



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE ONCOLOGÍA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



TITULO

**“FRECUENCIA DE SEGUNDAS NEOPLASIAS EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA TRATADAS EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUBESPECIALIDAD DE
CIRUGIA ONCOLOGICA**

PRESENTA:

DR. OMAR EDUARDO GONZÁLEZ VEGA

INVESTIGADOR PRINCIPAL

DR. ALVAR JOSÉ VACIO OLGUIN

INVESTIGADOR ASOCIADO

DRA. ERIKA SUMANO ZIGA

DRA. ROCÍO CRYSTAL GRAJALES ÁLVAREZ

CIUDAD DE MEXICO

FEBRERO, 2024



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.

PRESENTA:

DR. OMAR EDUARDO GONZÁLEZ VEGA

MÉDICO RESIDENTE DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA

ADSCRIPCIÓN: HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TELÉFONO: 8681997075

E-MAIL: oeglz_11@hotmail.com

INVESTIGADOR PRINCIPAL

DR. ALVAR JOSÉ VACIO OLGUIN

ADSCRIPCIÓN: HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TELÉFONO: 5556276900

E-MAIL: alvarvacio@gmail.com

INVESTIGADOR ASOCIADO

DRA. ERIKA SUMANO ZIGA

ADSCRIPCIÓN: HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TELÉFONO: 5514783544

E-MAIL: erymed@gmail.com

DRA. ROCÍO CRYSTAL GRAJALES ÁLVAREZ

ADSCRIPCIÓN: HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TELÉFONO: 5539331299

E-MAIL: chiograjales@yahoo.com



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



TITULO

“FRECUENCIA DE SEGUNDAS NEOPLASIAS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA TRATADAS EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUBESPECIALIDAD DE CIRUGIA ONCOLOGICA
NO. REGISTRO: R-2024-3602-014

DR. OMAR EDUARDO GONZÁLEZ VEGA
MEDICO RESIDENTE DE TERCER AÑO DE CIRUGIA ONCOLÓGICA

DR. GERARDO DURAN BRIONES
DIRECCION DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DRA. PATRICIA PÉREZ MARTÍNEZ
JEFA DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. ALVAR JOSÉ VACIO OLGUÍN
PROFESOR TITULAR E INVESTIGADOR PRINCIPAL

DRA. ERIKA SUMANO ZIGA
INVESTIGADOR ASOCIADO

DRA. ROCÍO CRYSTAL GRAJALES ÁLVAREZ
INVESTIGADOR ASOCIADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación 36028
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CE 09 015 057
Registro COMBIÉTICA COMBIOÉTICA 09 CEI 022 2017082

FECHA Viernes, 02 de febrero de 2024

Doctor (a) Alvar José Vacío Olguín

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Frecuencia de segundas neoplasias en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama tratadas en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) ITZE PALOMA ALVAREZ MORA
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 36028

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3602**
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 99 015 057**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 022 2017082**

FECHA **Martes, 13 de febrero de 2024**

Doctor (a) Alvar José Vacio Olguin

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Frecuencia de segundas neoplasias en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama tratadas en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional
R-2024-3602-014

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Maestro (a) Rafael Medrano Guzman
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3602

Impresión

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por ser el pilar en mi vida, por darme la fortaleza y la sabiduría para emprender cada uno de mis propósitos y metas, ya que sin Él nada de esto sería posible.

A mis padres y hermanos, en especial a mi madre que ha estado junto a mi en este arduo camino de aprendizaje, siempre alentándome a seguir adelante, éste y todos los logros son tuyos también.

A mis maestros del Hospital de Oncología, por sus enseñanzas, por las oportunidades, y por ayudarme a forjarme el carácter que uno debe tener ante las adversidades; en especial a mis tutores de tesis, Dr. Alvar Vacio , Dra. Erika Sumano y Dra. Rocío Grajales por su apoyo incondicional y dedicación para mí.

Y sobre todo a mi esposa Karla, quien ha sido la luz de este sendero, gracias por tu amor incondicional, por recordarme siempre que la vida hay que disfrutarla, que Dios siempre está a nuestro lado y que todo sucede en el momento indicado. Este logro es gracias a ti.

DEDICATORIA.

A mi angelito, un beso hasta el cielo.

INDICE

<i>RESUMEN</i>	<u>8</u>
<i>MARCO TEORICO</i>	<u>9</u>
<i>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</i>	<u>32</u>
<i>JUSTIFICACIÓN</i>	<u>33</u>
<i>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</i>	<u>34</u>
<i>OBJETIVO GENERAL</i>	<u>34</u>
<i>OBJETIVOS ESPECIFICOS</i>	<u>34</u>
<i>HIPOTESIS</i>	<u>34</u>
<i>METODOLOGÍA</i>	<u>35</u>
<i>UNIVERSO DE ESTUDIO</i>	<u>35</u>
<i>CRITERIOS DE SELECCIÓN</i>	<u>36</u>
<i>DEFINICION DE VARIABLES</i>	<u>36</u>
<i>TAMAÑO DE LA MUESTRA</i>	<u>37</u>
<i>ANALISIS ESTADISTICO</i>	<u>38</u>
<i>CONSIDERACIONES ÉTICAS</i>	<u>39</u>
<i>RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD</i>	<u>39</u>
<i>RESULTADOS</i>	<u>41</u>
<i>DISCUSION</i>	<u>49</u>
<i>CONCLUSION</i>	<u>52</u>
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	<u>53</u>
<i>ANEXOS</i>	<u>58</u>

RESUMEN

Título: “Frecuencia de segundas neoplasias en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama tratadas en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI”.

Introducción: El cáncer de mama sigue siendo el cáncer femenino más común y afecta aproximadamente a 1 de cada 8 mujeres a lo largo de su vida. De los más de 300,000 casos de cáncer de mama que ocurren en los Estados Unidos cada año, la mayoría se considera esporádico, 15% a 20% son familiares, y 5% a 10% son hereditarios. El riesgo de segundos primarios excluyendo el cáncer de mama contralateral se ha reportado arriba del 20-30%, algunos de estos incluyen cáncer de ovario, endometrio, pulmón, tiroides, melanoma, etc.

Objetivo: Determinar la frecuencia de segundas neoplasias en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama tratadas en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Metodología: Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama asociado a otros primarios en la UMAE del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo comprendido de enero del 2012 a diciembre del 2020.

Resultados: Se analizaron los datos de 5264 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que recibieron atención médica en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social en el periodo comprendido de enero del 2012 a diciembre del 2020, de las cuales a 329 pacientes (6%) se diagnosticó un segundo cáncer primario; las características de estas pacientes se presentan en la Tabla 1. La mediana de edad fue de 61 años. De acuerdo a las características histológicas, la histología más frecuente fue el ductal infiltrante en 236 pacientes (72%), seguida del lobulillar en 44 pacientes (13%) y ductal in situ en 8 pacientes (2%). El segundo primario más frecuente observado en estos pacientes fue el cáncer de tiroides, 82 (23%); seguido de cáncer de piel, 49 (14%) y el cáncer de endometrio, 36 (10%). En cuanto a la presentación de los segundos primarios, fue más frecuente de forma metacrónica en 290 pacientes (88%), el resto de forma sincrónica en 39 pacientes (12%).

Conclusión: El segundo primario asociado a pacientes con antecedente de cáncer de mama es multifactorial. El cáncer de tiroides fue el segundo primario más frecuente observado en este estudio, probablemente relacionado al tratamiento por el antecedente de cáncer de mama. Es importante analizar en estudios posteriores la relación de las modalidades del tratamiento, el estatus de receptores hormonales, el tipo histológico y sobre todo el análisis genético con los segundos primarios para determinar el riesgo de su desarrollo en las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama sigue siendo el cáncer femenino más común y afecta aproximadamente a 1 de cada 8 mujeres a lo largo de su vida. De los más de 300,000 casos de cáncer de mama que ocurren en los Estados Unidos cada año, la mayoría se considera esporádico, 15% a 20% son familiares, y 5% a 10% son hereditarios. ⁽¹⁾

Se ha descrito que la incidencia acumulada de cáncer de mama en mujeres de 50 años sin familiares con cáncer es de 1.7%, un familiar con cáncer es de 3.7% y de 8% cuando tiene dos familiares; y para personas de 80 años es de 7.8%, 13.3% y 21.1% respectivamente. ⁽²⁾

El riesgo de segundos primarios excluyendo el cáncer de mama contralateral se ha reportado arriba del 20-30%, algunos de estos incluyen cáncer de ovario, endometrio, pulmón, tiroides, melanoma, etc. ⁽³⁾

En la población general, el riesgo de desarrollar cáncer de mama y tuboovárico es de aproximadamente 10 a 15 % y 1 a 2 %, respectivamente. En los portadores de mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*, el riesgo aumenta a aproximadamente 45 a 65 % y 20 a 50 %, respectivamente. ^(4,5)

EPIDEMIOLOGÍA

Según Globocan 2020, el cáncer de mama presenta tasas de incidencia estandarizadas por edad de hasta 47,8 por 100.000 y tasas de mortalidad estandarizadas por edad de hasta 13,6 por 100.000. ⁽⁶⁾

Se ha informado que el riesgo de un segundo cáncer primario (excluyendo el cáncer de mama contralateral) alcanza entre el 20% y el 30% entre los sobrevivientes de cáncer de mama.

La epidemiología descriptiva del segundo cáncer primario entre los supervivientes a los 5, 10 y 15 años es del 3.6%, 8.2% y 13.9%; respectivamente, y los pacientes menores de 50 años (también en edades premenopáusicas) tienen una tasa más alta de desarrollar un segundo cáncer ⁽⁷⁾

RIESGO DE SEGUNDO PRIMARIO EN CÁNCER DE MAMA

El riesgo de desarrollar segundo primario de cáncer de mama (SPBC) es significativamente mayor entre mujeres con una edad más joven en el momento del diagnóstico inicial (<50 años), antecedentes familiares positivos de cáncer de mama en parientes de primer grado y mujeres con tumores con receptores hormonales negativos.

