



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I. A. P.**

**PREVALENCIA DE MUTACION GERMINAL DE BRCA1/2 EN MUJERES MENORES  
DE 50 AÑOS CON CÁNCER MAMA. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS.**

**ESTUDIO TRANSVERSAL EN EL CENTRO MÉDICO ABC.**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTA:  
DRA. DANIELA VÁZQUEZ JUÁREZ**

**DIRECTORA DE TESIS:  
DRA. RAQUEL GERSON CWILICH**

**ASESOR DE TESIS:  
DR. JUAN ALBERTO SERRANO OLVERA**

**MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO JULIO 2020**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.



**DR. JUAN OSVALDO TALAVERA PIÑA**

JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

CENTRO MÉDICO ABC



**DRA. RAQUEL GERSON CWILICH**

PROFESORA TITULAR DEL CURSO Y DIRECTORA DE TESIS

CENTRO MÉDICO ABC



**DR. JUAN ALBERTO SERRANO OLVERA**

Maestría en Ciencias Médicas  
Medicina Interna / Oncología Médica.

ASESOR DE TESIS  
CENTRO MÉDICO ABC

## DEDICATORIAS

*Mis padres* quienes han sido un ejemplo de vida y de superación ofreciéndome sus consejos y sabiduría, a quienes les debo la vida y todo lo que soy como persona y profesionalista.

*Mi hermana, Covadonga*, con quien he recorrido hombro a hombro este camino llamado vida, juntas hemos pasado momentos inolvidables incluso compartir la pasión por esta misma profesión, sé que siempre podré contar con ella, gracias por ser mi cómplice en todo momento.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Centro Médico ABC, por permitirme egresar de sus filas, sin duda los pilares fundamentales de mi formación académica.

A la Dra. Raquel Gerson Cwilich por la confianza que depositó en mí, su trato amable y comprensivo y su invaluable apoyo para mi formación como subespecialista.

Al Dr. Juan Alberto Serrano Olvera por su constante apoyo, sus indicaciones y orientaciones indispensables en el desarrollo y elaboración de esta tesis.

A mis compañeros de residencia Alejandro, Geovani y Raúl, por formar parte de esta etapa tan importante de mi formación profesional alentando en mí el compañerismo y autoaprendizaje.

A los médicos adscritos al servicio de Oncología Médica del Centro Médico ABC, por permitirme aprender de sus pacientes y compartir su experiencia y conocimientos.

## ÍNDICE GENERAL

- I. Resumen
- II. Introducción
- III. Justificación
- IV. Pregunta de investigación
- V. Hipótesis
- VI. Objetivos
  - i. Objetivo general
  - ii. Objetivos específicos
- VII. Pacientes y métodos
- VIII. Resultados
- IX. Discusión
- X. Conclusiones
- XI. Referencias
- XII. Anexos

## **I. RESUMEN**

### **INTRODUCCIÓN**

El cáncer de mamá (CM) es la neoplasia más frecuente y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres mexicanas y en el mundo. El CM en mujeres jóvenes tiene un comportamiento y biología distintos que lo asocian con mayor riesgo de recurrencia y muerte. El diagnóstico del CM en jóvenes (< 50 o < 40 años, según la literatura) guarda fuerte asociación con la presencia de mutaciones genéticas, principalmente en los genes de BRCA. Sin embargo, algunos estudios retrospectivos no han observado una asociación entre el efecto las mutaciones genéticas heredadas y su pronóstico. Conocer la prevalencia de mutaciones de línea germinal en BRCA, el patrón biológico y comportamiento clínico en mujeres mexicanas coadyuvarían a diseñar la planeación de estrategias para la prevención, diagnóstico y tratamiento específico.

### **OBJETIVO**

Describir la prevalencia y analizar las características clínico-patológicas de mujeres, < 50 años con CM, con y sin mutación germinal de BRCA.

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio descriptivo, observacional, transversal, unicéntrico de mujeres < 50 años con CM con y sin mutación germinal de BRCA, del 01 de enero del 2015 al 01 de junio del 2020. Se registraron las características clínico-patológicas y la recurrencia de la enfermedad. Para contrastar diferencias entre variables cuantitativas y no cuantitativas se utilizaron pruebas no paramétricas. El tiempo libre de enfermedad se analizó con el método de Kaplan-Meier. Este proyecto fue registrado y aprobado por el comité de ética local e Investigación como estudio sin riesgo.

### **RESULTADOS**

Del 01 de enero del 2015 al 01 de junio del 2020 se identificaron 360/807 (44.6%) mujeres con CM < 50 años. En 91/360 casos, se documentó la solicitud de un panel genético, incluyendo al menos el análisis de los genes BRCA 1 y BRCA 2. En 53/91 (58.2%) se tuvo el resultado del panel genético. 9/53 (16.9%) presentaron mutación para los genes de BRCA1/2, la más frecuente fue la mutación en BRCA2 en 5/9 (55.5%) y 1/9 (11.1%) paciente presentó mutación de ambos genes. La mediana de edad fue 40 años (rango 27-50), 55% fue < 40 años. Se identificó historia familiar de cáncer en 42/53 pacientes (79.2%). 46/53 (86.8%) fueron premenopáusicas. La etapa clínica fue I: 15 (28.3%), II: 27 (51%), III: 6 (11.3%) y IV: 5 casos (9.4%). El tipo histológico más frecuente fue carcinoma ductal invasor en 50 (94.3%) pacientes. Por inmunohistoquímica, el subtipo luminal A se observó en: 13 casos (24.5%); luminal B [RH+/↑ Ki67]: 18 (34.0%); Luminal B [RH+/HER2+]: 7 (13.2%); HER2+ puro: 3 (5.7%) y triple negativo: 12 (22.6%). Al contrastar las

características clínico-patológicas entre las mujeres con y sin mutación, el grado histológico 3 fue la única variable que mostro tener una diferencia estadísticamente significativa, BRCA-mut 55.6% vs BRCA-wt 36.4%,  $p = 0.04$ . 21/53 mujeres estudiadas (39.6%) presentaron alguna mutación en otros genes distintos a BRCA. 7/21 (33.3%) fueron mutaciones patogénicas en los genes ATM, MUTYH, TP53, dos casos cada uno respectivamente, y PALB2 un caso; 14/21 (66.7%) se reportaron como de significado incierto. 9/53 (18.8%) habían presentado recurrencia al momento del análisis, con mutación patogénica en el gen TP53, y dos con mutación de significado incierto en los genes de BAP1 y DICER1, respectivamente. 2/53 (3.8%) pacientes desarrollaron un segundo tumor primario (gástrico y sarcoma uterino indiferenciado) ninguna con mutación patogénica o de significado incierto detectada. No se encontró diferencia entre el resto de las variables analizadas al comparar aquellas con y sin mutación de los genes estudiados. El tiempo libre de enfermedad no fue diferente entre las pacientes BRCA mutados y no mutados ( $p=0.12$ ).

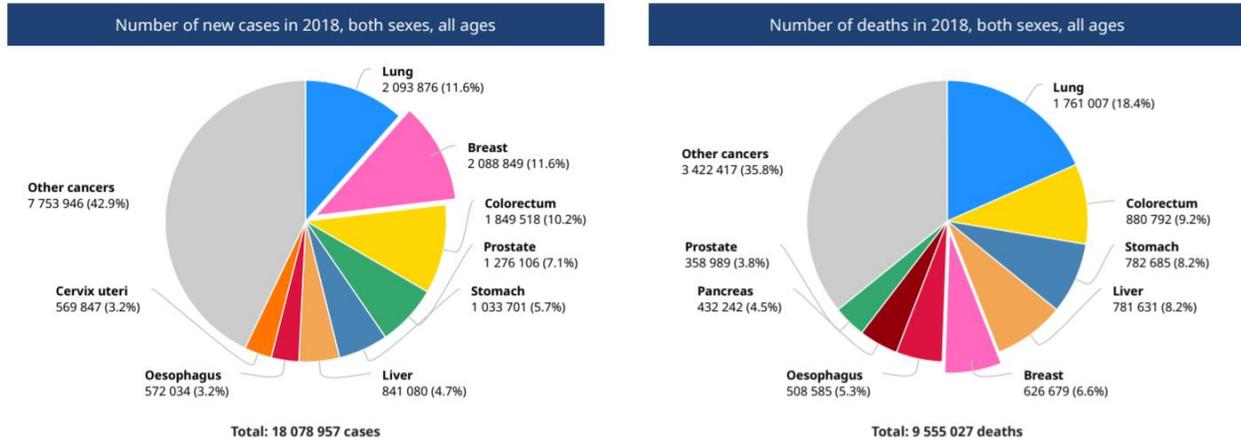
## **CONCLUSIONES**

En el Centro Médico ABC, la prevalencia de mutaciones en BRCA1/2 en mujeres menores de 50 años con CM es 16.9%. No se observaron diferencias en las características clínico-patológicas entre los grupos con y sin mutación de BRCA1/2, excepto en el alto grado de diferenciación, el cual fue más frecuente en el grupo mutado. No se observaron diferencias en la frecuencia de recurrencia ni tiempo a la recurrencia entre los grupos con y sin mutación.

Adicionalmente, en el 13.2% de los casos se encontró la presencia de mutación patogénica en otros genes de alta e intermedia penetrancia (ATM, MUTYH, TP53 y PALB2). Se requieren otros estudios prospectivos, con mayor número de muestra, población homogénea, seleccionada por modelos predictores de riesgo y mayor tiempo de seguimiento para confirmar los hallazgos de este estudio.

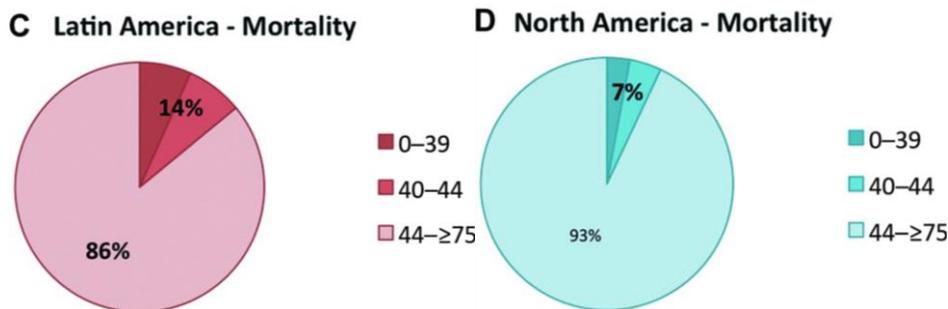
## II. INTRODUCCION

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en todo mundo. En el 2018 se diagnosticaron aproximadamente 2.1 millones de casos nuevos de CM y 627 000 muertes por esta enfermedad, lo que representa el 6% de muertes por cáncer en mujeres en todo el mundo<sup>1</sup>.



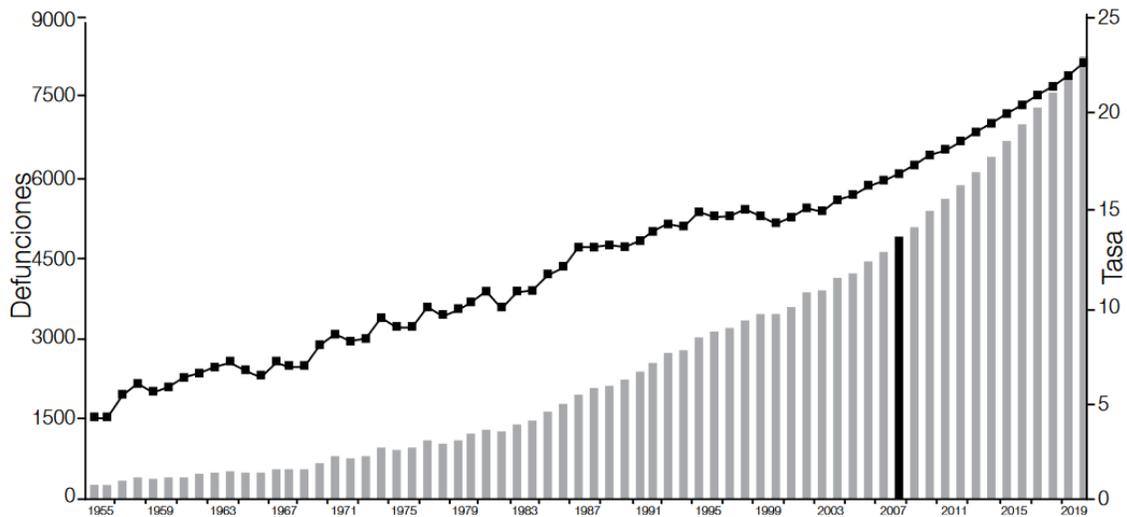
**FIGURA 1. Distribución de casos y defunciones de los 10 cánceres más comunes en 2018 para ambos sexos. Fuente: GLOBOCAN 2018.**

La epidemiología del CM difiere de acuerdo con la región geográfica, sin embargo, aunque la incidencia y mortalidad por CM es creciente a nivel mundial, la supervivencia es menor en los países de Latinoamérica en comparación a la observada en Norteamérica, misma que se duplica en el grupo de mujeres <45 años<sup>2</sup>.



**FIGURA 2. Mortalidad en CM por grupo de edad en Latinoamérica (C) y Norteamérica (D).**

En México para el 2018 se diagnosticaron 13 584 nuevos de CM y 7 257 defunciones<sup>3,4</sup>, mostrando un incremento constante tanto en incidencia como en mortalidad en las últimas tres décadas<sup>5</sup>.



**FIGURA 2. Tendencia de la mortalidad y número de casos por cáncer de mama en México, 1995-2007 y proyección 2008-2020. Fuente: Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Octava revisión 2019.**

El comportamiento epidemiológico del CM muestra que su incidencia aumenta con la edad y la mayoría de las mujeres se diagnostican después de los 50 años. Actualmente, se calcula que el 7% de las mujeres con CM se diagnostica antes de los 40 años y diversos estudios registran una biología tumoral y comportamiento más agresivo, asociado a un pronóstico menos favorable en ese subgrupo de pacientes<sup>6</sup>.

En América Latina la edad promedio al momento del diagnóstico es generalmente 10 años menor que la reportada en los países desarrollados y esto se ve reflejado en la mayor proporción de pacientes <40 y <44 años con CM, con tasas que alcanzan el 11 y 20% respectivamente<sup>7</sup>. Otro estudio reportó que en Latinoamérica y países del Caribe la proporción de mujeres con CM <40 años varía del 8.2% al 14%<sup>8</sup>. En México un estudio del 2001 reportó una prevalencia de 16.4% en mujeres <40 años<sup>9</sup>.

