



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE POSGRADO EN MEDICINA EN LA
ESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI**



**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE PACIENTES CON
MUTACIÓN EN *BRCA1* Y *BRCA2* Y DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA, EN
EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”**

TESIS

que para obtener el grado de
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA

Martha Susana Macías Galván

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. María Susana Hernández Flores
Médico adscrito al servicio de Tumores de mama
UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

ASESOR METODOLÓGICO

Médico adscrito
Dr. Alvar José Vacio Olguín
UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

ASESOR CLÍNICO

Dra. María Teresa de Jesús Cervantes Díaz
Encargada de la Dirección de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

Ciudad de México, enero 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE POSGRADO EN MEDICINA EN LA ESPECIALIDAD
DE ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE PACIENTES CON
MUTACIÓN EN *BRCA1* Y *BRCA2* Y DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA, EN
EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”**

Dra. María Susana Hernández Flores
Investigador principal

Dr. Alvar José Vacío Olguín
Asesor Metodológico

Dra. María Teresa de Jesús Cervantes Díaz
Asesor Clínico

Dr. Gerardo Duran Briones
Director de Educación e Investigación en Salud

Dra. Patricia Pérez Martínez
Jefa de la División de
Educación en Salud

Martha Susana Macías Galván
Residente de Ginecología Oncológica



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

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

Registro COFOPRO: ST 03 09 005 837
Registro COBIOÉTICA CONSERVATIVA: 05 043 032 2817882

13/01/24, 02 de febrero de 2024

Doctor (a) María Susana Hernández Flores

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE PACIENTES CON MUTACIÓN EN BRCA1 Y BRCA2 Y DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA, EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA 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 ÁLVAREZ MORA**
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 36028

Impreso

IMSS

SEGURO SOCIAL INSTITUCIONAL



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 09 015 057**

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 022 2017082**

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

Doctor (a) María Susana Hernández Flores

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE PACIENTES CON MUTACIÓN EN BRCA1 Y BRCA2 Y DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA, EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA 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
R-2024-3602-015

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

Director

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

Agradecimientos

En primer lugar y como todo en la vida, mi agradecimiento infinito a Dios, que sin él absolutamente nada hubiese sido posible, por fortalecerme en los días difíciles y darme la oportunidad de experimentar su bondad.

Gracias infinitas a mi Uri, mi compañía idónea, mi leal compañero de vida, la persona que estuvo para mí de manera incondicional en los días de felicidad, de estrés, de guardias, de logros, quien me admira más que yo misma, quien me motiva con sus palabras y su frase de mi amor ya casi puedes volar, soy la persona más afortunada por tenerte en mi vida.

A mis papás porque a pesar de la distancia nunca me faltó su apoyo, en todos los aspectos en los que los padres pueden apoyar a un hijo, siempre para mí y ahora para mi uri, sintiéndome protegida y confiada porque los tengo, apoyando cada decisión que tomé, ellos estaban ahí para respaldarme, para acompañarme y claro para cambiarme de casa, pero ahora al finalizar este gran paso, después de 13 años, les puedo decir, que por fin termine.

A mi hermana, mi compañera de vida por casi 30 años, quien ha sido importante en cada paso de mi vida y en esta última no podía ser la excepción, siempre ahí, con un mensaje, con una llamada, con un meme, y ahora siendo la madrina de la etapa más difícil de toda la residencia.

A mis asesores por el apoyo en el proceso Dra. Susana Hernández y Dr. Alvar Vacío, un agradecimiento especial a la Dra. María Teresa Cervantes por su profesionalismo y dedicación hacia los alumnos, por su asesoría y ayuda en este trabajo, que gracias a ella fue posible terminarlo con éxito.

A mis compañeros de residencia que se hicieron grandes amigos, algún día nos encontraremos en el camino de la oncología.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN
PROGRAMA DE POSGRADO EN MEDICINA EN LA ESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA
GINECOLÓGICA
CURSO UNIVERSITARIO DE POSGRADO**

TÍTULO:

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE PACIENTES CON MUTACIÓN EN *BRCA1* Y *BRCA2* Y DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA, EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”

Alumno:

Nombre:	Dra. Martha Susana Macías Galván
Área de adscripción:	UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS
Domicilio:	Av. Cuauhtémoc No. 330, Colonia Doctores. Del. Cuauhtémoc. C.P. 06720
Teléfono:	33 13 50 63 03
Correo electrónico:	msmg2609@gmail.com