La incidencia de un segundo cáncer se puede atribuir no sólo a causas genéticas y subyacentes, sino también a factores como las complicaciones del tratamiento, el estilo de vida (obesidad, poco ejercicio y consumo de tabaco y alcohol), función

inmune, desequilibrios hormonales, edad, raza, factores ambientales, factores etiológicos compartidos, causas secundarias a tratamiento previo, como radioterapia a parrilla costal y neoplasias secundarias a citotóxicos, tamoxifeno, entre otros.⁽⁸⁾

Las mutaciones en los genes *CDKN2A*, *PALB2*, *TP53* y *CHEK2*, entre otros, están asociadas con segundos cánceres de ovario, mama, próstata, páncreas, melanoma, sarcoma de tejidos blandos, osteosarcoma, leucemia, tumores cerebrales y otros.⁽⁹⁾

La predisposición genética, en particular las variantes patogénicas (PV) en los genes de susceptibilidad *BRCA1* o *BRCA2*, contribuye al SPBC.⁽¹⁰⁾

ONCOGENES EN CÁNCER DE MAMA ASOCIADOS A SEGUNDOS PRIMARIOS GEN *BRCA*

Los genes supresores de tumores *BRCA1* y *BRCA2* (Fig. 1) ubicados en los cromosomas 17q21 y 13q12.3, respectivamente, codifican proteínas implicadas en la reparación de roturas de doble cadena del ADN mediante recombinación homóloga, uno de los mecanismos críticos de mantenimiento de la integridad del ADN. Para completar esta función, las proteínas *BRCA* interactúan con muchas otras moléculas que juntas forman un complejo proteico; sin un complejo *BRCA* funcional, la célula depende de mecanismos alternativos para la reparación del ADN, algunos de los cuales son propensos a errores y pueden contribuir aún más al desarrollo de aberraciones genéticas.⁽⁴⁾

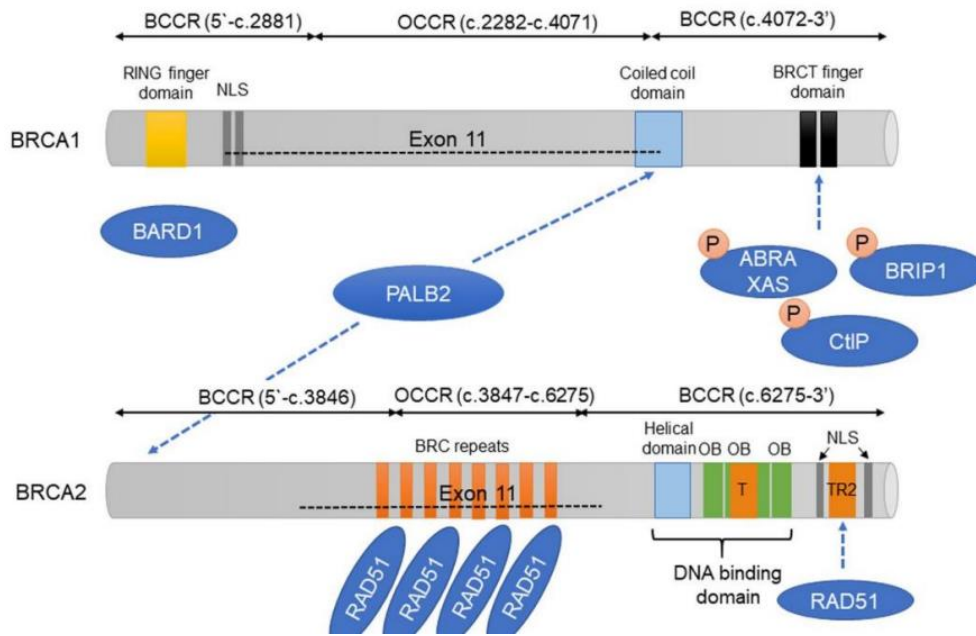


Fig.1 Proteína *BRCA1* y *BRCA2*. (4)

Sin embargo, en la actualidad es sabido que, pese a que los genes *BRCA1* y *BRCA2* son los más conocidos en relación al cáncer de mama y segundos primarios, en la actualidad se posee una lista considerable de genes que se encuentran en la Tabla 1.

	Breast cancer ^a	Tubo-ovarian cancers ^b	Pancreatic cancer ^c	Colon cancer ^d	Other cancers
<i>ATM</i>	Yes 25%-30%	Yes <5%	Yes <5%	No	Prostate 30%
<i>BARD1</i>	Yes ~20%	No	No	No	No
<i>BRCA1</i>	Yes >60%	Yes 40%-60%	Yes <5%	No	
<i>BRCA2</i>	Yes >60%	Yes 15%-30%	Yes <5%	No	Prostate 33%
<i>BRIP1</i>	No	Yes 5%-10%	No	No	No
<i>CDH1</i>	Yes (LBC) 40%	No	No	No	Diffuse gastric cancer 35%-45%
<i>CHEK2</i>	Yes 25%-30%	No	No	Yes 15%	
<i>PALB2</i>	Yes 40%-60%	Yes 3%-5%	Yes 2%-3%	No	No
<i>PTEN</i>	Yes 40%	No	No	Yes 10%	Thyroid 20%; endometrial 20%
<i>RAD51C</i>	Yes 20%	Yes 10%	No	No	No
<i>RAD51D</i>	Yes 10%	Yes 10%	No	No	No
<i>STK11</i>	Yes 40%	No	Yes 10%-30%	Yes 30%	Gastric 30%; Sertoli-Leydig 10%-20%
<i>TP53</i>	Yes 40%	No	Possibly	Possibly	Sarcoma, brain, leukaemia, adrenocortical carcinoma

Tabla 1. Oncogenes asociados a cáncer de mama y segundos primarios (11)

Ahora bien, estos genes se han agrupado según su incidencia en los cánceres de mama y según su frecuencia permite catalogar a los genes en su aparición ⁽¹²⁾:

-Genes desconocidos (60-70%)

-*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *RAD51C* (20-25%)

-*CASP8*, *FGFR2*, 8q24, 21q21 (10%)

-*ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *BRIP1* (<5%)

A su vez, estos genes se pueden clasificar según la frecuencia y el riesgo que producen estos genes a la producción del cáncer, de manera general se pueden clasificar en 3 grandes grupos:

a) Genes de baja frecuencia y alto riesgo: Identificados mediante análisis de ligamiento y clonación posicional en familias con múltiples casos. Aquí destacan genes como *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *CDH1*, *RAD51C*, *LKB1/STK1*, cuando se presentan están en menos de 0.1% de la población con un incremento de riesgo de desarrollo de cáncer de entre 10-20 veces. ⁽¹²⁾

b) Genes de baja frecuencia y riesgo moderado: Para estos casos su evaluación se da mediante el estudio de la interacción de los genes *BRCA1* y *BRCA2* con otros genes; hasta el momento se han identificados genes como lo son *ATM*, *CHEK2*, *PALB2* y *BRIP1*. Dichos alelos suelen presentarse en menos del 1% de los pacientes con cáncer; sin embargo, esto confiere riesgo moderado de padecer enfermedad de manera tal que incrementan el riesgo de 2-4 veces en comparación con la gente sin dichos alelos. ⁽¹³⁾

c) Genes de elevada frecuencia y bajo riesgo: Estos genes han sido más difíciles de identificar, puesto que han requerido estudios pangenómicos de asociación de cientos de miles de SNPs tanto en población control como con cáncer de mama. Estos genes se presentan en hasta el 50% de la población con cáncer de mama, pero el riesgo relativo que producen es inferior a 1.25. En la actualidad se han identificado más de 22 locis o genes de susceptibilidad. ⁽¹⁴⁾

Más allá de los genes como *BRCA1* y *BRCA2* que son los genes más comúnmente relacionados con el desarrollo de cáncer de mama, existen otros genes menos estudiados como lo son:

-*TP53*: Son genes de alta penetrancia tumoral con localización 17p13.2 y que tienen un alto nivel de control celular, se asocia con 1% de los casos de cáncer de mama hereditario y su prevalencia estimada es de 1/5000 a 1/20000. Sus variantes patogénicas heredadas son poco frecuentes y se asocia con el síndrome de Li Fraumeni que se relaciona con la aparición de tumores a corta edad, con tumores en estados avanzados y ser positivos a receptores HER2. Mientras que las variantes genéticas de estos genes se presentan en 16.9% de las personas, con una variación de presencia en 40% de mujeres menores de 45 años y solo en 18% en mujeres con cáncer de mama mayores de 45 años. ⁽¹⁵⁾

-*PTEN*: Es un gen codificante de localización 10q23.3 que regula las vías de PI3K, y que derivado de la pérdida de su función se asocia con una proliferación celular disfuncional. En este caso este gen se asocia con el síndrome de Cowden que

presenta múltiples hamartomas. Su mutación se encuentra en 1/200.000 a 1/250.000 personas y el riesgo de cáncer de mama se presenta en un 50% de la población con cáncer de mama en edades muy tempranas y de tipo bilateral.⁽¹⁵⁾

-*CDH1*: Este gen se encarga de codificar la proteína E-cadherina cuya función es lograr una adecuada adherencia celular y mantener la estructura de la misma; mientras que por otro lado también permite regular la homeostasis de la supresión de invasión celular. De ahí que no solo participe en la aparición de cáncer de mama, sino que también se relaciona con la metástasis del cáncer y la presencia de cáncer lobulillar con o sin historia de cáncer de mama en menores de 50 años. En forma general se identifica en el 3% de la población con cáncer de mama y alcanza un 42% a los 80 años.⁽¹⁵⁾

-*ATM*: Es un gen de baja penetrancia que se localiza en 11q22-23 y se forma de 66 exones y al tener como función primordial el generar una respuesta ante la ruptura de la doble cadena del DNA ante quimioterapia, radiación, estrés oxidativo o reordenamiento de genes. En la actualidad la mutación del gen *ATM* se ha relacionado con un 3-8% de todas las mutaciones presentes en los cánceres de mama, particularmente en cáncer de mama juvenil y bilateral aun en pacientes sin datos de mutaciones por *BRCA1/2*.⁽¹⁵⁾

-*CHEK2*: Es un gen de moderada penetrancia con localización en 22q12.1 y formado de 14 exones, cuya función es el mantenimiento del genoma, control de la mitosis y control de la apoptosis por fosforilación de múltiples proteínas. Sin

embargo, solo se presenta en 1% de la población sana y 9.4% de las personas con cáncer de mama hereditaria presenta variantes del gen en cuestión. ⁽¹⁵⁾

-*PALB2*: Un gen de moderada a baja penetrancia que se encuentra en 16p12 y se forma por 13 exones y 1186 aminoácidos; de acuerdo a sus características media su unión e interacción con los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Teniendo que de forma general facilita la estabilidad de otros oncogenes, con una prevalencia de 0.9% y se relaciona con la Anemia de Fanconi y con tumores de fenotipo agresivo y marcados como Ki-67 positivos. Por lo que participan en un 40% de los casos de fenotipo triple negativo. ⁽¹⁵⁾

-*RAD51 C/D*: Este gen se encarga de la reparación del DNA mediante un mecanismo de recombinación homóloga. Su riesgo acumulado para cáncer de ovario a los 80 años se encuentra en un 11% para *RAD51C* y del 13% en *RAD51D*. En caso de presentar ambas neoplasias el riesgo de presentarse la mutación es de 32-36% para cáncer de ovario y 44-46% en cáncer de mama. ⁽¹⁵⁾

-*BRIP1*: Un gen con 20 exones y codifica 1249 aminoácidos e interactúa con *BRCA1* y *BRCT*. Su papel es replicar y reparar el ADN, en especial en células sometidas a radiación ionizante y escasos en recombinación homóloga. En la actualidad se han descrito como gen de riesgo moderado a bajo, de tal manera que el 0.5% de los pacientes con cáncer de ovario y 0.37% del cáncer de mama presenta mutaciones en el gen *BRIP1*. Esta es la tercera o cuarta mutación más frecuente en cáncer de

ovario hereditario y de alto riesgo para el cáncer de ovario seroso tardío de alto grado.⁽¹⁵⁾

-*BARD1*: Codifica en conjunto con *BRCA1* para su estabilidad. El cual se presenta asociación a cáncer de mama, cáncer de ovario y cáncer de útero, con un riesgo relativo a 2.27%.⁽¹⁵⁾

-*FANCM*: Gen relacionado con la anemia de Fanconi que es una rara enfermedad hereditaria autosómica recesiva que afecta a 1 de cada 100,000 nacimientos, la cual además de tener defectos congénitos y fallos de médula ósea permite una susceptibilidad de cáncer de mama, sin que al momento se tenga el dato preciso de su alcance. ⁽¹⁵⁾

CANCER DE MAMA CON MUTACION *BRCA* Y ASOCIACION A SEGUNDOS PRIMARIOS

El cáncer de mama relacionado con *BRCA1/2* ocurre en promedio 10 a 15 años antes que, en la población general, el diagnóstico de cáncer de mama a una edad más avanzada no excluye la posibilidad de una variante patogénica. El diagnóstico antes de los 50 años se considera una señal de alerta; sin embargo, más de la mitad de los cánceres de mama relacionados con *BRCA1/2* ocurren más allá de esta edad. El aumento de los riesgos relativos alcanza su punto máximo entre las edades de 30 y 40 años para *BRCA1* y 40 y 50 para *BRCA2*. ⁽¹⁶⁾

El riesgo estimado de cáncer de mama en personas con una mutación *BRCA1* o *BRCA2* es de 45 a 85 % a la edad de 70 años ⁽¹⁷⁾.