Sin embargo, la definición de "mujer joven" en la oncología es muy variable, tanto las guías de EUSOMA (Sociedad Europea de Especialistas en Cáncer de Mama) como BCY1 (Cáncer de Mama en Mujeres Jóvenes) definen a las "mujeres jóvenes" como aquellas menores de 40 años. Para fines de tratamiento, St. Gallen establece el corte en aquellas menores de 35 años<sup>10</sup>. Múltiples estudios han definido diferentes niveles de corte que van desde mujeres menores de 30 años hasta incluso menores 50 años como "jóvenes" <sup>11,12</sup>.

Las investigaciones sugieren que "las pacientes jóvenes" presentan neoplasias poco diferenciadas y un mayor porcentaje de infiltración vascular, comparadas con las pacientes de mayor edad; además en estas pacientes jóvenes se encontraron mayor cantidad de casos con metástasis a ganglios axilares<sup>13</sup>.

Los factores pronósticos desfavorables se observan con mayor frecuencia en mujeres jóvenes en comparación con sus pares mayores. Al momento del diagnóstico las lesiones son más grandes, indiferenciadas y con menos frecuencia contienen receptores de estrógenos (ER) y receptores de progesterona (PR), y se presentan más casos de sobreexpresión de HER2 e invasión vascular<sup>14</sup>.

Diversos estudios confirman esas aseveraciones. Una cohorte retrospectiva de Dinamarca que incluyó 10 356 mujeres diagnosticadas con CM antes de los 50 años, reportó que en las mujeres  $\leq 35$  años al diagnóstico existía un mayor riesgo de presentar ganglios positivos (51% vs 46%,  $p 0.02$ ) y menor proporción de grado histológico 1 (18% vs 32%,  $p < 0.001$ ) en comparación con pacientes entre 35 y 50 años<sup>15</sup>. Otro estudio del Mount Sinai Medical Center de Nueva York, examinó las características de 732 mujeres con cáncer de mama no metastásico e informó que las pacientes  $< 36$  años tenían tumores más grandes (mediana 2.0 vs 1.5 cm,  $p < 0.001$ ), mayor compromiso ganglionar (50% vs 37%,  $p 0.022$ ) y mayor número de mujeres con etapa clínica II o III al diagnóstico (60% vs 43%,  $p 0.001$ ) en comparación con las mujeres mayores de 36 años<sup>16</sup>.

Una cohorte prospectiva de Reino Unido describió las características histopatológicas de 2,733 pacientes con CM menores de 40 años, los resultados mostraron que 57% eran menores de 25 años, el tamaño promedio tumoral fue de 22 mm, compromiso ganglionar axilar de 4 o más en 18%, inmunofenotipo triple negativo en el 20% y grado histológico 3 en el 60%<sup>17</sup>. En otro estudio, se encontró cáncer triple negativo en 26% de las mujeres afectadas y sobreexpresión de HER2 en el 34% de las mujeres de  $\leq 40$ <sup>18</sup>.

De acuerdo con la información disponible proveniente de Latinoamérica acerca de las mujeres con CM <40 años, la etapa clínica II y III son las etapas de presentación más frecuentes al momento del diagnóstico. En cuanto al subtipo histológico el tipo luminal (49-55%) fue el más común y la proporción de tumores triple negativos fue variable (Brasil 18%, Costa Rica 22%, México 26-32% y Perú 35%). Esa revisión también resaltó mayor proporción de casos con alto grado histológico entre la jóvenes<sup>19</sup>.

En nuestro país los datos disponibles sobre la distribución de la edad al diagnóstico del CM, según un reporte del Instituto nacional de Cancerología, se estimó que 46% de los casos diagnosticados en el 2014 se encontraban en el grupo de <40 - 50 años. En ese reporte también se señaló que el 67.5% de casos fue diagnosticado en etapa localmente avanzada. En cuanto al inmunofenotipo se refiere, el 30% de los casos fueron catalogados como triple negativo y el 27% fue HER2 positivo<sup>20</sup>. En 1997, el Centro Médico ABC publico una serie retrospectiva de 375 mujeres menores de 50 años de edad con CM, aquella publicación informó prevalencia del CM en el 5.33% de las mujeres < 35 años; además, los autores informaron que el 71.4% de los tumores mamarios de las menores de 35 años tenía expresión negativa a los receptores estrogénicos<sup>21</sup>.

En México, los datos más actuales sobre el comportamiento del CM en el grupo de mujeres jóvenes provienen del programa Joven & Fuerte, el cual es un organismo creado para la atención de mujeres jóvenes con CM en México. El análisis de una cohorte prospectiva integrada por 90 mujeres menores de 40 años notificó que la etapa clínica al diagnóstico fue II y III en el 84% de los casos; el inmunofenotipo más común fue aquel

con receptores hormonales positivos en 60%, mientras que el subtipo triple negativo representó el 16% de los casos<sup>22</sup>.

Además del distinto comportamiento clínico del CM en mujeres menores de 40-50 años, su presentación en este grupo de edad provoca la investigación genética de síndromes del cáncer hereditario.

## **BRCA Y CANCER DE MAMA**

BRCA1 y BRCA2 son genes supresores de tumores los cuales se encuentran ubicados en los cromosomas 17q21 y 13q12, respectivamente. Las proteínas BRCA funcionales están involucradas en el mantenimiento de la estabilidad del genoma por medio de la reparación de rupturas de doble cadena del ácido desoxirribonucleico (ADN), a través el sistema de recombinación homóloga<sup>23</sup>.

Los mecanismos de reparación del ADN son esenciales para la supervivencia tanto de las células normales como de las células cancerosas. Existe una elaborada red de sistemas de vigilancia del genoma y maquinaria para reparar las lesiones del ADN y así garantizar la aptitud, viabilidad celular y la integridad del genoma.

Las rupturas de doble cadena de ADN representan una de las lesiones más peligrosas para las células humanas, si no se reparan o son reparadas incorrectamente, pueden provocar su muerte o generar reordenamientos cromosómicos que inician o contribuyan al desarrollo tumoral. Existen dos mecanismos diferentes de reparación: 1) reparación por unión de extremos no homólogos (NHEJ) y, 2) la reparación por recombinación homóloga. BRCA1 y BRCA2 son componentes clave de la vía de reparación homóloga<sup>24,25</sup>.

La mayoría de las mutaciones patogénicas en los genes BRCA1 y BRCA2 son mutaciones puntuales (80%). En 10 a 15% hay grandes reordenamientos, como deleciones o duplicidad de exones<sup>26</sup>. Actualmente, se estima que del 3-10% de los casos

de CM tienen un componente hereditario y de ellos el 90% se asocia con mutaciones genéticas de alta penetrancia, como la de los genes de BRCA1 y BRCA2. El resto se explica por mutaciones de genes de penetrancia intermedia como ATM, BARD1, PALB2 y CHECK2 <sup>27,28</sup>.

Un metaanálisis de 7 estudios publicado en 2020 tuvo por objetivo estimar la penetrancia de los genes BRCA1/2 para el desarrollo de CM y ovario, ajustando el riesgo al uso de cirugías reductoras de riesgo. Los autores reportaron un riesgo acumulado para CM a los 70 años con la mutación de BRCA1 de 64.6% (IC del 95%: 59.5% al 69.4%) y de 48.3% (IC del 95%: 38.8% al 57.9%) para cáncer de ovario; mientras que con la mutación de BRCA2 el riesgo acumulado fue 48.3% (IC 95%: 38.8% a 57.9%) y 20% (IC 95%; 13.3% a 29%) para CM y ovario, respectivamente<sup>29</sup>. Por otro lado, resultados similares se informaron en el estudio epidemiológico prospectivo realizado en Reino Unido, EMBRACE (Epidemiological Study of Familial Breast Cancer), donde se estimó que las mujeres portadoras de una mutación patógena en línea germinal en BRCA1/2 tienen un riesgo acumulado para desarrollar cáncer de mama de 60% (IC del 95%: 44% a 75%) a los 70 años, cuanto se trata de mutación de BRCA1; dicho riesgo se estimó del 55% (IC del 95%: 41% a 70%) para las mutaciones patógenas en BRCA2. Además, entre las mujeres portadoras de mutación también se observó un riesgo acumulado para desarrollar cáncer de ovario del 59% (95% CI 43-76%) y 16.5% (95% CI 7,5-34%), con mutación de BRCA1 y BRCA2, respectivamente <sup>30</sup>.

La prevalencia de mutaciones de línea germinal de los genes de BRCA en América Latina en mujeres con CM no seleccionado es comparable a la de países desarrollados, la cual oscila entre 1.2-4.9% (Brasil, Colombia, Cuba, México y Perú)<sup>31</sup>.

Table 1. BRCA mutation prevalence in selected countries in Latin America

Country	Cohort selecting criteria	BRCA prevalence
Argentina <sup>68,69</sup>	Personal or FH of BC/OC BC/OC in ≤ 40 y); FH; or AJ ancestry	19.04-28.3%
Bahamas <sup>20,21</sup>	BC Unaffected women with FH of BC/OC	23% 2.8%
Brazil <sup>70-75</sup>	BC unselected cases FH of BC/OC BC with FH HBOC criteria OC unselected	2.3% 3.4% 13% 2.8-26% 35.5%
Chile <sup>76-79</sup>	BC/OC with FH	7.1-20.4%
Colombia <sup>29,30,45</sup>	BC patients BC/OC families OC patients	1.2% 24.5% 15.6%
Costa Rica <sup>22</sup>	BC with FH	4.5%
Cuba <sup>23</sup>	BC patients	2.6%
Mexico <sup>43,46,80-82</sup>	BC/OC unselected cases Early BC TNBC	4.3-28% 6% 23%
Peru <sup>44</sup>	Unselected cohort	5%
Puerto Rico <sup>24</sup>	BC and unaffected individuals with FH	47.8%
Uruguay <sup>25</sup>	BC with FH	17%
Venezuela <sup>83</sup>	BC cases with FH, early onset or bilateral BC	17.2%
US Hispanics <sup>10</sup>	Unselected BC patients	1.2-4.9%

BC: breast cancer; FH: family history; HBOC: hereditary breast and ovarian cancer; OC: ovarian cancer; AJ: Ashkenazi Jewish; TNBC: triple negative breast cancer; y: years.

#### FIGURA 4. Prevalencia de mutación de BRCA en países seleccionados de América Latina<sup>32</sup>.

En México, los datos disponibles acerca de CM con BRCA mutado son escasos. En una cohorte retrospectiva de 190 mujeres <50 años con CM triple negativo se detectó la mutación de BRCA en 23% de las pacientes<sup>33</sup>. Otro reporte de 188 pacientes con cáncer (92 con cáncer de ovario y 96 con CM) detectó mutaciones de BRCA en 15% de las mujeres con CM<sup>34</sup>.

Algunos grupos étnicos han mostrado mayor prevalencia de mutación de BRAC asociado al CM. Por ejemplo, uno de cada 40 individuos no seleccionados de ascendencia judía asquenazí porta una de las tres mutaciones fundadoras de los genes de BRCA1 (185delAG o 5382insC) y BRCA2 (6174delT)<sup>35</sup>. Una mutación o variante fundadoras, es una variante genética patogénica observada con alta frecuencia en una población específica (geográfica o culturalmente), en el que uno o más de los antepasados era portador del gen alterado<sup>36</sup>.

Los habitantes de América Latina se consideran la población con más mezclas genéticas del mundo, reflejo de un patrón histórico de migración e interacción con otras poblaciones<sup>37</sup>. La relevancia de las mezclas genéticas se ejemplifica en las variantes

genéticas de BRCA más comunes de la población latinoamericana, destacando las mutaciones fundadoras Ashkenazi de BRCA1 (185delAG y 5382insC), y la mutación fundadora española de BRCA1 (R71G26)<sup>32</sup>.

No obstante, existen otras mutaciones frecuentes en América Latina las cuales son infrecuentemente vistas en otros grupos étnicos, entre ellas destacan las siguientes mutaciones fundadoras: México (BRCA1 ex9-12del)<sup>38</sup>, Colombia (BRCA1 3450del4, A17082 y BRCA2 3034del4) y Brasil (BRCA1 5382insC y BRCA2 c.156\_157insAlu)<sup>39</sup>. En México, la mutación fundadora en BRCA1, deleción de los exones 9 a 12, representa hasta el 30% del total de las mutaciones identificadas<sup>26</sup>.

Identificar el grupo de pacientes con mayor riesgo de CM secundario a una mutación germinal en los genes de BRCA puede permitir el desarrollo de estrategias para la prevención, diagnóstico y tratamiento, para los pacientes afectados y los miembros de la familia. La National Comprehensive Cancer Network (NCCN), el Consenso de St. Gallen y varias sociedades internacionales recomiendan la realización de pruebas genéticas para las personas que cumplen con criterios específicos de antecedentes de cáncer personal y/o familiar<sup>40,41</sup>. En algunos países el tamizaje de casos susceptibles para realizar la determinación genética se lleva a cabo mediante la aplicación de modelos predictivos y sistemas de puntuación a fin de evaluar la probabilidad de ser portadora de alguna mutación patógena de BRCA. Esos modelos se basan en los antecedentes familiares, con diversos grados de validación, entre los que se incluyen BRCAPRO (BRCA probability), BOADICEA (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm) o el Manchester Scoring System<sup>42</sup>.

En México, la Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011: Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del CM, recomienda enviar a asesoramiento genético a las personas que cumplan al menos uno de los siguientes criterios:

- Historia personal de CM diagnosticado a edad temprana (menores de 40 años).
- Cáncer en ambas mamas o afección de mama y ovario.
- Historia familiar de cáncer de mama con dos o más familiares de primer grado afectados (madre, padre, hermanas, hermanos, hijas o hijos).
- Historia familiar de cáncer en más de una generación (colon, páncreas y/o próstata).
- Un varón afectado con cáncer de mama en la familia.
- Familiar con cáncer de mama y ovario.
- Familiar con cáncer de mama bilateral a cualquier edad.
- Presentación de varios casos de cáncer de ovario en la familia.
- Familiar con prueba molecular positiva para mutación en genes de predisposición a cáncer de mama.
- Ancestros judíos Ashkenazi<sup>43</sup>.

Por otra parte, el Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario, recomienda realizar el estudio genético a la población de riesgo alto para desarrollar el Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario, de acuerdo a las siguientes características:

- Pacientes con cáncer de mama antes de los 40 años y por lo menos uno de los siguientes criterios: antecedentes heredofamiliares del mismo tipo de neoplasia o neoplasia relacionada (ovario, páncreas y vía biliar, colon, gástrico, próstata, endometrio y piel [melanoma]) en dos o más familiares de primero o segundo grado.
- Presencia de neoplasia multifocal o bilateral.
- Presencia de dos o más tumores primarios en la misma paciente.
- Cáncer de mama a edad temprana y cáncer de ovario/trompas de Falopio o carcinomatosis peritoneal en la misma rama familiar.
- Pertenecer a grupos con alto riesgo, como judíos Ashkenazi. Mujeres  $\leq 60$  años con tumores de mama triple negativo (mayor probabilidad de encontrar mutación en BRCA1) y que expresen citoqueratina 5/6.