Asesor clínico

Nombre:	Dra. María Susana Hernández Flores
Área de adscripción:	Médico adscrito al servicio de Tumores de mama, UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS
Domicilio:	Av. Cuauhtémoc No. 330, Colonia Doctores. Del. Cuauhtémoc. C.P. 06720
Teléfono:	55 2080 73 38
Correo electrónico:	co.mshernandez@gmail.com

Asesor metodológico

Nombre:	Dr. Alvar José Vacío Olguín
Área de adscripción:	Médico adscrito, UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS
Domicilio:	Av. Cuauhtémoc No. 330, Colonia Doctores, Del. Cuauhtémoc. C.P. 06720
Teléfono:	55 5965 2130
Correo electrónico:	alvar.vacio@imss.gob.mx
Área de Especialidad:	Cirugía Oncología

Asesor clínico

Nombre:	Dra. María Teresa de Jesús Cervantes Díaz
Área de adscripción:	Encargada de la División de Investigación en Salud, UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS
Domicilio:	Av. Cuauhtémoc No. 330, Colonia Doctores. Del. Cuauhtémoc. C.P. 06720
Teléfono:	55 56276900 Ext 22688
Correo electrónico:	dra.cervantes.genetica@gmail.com

INDICE

RESUMEN	8
Marco Teórico	9
Epidemiología del cáncer de mama.....	9
Factores de riesgo.....	10
Genética y cáncer de mama.....	11
Función de los genes BRCA 1 y BRCA2.....	12
Métodos diagnósticos para mutaciones en BRCA1 y BRCA2.....	16
Interpretación de las pruebas genéticas.....	17
Indicación de las pruebas genéticas.....	18
Asesoramiento genético.....	19
Características de cancer de mama relacionado a mutación en los genes	20
Otros síndromes hereditarios asociados al cáncer de mama.....	22
Planteamiento del problema	25
Justificación	25
Objetivo General	26
Objetivos específicos	26
Hipótesis	27
Material y Métodos	27
Criterios de selección	28
Definición de variables	29
Descripción del procedimiento	32
Aspectos estadísticos	33
Aspectos éticos	34
Resultados	37
Discusión	44
Conclusión	46
Referencias bibliográficas	47
Anexos	51

RESUMEN

ANTECEDENTES. El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres, a nivel internacional, y la primera causa de muerte por cáncer. Se estiman alrededor de 2.2 millones de casos nuevos cada año y fallecen 684,996 mujeres por esa enfermedad. Hasta un 70% son esporádicos y alrededor de un 5-10% de los cánceres de mama se atribuyen a mutaciones germinales en genes con herencia autosómica dominante con penetrancia elevada, como son *BRCA1* y *BRCA2*. La prevalencia de mutaciones germinales en los genes *BRCA1* y *BRCA2* en la población general varía entre 1 en 50 a 1 en 800; dichas mutaciones explican hasta 60 % de las presentaciones hereditarias de cáncer de mama. El conocer las características clínico patológicas de las pacientes con dicha mutación aportaría información a la literatura actual. El hospital sede de este estudio cuenta con todos los recursos para la atención y tratamiento de estas pacientes (cirugía oncológica, radioterapia, quimioterapia, asesoramiento genético).

OBJETIVO GENERAL. Conocer las características clínica y patológicas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y mutación en los genes *BRCA1* o *BRCA2* en UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se tratará de un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo. Se realizará en la UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Se incluirán todos los casos identificados con cáncer de mama y mutación en *BRCA1* o *BRCA2*, mismos que se identificarán a partir de los registros de pacientes atendidas en los servicios de tumores de mama y genética médica.

La muestra será no probabilística, a conveniencia de casos consecutivos, por lo que no será necesario un cálculo de tamaño de muestra. Los casos serán registrados en una hoja de recolección datos y exportados a una base datos del sistema Microsoft Excel, para su posterior análisis estadístico mediante SPSS 29.0.

RESULTADOS.