El estudio prospectivo más grande hasta la fecha que involucró a casi 10,000 portadoras de PV en *BRCA1/2* encontró un riesgo acumulativo de cáncer de mama a los 80 años del 72 % para *BRCA1*, y 69 % para portadoras de *BRCA2*. ⁽¹⁶⁾

Un metaanálisis de 10 estudios que incluyeron un total de 1641 portadoras de varios países calculó un riesgo acumulado medio de cáncer de mama del 57% para las portadoras de la mutación *BRCA1* y del 49% para las portadoras de la mutación *BRCA2*. Para las portadoras de la mutación *BRCA* con cáncer de mama, el riesgo actuarial a 10 años de desarrollar cáncer de ovario posterior es del 12,7% para *BRCA1* y del 6,8% para *BRCA2*. ⁽¹⁸⁾.

Un metaanálisis reciente ajustado por salpingooforectomía bilateral para reducción de riesgo (RRSO) informó riesgos de cáncer de mama a la edad de 70 años del 64,6% y 61,0% para *BRCA1* y *BRCA2*. ⁽¹⁶⁾

El tipo de cáncer de mama también puede variar según el tipo de mutación *BRCA*. Por ejemplo, una mujer con cáncer de mama triple negativo tiene una probabilidad del 10 al 39% de tener una mutación *BRCA1* o *BRCA2*, siendo más probable *BRCA1*. Esto contrasta con los tipos de cáncer de mama diagnosticados en mujeres con mutaciones *BRCA2*, que son más comúnmente receptores de estrógeno y receptores de progesterona positivos. ⁽¹⁶⁾

- Riesgo ajustado por edad

En cuanto al riesgo por edad una mujer de 20 años con mutación en el gen *BRCA1* va a tener un 1-2% de riesgo de desarrollar cáncer en los próximos 10 años, ese riesgo es similar al de portadoras del gen *BRCA2* mutado en quienes es de 1-1,5%. Ahora, al alcanzar los 40 años de edad y con la misma mutación, el riesgo de cáncer de mama es de 16-25% y 12-19% en portadoras de *BRCA1* y *BRCA2* respectivamente, en los siguientes 10 años. Tabla 2 (16, 18)

Breast cancer risks by age						
Risk to Develop Breast Cancer	Woman Age 20			Woman Age 40		
	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	Population Risk	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	Population Risk
10 y	1%–2%	1%–1.5%	0.1%	16%–25%	12%–19%	1.5%
20 y	10%–14%	6%–10%	0.5%	31%–45%	24%–36%	4.1%
30 y	24%–35%	17%–26%	1.9%	41%–58%	34%–49%	7.6%

Tabla 2. Riesgo de cáncer de mama ajustado por edad.

- Riesgo de segundo cáncer primario de mama

Las portadoras de *BRCA* que han desarrollado cáncer de mama enfrentan un mayor riesgo de un segundo cáncer de mama primario, ya sea ipsilateral o contralateral. Los riesgos proporcionados por estudios retrospectivos indican un riesgo máximo a 10 años de 17%, un riesgo a 15 años de 36% y un riesgo de por vida de 83% para *BRCA1*. Los riesgos análogos para los portadores de *BRCA2* fueron del 7%, 28,5% y 62%, respectivamente. Los datos prospectivos indicaron un riesgo del 3% entre 10 y 15 años después del primer diagnóstico de *BRCA1* y un riesgo del 21% para *BRCA2*. En todos los casos, a medida que aumentaba la edad de la mujer, disminuía el riesgo de cáncer de mama contralateral. Chen et al. (2020) informaron

un riesgo a 20 años de cáncer de mama contralateral de 40% para *BRCA1* y 26% para *BRCA2* ⁽¹⁹⁾

Cáncer de ovario.

El mayor riesgo de cáncer de ovario contribuye significativamente a la mortalidad en portadoras de *BRCA1/2*. Los riesgos de cáncer de ovario varían entre los estudios, oscilando entre el 40% y el 59% en portadoras de *BRCA1* y entre el 17% y el 35% en portadoras de *BRCA2*. ⁽²⁰⁾

En general, la edad de aparición del cáncer de ovario es más tardía que la del cáncer de mama. La mayoría de las mujeres con variante patogénica de *BRCA1* no desarrollarán cáncer de ovario antes de los 50 años, mientras que no se espera que aquellas con variante patogénica de *BRCA2* desarrollen cáncer de ovario antes de los 60 años. ⁽¹⁶⁾

En cuanto al riesgo acumulado del gen *BRCA1* a los 70 años es de 40% para cáncer de ovario; mientras que para el gen *BRCA2* el riesgo acumulado a los 70 años es de 18%.⁽¹⁹⁾

El cáncer de ovario asociado con mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* generalmente es de alto grado y tiene un fenotipo histológico distinto que es predominantemente seroso o endometriode. Una mujer con cáncer de ovario de alto grado tiene una probabilidad del 9 al 24 % de portar una mutación de línea germinal *BRCA1* o

BRCA2. El cáncer mucinoso y los tumores de ovario borderline no parecen ser parte del espectro de tumores relacionados con *BRCA*.⁽¹⁹⁾

- Cáncer de ovario hereditario

El cáncer de ovario hereditario representa un 25% de los cánceres epiteliales de ovario, teniendo que la existencia de antecedentes familiares incrementa el riesgo de cáncer donde los familiares de primer y segundo grado generan un incremento de 3.6 y 2.9 veces de riesgo de cáncer de ovario en comparación con gente que no tiene antecedentes de cáncer de ovario.⁽²¹⁾

Este tipo de cáncer se estudia de manera independiente derivado de que es un síndrome de cáncer hereditario que puede presentarse de manera independiente del síndrome de cáncer de mama y ovario. Sin embargo, el síndrome hereditario de cáncer de ovario y mama representan el 80% de los casos de síndrome de cáncer de ovario hereditario y el 15% de los cánceres epiteliales de ovario, dejando que el 20% de los cánceres de ovario hereditario corresponden a una entidad que no se asociará con el cáncer de mama.⁽²²⁾

Ahora bien, el riesgo de desarrollo de cáncer de ovario hereditario asociado a *BRCA1* es del 40% y en caso del *BRCA2* es del 20%; mientras que la edad en la que se suele presentar el cáncer de ovario asociado a *BRCA1* es a los 49-53 años y en caso de *BRCA2* es de 55 a 58 años de edad.⁽²³⁾

- Riesgo ajustado por edad

A los 20 años en mujeres con mutación en *BRCA1* o *BRCA2* presentan un riesgo del 1-2% y 0.5-1% respectivamente; y a los 40 años ese mismo riesgo aumenta a 5-9 y 1-3 %. Para cáncer epitelial de ovario, las mutaciones de línea germinal en *BRCA1* y *BRCA2* son responsables de cerca del 10 % de estas neoplasias. (Tabla 3). ⁽¹⁹⁾

Ovarian cancer risks by age						
Risk to Develop Ovarian Cancer	Woman Age 20			Woman Age 40		
	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	Population Risk	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	Population Risk
10 y	1%–2%	<1%	0%	5%–9%	1%–3%	0.1%
20 y	2%–5%	0.5%–1.5%	0.1%	17%–24%	5%–10%	0.4%
30 y	7%–13%	1%–5%	0.2%	33%–41%	12%–20%	1.2%

Tabla 3. Riesgo de cáncer de ovario ajustado por edad.

Riesgo de otros tipos de cáncer

Los pacientes con mutaciones *BRCA* también tienen otros riesgos de cáncer incluidos el cáncer de próstata, el cáncer de páncreas, el melanoma y, posiblemente, el cáncer de útero (Tabla 4). Al evaluar los antecedentes familiares, es importante recordar que los genes predisponentes para el cáncer de mama y el cáncer de ovario, el cáncer de las trompas de Falopio y el cáncer peritoneal primario pueden transmitirse tanto a través del padre como de la madre. Por lo tanto, se debe obtener la historia familiar paterna. Las mujeres de grupos de alto riesgo con una tasa más alta de mutaciones *BRCA* (p. ej., judías asquenazíes, canadienses, francesas e islandesas) deben tener un umbral bajo para ser derivadas a asesoramiento genético. Los portadores de la mutación *BRCA2* tienen un riesgo

tres veces mayor y hasta un 7% de riesgo de por vida de cáncer de páncreas. Además, los portadores de la mutación *BRCA2* tienen un mayor riesgo de melanoma y los hombres portadores tienen un mayor riesgo de cáncer de próstata.⁽¹⁸⁾

Cáncer de próstata. Es más probable que el cáncer de próstata relacionado con *BRCA2* se asocie con características de enfermedad agresiva, incluido un estadio tumoral más alto y/o un grado más alto en el momento del diagnóstico, puntajes de Gleason más altos y un nivel más alto de antígeno prostático específico en el momento del diagnóstico.⁽²⁴⁾

Si bien la mutación en el gen *BRCA2* está más asociada al desarrollo de cáncer de próstata con un incremento de entre 15-25% de los casos en familias con mutaciones en los genes *BRCA*.⁽²⁵⁾

Cáncer de páncreas. *BRCA1* y *BRCA2* se encuentran entre las causas genéticas conocidas más comunes de adenocarcinoma ductal pancreático hereditario con una edad media en el momento del diagnóstico de aproximadamente 60,3 años (rango 33-83 años). Existe evidencia acumulada de una mayor sensibilidad a la terapia basada en platino y a los inhibidores de poli ADP ribosa polimerasa (PARP) en PDAC asociado a *BRCA1* y *BRCA2*.⁽²⁶⁾

Aunque sea un riesgo absoluto sea bajo, este existe con un 1.16% para hombres y 1.26% en mujeres llegados a los 70 años y que presentan mutación en el gen

BRCA1. Mientras que para personas con mutaciones en el gen *BRCA2* el riesgo en hombres es de 2.1% y en mujeres de 1.26%. ⁽²⁵⁾

Melanoma. El riesgo de melanomas tanto en la piel como en los ojos es elevado en personas con una variante patogénica *BRCA2*. Un análisis de 490 familias con variantes patogénicas *BRCA1* o *BRCA2* mostró un mayor riesgo de melanoma uveal en individuos con variantes patogénicas *BRCA2* de línea germinal. ⁽²⁶⁾

Cáncer de colon. Si bien no está clara la asociación si se ha presentado pista para mayor riesgo en personas con cáncer de mama y ovario asociado a cáncer de colon. ⁽²⁵⁾

Cancer Type	General Population Risk	Risk for Malignancy ¹	
		<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Breast	12%	55%-72% by age 70	45%-69%
Contralateral breast cancer	2% w/in 5 yrs	20%-30% w/in 10 yrs; 40%-50% w/in 20 yrs	
Ovarian	1%-2%	39%-44%	11%-17%
Male breast	0.1%	1%-2%	6%-8%
Prostate	6% by age 69 yrs	21% by age 75 yrs; 29% by age 85 yrs	27% by age 75 yrs; 60% by age 85 yrs
Pancreatic	0.5%	1%-3%	3%-5% by age 70 yrs
Melanoma (cutaneous & ocular)	1.6%		Elevated risk

Tabla 4. Riesgo de malignidad con variantes patogénicas en *BRCA*.