- En varones: cáncer de próstata a edad temprana y Gleason  $\geq 7$ ; antecedente familiar de cáncer de mama y/o cáncer de mama en varones.
- Individuos que pertenezcan a familias con mutación conocida en genes de susceptibilidad<sup>5</sup>.

En general, se considera que los pacientes con CM y mutación en los genes de BRCA suelen diagnosticarse a edad más temprana y tienen mayores probabilidades de presentar tumores con inmunofenotipo triple negativo, principalmente en el caso de mutación de BRCA1<sup>44</sup>.

Un estudio del Centro Oncológico MD Anderson, que se realizó con objetivo de describir las características clínico-patológicas de las mujeres con CM y mutación en los genes de BRCA, informó una incidencia de mutaciones de BRCA1 y/o BRCA2 del 20.3%. En el subgrupo de pacientes con inmunofenotipo triple negativo el 57.1% de las pacientes tenían mutación en BRCA1, 23.3% mutación en BRCA2 y el 13.8% no presentaban ninguna mutación. Hubo una tendencia a que las portadoras de BRCA1 se diagnosticaran a una edad más temprana pero la diferencia no alcanzó la significancia estadística ( $p=0.07$ ). La mayoría de las características clínicas y patológicas fueron similares, únicamente destaco tumores de mayor grado nuclear en las mujeres con mutación BRCA1 en comparación con los otros dos grupos ( $p < 0.001$ )<sup>45</sup>.

A pesar de todo este conocimiento sobre los genes de BRCA aún no está claro si una mutación de la línea germinal BRCA1 o BRCA2 tiene implicaciones pronósticas independientes. Los estudios y metaanálisis publicados han mostrado resultados discordantes con respecto al pronóstico de las mujeres con mutación en los genes de BRCA en comparación con pacientes con cáncer de mama esporádico.

Un metaanálisis que incluyó 66 estudios fijó su objetivo primario en comparar la supervivencia global en mujeres con CM con mutación germinal de BRCA1 o BRCA2 con casos sin mutación; el meta-análisis concluyó que “basado en la evidencia de los estudios

publicados, aún no hay suficiente evidencia para establecer la asociación entre la(s) mutación(es) en BRCA1 o BRCA2 y el pronóstico del cáncer de mama<sup>46</sup>.

Recientemente, en el año 2018 se publicaron los resultados del estudio POSH (Prospective Outcomes in Sporadic versus Hereditary breast cancer), una gran cohorte prospectiva del Reino Unido que incluyó 2,733 mujeres jóvenes (18-40 años) con CM. Ese estudio fue diseñado con el objetivo de calcular la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a distancia entre las mujeres con y sin mutación en BRCA1/2; el análisis reportó una incidencia de mutación de los genes de BRCA en 12% de las mujeres, este asociado con un menor grado de diferenciación (82%) y mayor proporción de tumores triple negativo (40%) en comparación a la población BRCA negativo. Tras un seguimiento de 8.2 (6 – 9.9) años las estimaciones de supervivencia fueron similares entre los grupos con y sin mutación de BRCA, a 2 años de 97% y 96.6%, a 5 años de 83.8% y 85%, y a 10 años de 73.4% y 70.1%, respectivamente (HR 0.96 (IC 95% 0.76–1.22); p=0.76)<sup>17</sup>.

### III. JUSTIFICACION

El CM es un importante problema de salud pública a nivel nacional y mundial. Actualmente, es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo.

Se ha descrito que el CM en mujeres jóvenes tiene un comportamiento y biología más agresivos, por lo que la edad al diagnóstico se considera un factor pronóstico adverso con valor independiente que se asocia con mayor riesgo de recurrencia y muerte. Además, la edad al diagnóstico guarda una fuerte asociación con la presencia de mutaciones genéticas, principalmente en BRCA.

En México la distribución epidemiológica del cáncer mamario difiere de la reportada en EUA y Europa. En nuestro país, la edad promedio de presentación del cáncer mamario es de 52 años en comparación con EUA y Europa que es de 62 años. Estudiar al grupo de mujeres de menores de 50 años resulta de importante interés nacional.

Conocer el patrón biológico y comportamiento clínico en población mexicana coadyuvaría a diseñar la planeación de estrategias para la prevención, diagnóstico y tratamiento específico en este grupo de pacientes con cáncer de mama. También, puede aportar información para comprender las actitudes de las pacientes hacia el riesgo de segundas neoplasias primarias y sus métodos de reducción de riesgo.

Actualmente, solo se ha publicado un estudio mexicano enfocado al grupo de mujeres jóvenes, por lo anterior, es indispensable aumentar el volumen de investigación en este campo.

#### **IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la prevalencia y las características clínico-patológicas de mujeres menores de 50 años con cáncer de mama con y sin mutación germinal de BRCA en el centro médico ABC?

## **V. HIPÓTESIS**

H1 Existen diferencias entre las características clínico-patológicas y recurrencia de mujeres menores de 50 años con cáncer de mama con y sin mutación germinal de BRCA en el centro médico ABC.

H0 No existen diferencias entre las características clínico-patológicas y recurrencia de mujeres menores de 50 años con cáncer de mama con y sin mutación germinal de BRCA en el centro médico ABC.

## **IV. OBJETIVOS**

### **i. Objetivo general**

Describir la prevalencia y el perfil epidemiológico de las mujeres menores de 50 años con y sin mutación germinal de BRCA 1 y 2, en el centro médico ABC.

### **ii. Objetivos específicos**

Determinar la prevalencia de mutación germinal de BRCA 1 y 2 en mujeres menores de 50 años.

Identificar la variante genética reportada en mujeres menores de 50 años con cáncer de mama y mutación germinal de BRCA.

Analizar las características clínicas y patológicas de mujeres menores de 50 años con cáncer de mama con y sin mutación germinal de BRCA.

Estimar la frecuencia de recurrencia y el tiempo libre de recurrencia en mujeres menores de 50 años con cáncer de mama y mutación germinal de BRCA.

Describir otras mutaciones genéticas, independientes al BRCA, en mujeres menores de 50 años con cáncer de mama.

Describir el riesgo asociado a segundas neoplasias primarias en mujeres menores de 50 años con cáncer de mama y mutación germinal de BRCA y mutación germinal de BRCA.

Describir la plataforma genética y método de secuenciación más utilizado para localizar la presencia o ausencia de mutaciones germinales de BRCA.

## VII. PACIENTES Y MÉTODOS

### Diseño de estudio

Estudio descriptivo, observacional, transversal, unicéntrico.

### Tamaño de muestra

Con el método para estimar una proporción, se calculó un tamaño de muestra de 51 pacientes, para un poder estadístico del 80% con un error alfa de 0.05, considerando una prevalencia de mutación de BRCA del 10%.

$$n = \frac{Z_{\alpha} \times p_0 \times q_0}{d^2}$$

### Población de estudio

Mujeres de 50 años o menos con cáncer de mama con y sin mutación germinal de BRCA, atendidas y tratadas en el centro médico ABC en el periodo comprendido entre 01 del enero del 2015 hasta 31 de junio del 2020.

### Criterios de selección

#### Criterios de inclusión

- Pacientes vistas y tratadas en el centro médico ABC.
- Edad igual o mayor a 18 años y hasta 50 años.
- Cáncer de mama invasor histológicamente confirmado.
- Cualquier etapa clínica.
- Bajo seguimiento o en tratamiento activo con terapia endocrina, citotóxica o biológica con intención adyuvante, neoadyuvante o paliativa.
- Contar con resultado de prueba genética para mutación germinal de BRCA 1 y 2, mediante cualquier plataforma de secuenciación.

### **Criterios de exclusión**

- Determinación de mutaciones somáticas para BRCA 1 y 2.

### **Criterios de eliminación**

- Pacientes con datos insuficientes o ausencia de expediente clínico.
- Sin resultado de la determinación de mutación para BRCA 1 y 2.

### **Estratificación pronóstica**

- Presencia o ausencia de mutación de BRCA.
- Menores de 40 años.
- Tipo de mutación
- TNM
- Histología
- Ganglios linfáticos afectados
- Subtipo molecular
- Tratamiento oncológico

### **Variables de estudio**

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>FUENTE</b>	<b>USO</b>
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	18 – 45 años	Expediente	Cuantitativa, discreta
Mutación de BRCA	Presencia o ausencia de mutación.	Presente o ausente.	Expediente	Cualitativa, nominal, dicotómica.
Tipo de mutación de BRCA	Mutación de BRCA 1 o 2	Tipo 1 o tipo 2	Expediente	Cualitativa, nominal, dicotómica.
Grado histológico.	Grado de diferenciación del tumor de acuerdo a la escala de Scarff-Bloom- Richardson	Escala 1-3	Expediente	Cualitativa, Ordinal.
Ki67	Grado de proliferación celular de acuerdo a la tinción Ki67	0-100	Expediente	Cuantitativa, discreta

Invasión linfovascular	Presencia o ausencia de Invasión linfovascular	Presente o ausente.	Expediente	Cualitativa, nominal, dicotómica.
Invasión perineural	Presencia o ausencia de Invasión perineural	Presente o ausente.	Expediente	Cualitativa, nominal, dicotómica.
Receptor de estrógenos	Porcentaje de tinción para los receptores de estrógeno.	0-100	Expediente	Cuantitativa, discreta, dicotómica.
Receptor de progesterona	Porcentaje de tinción para los receptores de progesterona.	0-100	Expediente	Cuantitativa, discreta, dicotómica.
HER2 Neu	Porcentaje de tinción para los receptores de HER2/Neu por inmunohistoquímica	Presente, ausente o indeterminado.	Expediente	Cualitativa, nominal.
T (TNM)	Tamaño y características del tumor.	Tx T1 T2 T3 T4	Expediente	Cualitativa, ordinal.
N(TNM)	Características de los ganglios neoplásicos.	N0 N1 N2 N3	Expediente	Cualitativa, ordinal.
M (TNM)	Presencia o ausencia de metástasis	M0 M1	Expediente	Cualitativa, ordinal.
Etapa clínica	Etapa otorgada de acuerdo con la combinación de la escala TNM	I II III IV	Expediente	Cualitativa, ordinal.

### Estrategia de estudio

Para identificar los casos se recurrió al sistema “Farmis-Oncofarm”. Los casos de mujeres con diagnóstico histológico de cáncer de mama invasor en el periodo comprendido entre el 01 de enero del 2015 al 31 de mayo del 2020 fueron identificados. Los casos correspondientes a mujeres menores de 50 años a quienes se solicitó la realización de estudio genético para los genes de BRCA1/2 fueron seleccionados para este estudio. Posteriormente, a los médicos tratantes de los casos seleccionados se les solcito su autorización para revisar el expediente clínico correspondiente. Se revisaron uno a uno sus expedientes físicos y electrónicos. Se identificaron aquellas pacientes con determinación del estado mutacional germinal de BRCA. Se creó una base de datos en

Excell específica para los fines de este estudio. Se analizaron las características clínicas y patológicas de cada paciente y se realizaron estudios de contraste estadístico entre los grupos.

### **Análisis estadístico**

Se recolectaron las variables sociodemográficas de cada caso y las variables clínicas y patológicas de cada neoplasia; también, se registró el tiempo a la recurrencia de la enfermedad la cual se definió como el tiempo desde diagnóstico a la recurrencia documentada. Se utilizaron estadística descriptiva con medidas de tendencia central.

Para contrastar las diferencias entre las variables cuantitativas se utilizó T de Student o bien U de Mann Whitney para la distribución normal o libre distribución respectivamente; y para variables cuantitativas chi cuadrada; frente a distribuciones no normales se emplearon para el análisis las pruebas no paramétricas respectivas. Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 22.

### **Aspectos éticos**

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, artículo 17, este trabajo tiene características que lo clasifican como una investigación sin riesgo. Por lo anterior, no fue necesario utilizar el consentimiento informado.

El protocolo fue elaborado de acuerdo con la Declaración de Helsinki, las Normas de Buenas Prácticas Clínicas y el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud.

Se utilizaron las pautas de confidencialidad del expediente clínico establecidas en la NOM-004-SSA3-2012. Para asegurar la confidencialidad, privacidad y seguridad de la información personal de los participantes en la investigación no se utilizó el nombre de los pacientes en ningún punto de la investigación, se recolectaron únicamente los datos necesarios para la investigación, los datos electrónicos fueron almacenados únicamente en ordenadores de los investigadores. Los datos obtenidos durante las investigaciones solo fueron accesibles para los investigadores. Los datos recolectados quedaran bajo

resguardo de los investigadores. EL protocolo de esta tesis fue presentado y aprobado ante los comités de Ética e Investigación del Centro Médico ABC. **(Ver Anexo 6)**.

## VIII. RESULTADOS

Durante el periodo comprendido del 01 de enero del 2015 al 01 de junio del 2020 se identificaron 807 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama que recibieron tratamiento sistémico en el Centro Médico ABC, con indicación adyuvante, neoadyuvante o paliativa. De ellas 360 (44.6%) tenían 50 años o menos. Después del análisis de expedientes detectamos que a 91/360 les fue solicitado un panel genético que incluía al menos el análisis de los genes BRCA 1 y BRCA 2. Sin embargo, el estudio se llevó a cabo solamente en 53 casos, los cuales son el total de la muestra que integra este trabajo. De las 53 mujeres estudiadas 9 (16.9%) presentaron mutación para los genes de BRCA1 y/o BRCA2 en el panel genético realizado.

