mama izquierda en paciente de 50 años, diagnóstico previo de cáncer de ovario a los 40 años, mutación en *BRCA1*, muestra imagen masa hipermetabólica en tercio anterior de mama, sospechosa de actividad tumoral, BIRADS 4.

ANEXO 6

IMAGEN PEM POSITIVA CON HALLAZGO MASA EN MAMA DERECHA BIRADS 4 LEXICO PEM.

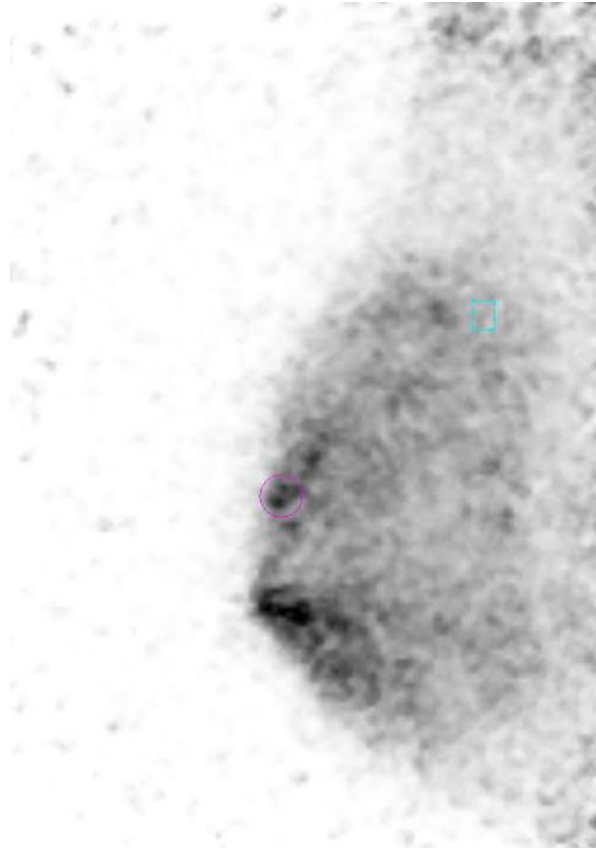


CASO 6 Imagen de PET de mama dedicado, equipo PEM FLEX SOLO II.

Incidencia oblícuo mediolateral MLO y CC de mama derecha en paciente de 45 años, diagnóstico previo de cáncer de mama bilateral, el primero los a 40 años, carcinoma triple negativo derecho tratado con resección conservadora y QT, e izquierdo que recibió radioterapia, mutación en *BRCA1*, muestra imagen masa hipermetabólica en tercio posterior de mama hacia interlinea de cuadrantes superiores sospechosa de actividad tumoral, BIRADS 4.

ANEXO 7

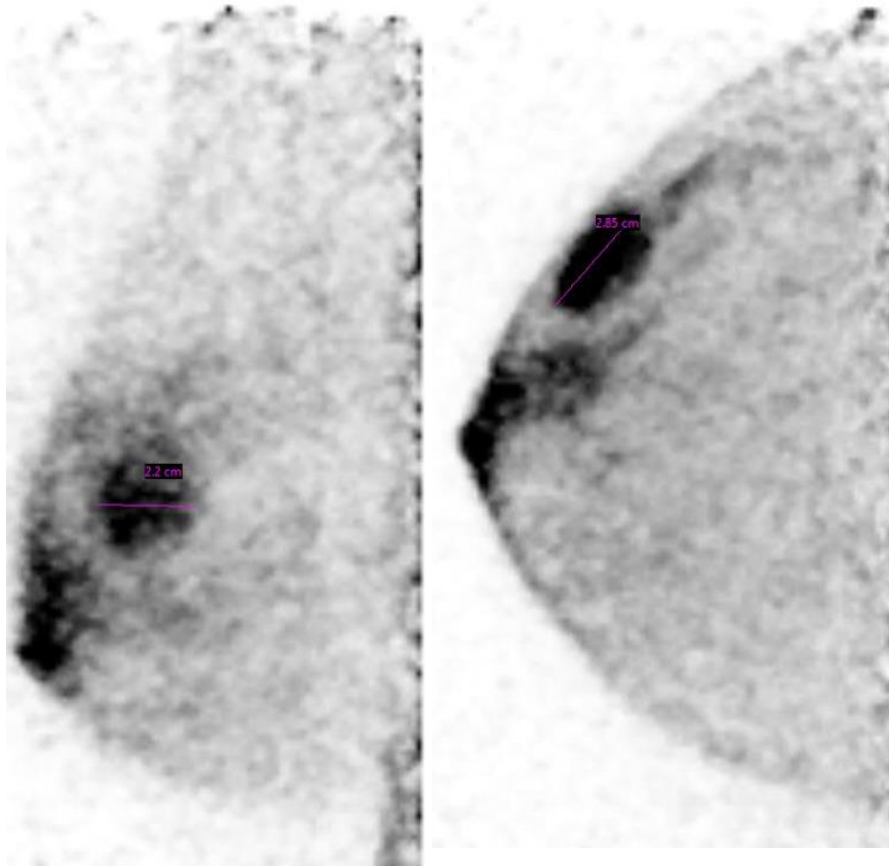
IMAGEN PEM POSITIVA CON HALLAZGO FOCAL EN MAMA IZQUIERDA BIRADS 4 LEXICO PEM.



CASO 7 Imagen de PET de mama dedicado, equipo PEM FLEX SOLO II. Incidencia oblicuo mediolateral MLO de mama derecha en paciente de 44 años, diagnóstico previo de cáncer de mama triple negativo a los 33 años y cáncer de ovario, *BRCA1*, muestra imagen hipermetabólica en tercio anterior de mama hacia interlinea de cuadrantes superiores sospechosa de actividad tumoral, BIRADS 4.

ANEXO 8

IMAGEN PEM POSITIVA CON HALLAZGO FOCAL EN MAMA DERECHA BIRADS 4 LEXICO PEM.



CASO 8 Imagen de PET de mama dedicado, equipo PEM FLEX SOLO II.

Incidencia oblicuo mediolateral MLO y CC de mama derecha en paciente de 23 años, portadora de mutación en *BRCA2*, *asintomática*, muestra imagen masa hipermetabólica en tercio anterior y medio de mama hacia cuadrante supero-externo, sospechosa de actividad tumoral, BIRADS 4.