OTROS FACTORES DE RIESGO

Es probable que se desarrollen algunos segundos cánceres primarios, como el de mama, pulmón, tiroides, esófago, estómago, leucemia y sarcoma de tejido blando

de las extremidades superiores y el tórax, debido a la proximidad al sitio de radioterapia.

Los agentes citotóxicos utilizados en la quimioterapia también aumentan el riesgo de leucemia después del cáncer de mama.

Se ha demostrado una fuerte relación entre el cáncer de mama y el cáncer de endometrio, que puede atribuirse a la terapia hormonal del cáncer de mama con tamoxifeno y otros factores, como la obesidad y las mutaciones genéticas.

La relación entre tiroides y cáncer de mama puede explicarse por factores predisponentes como la genética, la obesidad, factores hormonales, la quimioterapia, la baja actividad física, el alcohol y la radioterapia.

Se subestiman las funciones etiológicas de la obesidad y el consumo de alcohol y tabaco en el desarrollo de segundos cánceres, mientras que estos factores desempeñan un papel más importante en el desarrollo de segundos cánceres primarios en comparación con la genética y las modalidades de tratamiento. Los cánceres más comunes relacionados con el consumo de alcohol incluyen cánceres de cavidad oral y faringe, laringe, esófago, hígado y mama. Además, la obesidad es un factor de riesgo conocido de cáncer de mama, colorrectal y de riñón ⁽²⁷⁾

HISTOLOGÍA

Cáncer de ovario asociado a mutación en gen *BRCA*.

Se encuentran mutaciones de la línea germinal *BRCA1/2* en aproximadamente el 15% de las mujeres con neoplasias epiteliales de ovario, el subtipo de tumor tuboovárico más común. El diagnóstico histopatológico característico del cáncer tuboovárico relacionado con síndrome de mama ovario hereditario debido a mutaciones en *BRCA* es el de carcinoma seroso de alto grado, y la frecuencia de mutaciones de línea germinal en *BRCA1* y *BRCA2* aumenta hasta aproximadamente el 25 % en pacientes diagnosticadas con estas neoplasias. ⁽²⁸⁾

Además del carcinoma seroso de alto grado, también se han descrito otros tipos de tumores de ovario, incluidos aquellos con endometriode, mucinoso y diferenciación de células claras (y otros) en diversos grados en cohortes asociadas con *BRCA*. ⁽²⁸⁾

Morfológicamente, el carcinoma seroso clásico de alto grado muestra un crecimiento expansivo e infiltrante de glándulas y papilas con espacios en forma de hendidura. Los núcleos tumorales generalmente están agrandados e irregulares con nucléolos prominentes y mitosis enérgicas, incluidas las formas atípicas (Tabla 5) ⁽²⁸⁾

Inmunohistoquímicamente, los carcinomas serosos de alto grado expresan *p53* en un patrón aberrante (más comúnmente sobreexpresión nuclear o ausencia total de expresión, y menos comúnmente expresión de patrón citoplasmático) además de *CK7*, *PAX8* y *WT-1*. *ER* generalmente muestra una expresión difusa y fuerte, aunque la tinción puede ser variable en algunos casos. La expresión de *P16* es típicamente difusa, fuerte y en forma de bloque. ⁽²⁸⁾

Morphological features	BRCA1	BRCA2
Architecture		Frequent SET morphology
Nuclear atypia		Marked
Necrosis	Abundant	Relatively deficient
TILs	Abundant	Relatively deficient
Morphology of metastases	Pushing invasion or infiltrative invasion composed exclusively of micropapillae	
Immunophenotype	CK7 +, PAX8 +, WT-1 +, ER +, PR +/-, aberrant expression pattern of p53, and diffuse p16	

Tabla 5. Características morfológicas del carcinoma seroso de alto grado asociado con *BRCA1* y *BRCA2*

Cáncer de mama asociado a mutación del gen *BRCA*.

Desde una perspectiva patológica, se ha demostrado que los tumores de mama asociados con *BRCA1* y *BRCA2* difieren tanto a nivel morfológico como molecular.

(29)

En la Tabla 6 se muestran las características morfológicas y moleculares del cáncer de mama asociado a *BRCA1* y *BRCA2*.⁽³⁰⁾

Tabla 6. Características morfológicas y moleculares del cáncer de mama asociado a <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i> .		
	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Tipo de carcinoma	Carcinoma ductal	Carcinoma lobulillar
Formación de túbulos	Mínimo a ninguno. Crecimiento sólido “medular”	Abundante

Grado nuclear	Alto	Variable, por lo general bajo a intermedio
Tasa mitótica	Alto	Variable
Calificación de Nottingham	Alta	Variable, generalmente grado 1 o 2
Subgrupo molecular intrínseco	Basal-like	Luminal-like (luminal A)
Perfil de biomarcadores	ER -, PR-, HER2 -	RE+, PR +, HER2 +
Márgenes poco definidos	Si	Si
Mayor inflamación linfática	Si	Si
Duplicación del gen Myc	Si	Si

Cáncer de tiroides asociado a cáncer de mama.

Es de destacar que el cáncer de tiroides folicular agresivo se detecta con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes de cáncer de mama que el cáncer de tiroides papilar. La histología del cáncer de mama que se asocia con cáncer de tiroides es diferente a la de la población general, con un mayor porcentaje de cáncer invasivo mixto ductal y lobulillar y un mayor porcentaje de tumores ER/PR positivos.

(31)

DIAGNÓSTICO

Debe sospecharse cáncer de mama asociado a *BRCA1* y *BRCA2* en personas con antecedentes personales o familiares (familiares de segundo o tercer grado en cualquier linaje) de cualquiera de los siguientes:

- Cáncer de mama diagnosticado a los 50 años o antes
- Cáncer de ovario
- Múltiples (es decir, >1) cánceres de mama primarios en uno o ambos senos
- Cáncer de mama masculino
- Cáncer de mama triple negativo
- La combinación de cáncer de páncreas y/o cáncer de próstata (metastásico o puntuación de Gleason ≥ 7) con cáncer de mama y/o cáncer de ovario
- Cáncer de mama diagnosticado a cualquier edad en una persona de ascendencia judía asquenazí
- Dos o más familiares con cáncer de mama, uno diagnosticado antes de los 50 años
- Tres o más familiares con cáncer de mama a cualquier edad
- Un miembro de la familia con una variante patógena *BRCA1* o *BRCA2* conocida

El diagnóstico de cáncer de mama hereditario asociado con *BRCA1* y *BRCA2* se establece mediante la identificación de una variante patógena de línea germinal heterocigota en *BRCA1* o *BRCA2* en pruebas de genética molecular. (Tabla 7) ⁽²⁸⁾

Gene ¹	Proportion of <i>BRCA1</i> - & <i>BRCA2</i> -Associated HBOC Attributed to Pathogenic Variants in Gene	Proportion of Pathogenic Variants ² Detected by Method	
		Sequence analysis ³	Gene-targeted deletion/duplication analysis ⁴
<i>BRCA1</i>	66%	87%-89% ⁵	11%-13% ⁵
<i>BRCA2</i>	34%	97%-98% ⁵	2%-3% ⁵

Tabla 7. Pruebas genéticas utilizadas en cáncer de mama hereditario asociado a *BRCA1* y *BRCA2* ⁽²⁴⁾

TRATAMIENTO

En cuanto al tratamiento, este es personalizado al tipo de cáncer presentado y el estadio en el que se encuentra al momento del diagnóstico ⁽³²⁾.

Se da de acuerdo con la neoplasia de mayor agresividad, siguiendo las pautas establecidas para este tumor (el más agresivo).

Aunque para caso de cáncer de mama con mutación en *BRCA* se sugiere que el tratamiento sea mastectomía bilateral y de manera más reciente el uso de inhibidores PARP que participan en la reparación del DNA. ^(24, 33)

El estado *BRCA* de mama ahora se considera un componente importante del tratamiento del cáncer de mama. ⁽¹⁶⁾

Debido al riesgo de desarrollar nuevos cánceres a largo plazo, no se recomienda la mastectomía a menos que se detecten alteraciones *BRCA* antes de la operación o en caso de que la paciente desee fuertemente una cirugía conservadora. ⁽²⁴⁾

Las pautas de la NCCN sugieren que las mujeres con una variante patógena *BRCA1* o *BRCA2* podrían considerar la mastectomía bilateral como tratamiento quirúrgico primario del cáncer de mama debido a su tasa elevada de cáncer de mama ipsilateral y contralateral ⁽²⁴⁾

Los inhibidores de *PARP* han surgido como un tratamiento prometedor en pacientes con cáncer de mama asociado con *BRCA1* y *BRCA2*, dada su función en la reparación del ADN. Debido a que *BRCA1*, *BRCA2* y *PARP* participan en la reparación del ADN, su ruptura mutua podría conducir a una "letalidad sinérgica" de las células tumorales. Los inhibidores de *PARP* se estudiaron por primera vez en mujeres con cáncer de mama metastásico asociado a *BRCA1* y *BRCA2*. Se observó una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión, lo que llevó a la aprobación de olaparib por parte de la FDA para mujeres con cáncer de mama metastásico localmente avanzado en 2017 ⁽²⁴⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama actualmente es el cáncer de mayor incidencia, de acuerdo a Globocan 2022, por lo que representa un problema de salud a nivel internacional. El diagnóstico oportuno, el tratamiento dirigido y la vigilancia adecuada de las pacientes con esta enfermedad ha incrementado la supervivencia global de dicha patología. Sin embargo, se ha descrito una incidencia de alrededor del 30% a la aparición de segundos primarios (excluyendo el cáncer de mama contralateral) durante este proceso de etiología multifactorial.

La incidencia de un segundo cáncer se puede atribuir no sólo a causas genéticas y subyacentes, sino también a factores como las complicaciones del tratamiento, el estilo de vida (obesidad, poco ejercicio y consumo de tabaco y alcohol), función inmune, desequilibrios hormonales, edad, raza, factores ambientales y factores etiológicos compartidos.

Los segundos primarios representan un reto clínico, ya que se requiere la vigilancia estrecha de estas pacientes durante el proceso de diagnóstico-tratamiento-vigilancia del primario de mama, para solicitar los estudios pertinentes en caso de sospecha.

Como se comentó anteriormente existen factores de riesgo tanto clínicos, histológicos y moleculares con la aparición de otros primarios asociados a cáncer de mama, sin embargo, en nuestra población de estudio no se ha determinado si son similares a los descritos en la literatura.

Por lo tanto, es importante evaluar las características clínicas, patológicas y demográficas de los segundos primarios asociados a cáncer de mama con la finalidad de mejorar los protocolos de diagnóstico, tratamiento y vigilancia.