### CARACTERISTICAS CLINICO-PATOLOGICAS DE LOS GRUPOS CON Y SIN MUTACION DE BRCA1/2

De las 53 mujeres incluidas en el análisis la mediana de edad fue 40 años (27-50), la mediana fue 38 (27-48) años para las mujeres con mutación en BRCA1/2 y 40 (28-50) años en mujeres sin mutación. En el grupo con mutación de BRCA1/2 dos mujeres (22.2%) eran menores de 30 años, 3 (33.3%) se encontraban entre los 31-40 años y 4 (44.5%) entre 41 y 50 años mientras que la distribución de casos por grupo etaria sin mutación 2 (4.47%), 21 (47.7%) y 21 (47.7%) para cada grupo, respectivamente. **(Ver figura 5).**

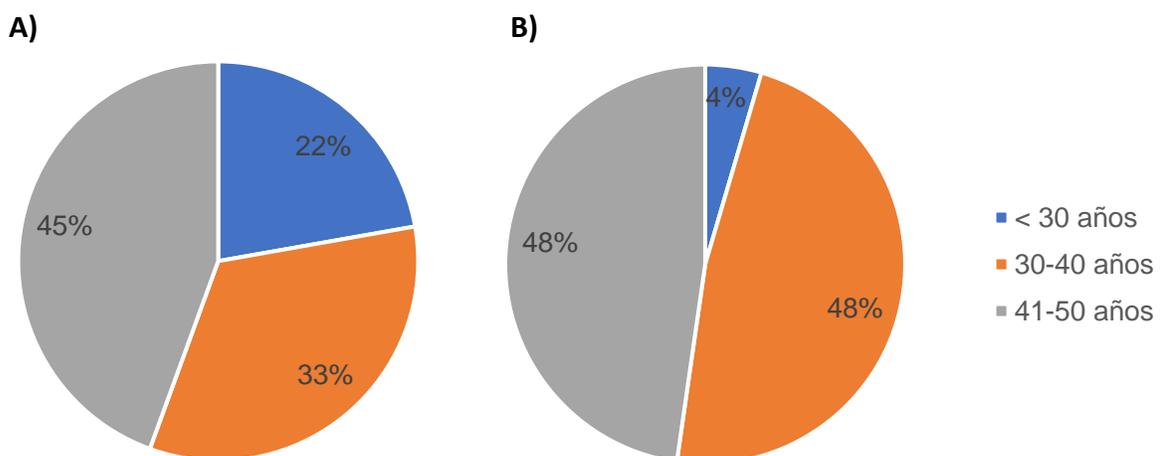


FIGURA 5. Edad al momento del diagnóstico en las mujeres con mutación en BRCA1/2 (A) y sin mutación (B).

Al momento del diagnóstico de cáncer de mama, 46 mujeres (86.8%) fueron consideradas premenopáusicas, según sus registros médicos; 9/9 era premenopáusicas en el grupo con mutación de BCRA1/2 y 37/44 (84.1%) del grupo de mujeres sin mutación.

En relación con el índice de masa corporal (IMC), 4/53 (7.5%) mostraron un IMC <18.5 kg/m<sup>2</sup>, [una de las cuatro era BRCA1/2 mutado]. Treinta pacientes (56.6%) tuvieron IMC normal (18-<25 kg/m<sup>2</sup>) [5/9 (%55.6) y 25/44 (56.8%) para los grupos con y sin mutación]. Otras dieciséis mujeres (30.2%) cursaban con sobrepeso [3/9 (33.3%) y 13/44 (29.6%) respectivamente]. La obesidad se observó en 3 casos (5.7%), ninguna de ellas tenía mutación en BRCA. Por otra parte, las comorbilidades fueron reportadas en 7 (14.3%) pacientes, hipotiroidismo en 4, Hipertensión arterial sistémica en 2 y diabetes mellitus tipo 2 en un caso, ninguna con mutación en los genes de BRCA.

La lateralidad fue derecha en 22 (41.5%) casos, izquierda en 30 (56.6%) y bilateral en un caso (1.9%); en este último no se detectó mutación de BRCA1 o BRCA2. **(Ver tabla 1).**

<b>TABLA 1: CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA POBLACION</b>			
<b>(n:53)</b>			
	<b>Todas (n:53)</b>	<b>Con mutación BRCA1/2 (n:9)</b>	<b>Sin mutación (n:44)</b>
<b>Edad*</b>			
<30 años	4 (7.5%)	2 (22.2%)	2 (4.6%)
30-40 años	24 (45.3%)	3 (33.3%)	21 (47.7%)
41-50 años	25 (47.2%)	4 (44.5%)	21 (47.7%)
<b>Menopausia</b>			
Si	7 (12.2%)	0 (0%)	7 (15.9%)
No	46 (86.8%)	9 (100%)	37 (84.1%)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
<18.5	4 (7.5%)	1 (11.1%)	3 (6.8%)
18-<25	30 (56.6%)	5 (55.6%)	25 (56.8%)
25-<30	16 (30.2%)	3 (33.3%)	13 (29.6%)
>30	3 (5.7%)	0 (0%)	3 (6.8%)
<b>T</b>			
Tx	1 (1.9%)	1 (11.1%)	0 (0%)
T1	21 (39.6%)	3 (33.3%)	18 (40.9%)
T2	25 (47.2%)	4 (44.5%)	21 (47.7%)

T3	2 (3.8%)	0 (0%)	2 (4.6%)
T4	4 (7.5%)	1 (11.1%)	3 (6.8%)
N			
N0	29 (54.8%)	3 (33.3%)	26 (59.1%)
N1	14 (26.4%)	2 (22.3%)	12 (27.3%)
N2	5 (9.4%)	3 (33.3%)	2 (4.5%)
N3	5 (9.4%)	1 (11.1%)	4 (9.1%)
M			
M0	48 (90.6%)	9 (100%)	39 (88.6%)
M1	5 (9.4%)	0 (0%)	5 (11.4%)
Lateralidad			
Derecha	22 (41.5%)	2 (22.2%)	20 (45.4%)
Izquierda	30 (56.6%)	7 (77.3%)	23 (52.3%)
Bilateral	1 (1.9%)	0 (0%)	1 (2.3%)
IMC (Índice de masa corporal)			
*Mediana			

Se registró antecedentes heredofamiliares de cáncer en 42/53 pacientes (79.2%), la mediana de familiares afectados fue 2 (1-3). 3 pacientes (7.1%) informaron relación consanguínea en primer grado; en 11 (26.2%) familiares en primer y/o segundo grado y 28 (66.7%) familiares en primero y/o segundo y/o tercer grado.

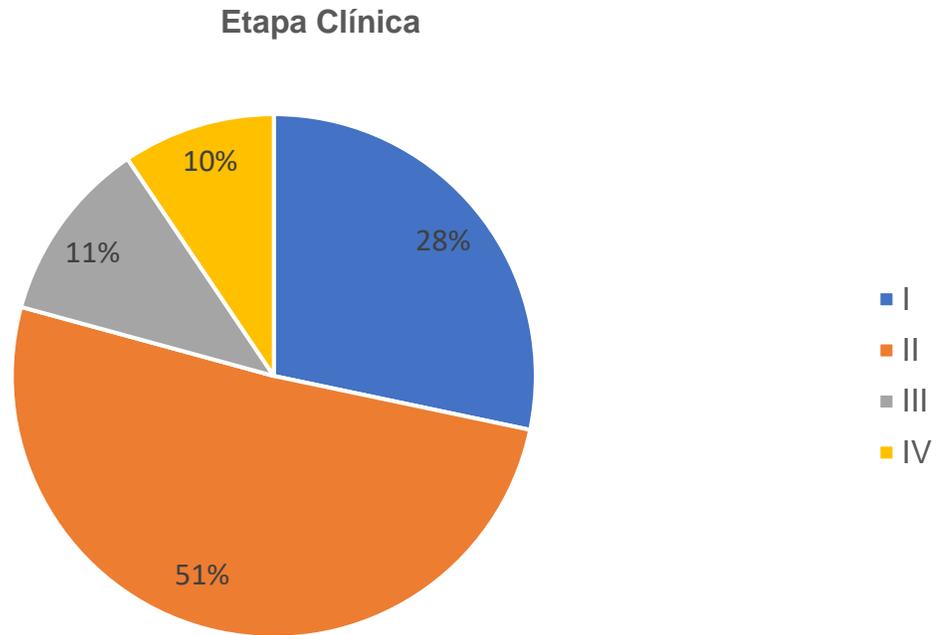
Antecedentes heredofamiliares para cáncer en sitios anatómicos asociados a la mutación germinal de BRCA1 y BRCA2 (mama, estomago, colon, páncreas, próstata) se identificaron en 3 pacientes (7.1%) con relación consanguínea en primer grado; en 8 (19.1%) familiares en primer y/o segundo grado; en 16 (38.1%) familiares en primero y/o segundo y/o tercer grado; y en 15 (35.7%) en sitios anatómicos sin asociación a la mutación en los genes de BRCA.

Las características de los antecedentes heredofamiliares oncológicos entre las pacientes con mutación y sin mutación en los genes de BRCA1 y BRCA2 se describen en la Tabla 2. **(Ver tabla 2).**

<b>TABLA 2: CARACTERISITCAS DE ANTECEDENTEDES HEREDOFAMILIARES ONCOLOGICOS, (n:53)</b>			
	<b>Todas (n:53)</b>	<b>Con mutación BRCA1/2 (n:9)</b>	<b>Sin mutación (n:44)</b>
AHF* oncológicos			
Positivos	42 (79.2%)	6 (66.7%)	36 (81.8%)
Negativos	10 (18.9%)	2 (22.2%)	8 (18.2%)
Se desconoce	1 (1.9%)	1 (11.1%)	0 (0%)
AHF* oncológicos			
1° grado	3 (7.1%)	1 (16.7%)	2 (4.6%)
1° y/o 2° grado	11 (26.2%)	0 (0%)	11 (25%)
1°y/o 2° y/o 3° grado	28 (66.7%)	5 (55.5%)	23 (52.4%)
AHF* oncológico para CM			
1° grado	3 (7.1%)	1 (11.1%)	2 (4.6%)
1° y/o 2° grado	8 (19.1%)	0 (0%)	8 (18.2%)
1°y/o 2° y/o 3° grado	16 (38.1%)	4 (44.5%)	12 (27.3%)
Sin asociación	15 (35.7%)	1 (11.1%)	14 (31.9%)
*AHF (Antecedentes heredofamiliares)			

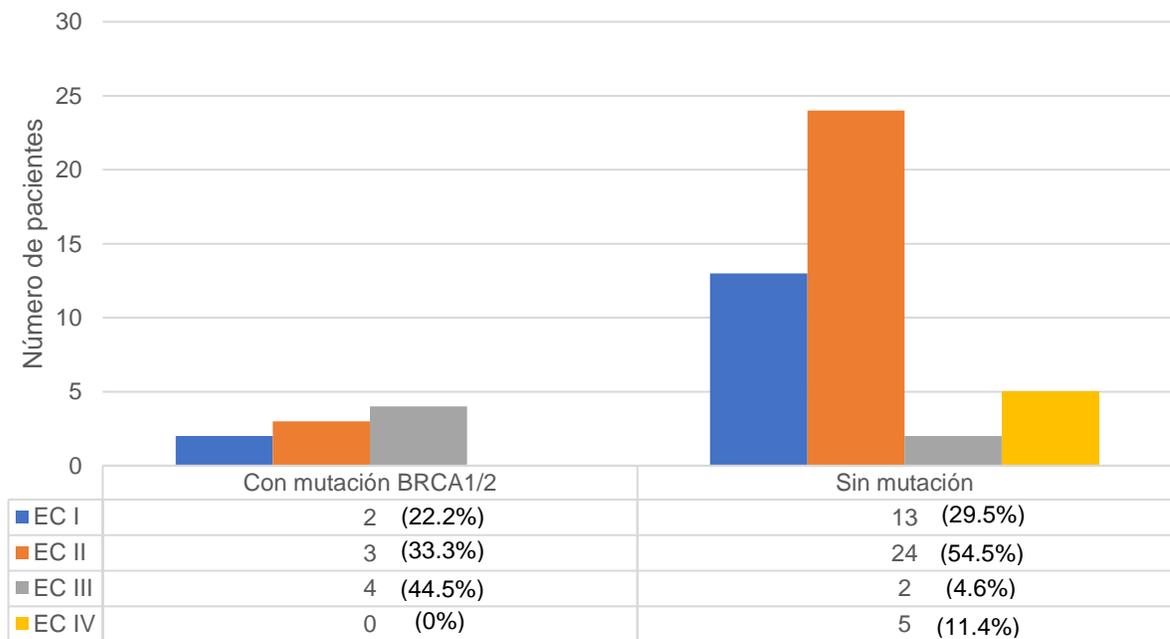
La historia personal de un primer cáncer primario se identificó en una paciente, el sitio primario se localizó en la glándula suprarrenal durante la infancia, esta mujer no presentó mutación en los genes de BRCA1/2.

La etapa clínica fue calificada como I en 15 mujeres (28.3%), II en 27 (51%), III en 6 (11.3%) y etapa clínica IV en 5 (9.4%) pacientes. De las que se encontraban en etapa metastásica, presentaban actividad tumoral en un solo sitio en 2 casos, 1 en dos sitios y 1 en cuatro a nivel ganglionar, peritoneal, hepático y óseo. **(Ver figura 6)**



**FIGURA 6. Etapa clínica al momento del diagnóstico.**

Las diferencias en cuanto la etapa clínica entre las mujeres con mutación y sin mutación en los genes de BRCA1 y BRCA2 se muestran en la Fig. 7. **(Ver figura 7).**



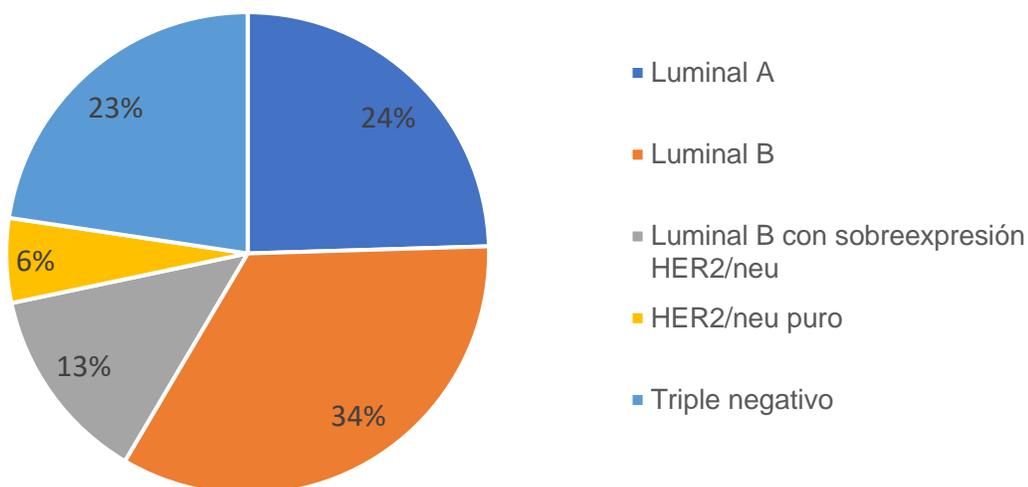
**FIGURA 7. Etapa clínica en las mujeres con mutación en BRCA1/2 y sin mutación.**

El tipo histológico más frecuente fue carcinoma ductal invasor en 50 (94.3%) pacientes, los casos restantes fueron carcinoma lobulillar, carcinoma medular y mixto, cada uno con un caso. El grado histológico reportado según la escala de Scarff-Bloom-Richardson modificada fue grado 1 en 2 (3.8%) casos, grado 2 en 27 (50.9%), grado 3 en 21 (39.6%) y no fue reportada en los otros 3 casos (5.7%). La invasión linfovascular y perineural estuvo presente en 24 (45.3%) y 5 (9.4%) casos, respectivamente. **(Ver tabla 3).**

<b>TABLA 3: CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS</b>			
<b>(n:53)</b>			
	<b>Todas (n:53)</b>	<b>Con mutación BRCA1/2 (n:9)</b>	<b>Sin mutación (n:44)</b>
<b>Tipo histológico</b>			
Ductal	50 (94.3%)	9 (100%)	41 (93.2%)
Lobulillar	1 (1.9%)	0 (0%)	1 (2.3%)
Mixto	1 (1.9%)	0 (0%)	1 (2.3%)
Medular	1 (1.9%)	0 (0%)	1 (2.3%)
<b>Grado histológico</b>			
1	2 (3.8%)	0 (0%)	2 (4.5%)
2	27 (50.9%)	3 (33.3%)	24 (54.6%)
3	21 (39.6%)	5 (55.6%)	16 (36.4%)
No reportado	3 (5.7%)	1 (11.1%)	2 (4.5%)
<b>Invasión linfovascular</b>			
Presente	24 (45.3%)	4 (44.4%)	20 (44.4%)
Ausente	21 (39.6)	5 (55.6%)	16 (36.4%)
No reportado	8 (15.1%)	0 (0%)	8 (18.2%)
<b>Invasión perineural</b>			
Presente	5 (9.4%)	2 (22.2%)	3 (6.8%)
Ausente	40 (75.5%)	7 (77.3%)	33 (75%)
No reportado	8 (15.1%)	0 (0%)	8 (18.2%)

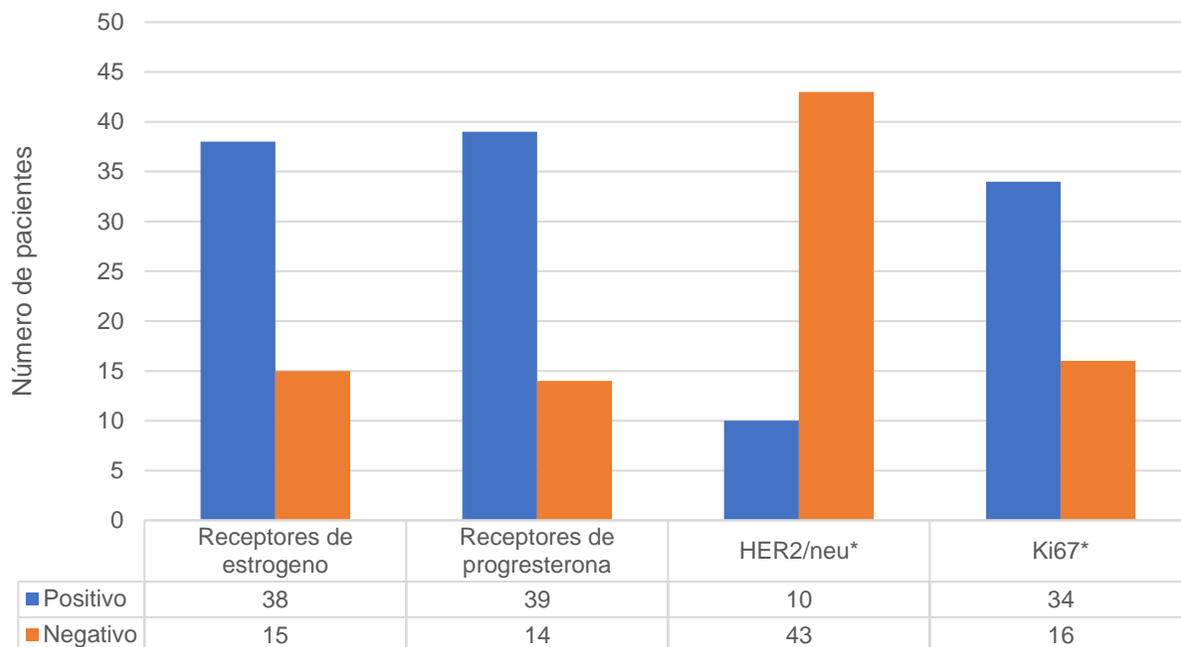
El inmunofenotipo de acuerdo con la evaluación por inmunohistoquímica de los receptores hormonales, Ki-67 y estado de HER2/neu fue luminal A en 13 (24.5%) mujeres, luminal B en 18 (34%), luminal B con sobreexpresión de HER2/neu en 7 (13.2%), HER2/neu puro en 3 (5.7%) y en 12 (22.6%) casos fue triple negativo. **(Ver figura 8).**

## INMUNOFENOTIPO



**FIGURA 8. Inmunofenotipo de acuerdo con la evaluación por inmunohistoquímica de los receptores hormonales, Ki-67 y estado de HER2/neu**

Receptores de estrógeno positivos se identificaron en 38 (71.7%), con un porcentaje medio de expresión de 47% (0-100%). Receptores de progesterona en 39 (73.6%) y el porcentaje medio de expresión fue de 33% (0-100%). La media de Ki67 en todas las mujeres estudiadas fue de 38% (1-90%), para las que se catalogaron como luminales A fue de 9.9% (5-16%); los luminales B de 50.3% (20-90%); luminales B con sobreexpresión de HER2/neu 19.6% (7-40%); HER2/neu puro 48.3% (25-50%) y triple negativo 58.3% (1-80%). HER2/neu por inmunohistoquímica fue positivo 7 (13.2%) mujeres, indeterminado en 5 (9.4%) y negativo en 41 (77.4%). A todas las mujeres con resultado indeterminado por inmunohistoquímica se les realizó determinación de HER2/neu por técnicas de inmunofluorescencia, con resultado positivo en 3/5, indeterminado 1/5 y negativo en 1/5. **(Ver figura 9).**



**FIGURA 9. Estado de receptores de estrógeno, progesterona y Ki67 por inmunohistoquímica, HER2/neu por inmunohistoquímica e inmunofluorescencia.**

\*Ki67 se consideró positivo con una expresión  $\geq 20\%$  y negativo  $< 20\%$ .

Las diferencias de acuerdo con el inmunofenotipo, expresión de receptores de estrógeno, progesterona, HER2/neu y Ki67, entre la presencia o ausencia de mutación de BRCA1 y BRCA2 se enumera en la tabla 4. **(Ver tabla 4).**

<b>TABLA 4: CARACTERÍSTICAS MOLECULARES (n:53)</b>			
	<b>Todas (n:53)</b>	<b>Con mutación BRCA1/2 (n:9)</b>	<b>Sin mutación (n:44)</b>
<b>Inmunofenotipo</b>			
Luminal A	13 (24.5%)	3 (33.3%)	10 (22.7%)
Luminal B (RH+/HER2-)	18 (34%)	3 (33.3%)	15 (34.1%)
Luminal B (RH+/HER2+)	7 (13.2%)	1 (11.1%)	6 (13.7%)
HER2/neu puro	3 (5.7%)	0 (0%)	3 (6.8%)
Triple negativo	12 (22.6%)	2 (22.3%)	10 (22.7%)
<b>Receptores de estrógeno</b>			
Positivo	38 (71.7%)	7 (77.3%)	31 (70.5%)
Negativo	15 (28.3%)	2 (22.2%)	13 (29.5%)

Receptores de progesterona			
Positivo	39 (73.6%)	8 (88.9%)	31 (70.5%)
Negativo	14 (26.4%)	1 (11.1%)	13 (29.5%)
HER2/neu*			
↑ expresado/amplificación	10 (18.9%)	1 (11.1%)	9 (20.5%)
Negativo	43 (81.1%)	8 (88.9%)	35 (79.5%)
Ki67			
<20%	16 (30.2%)	3 (33.3%)	10 (22.7%)
≥20%	34 (64.1%)	6 (66.7%)	31 (70.5%)
No reportado	3 (5.7%)	0 (0%)	3 (6.8%)
*Se incluyen determinación por inmunohistoquímica e inmunofluorescencia.			

Recibieron tratamiento sistémico con intención neoadyuvante 15 (28.3%) mujeres, adyuvante 23 (43.4%), la combinación de los dos tratamientos se indicó en 4 (7.6%) casos y 5 (9.4%) pacientes recibieron el tratamiento con intención paliativa. El esquema secuencial basado en antraciclinas y taxanos fue el más utilizado en 32 (60.4%) casos, Ciclofosfamida y Docetaxel (TC) en 8 (15.1%) y 5-fluorouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida (FAC) en un solo caso.

El tratamiento quirúrgico realizado en las 48 mujeres en etapa no metastásica fue mastectomía radical modificada en 24 de ellas (50%), cirugía conservadora en 9 (18.8%) y mastectomía radical modificada bilateral en 15 (31.2%). De las mujeres que se les realizó mastectomía bilateral, se contaba con el reporte de panel genético previo al procedimiento quirúrgico en 6/15 pacientes.

El abordaje diagnóstico para determinar el estado ganglionar axilar fue: ganglio centinela en 31 (58.5%) pacientes y disección axilar en 17 (32.1%). **(Ver Tabla 5).**

<b>TABLA 5: CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO (n:53)</b>	
Tipo de cirugía	
Mastectomía total	25 (47.2%)
Mastectomía parcial	9 (17%)
Mastectomía bilateral	14 (26.4%)
No realizada	5 (9.4%)

Tratamiento axila	
Ganglio centinela	31 (58.5%)
Disección axilar	17 (32.1%)
No realizada	5 (9.4%)
Tratamiento QT	
Neoadyuvante	15 (28.3%)
Adyuvante	23 (43.4%)
Neoadyuvante y adyuvante	4 (7.6%)
Paliativa	5 (9.4%)
Esquema de QT	
TC	8 (15.1%)
Antraciclinas y Taxanos	32 (60.4%)
FAC	2 (3.7%)

Al contrastar las características clínico-patológicas entre las mujeres con y sin mutación en los genes de BRCA1/2, el grado histológico 3 fue la única variable que mostro tener una diferencia estadísticamente significativa 55.6% vs 36.4%,  $p = 0.04$ , al ser más frecuente en el grupo con mutación. No se encontró diferencia en relación a la edad, antecedentes heredofamiliares de cáncer, características clínicas del cáncer y patológicas e inmunohistoquímicas al comparar aquellas con y sin mutación de los genes estudiados. **(Ver Anexo 1 y 2).**

## CARACTERISTICAS GENETICAS

El ADN genómico se extrajo de muestras de sangre en 34 (64%) mujeres y saliva en 19 (36%). Las plataformas utilizadas fueron distintas, en 9 (17%) únicamente se realizó determinación para los genes de BRCA1 y BRCA2, en 38 (71.7%) fue un panel de 20-30 genes y en 6 (11.3%) panel de más de 30 genes. El método utilizado fue Secuenciación de Nueva Generación con tecnología Illumina en todas las plataformas. De las que se pudieron obtener datos sobre el desempeño la amplitud fue de -20 a +20 nucleótidos y la profundidad de cobertura fue un poco más variable, con rangos de 20x-2000x y promedios reportados de 250x – 1500x. **(Ver Anexo 3).**

Mutación de BRCA1 y BRCA2 se encontró únicamente en 9/30 (30%), todas con riesgo patológico. La más frecuente fue la mutación en BRCA2 en 5 (55.5%), 3 (33.3%) en BRCA1 y 1 (11.1%) paciente presentó mutación de ambos genes. En 1 (1.9%) caso se identificó adicional a la mutación de BRCA1, otra mutación patológica, específicamente en el gen MUTYH. La mutación fundadora mexicana en BRCA1 ex9-12del se detectó en 1 (1.9%) paciente. Las variantes genéticas identificadas se describen en la tabla 6.

TABLA 6: VARIANTES GENÉTICAS IDENTIFICADAS PARA EL GEN BRCA (n:9)					
No.	Gen	Cambio genómico	Cambio proteico	NCBI 1000 Genomas	Riesgo clínico
4	BRCA 1	c.1960A>T	p.Lys654*	rs80357355	Patológico
16	BRCA 1	c.815_824dupAGCCATGTGG	p.Thr276Alafs*14	rs387906563	Patológico
38	BRCA 1	c.211 A>G	p.Arg71Gly	rs80357382	Patológico
8	BRCA 2	c.658_659del	p.Val220Ilefs*4	rs80359604	Patológico
25	BRCA 2	c.6024dupG	p.Gln2009Alafs*9	rs80359554	Patológico
24	BRCA 1 BRCA 2	ex9-12del c.548?_4185?del c.6413T>A	pVal2138Asp	rs80358877	Patológico Incierto
40	BRCA 2	c.8988_8990delATAinsTT	p.Leu2996Phefs	rs397508027	Patológico
42	BRCA 2	c.5146_5149de	p.Tyr1716LysFs*8	rs276174854	Patológico
49	BRCA 2	c.6244del	p.Leu2082fs	rs1131691125	Patológico

Se reportaron mutaciones diferentes a BRCA en 21/30 (70%), de estas 7 (33.3%) fueron mutaciones patológicas y 14 (66.7%) se reportaron como variantes con significado incierto. Las variantes genéticas identificadas se describen en la tabla 7.