JUSTIFICACIÓN

El Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI es un hospital de referencia de pacientes oncológicos y cuenta con los servicios de Ginecología, Tumores de Mama y Oncología Médica en los cuales se realiza diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

Debido a que en los metaanálisis que contamos a nivel mundial se ha informado una incidencia entre el 20-30% de segundos primarios asociados a cáncer de mama con factores de riesgo como edad, mutaciones genéticas, tratamiento propio del cáncer de mama (quimioterapia, radioterapia), estilos de vida (consumo de alcohol, tabaco, obesidad, etc.), consideramos importante realizar esta investigación retrospectiva para determinar las características clínico-patológicas y demográficas de este grupo de pacientes en nuestra unidad, y así compararlo con la literatura internacional; esto con el fin de establecer un adecuado protocolo diagnóstico, de tratamiento y vigilancia para esta población; además nos proporcionará un beneficio indirecto, por que contribuirá al conocimiento, y abrirá líneas de investigación posteriores. Dicha investigación desde la perspectiva ética es factible y no conlleva riesgos de mortalidad o morbilidad para los pacientes incluidos en este estudio.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de segundas neoplasias en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama tratadas en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de segundas neoplasias en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama tratadas en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir las características demográficas de las pacientes con cáncer de mama asociado a otros primarios.

Describir la localización e histología de los segundos primarios encontrados.

Conocer las características clínico-patológicas de pacientes con cáncer de mama asociado a otros primarios.

Determinar el tiempo de diagnóstico de otros primarios asociados a cáncer de mama.

HIPÓTESIS

Al ser un estudio retrospectivo y descriptivo no requiere de hipótesis.

METODOLOGÍA

Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama asociado a otros primarios en la UMAE del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Se tomaron datos de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama asociado a otros primarios de la UMAE del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo comprendido de enero del 2012 a diciembre del 2020.

Se revisaron los expedientes clínicos en el archivo clínico de la UMAE del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama asociado a otros primarios.

Se obtuvo la información de las notas del servicio de admisión continua, consulta externa y censos hospitalarios en el periodo de enero del 2012 a diciembre del 2020.

Se registraron en un instrumento de recolección de datos utilizando folios, consecutivos de identificación, los datos de las variables demográficas para describir la población y variables que de acuerdo con la literatura y a la clínica, con lo anterior se construyó una base de datos y se realizó un análisis estadístico.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico clínico e histológico de cáncer de mama asociado a otros primarios (sincrónico o metacrónico) diferentes a cáncer de mama contralateral
- Pacientes con cualquier estadio clínico.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Cáncer de mama en hombres.

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Medida
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del sujeto de estudio al momento del diagnóstico del cáncer primario.	Cuantitativa	Años
Antecedentes heredo - familiares de cáncer	Antecedentes de cáncer diagnosticados en familiares de primer grado	Antecedentes de cáncer diagnosticados en familiares de primer grado, consignados en el expediente	Cualitativa	1) Si 2) No 3) Desconocido
Comorbilidad	Presencia de una o más enfermedades además de la enfermedad primaria	Presencia de una o más enfermedades además del cáncer de mama	Cualitativa Dicotómica	0) No 1) Si
Otro cáncer primario asociado a cáncer de mama.	Tipo de cáncer que se diagnostica asociado a cáncer de mama	Tipo de cáncer que se diagnostica al momento de la valoración clínica inicial.	Cualitativa	1) Ovario 2) Tiroides 3) Endometrio 4) Páncreas 5) Melanoma y piel 6) Colon y recto 7) Pulmón 8) Renal 9) Gástrico 10) Hematológicos 11) Cervicouterino 12) Otros
Presentación de otro cáncer primario asociado a cáncer de mama.	Sincrónico: Cáncer diagnosticado al mismo tiempo que el cáncer primario o hasta 6 meses después de su diagnóstico Metacrónico: Cáncer diagnosticado después de 6 meses de diagnóstico del cáncer primario.	Sincrónico: Cáncer diagnosticado al mismo tiempo que el cáncer primario o hasta 6 meses después de su diagnóstico Metacrónico: Cáncer diagnosticado después de 6 meses de diagnóstico del cáncer primario.	Cualitativa Dicotómica	1) Sincrónico 2) Metacrónico

Número de cánceres primarios	Número de otros cánceres primarios incluyendo el cáncer de mama.	Número de otros cánceres primarios incluyendo el cáncer de mama.	Cuantitativa	Número
Tiempo al diagnóstico del otro primario	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico del cáncer primario al diagnóstico del otro primario.	Intervalo de tiempo entre el diagnóstico del cáncer primario al diagnóstico del otro primario.	Cuantitativa	Meses
Etapa clínica de cáncer de mama	Extensión del cáncer de mama, que define su pronóstico y tratamiento de acuerdo a la estadificación AJCC 8	Extensión del cáncer epitelial de ovario en cuatro etapas de acuerdo a la estadificación AJCC 8	Cualitativa	1) I 2) II 3) III 4) IV
Histología del cáncer de mama	Tipo histológico del cáncer de mama de acuerdo a la clasificación de la OMS.	Tipo histológico del cáncer de mama de acuerdo a la clasificación de la OMS.	Cualitativa	1) Ductal in situ 2) Lobulillar infiltrante 3) Ductal infiltrante 4) Otros
Grado histológico del cáncer de mama	Grado tumoral determinado por características morfológicas (formación tubular, pleomorfismo nuclear y cuenta mitótica)	Grado tumoral determinado por características morfológicas (formación tubular, pleomorfismo nuclear y cuenta mitótica)	Cualitativa	1) Grado bajo 2) Grado intermedio 3) Grado alto
Subtipo del cáncer de mama	Perfil determinado por inmunohistoquímica del valor porcentual de expresión del receptor de progesterona, receptor de estrógenos, Ki67, y valor positivo o negativo de HER2.	Luminal A: RE +, RP >20%, Ki67 <20 %, HER2 - Luminal B: RE+, RP <20%, Ki67 >20%, HER2 (+/-) HER2 sobreexpresado: RE -, RP - Triple negativo: RE-, RP -, HER2 -	Cualitativa	1) Luminal A 2) Luminal B 3) HER2 sobreexpresado 4) Triple negativo
Histología del otro primario	Tipo histológico del otro primario de acuerdo a la clasificación de la OMS.	Tipo histológico del otro primario de acuerdo a la clasificación de la OMS.	Cualitativa	Describir histología
Tratamiento neo/adyuvante del cáncer de mama	Tratamiento previo al quirúrgico del cáncer de mama, que incluye dos modalidades: quimioterapia y terapia blanco.	Tratamiento previo al quirúrgico del cáncer de mama, que incluye dos modalidades: quimioterapia y terapia blanco.	Cualitativa	1) Quimioterapia 2) Terapia blanco 3) Ninguna
Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama	Tratamiento para cáncer de mama de acuerdo a la etapa clínica, que incluye cirugía y quimioterapia neoadyuvante.	Procedimiento quirúrgico realizado de acuerdo a la etapa clínica..	Cualitativa	1) Mastectomía total + BGC 2) Cirugía conservadora + BGC 3) Mastectomía radical modificada 4) Ninguno
Tratamiento adyuvante del cáncer de mama	Tratamiento posterior al quirúrgico del cáncer de mama, que incluye 4 modalidades: quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia y terapia blanco	Tratamiento posterior al quirúrgico del cáncer de mama, que incluye 4 modalidades: quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia y terapia blanco	Cualitativa	1) Quimioterapia 2) Radioterapia 3) Hormonoterapia 4) Terapia blanco

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Al ser un estudio retrospectivo y descriptivo se utilizó el muestreo probabilístico por conveniencia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron las variables definidas previamente en el cuadro de definición de variables.

Plan de análisis por variable

El análisis de datos se realizó utilizando el programa estadístico SPSS V.22.

Se analizaron las variables demográficas de las pacientes y de la enfermedad, las cuales se representan en la tabla 1, las variables cualitativas: Antecedentes heredofamiliares de cáncer, comorbilidad, otro cáncer asociado a cáncer de mama, presentación de otro cáncer primario asociado a cáncer de mama, etapa clínica de cáncer de mama, histología de cáncer de mama, grado histológico del cáncer de mama, subtipo del cáncer de mama, histología del otro primario, tratamiento quirúrgico del cáncer de mama y tratamiento adyuvante del cáncer de mama se presentarán en frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas: Edad, número de cánceres primarios y tiempo al diagnóstico del otro primario, se analizaron de acuerdo a la distribución de la población para lo cual se utilizó la prueba de hipótesis de Kolmogórov – Smirnov, si el tamaño de la muestra es mayor de 30 pacientes, se asumió distribución normal si el valor de p es > 0.05 , por lo tanto, las variables de distribución normal, se representaron con media /desviación estándar, y las de libre distribución con mediana /mínimos y máximos.

Con la finalidad de complementar el conocimiento de la población estudiada se representan las características específicas observadas: Comorbilidad, antecedentes heredofamiliares, se representaron en figuras con frecuencias y porcentajes.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se ajusta a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en materia de experimentación en seres humanos, así como a la declaración de Helsinki, con modificación en el congreso de Tokio, Japón en 1983.

Este estudio según el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud está catalogado como sin riesgo, únicamente se emplearán datos de tipo documental retrospectivo, en la que no se realizarán intervenciones de variables, fisiológicas, psicológicas y sociales en los individuos que participarán en el estudio.

Aunado al artículo 23 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el comité de ética estará informado del mismo. Al tratarse de un estudio retrospectivo no se requiere de consentimiento informado.

Se protegieron los datos recabados garantizando la privacidad de las participantes, identificándose con un número de folio en la base de datos, la cual se protegió con candados de seguridad y códigos que son resguardados por el investigador principal.

El protocolo se sometió para su evaluación y aprobación al Comité Local de Investigación y Ética en Investigación, directamente en la plataforma SIRELCIS-IMSS.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

El estudio se realizó por el personal médico del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI que se encuentra realizando el curso de especialización médica (residencia médica) en Cirugía Oncológica, bajo supervisión y guía del tutor.

La información para la realización del estudio fue tomada de los expedientes clínicos que se encuentran en resguardo en el Servicio de Archivo Clínico de la unidad médica.

Para este estudio no se necesitó de financiamiento por parte del personal médico, por la unidad médica, ni por otra institución. El desarrollo de esta investigación fue factible porque el lugar donde se efectuó es una unidad médica de alta especialidad, además de que en la unidad se cuenta con los recursos humanos y tecnológicos para el tratamiento y manejo de dicha patología.

RESULTADOS

Se analizaron los datos de 5264 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que recibieron atención médica en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social en el periodo comprendido de enero del 2012 a diciembre del 2020, de las cuales a 329 pacientes (6%) se diagnosticó un segundo cáncer primario; las características de estas pacientes se presentan en la Tabla 1. La mediana de edad fue de 61 años. De manera global, 158 pacientes (48%) refirieron antecedentes heredofamiliares de primer grado de cáncer, el sitio más frecuente reportado fue cáncer de mama en 48 pacientes (15%), seguido de cáncer de ovario en 21 pacientes (6%) y cáncer de tiroides en 20 pacientes (6%), las frecuencias y porcentajes de éstos y el resto de los antecedentes se esquematizan en la Figura 1. Se reporta comorbilidad en 143 pacientes (43%), con predominio del diagnóstico de hipertensión arterial 49 (15%), seguida de diabetes mellitus tipo 2 en 39 pacientes (12%) e hipotiroidismo 21 (6%), éstos y el resto de comorbilidades se presentan con porcentajes y frecuencias en la Figura 2. En cuanto a la etapa clínica, estadiada por la AJCC 8° edición, 10 pacientes se diagnosticaron en etapa 0 (3%), 79 pacientes en etapa IA (24%), 2 en IB (1%), 60 en IIA (18%), 44 en IIB (13%), 42 en IIIA (13%), 34 en IIIB (10%), 26 en IIIC (8%), 21 en IV (6%) y, por último 11 pacientes (3%) se catalogaron como no clasificables.