TABLA 7: OTRAS VARIANTES GENÉTICAS IDENTIFICADAS (n:21)					
No.	Gen	Cambio genómico	Cambio proteico	NCBI 1000 Genomas	Riesgo clínico
45	ATM	c.7502A>G	p.Asn2501Ser	rs531617441	Incierto
48	ATM	c.3663G>A	p.Trp1221	rs864622490	Patológica
52	ATM APC	c.2839-3_2839delinsGATACTA c.1895T>C	p.Ile632Thr	rs786202148 rs587781360	Patológica Incierto
3	ATM SMAD4	c.6919C>T c746_747delinsCC	p.Leu2307Phe p.Gln249delinsPro	rs56009889 rs587782209	Incierto Incierto
23	BAP1	c.623G>A	p.Arg208Gln	rs867416499	Incierto

32	BRIP1	c.3088_3096dup	p.Ala1030_Ser1032dup	rs1187782159	Incierto
36	CDKN2A	c.146T>C	p.Ile49Thr	rs199907548	Incierto
5	CHEK2	c.1567C>T	p.Arg523Cys	rs149501505	Incierto
30	DICER1	c.1798G>C	p.D600H		Incierto
22	FANCM	c.5832G>T	p.Leu1944Phe	rs201017015	Incierto
41	FH TSC1	c.1481C>T	p.Ala494Val	rs752369363	Incierto
		c.2432G>A	p.Arg811Gln	rs761281095	Incierto
11	MLH1	c.2219T>C	p.Ile740Thr	rs1044486319	Incierto
<b>12</b>	<b>MUTYH</b>	<b>c.1227_1228dup</b>	<b>p.Glu4110Glyfs*43</b>	<b>rs587780078</b>	<b>Patogénico</b>
<b>16</b>	<b>MUTYH</b>	<b>c.1227_1228dupGG</b>	<b>p.Glu410Glyfs*43</b>	<b>rs587780078</b>	<b>Patogénico</b>
<b>20</b>	<b>PALB2</b>	<b>c.509_510del</b>	<b>p.Arg170Ilefs*14</b>	<b>rs515726123</b>	<b>Patogénico</b>
14	PMS2	c.865T>A	p.Phe2891le	rs771787834	Incierto
47	POLE	c.4150C>T		rs756837862	Incierto
6	RAD51C	c.492T>G	p.Phe164Leu	rs573992101	Incierto
17	TP53	c.604C>T	p.Arg202Cys	rs587780072	Incierto
<b>50</b>	<b>TP53</b>	<b>c.587G&gt;C</b>	<b>p.Arg196Pro</b>	<b>rs483352697</b>	<b>Patogénica</b>
<b>43</b>	<b>TP53</b> KDR	<b>c.587G&gt;C</b>	<b>p.Arg196Pro</b>	<b>rs483352697</b>	<b>Patogénica</b>
		c.1416A>T	p.Gln472His	rs1870377	Incierto

Los genes con mutaciones patogénicas fueron ATM, MUTYH y TP53 en dos mujeres cada uno y PALB2 en un solo caso.

## TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD

Al momento del análisis 9/48 (18.7%) mujeres en etapa no metastásica habían presentado recurrencia de la enfermedad. Ninguna con mutación en los genes de BRCA. Una presentaba mutación patogénica en TP53 y en dos casos se reportaron variantes de significado incierto en los genes BAP1 y DICER1 respectivamente.

No se encontró diferencia en el tiempo libre de enfermedad de acuerdo con la presencia o ausencia de mutaciones en BRCA o el riesgo clínico de las mutaciones. **(Ver Anexo 4 y 5)**. Al momento del análisis 9 (18.8%) habían presentado recurrencia, una con mutación patógena en el gen TP53, y dos con mutación de significado incierto en los genes de BAP1 y DICER1 respectivamente. Dos (3.8%) pacientes desarrollaron un segundo tumor primario, gástrico y sarcoma uterino indiferenciado, ninguna con mutación patógena o de significado incierto detectada.

## IX. DISCUSION

Se realizó una revisión retrospectiva de 5 años de los casos de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama de 50 años o menos bajo seguimiento o en tratamiento activo con terapia endocrina, citotóxica o biológica con intención adyuvante, neoadyuvante o paliativa. Se identificaron 360 casos. Se encontró evidencia de solitud de panel genético en 91 pacientes y en 53 casos había un reporte escrito del perfil genético estudiado.

De las 53 mujeres que se incluyeron, 30 (56.6%) presentaron alguna mutación en el panel genético. La prevalencia de mutación en los genes de BRCA en nuestra población fue del 16.9%, cifra similar a la reportada en un estudio mexicano; Villarreal-Garza y cols. en un análisis para determinar la prevalencia de mutaciones en BRCA1/2 de 188 mujeres mexicanas con CM y ovario sin antecedentes heredofamiliares de cáncer, informo una prevalencia de 15%. También, en el estudio británico prospectivo POSH, el cual incluyo 2733 mujeres de 18 a 40 años, 338 con mutación germinal de BRCA1/2, la prevalencia fue de 13%<sup>17,34</sup>.

Aquí, entre las mujeres con mutación en los genes de BRCA solo en un caso se identificó la mutación fundadora mexicana en BRCA1 ex9-12del. Otros reportes mexicanos informan la relevancia de esta mutación específica. En una cohorte retrospectiva del Instituto Nacional de Cancerología de 188 mujeres con CM y ovario, la mutación de BRCA1 ex9-12del, represento el 29% de las mutaciones encontradas. Por otro lado, en otra cohorte mexicana que incluyo 190 mujeres con CM solo triple negativo la prevalencia de la mutación fundadora local fue observada en el 41% de los casos<sup>34,38</sup>. En el presente trabajo no se encontró una variante genética predominante, esto puede explicarse posiblemente por el tamaño de la muestra estudiada y las características de nuestra población, que si bien nuestro grupo se considera homogéneo en función de la edad, existe una amplia diversidad étnica, con mujeres de ascendencia judía, europea y latina.

El alto grado histológico fue la única variable clínico-patológica que presento relevancia estadística (p 0.04) entre las pacientes con y sin mutación en los genes de BRCA. Esto

es consistente con los resultados del estudio POSH, donde el 82% de las mujeres con mutación de BRCA1/2 presentaron alto grado histológico, 82% vs 56% ( $p < 0.0001$ ) entre las mujeres con y sin mutación<sup>17</sup>.

En esta investigación, en el subgrupo de tumores triple negativo la prevalencia de mutaciones de BRCA1/2 fue 8.9%, esta proporción parece ser menor a la reportada en otros estudios nacionales, donde informo prevalencia de mutación en 23-27% de los casos<sup>26,33</sup>. Probablemente, esto pueda explicarse por el tamaño de la muestra y el tratarse de un estudio que incluye todos los subgrupos inmunohistoquímicos y no se enfoca solo en el subgrupo triple negativo.

En cuanto al tiempo a la recurrencia, en este estudio no se encontraron diferencias de acuerdo con la presencia o ausencia de mutación en BRCA. A pesar del corto tiempo de seguimiento estos resultados concuerdan con otros reportes internacionales. El estudio POSH tras un seguimiento de 8.2 (6 – 9.9) años, no encontró diferencias en términos de supervivencia entre las mujeres con y sin mutación de BRCA1/2, mostrando supervivencia a 2 años de 97% y 96.6%, a 5 años de 83.8% y 85%, y a 10 años de 73.4% y 70.1%, respectivamente (HR 0.96 (IC 95% 0.76–1.22);  $p=0.76$ )<sup>17</sup>. Por otra parte, Van den Broek y cols. en un metaanálisis de 66 estudios con el objetivo de evaluar el pronóstico de mujeres con CM y mutaciones en BRCA1/2, concluyo que para estas mutaciones hubo una tendencia hacia una peor supervivencia global y específica por CM, sin embargo, los resultados fueron heterogéneos y la evidencia se consideró insuficiente<sup>46</sup>.

Adicionalmente, nuestro estudio encontró mutaciones diferentes a BRCA1/2 en el 39.6% de los casos estudiados (21/53). En 7/21 casos (33.3%) se identificaron mutaciones patogénicas en los genes ATM (2 casos), MUTYH (2 casos), TP53 (2 casos) y PALB2 (un caso). En la población mexicana hay pocos estudios que reportan la frecuencia de estas mutaciones. En relación con el gen TP53 Gallardo-Alvarado reportaron prevalencia de 6.4%<sup>47</sup>. Para ATM, Quezada-Urban y cols. reportaron una prevalencia del 0.3%<sup>48</sup>. La relación de MUTYH con el desarrollo de síndrome de Lynch y cáncer colorectal,

actualmente se ha encontrado una ligera asociación para el desarrollo de CM en población europea. PALB2 se ha descrito recientemente como un gen con penetrancia intermedia en la génesis del CM; Antoniou AC y cols, en un análisis de 152 familias con esta mutación, apuntaron un riesgo acumulado para el desarrollo de CM del 14% a los 50 años y del 35% a los 70 años, el cual además se vio incrementado hasta el 58% en aquellos con antecedentes heredofamiliares en primer grado de CM en menores de 50 años<sup>49</sup>. En cuanto a la prevalencia de esta mutación se tiene reportes de poblaciones europeas, asiáticas y afroamericanas con cifras no mayores al 2%, no hay información específica en la población hispana<sup>50</sup>. Nuestro hallazgo puede dar pauta a futuros estudios ya que se desconoce con exactitud cuál es su prevalencia y variantes predominantes en la población mexicana.

Por otra parte, en los restantes 14/21 (66.7%) presentaron mutaciones consideradas como variantes con significado incierto, ninguna de esas alteraciones se ha reportado con relevancia epidemiológica en latinoamérica<sup>39</sup>. Actualmente, los genes considerados con alta penetrancia para el desarrollo de CM familiar son: BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, SKT11, CDH1 y MMR. Otros que genes que se han estudiado y muestran una penetrancia intermedia son: CHEK2, ATM, PALB2 (FANCN), BRIP1 (FANCJ), RAD51C (FANCO), RAD51D, BARD1, MRE11, RAD50, NBS1 y FANCM<sup>51</sup>.

La mastectomía reductora de riesgo es el procedimiento realizado con el objetivo reducir las probabilidades de desarrollar CM en mujeres con alto riesgo de padecer cáncer. De acuerdo a dos revisiones retrospectivas, Hartmann y cols, informaron que este método reduce hasta un 90-95% el riesgo de CM de las mujeres con mutación en los genes de BRCA1/2<sup>52,53</sup>. En este estudio se realizó mastectomía bilateral al tiempo del tratamiento primario en 14/53 (26.4%) de las mujeres. El estudio noto, que la cirugía mamaria reductora de riesgo se realizó en 8/14 con el reporte del estudio genético donde existía una mutación patógena en BRCA (6) u otros genes (2). Esta observación podría sugerir que la decisión de realizar este tipo de procedimientos reductores de riesgo se basa en el criterio clínico (edad, antecedentes heredofamiliares, características tumorales), así como en el temor de la paciente por desarrollar recurrencia de la enfermedad o un

segundo tumor primario más que en la evidencia de un estudio genético que demuestre la presencia de alguna mutación patogénica.

De acuerdo con las guías de práctica clínica elaboradas por la NCCN para la reducción del riesgo de cáncer de mama Versión 1.2021, se recomienda la mastectomía reductora de riesgo de la mama contralateral únicamente en mujeres con mutaciones patogénicas de BRCA1/2 y probablemente se deba considerar en pacientes con otras mutaciones de alta penetrancia para el desarrollo de CM<sup>40</sup>. En nuestro país, el Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario en su octava revisión, concuerda que, si bien no hay criterios bien establecidos, enumera algunas consideraciones que nos pueden ayudar en la toma de esta decisión como son: mujeres con una mutación genética de alto riesgo (BRCA1, BRCA2, p53, STK11), antecedente de cáncer de mama familiar, radioterapia torácica previa en menores de 30 años de edad y en caso de carcinoma lobulillar in situ<sup>5</sup>.

Este trabajo presenta algunas limitaciones metodológicas que deben ser considerados al momento de interpretar sus hallazgos. Entre dichas limitaciones se encuentra su carácter retrospectivo; se sabe que este tipo de estudios pueden tener sesgos de selección, memoria y mala clasificación. Por otro lado, para indicar la realización del estudio genético no se utilizó ningún modelo predictivo o sistema de puntuación para evaluar la probabilidad de una mutación patógena como BRCAPRO, BOADICEA o el Manchester Scoring System<sup>42</sup>, la decisión para realizar el estudio genético fue en función predominantemente de la edad, la historia clínica y el criterio del médico tratante, lo que puede minimizar la frecuencia de mutaciones detectadas. Otra debilidad de este estudio es la heterogeneidad que existe entre las múltiples plataformas genéticas utilizadas, que, si bien todas utilizan Secuenciación de Nueva Generación con tecnología Illumina, el desempeño (amplitud y profundidad) era variable de acuerdo con cada plataforma y la cantidad y tipo de genes analizados fue distinta, lo que puede representar un sesgo de ejecución. Esto podría mejorarse en un estudio prospectivo predefiniendo una sola plataforma en un grupo de pacientes preseleccionados en función de un modelo predictivo de riesgo estandarizado.

A pesar de las limitantes descritas, este trabajo posee tres importantes fortalezas. La primera es éste es el primer estudio realizado en Centro Médico ABC acerca de este tema. Segundo, se trata de un estudio basado en población del mundo real, siguiendo la práctica clínica habitual con un panorama general de la prevalencia de mutaciones en el amplio espectro del CM. Tercera, el estudio fue diseñado y calculado para obtener un nivel de confianza de sus resultados del 80%. Adicionalmente, este estudio nos permitió identificar otras mutaciones distintas a BRCA, lo cual aporta nueva información no disponible en población mexicana y ayuda a generar de hipótesis para el desarrollo de nuevos estudios en esa área poco explorada.

Si bien este estudio nos ha permitido conocer la prevalencia de mutación en los genes de BRCA1/2, y nos ha permitido distinguir que no hay diferencias en cuanto a la prevalencia, características clínico-patológicas, frecuencia de recurrencia y tiempo a la recurrencia, el estudio de mutaciones de BRCA y otros genes debe continuarse con carácter prospectivo en grupos de pacientes preseleccionadas por modelos de riesgo a fin de conocer la verdadera prevalencia de mutaciones y su impacto en el pronóstico. Además, dicha información es de relevancia para la implementación de estrategias de prevención de segundas neoplasias en la paciente y consejo genético para toda la familia.

Finalmente, otro aspecto importante que enmarca la necesidad de conocer el estado mutacional de los genes de BRCA se centra en el grupo de pacientes con enfermedad recurrente a distancia, ya que en para esos casos se han desarrollado un grupo de medicamentos que tienen como blanco terapéutico el bloqueo de la vía donde intervienen los genes de BRCA1/2. Los inhibidores de PARP, han demostrado un importante beneficio en mujeres con CM metastásico y mutación BRCA1/2 (OlympiAD, EMBRACA)<sup>54,55</sup>. Actualmente, algunos ensayos clínicos están corriendo para probar la eficacia de estos fármacos en etapas no metastásicas (OlympiA, SUBITO)<sup>56</sup>.

## **X. CONCLUSIONES**

En este estudio, la prevalencia de mutaciones en BRCA1/2 en mujeres menores de 50 años con CM es de 16.9%. Aquí, no se observaron diferencias en las características clínico-patológicas entre los grupos con y sin mutación de BRCA1/2, excepto en el alto grado de diferenciación, el cual fue más frecuente en el grupo mutado. Por otro lado, este estudio no observó diferencias en la frecuencia de recurrencia ni tiempo a la recurrencia entre los grupos con y sin mutación.

En esta investigación, observamos en el 13.2% la presencia de mutación en otros genes de alta e intermedia penetrancia (ATM, MUTYH, TP53 y PALB2). Se requiere de otros estudios prospectivos, con mayor número de muestra, población homogénea, seleccionada por modelos predictores de riesgo y mayor tiempo de seguimiento para confirmar los hallazgos de este estudio.