De acuerdo a las características histológicas, la histología más frecuente fue el ductal infiltrante en 236 pacientes (72%), seguida del lobulillar en 44 pacientes (13%) y ductal in situ en 8 pacientes (2%), además se evidenciaron otras histologías en 41 pacientes (12%), las cuales se representan en la Figura 3. Se observó que el

grado intermedio fue el más frecuente en 161 pacientes (49%), y la permeación linfovascular se presentó en 122 paciente (37%). En cuanto al subtipo molecular, el luminal A se diagnóstico en 156 pacientes (47%), seguido de triple negativo en 71 pacientes (21%) y luminal B en 55 pacientes (17%), estos datos y el resto de los subtipos se muestran en la Tabla 1.

El segundo primario más frecuente observado en estos pacientes fue el cáncer de tiroides en 82 pacientes (23%), seguido de cáncer de piel en 49 (14%) y el cáncer de endometrio en 36 (10%), los cuales se muestran en la Figura 4. En la Tabla 1 se desglosa la localización e histologías encontradas en estos pacientes.

En cuanto a la presentación de los segundos primarios, fue más frecuente de forma metacrónica en 290 pacientes (88%), el resto de forma sincrónica en 39 (12%), la cual se esquematiza en la Figura 5; y la mediana de éstos fue de 2 primarios por paciente.

Respecto al tratamiento, 70 (21%) pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante, de las cuales 50 (71%) recibieron quimioterapia, 6 (9%) hormonoterapia y 14 (20%) terapia blanco. El tratamiento quirúrgico fue realizado en 303 pacientes (82%), en las siguientes modalidades: cirugía conservadora con biopsia de ganglio centinela en 47 (14%), mastectomía total con biopsia de ganglio centinela en 83 (25%) y mastectomía radical modificada en 173 (53%). En cuanto al tratamiento adyuvante, se les administró a 146 pacientes (44%), de las cuales 81 pacientes (55%) recibieron radioterapia, 103 (71%) hormonoterapia y 22 pacientes (15%) recibieron terapia blanco; estos datos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y patológicas de los pacientes con cáncer de mama asociado a segundos primarios.

Características	N=329 (%)
Edad, mediana, (min- máx.)	61 (23,90)
<50	44 (13%)
>50	285 (87%)
Antecedentes heredo-familiares de cáncer (%)	158 (48%)
Comorbilidad (%)	143 (43%)
Etapa clínica de cáncer de mama (%)	
0	10 (3%)
IA	79 (24%)
IB	2 (1%)
IIA	60 (18%)
IIB	44 (13%)
IIIA	42 (13%)
IIIB	34 (10%)
IIIC	26 (8%)
IV	21 (6%)
No clasificable	11 (3%)
Histología del cáncer de mama (%)	
Ductal in situ	8 (2%)
Ductal infiltrante	236 (72%)
Lobulillar	44 (13%)
Otros	41 (12%)
Grado histológico del cáncer de mama (%)	
Grado bajo	33 (10%)
Grado intermedio	161 (49%)
Grado alto	109 (33%)
Desconocido	26 (8%)
Permeación linfovascular (%)	122 (37%)
Subtipos del cáncer de mama (%)	
Luminal A	156 (47%)
Luminal B	55 (17%)
Luminal B HER2 +	23 (7%)
HER2 +	24 (7%)
Triple negativo	71 (22%)
Localización e histología del otro cáncer primario (%)	
Ovario	30 (8%)
Seroso	25 (83%)
Mucinoso	1 (3%)

Endometroide	3 (10%)
Células claras	1 (3%)
Tiroides	82 (23%)
Papilar	71 (87%)
Folicular	11 (13%)
Endometrio	36 (10%)
Endometroide	24 (67%)
Seroso	6 (17%)
Epidermoide	5 (3%)
Mucinoso	1 (3%)
Páncreas	4 (1%)
Adenocarcinoma	3 (75%)
Neuroendocrino	1 (25%)
Melanoma	12 (3%)
Lentigo	2 (17%)
Acral	7 (58%)
Nodular	2 (17%)
Extensión superficial	1 (8%)
Piel	49 (14%)
Epidermoide	12 (24%)
Basocelular	34 (69%)
Otros	3 (6%)
Colon y recto	16 (4%)
Adenocarcinoma	16 (100%)
Pulmón	6 (2%)
Adenocarcinoma	2 (33%)
Epidermoide	1 (17%)
Neuroendocrino	3 (50%)
Renal	14 (4%)
Células claras	14 (100%)
Gástrico	9 (2%)
Intestinal	7 (78%)

Anillo de sello	2 (22%)
Hematológicos	32 (9%)
Linfoma no Hodgkin	9 (28%)
Linfoma de células grandes	3 (9%)
Leucemia mieloide aguda	1 (3%)
Leucemia mieloide crónica	4 (13%)
Linfoma de Hodgkin	10 (31%)
Leucemia linfoblástica aguda	1 (3%)
Leucemia linfocítica crónica	2 (6%)
Mieloma múltiple	1 (3%)
Mielodisplasia	1 (3%)
Cervicouterino	15 (4%)
Epidermoide	13 (87%)
Adenocarcinoma	2 (13%)
Otros	56 (16%)
Presentación de otro cáncer primario asociado a cáncer de mama (%)	
Sincrónico	39 (12%)
Metacrónico	290 (88%)
Número de cánceres primarios, mediana, (min-máx.)	2 (2,4)
Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama (%)	70 (21%)
Quimioterapia	50 (71%)
Hormonoterapia	6 (9%)
Quimioterapia + terapia blanco	14 (20%)
Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama (%)	303 (82%)
Cirugía conservadora + BGC	47 (14%)
Mastectomía total + BGC	83 (25%)
Mastectomía radical modificada	173 (53%)
Tratamiento adyuvante del cáncer de mama (%)	146 (44%)
Quimioterapia	146 (100%)
Radioterapia	81 (55%)
Hormonoterapia	103 (71%)
Terapia blanco	22 (15%)