## XI. REFERENCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in CA Cancer J Clin. 2020 Jul;70(4):313]. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. Villarreal-Garza C, Aguila C, Magallanes-Hoyos MC, et al. Breast cancer in young women in Latin America: an unmet, growing burden. *Oncologist*. 2013;18(12):1298-1306. doi:10.1634/theoncologist.2013-0321
3. Secretaria de Salud, Dirección General de Epidemiología. Anuarios de morbilidad 2018. Disponible: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/anuarios-de-morbilidad-1984-2018>.
4. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Datos Mortalidad 2018. Disponible: [https://www.inegi.org.mx/temas/mortalidad/default.html#Informacion\\_general](https://www.inegi.org.mx/temas/mortalidad/default.html#Informacion_general).
5. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Octava revisión 2019.
6. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol*. 2009;36(3):237-249. doi:10.1053/j.seminoncol.2009.03.001
7. Villarreal-Garza C, Lopez-Martinez EA, Muñoz-Lozano JF, Unger-Saldaña K. Locally advanced breast cancer in young women in Latin America. *Ecancermedicalscience*. 2019;13:894. doi:10.3332/ecancer.2019.894
8. Villarreal-Garza C, Aguila C, Magallanes-Hoyos MC, et al. Breast cancer in young women in Latin America: an unmet, growing burden. *Oncologist*. 2013;18(12):1298-1306. doi:10.1634/theoncologist.2013-0321
9. Rodríguez-Cuevas S, Macías CG, Franceschi D, Labastida S. Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican women than in women in the United States or European countries. *Cancer*. 2001 Feb 15;91(4):863-8. PMID: 11241256.

10. Balic M, Thomssen C, Würstlein R, Gnant M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care (Basel)*. 2019;14(2):103-110. doi:10.1159/000499931
11. Fu J, Wu L, Fu W, et al. How Young Is Too Young in Breast Cancer?-Young Breast Cancer Is Not a Unique Biological Subtype. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(1):e25-e39. doi:10.1016/j.clbc.2017.05.015
12. Pollán M. Epidemiology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123 Suppl 1:3-6. doi:10.1007/s10549-010-1098-2
13. Gabriel CA, Domchek SM. Breast cancer in young women. *Breast Cancer Res*. 2010;12(5):212. doi:10.1186/bcr2647
14. Keegan TH, DeRouen MC, Press DJ, Kurian AW, Clarke CA. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res*. 2012;14(2):R55. doi:10.1186/bcr3156Copson
15. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ*. 2000;320(7233):474-478. doi:10.1136/bmj.320.7233.474
16. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Bodian C, Brower ST. Stage 0 to stage III breast cancer in young women. *J Am Coll Surg*. 2000 May;190(5):523-9. doi: 10.1016/s1072-7515(00)00257-x. PMID: 10801018
17. ER Copson, Maishman TC, Tapper WJ, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):169-180. doi:10.1016/S1470-2045(17)30891-4.
18. Liukkonen S, Leidenius M, Saarto T, Sjöström-Mattson J. Breast cancer in very young women. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(12):1030-1037. doi:10.1016/j.ejso.2011.08.133
19. Villarreal-Garza C, Aguila C, Magallanes-Hoyos MC, et al. Breast cancer in young women in Latin America: an unmet, growing burden. *Oncologist*. 2013;18(12):1298-1306. doi:10.1634/theoncologist.2013-0321

20. Villarreal-Garza C, Platas A, Bargalló-Rocha JE, et al. Cáncer de mama en mujeres jóvenes. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Mex Mastol.* 2015;5(1):12-17
21. Gerson-Cwilich R, Serrano-Olvera A et al. Cáncer de mama en pacientes menores de 35 años. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 1997; 42(2) : 50-58.
22. Villarreal-Garza C, Platas A, Miaja M, et al. Young Women With Breast Cancer in Mexico: Results of the Pilot Phase of the Joven & Fuerte Prospective Cohort. *JCO Glob Oncol.* 2020;6:395-406. doi:10.1200/JGO.19.00264.
23. Stoppa-Lyonnet D. The biological effects and clinical implications of BRCA mutations: where do we go from here?. *Eur J Hum Genet.* 2016;24 Suppl 1(Suppl 1):S3-S9. doi:10.1038/ejhg.2016.93
24. Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature.* 2009;461(7267):1071-1078. doi:10.1038/nature08467
25. Mao Z, Bozzella M, Seluanov A, Gorbunova V. DNA repair by nonhomologous end joining and homologous recombination during cell cycle in human cells. *Cell Cycle.* 2008;7(18):2902-2906. doi:10.4161/cc.7.18.6679
26. Villarreal-Garza C, Alvarez-Gómez RM, Pérez-Plasencia C, et al. Significant clinical impact of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexico. *Cancer.* 2015;121(3):372-378. doi:10.1002/cncr.29058
27. Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G, et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. *Br J Cancer.* 2002;86(1):76-83. doi:10.1038/sj.bjc.6600008
28. Sapkota Y. Germline DNA variations in breast cancer predisposition and prognosis: A systematic review of the literature. *Cytogenet. Genome Res.* 2014;144:77–91. doi: 10.1159/000369045.
29. Chen J, Bae E, Zhang L, et al. Penetrance of Breast and Ovarian Cancer in Women Who Carry a BRCA1/2 Mutation and Do Not Use Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy: An Updated Meta-Analysis. *JNCI Cancer Spectr.* 2020;4(4):pkaa029. doi:10.1093/jncics/pkaa029

30. Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(11):812-822. doi:10.1093/jnci/djt095
31. Dutil J, Golubeva VA, Pacheco-Torres AL, Diaz-Zabala HJ, Matta JL, Monteiro AN. The spectrum of BRCA1 and BRCA2 alleles in Latin America and the Caribbean: a clinical perspective. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;154(3):441-453. doi:10.1007/s10549-015-3629-3
32. Chavarri-Guerra Y, Blazer KR, Weitzel JN. Genetic Cancer Risk Assessment for Breast Cancer in Latin America. *Rev Invest Clin.* 2017;69(2):94-102. doi:10.24875/ric.17002195.
33. Villarreal-Garza C, Weitzel JN, Llacuachqui M, et al. The prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations among young Mexican women with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;150(2):389-394. doi:10.1007/s10549-015-3312-8
34. Villarreal-Garza C, Alvarez-Gómez RM, Pérez-Plasencia C, et al. Significant clinical impact of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexico. *Cancer.* 2015;121(3):372-378. doi:10.1002/cncr.29058
35. Abeliovich D, Kaduri L, Lerer I, et al. The founder mutations 185delAG and 5382insC in BRCA1 and 6174delT in BRCA2 appear in 60% of ovarian cancer and 30% of early-onset breast cancer patients among Ashkenazi women. *Am J Hum Genet.* 1997;60(3):505-514.
36. Wallace SE, Bean LJH. Resources for Genetics Professionals — Genetic Disorders Associated with Founder Variants Common in the Inuit Population. 2018 Dec 27. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535572/>
37. Adhikari K, Mendoza-Revilla J, Chacón-Duque JC, Fuentes-Guajardo M, Ruiz-Linares A. Admixture in Latin America. *Curr Opin Genet Dev.* 2016;41:106-114. doi:10.1016/j.gde.2016.09.003
38. Weitzel JN, Lagos VI, Herzog JS, et al. Evidence for common ancestral origin of a recurring BRCA1 genomic rearrangement identified in high-risk Hispanic

- families. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(8):1615-1620. doi:10.1158/1055-9965.EPI-07-0198
39. Ashton-Prolla P, Vargas FR. Prevalence and impact of founder mutations in hereditary breast cancer in Latin America. *Genet Mol Biol.* 2014;37(1 Suppl):234-240. doi:10.1590/s1415-47572014000200009
  40. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 1.2020 — Disponible: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx).
  41. Balic M, Thomssen C, Würstlein R, Gnant M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care (Basel).* 2019;14(2):103-110. doi:10.1159/000499931
  42. Evans DG, Howell A. Breast cancer risk-assessment models. *Breast Cancer Res.* 2007;9(5):213. doi:10.1186/bcr1750
  43. Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama, NORMA Oficial Mexicana. NOM-041-SSA2-201. Disponible en: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/equipoMedico/normas/NOM\\_041\\_SSA2\\_2011.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/equipoMedico/normas/NOM_041_SSA2_2011.pdf).
  44. Musolino A, Bella MA, Bortesi B, et al. BRCA mutations, molecular markers, and clinical variables in early-onset breast cancer: a population-based study. *Breast.* 2007;16(3):280-292. doi:10.1016/j.breast.2006.12.003
  45. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(26):4282-4288. doi:10.1200/JCO.2008.16.6231.
  46. van den Broek AJ, Schmidt MK, van 't Veer LJ, Tollenaar RA, van Leeuwen FE. Worse breast cancer prognosis of BRCA1/BRCA2 mutation carriers: what's the evidence? A systematic review with meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120189. doi:10.1371/journal.pone.0120189.
  47. Gallardo-Alvarado LN, Tusié-Luna MT, Tusié-Luna MI, et al. Prevalence of germline mutations in the TP53 gene in patients with early-onset breast cancer

- in the Mexican population. *BMC Cancer*. 2019;19(1):118. Published 2019 Feb 1. doi:10.1186/s12885-019-5312-2
48. Quezada Urban R, Díaz Velásquez CE, Gitler R, et al. Comprehensive Analysis of Germline Variants in Mexican Patients with Hereditary Breast and Ovarian Cancer Susceptibility. *Cancers (Basel)*. 2018;10(10):361. Published 2018 Sep 27. doi:10.3390/cancers10100361
  49. Antoniou AC, Foulkes WD, Tischkowitz M. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*. 2014;371(17):1651-1652. doi:10.1056/NEJMc1410673
  50. Phuah SY, Lee SY, Kang P, et al. Prevalence of PALB2 mutations in breast cancer patients in multi-ethnic Asian population in Malaysia and Singapore. *PLoS One*. 2013;8(8):e73638. doi:10.1371/journal.pone.0073638
  51. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340:77-84.
  52. Economopoulou P, Dimitriadis G, Psyrris A. Beyond BRCA: new hereditary breast cancer susceptibility genes. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(1):1-8. doi:10.1016/j.ctrv.2014.10.008
  53. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1633-1637.
  54. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(4):558-566. doi:10.1093/annonc/mdz012
  55. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2018;379(8):753-763. doi:10.1056/NEJMoa1802905

56. Gonçalves A, Bertucci A, Bertucci F. PARP Inhibitors in the Treatment of Early Breast Cancer: The Step Beyond?. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1378. Published 2020 May 27. doi:10.3390/cancers12061378

## XII. ANEXOS

### ANEXO 1

TABLA 8: CARACTERISTICAS DE LA POBLACION DE ACUERDO ESTADO MUTACIONAL (n:53)			
	Con mutación BRCA1/2 (n:9)	Sin mutaciones (n:44)	p
Edad*	38 (27-48)	40 (28-50)	0.36
<30 años	2 (22.2%)	2 (4.6%)	
30-40 años	3 (33.3%)	21 (47.7%)	
41-50 años	4 (44.5%)	21 (47.7%)	
AHF oncológicos			0.64
Positivos	6 (66.7%)	36 (81.8%)	
Negativos	2 (22.2%)	8 (18.2%)	
Se desconoce	1 (11.1%)	0 (0%)	
AHF oncológicos			0.76
1° grado	1 (16.7%)	2 (4.6%)	
1° y/o 2° grado	0 (0%)	11 (25%)	
1°y/o 2° y/o 3° grado	5 (55.5%)	23 (52.4%)	
AHF oncológico para CM			0.30
1° grado	1 (11.1%)	2 (4.6%)	
1° y/o 2° grado	0 (0%)	8 (18.2%)	
1°y/o 2° y/o 3° grado	4 (44.5%)	12 (27.3%)	
Sin asociación	1 (11.1%)	14 (31.9%)	
Menopausia			0.33
Si	0 (0%)	7 (15.9%)	
No	9 (100%)	37 (84.1%)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )			0.92
<18.5	1 (11.1%)	3 (6.8%)	
18-<25	5 (55.6%)	25 (56.8%)	
25-<30	3 (33.3%)	13 (29.6%)	
>30	0 (0%)	3 (6.8%)	
T			0.19
Tx	1 (11.1%)	0 (0%)	
T1	3 (33.3%)	18 (40.9%)	
T2	4 (44.5%)	21 (47.7%)	
T3	0 (0%)	2 (4.6%)	
T4	1 (11.1%)	3 (6.8%)	
N			0.17
N0	3 (33.3%)	26 (59.1%)	
N1	2 (22.3%)	12 (27.3%)	
N2	3 (33.3%)	2 (4.5%)	
N3	1 (11.1%)	4 (9.1%)	
M			0.57
M0	9 (100%)	39 (88.6%)	
M1	0 (0%)	5 (11.4%)	
Lateralidad			0.28
Derecha	2 (22.2%)	20 (45.4%)	
Izquierda	7 (77.3%)	23 (52.3%)	
Bilateral	0 (0%)	1 (2.3%)	

Etapa clínica			
I	2 (22.2%)	13 (29.5%)	0.45
II	3 (33.3%)	24 (54.5%)	
III	4 (44.5%)	2 (4.6%)	
IV	0 (0%)	5 (11.4%)	
Tipo histológico			0.53
Ductal	9 (100%)	41 (93.2%)	
Lobulillar	0 (0%)	1 (2.3%)	
Mixto	0 (0%)	1 (2.3%)	
Medular	0 (0%)	1 (2.3%)	
Grado histológico			0.04
1	0 (0%)	2 (4.5%)	
2	3 (33.3%)	24 (54.6%)	
3	5 (55.6%)	16 (36.4%)	
No reportado	1 (11.1%)	2 (4.5%)	
Invasión linfovascular			0.71
Presente	4 (44.4%)	20 (44.4%)	
Ausente	5 (55.6%)	16 (36.4%)	
No reportado	0 (0%)	8 (18.2%)	
Invasión perineural			0.25
Presente	2 (22.2%)	3 (6.8%)	
Ausente	7 (77.3%)	33 (75%)	
No reportado	0 (0%)	8 (18.2%)	
Inmunofenotipo			0.60
Luminal A	3 (33.3%)	10 (22.7%)	
Luminal B	3 (33.3%)	15 (34.1%)	
Luminal B con sobreexpresión			
HER2/neu	1 (11.1%)	6 (13.7%)	
HER2/neu puro	0 (0%)	3 (6.8%)	
Triple negativo	2 (22.3%)	10 (22.7%)	
Receptores de estrógeno			1.0
Presente	7 (77.3%)	31 (70.5%)	
Ausente	2 (22.2%)	13 (29.5%)	
Receptores de progesterona			0.41
Presente	8 (88.9%)	31 (70.5%)	
Ausente	1 (11.1%)	13 (29.5%)	
HER2/neu*			1.0
Presente	1 (11.1%)	9 (20.5%)	
Ausente	8 (88.9%)	35 (79.5%)	
Ki67			0.67
<20%	3 (33.3%)	10 (22.7%)	
≥20%	6 (66.7%)	31 (70.5%)	
No reportado	0 (0%)	3 (6.8%)	
AHF (Antecedentes heredofamiliares)			
IMC (Índice de masa corporal)			
*Se incluyen determinación por inmunohistoquímica e inmunofluorescencia.			