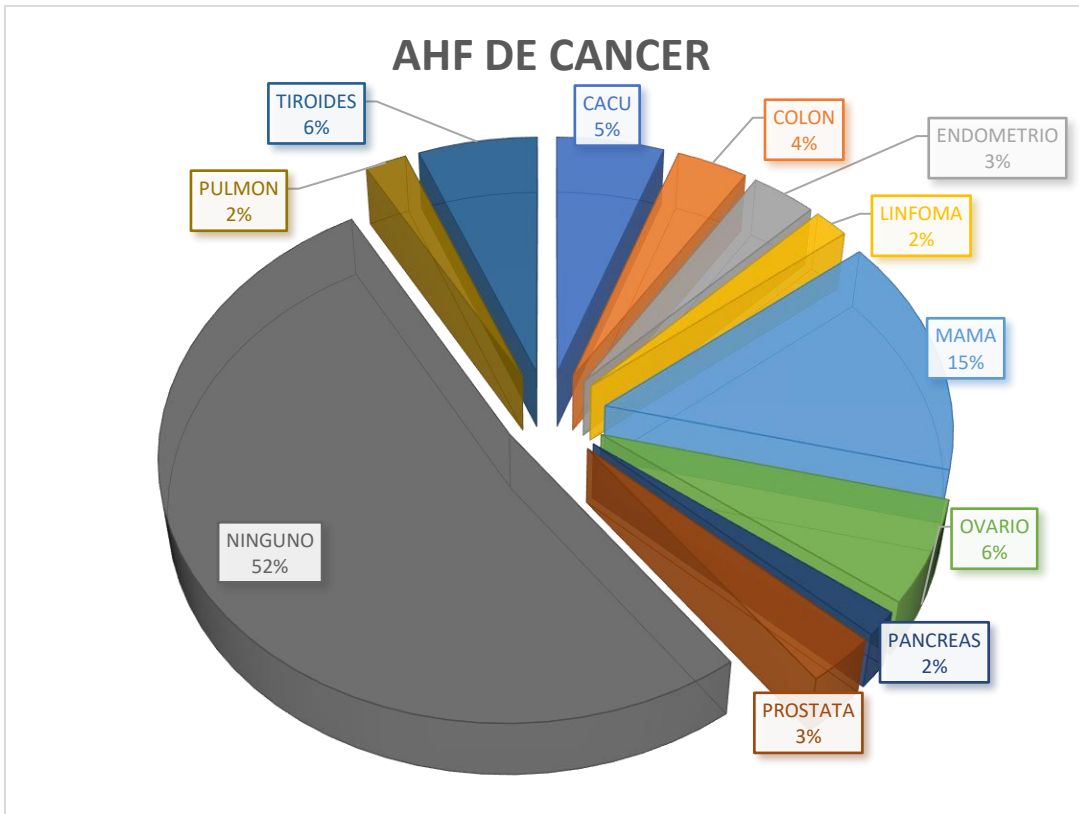


Figura 1. Antecedentes heredofamiliares de cáncer

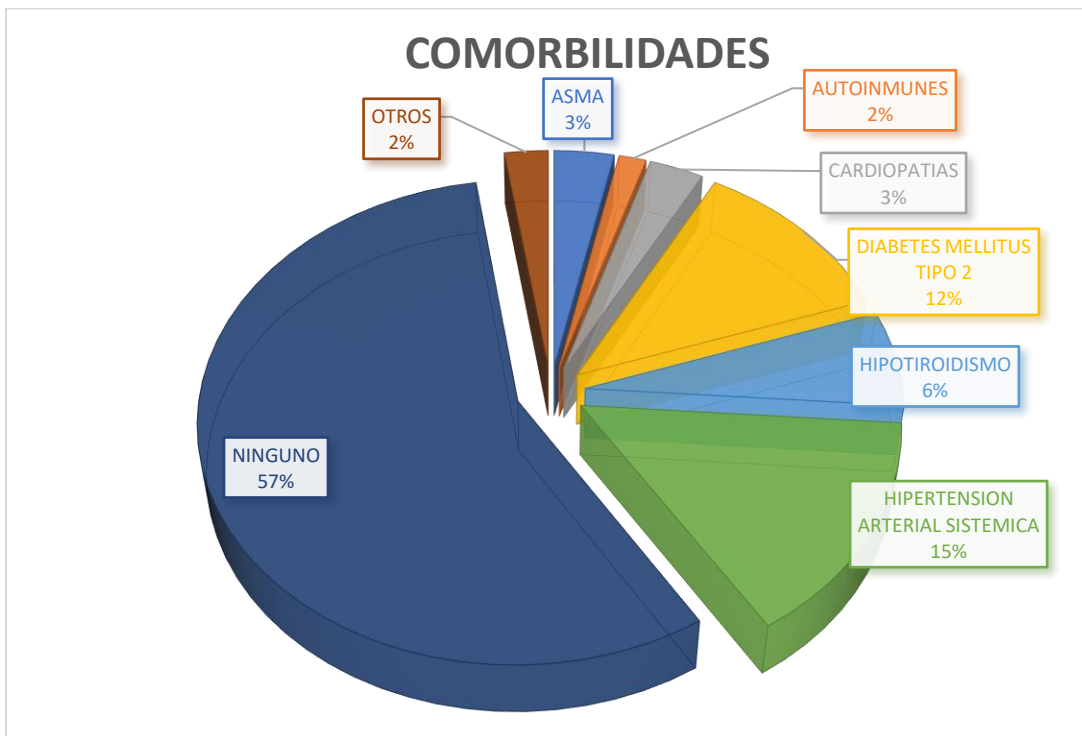


Figura 2. Comorbilidades

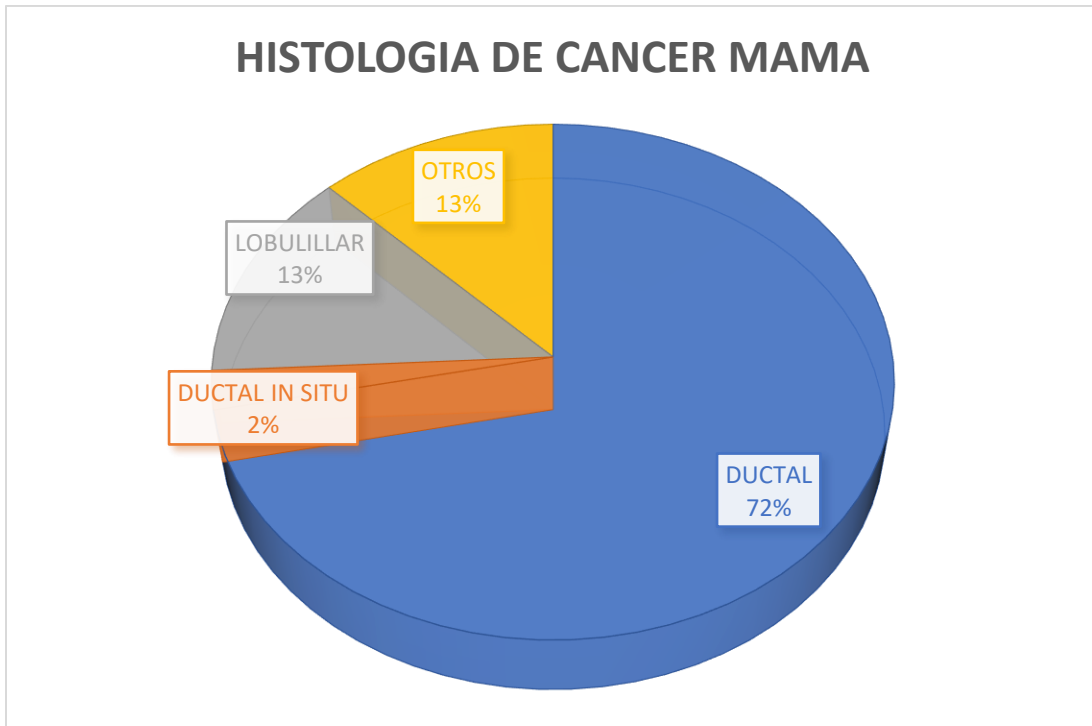


Figura 3. Histología de cáncer de mama

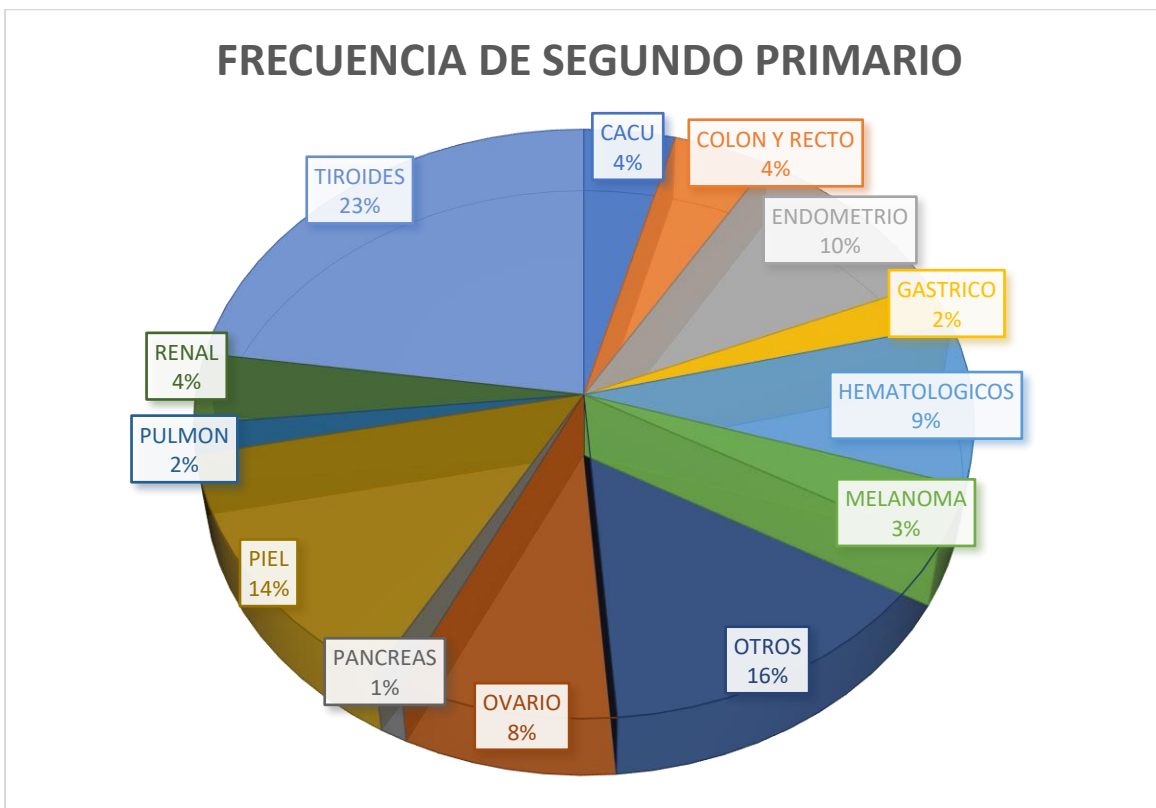


Figura 4. Frecuencia de segundo primario en pacientes con cáncer de mama.

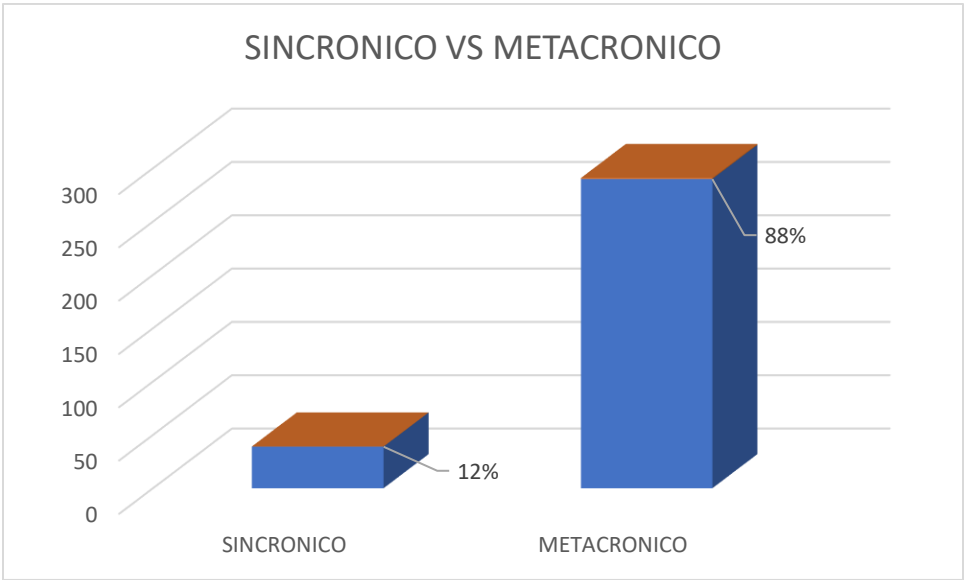


Figura 5. Presentación de segundos primarios.

DISCUSION

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común, su incidencia a 5 años es de aproximadamente 43.8 millones de casos en el mundo. La detección temprana, el diagnóstico y tratamiento oportuno pueden aumentar la supervivencia global. Sin embargo, la salud a largo plazo de estos pacientes puede incrementar la posibilidad de desarrollar segundos cánceres primarios.

Se ha informado que el riesgo de un segundo cáncer primario (excluyendo el cáncer de mama contralateral) alcanza entre el 20% y el 30% entre los sobrevivientes de cáncer de mama; en nuestra población de estudio la frecuencia fue de 6%, lo cual es discordante con la literatura. ⁽³⁾

La incidencia de un segundo primario se puede atribuir a causas genéticas, estilo de vida, tratamiento hormonal, quimioterapia, radioterapia, factores ambientales, etc.

La evaluación de las características de la población que acude al hospital es primordial, debido a que es un centro de referencia de tercer nivel.

La edad de presentación en nuestro estudio fue de 61 años, coincidiendo con lo descrito en la literatura, donde se reporta que a las mujeres a las que se les diagnosticó un primer cáncer de mama primario antes de los 50 años tenían un mayor riesgo de desarrollar un segundo cáncer primario que aquellas a las que se les diagnosticó a los 50 años o más. ⁽³⁴⁾

El 48% de las pacientes refirieron antecedentes heredofamiliares de cáncer, y el 43% presentaban antecedentes personales de comorbilidades, principalmente hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2 e hipotiroidismo, siendo éstas las enfermedades crónico degenerativas más frecuentes en la población nacional.

En cuanto a la etapa clínica, encontramos que un 59% en etapa temprana y 38% en etapa localmente avanzada y metastásica, un 3% de pacientes se catalogó como no clasificable ya que fueron tratadas de forma inicial fuera de este hospital y no contamos con estudios preoperatorios o reportes de patología que nos confirmen la etapa clínica inicial.

Con respecto a las características histológicas del cáncer de mama, se observó que la histología más frecuente fue ductal infiltrante en 72% de las pacientes, seguida de lobulillar en 13% y un 2% de ductal in situ, el resto fue reportado con otras histologías menos frecuentes; además se observó que el grado de diferenciado mas frecuente fue el intermedio en un 49% y el 37% presentó permeación linfovascular; lo cual es congruente en la literatura donde se reporta que la histología mas frecuente es el ductal infiltrante ⁽³⁵⁾

De acuerdo al subtipo de cáncer, en nuestro estudio se observó mayor frecuencia en receptores hormonales positivos, siendo mas específicos luminal A (47%) y posteriormente triple negativo (22%); la literatura nos reporta que el riesgo de presentar un segundo primario es mayor en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales negativos en un 40%, mientras que en los que presentan receptores hormonales positivos el riesgo es de un 20%. ⁽³⁶⁾

En nuestro estudio encontramos que el cáncer papilar de tiroides fue el segundo primario más frecuente, seguido del carcinoma seroso de ovario y el adenocarcinoma endometroide de endometrio. Como se señaló anteriormente dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de un segundo primario en pacientes con cáncer de mama se encuentra principalmente las mutaciones genéticas (*BRCA*) y el tratamiento multimodal (quimioterapia, radioterapia y

hormonoterapia) los cuales aumentan el riesgo para el desarrollo de cáncer de tiroides, ovario y de endometrio, sin embargo, esta relación no fue analizada en el presente estudio. ⁽³⁷⁾

El diagnóstico de segundo primario se realiza principalmente de forma metacrónica, sin embargo, algunos estudios reportan que el intervalo aproximado es en un periodo de 5 años; en este estudio el 88% se diagnóstico de forma metacrónica (>6 meses) y el 12% de manera sincrónica, lo que resulta comparativo con la literatura. ^(35, 38)

CONCLUSION

El cáncer de mama es un reto diagnóstico y terapéutico, motivo por el cual actualmente existe un énfasis en el tamizaje para el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno, que ha logrado aumentar las posibilidades de supervivencia, sin embargo, esto se traduce en aumento de riesgo de desarrollar nuevas neoplasias.