## ANEXO 2

<b>TABLA 9: CARACTERISTICAS DE LA POBLACION DE ACUERDO ESTADO MUTACIONAL NO BRCA (n:53)</b>			
	<b>Otras mutaciones patogénicas no BRCA (n:7)</b>	<b>Sin mutaciones (n:46)</b>	<b>p</b>
Edad*	38 (28-49)	40 (27-50)	0.25
<30 años	2 (28.6%)	2 (4.4%)	
30-40 años	2 (28.6%)	22 (47.8%)	
41-50 años	3 (42.8%)	22 (47.8%)	
AHF oncológicos			0.60
Positivos	5 (71.4%)	37 (80.4%)	
Negativos	2 (28.6%)	8 (17.4%)	
Se desconoce	0 (0%)	1 (2.2%)	
AHF oncológicos			0.98
1° grado	0 (0%)	3 (6.5%)	
1° y/o 2° grado	2 (28.6%)	9 (19.6%)	
1°y/o 2° y/o 3° grado	3 (42.8%)	25 (54.3%)	
AHF oncológico para CM			0.27
1° grado	0 (0%)	3 (6.5%)	
1° y/o 2° grado	2 (28.6%)	6 (13%)	
1°y/o 2° y/o 3° grado	3 (42.8%)	13 (28.3%)	
Sin asociación	0 (0%)	15 (32.6%)	
Menopausia			0.57
Si	0 (0%)	7 (15.2%)	
No	7 (100%)	39 (84.8%)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )			0.49
<18.5	1 (14.2%)	3 (6.5%)	
18-<25	3 (42.9%)	27 (58.7%)	
25-<30	3 (42.9%)	13 (28.3%)	
>30	0 (0%)	3 (6.5%)	
T			0.40
Tx	0 (0%)	1 (2.2%)	
T1	3 (42.9%)	18 (39.1%)	
T2	4 (57.1%)	21 (45.7%)	
T3	0 (0%)	2 (4.4%)	
T4	0 (0%)	4 (8.6%)	
N			0.27
N0	5 (71.4%)	24 (52.2%)	
N1	1 (14.3%)	13 (28.3%)	
N2	0 (0%)	5 (10.8%)	
N3	1 (14.3%)	4 (8.7%)	
M			1.0
M0	7 (100%)	41 (89.2%)	
M1	0 (0%)	5 (10.8%)	
Lateralidad			0.34
Derecha	4 (57.1%)	18 (39.1%)	
Izquierda	3 (42.9%)	27 (58.7%)	
Bilateral	0 (0%)	1 (2.2%)	
Etapa clínica			
I	2 (28.6%)	13 (28.4%)	

II	4 (57.1%)	23 (50%)	0.60
III	1 (14.3%)	5 (10.8%)	
IV	0 (0%)	5 (10.8%)	
Tipo histológico			
Ductal	7 (100%)	43 (93.4%)	0.52
Lobulillar	0 (0%)	1 (2.2%)	
Mixto	0 (0%)	1 (2.2%)	
Medular	0 (0%)	1 (2.2%)	
Grado histológico			
1	0 (0%)	2 (4.4%)	0.09
2	2 (28.6%)	25 (54.3%)	
3	5 (71.4%)	16 (34.8%)	
No reportado	0 (0%)	3 (6.5%)	
Invasión linfovascular			
Presente	2 (28.6%)	22 (47.8%)	0.65
Ausente	3 (42.8%)	18 (39.1%)	
No reportado	2 (28.6%)	6 (13.1%)	
Invasión perineural			
Presente	1 (14.3%)	4 (8.7%)	0.46
Ausente	4 (57.1%)	36 (78.3%)	
No reportado	2 (28.6%)	6 (13.0%)	
Inmunofenotipo			
Luminal A	1 (14.3%)	12 (26.1%)	0.37
Luminal B	2 (28.6%)	16 (34.8%)	
Luminal B con sobreexpresión HER2/neu	1 (14.3%)	6 (13.0%)	
HER2/neu puro	1 (14.3%)	2 (4.4%)	
Triple negativo	2 (28.6%)	10 (21.7%)	
Receptores de estrógeno			
Presente	4 (57.1%)	34 (73.9%)	
Ausente	3 (42.9%)	12 (26.1%)	
Receptores de progesterona			
Presente	4 (57.1%)	35 (76.1%)	0.36
Ausente	3 (42.9%)	11 (23.9%)	
HER2/neu*			
Presente	2 (28.6%)	8 (17.4%)	0.60
Ausente	5 (71.4%)	38 (82.6%)	
Ki67			
<20%	1 (14.3%)	15 (32.6%)	0.65
≥20%	5 (71.4%)	29 (63.0%)	
No reportado	1 (14.3%)	2 (4.4%)	
AHF (Antecedentes heredofamiliares)			
IMC (Índice de masa corporal)			
*Se incluyen determinación por inmunohistoquímica e inmunofluorescencia.			

### ANEXO 3

TABLA 9: CARACTERÍSTICAS DE PLATAFORMAS GENÉTICAS				
PLATAFORMA	NO. DE GENES	GENES	AMPLITUD	PROFUNDIDAD
AmbryGenetics	8-23	ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, DICER1, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, NF1, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, RECQL, SMARCA4, STK11, TP53	No reportada	No reportada
Onco Gen	30	APC, ATM, BAP1, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A (p14ARF), CDKN2A (p16INK4a), EPCAM, GREM1, MITF, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, PALB2, PMS2, POLD1, POLE, PTEN, RAD51C, RAD51D, SMAD4, STK11, TP53	No reportada	No reportada
Colors	30	APC, ATM, BAP1, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A (p14ARF), CDKN2A (p16INK4a), CHEK2, EPCAM, GREM1, MITF, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS2, POLD1, POLE, PTEN, RAD51C, RAD51D, SMAD4, STK11, TP53	No reportada	No reportada
Oncolife	30	APC, BAP1, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A [p14ARF, p16INK4a], CHEK2, EPCAM, GREM1, MITF, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS2, POLD1, POLE, PTEN, RAD51C, RAD51D, SMAD4, STK11, TP53	-20 a +20 nucleótidos	20 -1000 veces, media 250 veces
Nanopharmacia	30	APC, ATM, BAP1, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A (p.14ARF y p16INK4a), CHEK2, EPCAM, GREM1, MITF, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS2, POLD1, POLE, PTEN, RAD51C, RAD51D, SMAD4, STK11, TP53	No reporta	No reportada
Myrisk	35	APC, ATM, AXIN2, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A (p16 and p14ARF), CHEK2, EPACAM, GALNT12, GREM1, HOXB13, MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, NBN, NTHL1, P14ARF, P16, PALB2, PMS2, POLD1, PTEN, RAD51C, RAD51D, RNF43, RPS20, SMAD4, STK11, TP53	-20 a +10 nucleótidos	50 veces mínimo, >1500 veces promedio
Invitae	2-84	APC, ATM, AXIN2, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A (p14ARF), CDKN2A (p16INK4a), CHEK2, CTNNA1, DICER1, EPCAM, GREM1, HOXB13, KIT, MEN1, MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NTHL1, PALB2, PDGFRA, PMS2, POLD1, POLE, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SMAD4, SMARCA4, STK11, TP53, TSC1, TSC2, VHL,	No reportada	Al menos 350 veces

## ANEXO 4

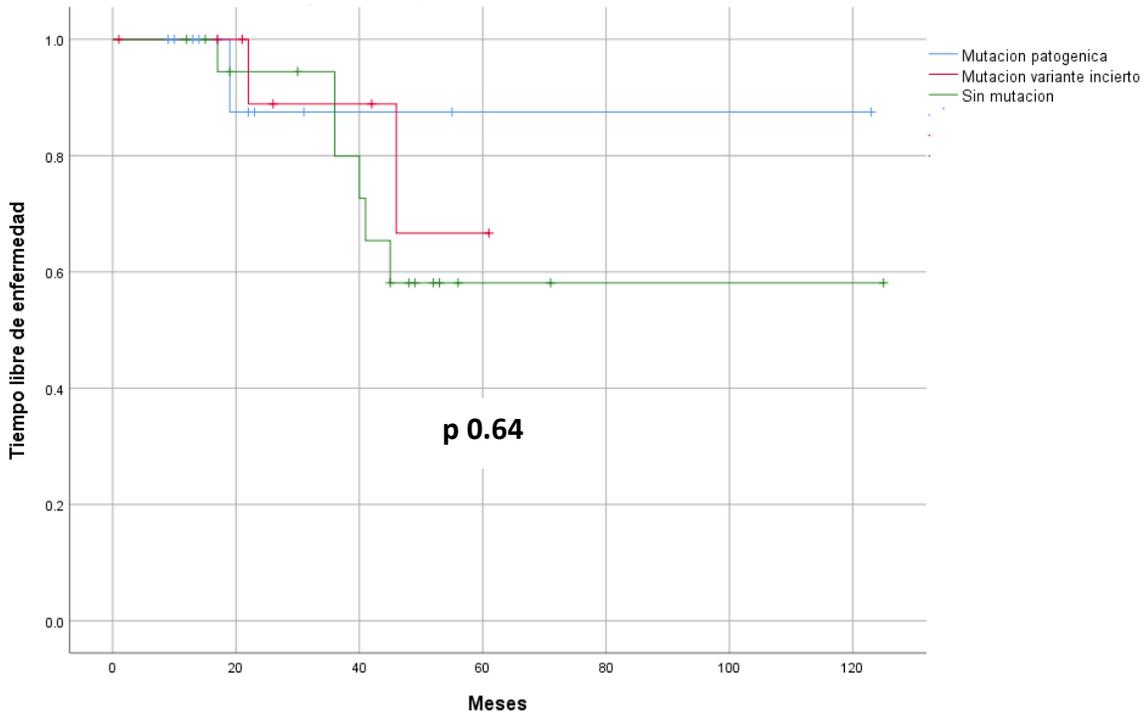
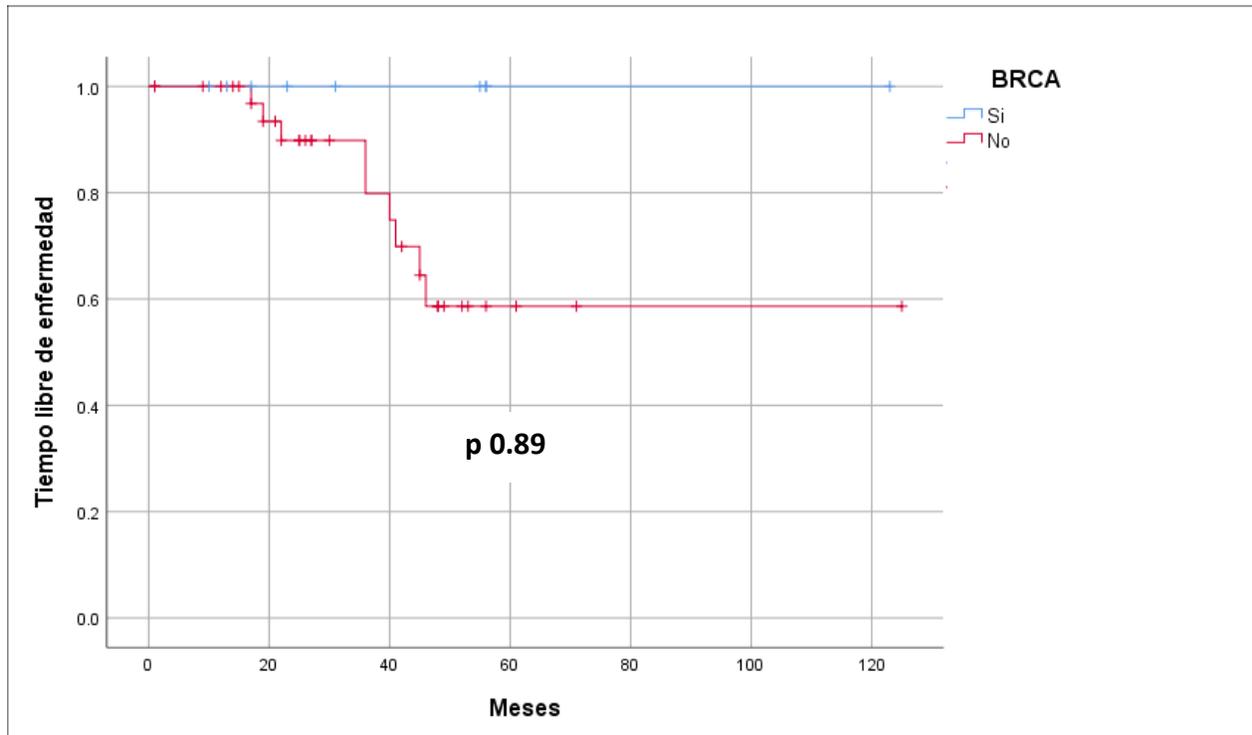


FIGURA 10. Tiempo libre de enfermedad de acuerdo con el estado mutacional

## ANEXO 5



**FIGURA 11. Tiempo libre de enfermedad de acuerdo a la presencia de BRCA**

**ANEXO 6**

CIUDAD DE MÉXICO 11 DE JUNIO DE 2020

DRA. DANIELA VAZQUEZ JUAREZ  
RESIDENTE DE ONCOLOGIA MEDICA  
CENTRO MEDICO ABC

ACUSO RECIBO DE SU PROTOCOLO DE TESIS TITULADO:  
**PREVALENCIA DE MUTACION GERMINAL DE BRCA1/2 EN MUJERES  
MENORES DE 50 AÑOS. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-  
PATOLÓGICAS. ESTUDIO TRANSVERSAL EN EL CENTRO MÉDICO  
ABC.**

**TUTORES: DRA. RAQUEL GERSON CWILICH**

**DR. JUAN ALBERTO SERRANO OLVERA**

SU TRABAJO HA QUEDADO REGISTRADO CON LA CLAVE:  
**TABC-21-60**

ATENTAMENTE

DR. J. EDUARDO SAN ESTEBAN  
SUBJEFE DE INVESTIGACION  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION DEL CMABC