El segundo primario asociado a pacientes con antecedente de cáncer de mama es multifactorial. El cáncer de tiroides fue el segundo primario más frecuente observado en este estudio, probablemente relacionado al tratamiento por el antecedente de cáncer de mama.

Es importante analizar en estudios posteriores la relación de las modalidades del tratamiento, el estatus de receptores hormonales, el tipo histológico y sobre todo el análisis genético con los segundos primarios para determinar el riesgo de su desarrollo en las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bellcross, C. A. (2022). Hereditary breast and ovarian cancer: An updated primer for OB/GYNs. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 49(1), 117–147.
2. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. (2001). *The Lancet*, 358(9291), 1389–1399.
3. Mellekjær, L., Friis, S., Olsen, J. H., Scélo, G., Hemminki, K., Tracey, E., Andersen, A., Brewster, D. H., Pukkala, E., McBride, M. L., Kliewer, E. V., Tonita, J. M., Kee-Seng, C., Pompe-Kirn, V., Martos, C., Jonasson, J. G., Boffetta, P., & Brennan, P. (2006). Risk of second cancer among women with breast cancer. *International Journal of Cancer*.
4. Hodgson, A., & Turashvili, G. (2020). Pathology of hereditary breast and ovarian cancer. *Frontiers in Oncology*, 10, 531790
5. Petrucelli, N., Daly, M. B., & Feldman, G. L. (2010). Hereditary breast and ovarian cancer due to mutations in BRCA1 and BRCA2. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 12(5), 245–259.
6. The International Agency for Research on Cancer (IARC). (n.d.). Global Cancer Observatory. *IARC*. Retrieved January 16, 2024, from <https://gco.iarc.fr/>
7. Siegel, R., Ma, J., Zou, Z., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 64(1), 9–29.
8. Parhizgar, P., Bahadori Monfared, A., Mohseny, M., Keramatnia, A., Hashemi Nazari, S. S., Rahman, S. A., Al Marzouqi, A., Al-Yateem, N., & Mosavi

Jarrahi, A. (2022). Risk of second primary cancer among breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Oncology*, 12, 1094136.

9. Sung, H., Hyun, N., Leach, C. R., Yabroff, K. R., & Jemal, A. (2020). Association of first primary cancer with risk of subsequent primary cancer among survivors of adult-onset cancers in the United States. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 324(24), 2521.

10. Bessonova, L., Taylor, T. H., Mehta, R. S., Zell, J. A., & Anton-Culver, H. (2011). Risk of a second breast cancer associated with hormone-receptor and HER2/neu status of the first breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 20(2), 389–396.

11. Imyanitov, E. N., Kuligina, E. S., Sokolenko, A. P., Suspitsin, E. N., Yanus, G. A., Iyevleva, A. G., Ivantsov, A. O., & Aleksakhina, S. N. (2023). Hereditary cancer syndromes. *World Journal of Clinical Oncology*, 14(2), 40–68.

12. Stratton, M. R., & Rahman, N. (2008). The emerging landscape of breast cancer susceptibility. *Nature Genetics*, 40(1), 17–22.

13. Hollestelle, A., Wasielewski, M., Martens, J. W. M., & Schutte, M. (2010). Discovering moderate-risk breast cancer susceptibility genes. *Current Opinion in Genetics & Development*, 20(3), 268–276.

14. Pharoah, P. D. P., Antoniou, A. C., Easton, D. F., & Ponder, B. A. J. (2008). Polygenes, risk prediction, and targeted prevention of breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 358(26), 2796–2803

15. Llorc Pursals G. (2019). Síndromes de predisposición hereditaria al cáncer de mama y al cáncer de ovario. En: GoNext ProduccionE S S.L, editor. Alonso Sánchez

M et al. *Cáncer hereditario*. 3ª edición. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); p. 136- 152.

16. Sharma, R., Lewis, S., & Wlodarski, M. W. (2020). DNA repair syndromes and cancer: Insights into genetics and phenotype patterns. *Frontiers in Pediatrics*, 8, 570084.

17. Practice Bulletin No 182: Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. (2017). *Obstetrics & Gynecology*, 130(3), e110–e126.

18. González-Teshima, L. Y., Vargas-Cely, F. S., Muñoz-Sandoval, J. S., Ramírez-Cheyne, J., & Saldarriaga-Gil, W. (2016). Síndrome de cáncer hereditario de mama y ovario: aplicación clínica. *Revista Colombiana de Obstetricia Y Ginecología*, 67(1), 36.

19. Claus, E. B., Schildkraut, J. M., Thompson, W. D., & Risch, N. J. (1996). The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer*, 77(11), 2318–2324.

20. María Álvarez Gómez, R., Alamilla García, G., & Núñez Martínez (2018). *Cáncer de ovario: herencia, diagnóstico y prevención*.

21. Hunn, J., & Rodriguez, G. C. (2012). Ovarian Cancer. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 55(1), 3–23.

22. Ghose, A., Bolina, A., Mahajan, I., Raza, S. A., Clarke, M., Pal, A., Sanchez, E., Rallis, K. S., & Boussios, S. (2022). Hereditary Ovarian Cancer: Towards a Cost-Effective Prevention Strategy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(19), 12057.

23. Pal, T., Permuth-Wey, J., Betts, J. A., Krischer, J. P., Fiorica, J., Arango, H., LaPolla, J., Hoffman, M., Martino, M. A., Wakeley, K., Wilbanks, G., Nicosia, S.,

Cantor, A., & Sutphen, R. (2005). BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer*, 104(12), 2807–2816.

24. Petrucelli, N., Daly, M. B., & Pal, T. (2016). BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Nih.gov; University of Washington, Seattle.

25. Margarit, S. (2008). Cáncer hereditario de mama. *Revista Chilena de Radiología*, 14(3), 135–141.

26. Russo, A., Calò, V., Bruno, L., Rizzo, S., Bazan, V., & Di Fede, G. (2009). Hereditary ovarian cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 69(1), 28–44.

27. Zhai, C., Cai, Y., Lou, F., Liu, Z., Xie, J., Zhou, X., Wang, Z., Fang, Y., Pan, H., & Han, W. (2018). Multiple Primary Malignant Tumors - A Clinical Analysis of 15,321 Patients with Malignancies at a Single Center in China. *Journal of Cancer*, 9(16), 2795–2801.

28. Kostov, S., Watrowski, R., Kornovski, Y., Dzhenkov, D., Slavchev, S., Ivanova, Y., & Yordanov, A. (2022). Hereditary Gynecologic Cancer Syndromes – A Narrative Review. *OncoTargets and Therapy*, Volume 15, 381–405.

29. Graña Suárez, D., Graña, B., Vega, A., & Cueva, J. (2005). Introducción cáncer de mama y ovario hereditario: consejo genético, seguimiento y reducción del riesgo. *Psicooncología*, 2, 229–242.

30. Lamb, C. A., Vanzulli, S. I., & Lanari, C. (2019). Hormone receptors in breast cancer: more than estrogen receptors. *Medicina*, 79(Spec 6/1), 540–545.

31. Kuo, J. H., Chabot, J. A., & Lee, J. A. (2016). Breast cancer in thyroid cancer survivors: An analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results-9 database. *Surgery*, 159(1), 23–30.

32. Casaubon, J. T., Kashyap, S., & Regan, J.-P. (2021). BRCA 1 and 2. PubMed; StatPearls Publishing.
33. Jonsson, P., Bandlamudi, C., Cheng, M. L., Srinivasan, P., Chavan, S. S., Friedman, N. D., Rosen, E. Y., Richards, A. L., Bouvier, N., Selcuklu, S. D., Bielski, C. M., Abida, W., Mandelker, D., Birsoy, O., Zhang, L., Zehir, A., Donoghue, M. T. A., Baselga, J., Offit, K., & Scher, H. I. (2019). Tumour lineage shapes BRCA-mediated phenotypes. *Nature*, 571(7766), 576–579.
34. Silverman, B. G., Lipshitz, I., & Keinan-Boker, L. (2017). Second primary cancers after primary breast cancer diagnosis in Israeli women, 1992 to 2006. *Journal of Global Oncology*, 3(2), 135–142.
35. Liu, Y., Dong, C., & Chen, L. (2017). The clinicopathological features of second primary cancer in patients with prior breast cancer. *Medicine*, 96(16), e6675.
36. Sung, H., Freedman, R. A., Siegel, R. L., Hyun, N., DeSantis, C. E., Ruddy, K. J., & Jemal, A. (2021). Risks of subsequent primary cancers among breast cancer survivors according to hormone receptor status. *Cancer*, 127(18), 3310–3324.
37. Ge, S., Wang, B., Wang, Z., He, J., & Ma, X. (2022). Common multiple primary cancers associated with breast and gynecologic cancers and their risk factors, pathogenesis, treatment and prognosis: A review. *Frontiers in Oncology*, 12, 840431.
38. Zhu Li-Fei, X., & Peng, W. (2010). Retrospective investigation of 65 cases with multiple primary cancers. *Fudan University Journal of Medical Sciences*, 37(5), 591–593.

ANEXOS

I. Cronograma

ACTIVIDAD	2023												2024	
	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB
Selección del tema	■	■												
Búsqueda de artículos			■	■	■	■								
Determinar objetivos						■	■							
Elaboración de protocolo								■	■	■	■	■		
Propuesta de protocolo: SIRELCIS													■	
Recolección de datos														■
Análisis estadístico														■
Redacción de datos														■
Presentación de resultados														■

II. Hoja de recolección de datos

Número de Folio		
Edad		
Antecedentes heredo familiares de cáncer -	1) Si 2) No 3) Desconocido	
Comorbilidad	0) No 1) Si	
Otro cáncer primario asociado a cáncer de mama	1) Ovario 2) Tiroides 3) Endometrio 4) Páncreas 5) Melanoma y piel 6) Colon y recto 7) Pulmón 8) Renal 9) Gástrico 10) Hematológicos 11) Cervicouterino 12) Otros	
Presentación de otro cáncer primario asociado a cáncer de mama.	1) Sincrónico 2) Metacrónico	
Número de cánceres primarios		
Tiempo al diagnóstico del otro primario		
Etapa clínica de cáncer de mama	1) I 2) II 3) III 4) IV	
Histología del cáncer de mama	1) Ductal in situ 2) Lobulillar infiltrante 3) Ductal infiltrante 4) Otros	

Grado histológico del cáncer de mama	1) Grado bajo 2) Grado intermedio 3) Grado alto	
Subtipo del cáncer de mama	1) Luminal A 2) Luminal B 3) HER2 sobreexpresado 4) Triple negativo	
Histología del otro primario		
Tratamiento neo/adyuvante del cáncer de mama	1) Quimioterapia 2) Terapia blanco 3) Ninguna	
Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama	1) Mastectomía total + BGC 2) Cirugía conservadora + BGC 4) Mastectomía radical modificada 4) Ninguno	
Tratamiento adyuvante del cáncer de mama	1) Quimioterapia 2) Radioterapia 3) Hormonoterapia 4) Terapia blanco	