Se incluyeron 36 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, se encontró una mediana de edad al diagnóstico de cáncer de mama de 39 años, la mayoría presentaba antecedentes familiares de cáncer de mama, el tipo histológico más común fue ductal invasor grado 3, triple negativo que al momento de diagnóstico eran etapa clínica III con tratamiento que incluía quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía y al final radioterapia adyuvante, 23 pacientes tuvieron variante variante patogénica/probablemente patogénica en *BRCA1* y 13 en *BRCA2*, el tipo de estudio molecular más frecuente fue el de 84 genes y el tipo de variante más común fue la indel reportada en 16 pacientes. Al 50% de las pacientes se les realizó mastectomía reductora de riesgo contralateral y a 47% salpingooforectomía reductora de riesgo.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama, mutación, *BRCA1*, *BRCA2*, cáncer de mama hereditario.

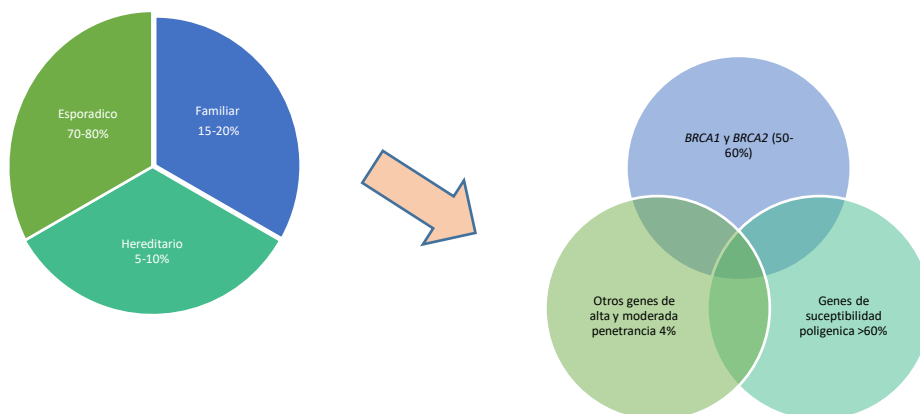
1. MARCO TEÓRICO

1.1 EPIDEMIOLOGÍA DE CÁNCER DE MAMA EN MÉXICO

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común y la causa más común de muerte relacionada con el cáncer entre las mujeres en todo el mundo. Se estima que cada año se producen aproximadamente 2,2 millones de nuevos caso y 684.996 mujeres mueren a causa de la enfermedad. (1) En México, el cáncer de mama ha tenido un incremento constante, en el año 2012 según el INEGI la incidencia fue de 26.6 casos por cada 100,000 mujeres, esta enfermedad corresponde a la segunda causa de muerte en mujeres mayores de 20 años, esto representa el 15.4%.(2)

El 90-95% de los casos de cáncer de mama están relacionados con cuestiones medioambientales y sólo entre el 5 y el 10% de todos los casos de este cáncer se deben a condiciones genéticas (3), estos últimos se atribuyen a mutaciones germinales en genes con herencia autosómica dominante con penetrancia elevada, como son *BRCA1* y *BRCA2*. (4)

Se estima que la tasa de portadores de dichas mutaciones en la población general es en torno al 0.1-0.2%, estas variantes patogénicas en *BRCA1/BRCA2* aumentan el riesgo de cáncer de mama en un 65% (44-78%) y un 45% (31-56%), respectivamente. (5)



1.2 FACTORES DE RIESGO

Hay varios factores que aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama. En la mayoría de los casos, el aumento del riesgo asociado con factores individuales es pequeño. Los factores conocidos incluyen: familiares y hereditarios, hormonales reproductivos, dieta y estilo de vida, condiciones mamarias benignas, ambientales.

(6) Dentro de los familiares se encuentra antecedentes familiares de cáncer de mama (familiares de primer grado) o ser portadora de una mutación patogénica que predisponga a desarrollar cáncer de mama (7), en los hormonales y reproductivos incluye menarquia precoz y menopausia tardía, ser nulípara o primer embarazo a término después de los 30 años, no amamantar y la terapia de reemplazo hormonal con una combinación de estrógeno y progesterona durante 5 años o más durante la perimenopausia o posmenopausia. (8) La exposición a radiaciones ionizantes se considera uno de los claros factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama, los hallazgos consistentes incluyen un mayor riesgo a una edad más temprana en el momento de la exposición, una mayor latencia para desarrollar cáncer de mama y un mayor riesgo al aumentar la dosis de radiación. (9)

El impacto de la obesidad en el riesgo de cáncer de mama varía según el estado menopáusico y el subtipo de enfermedad, sin embargo, existe evidencia de que un IMC alto se asocia con un riesgo reducido de cáncer de mama premenopáusico, pero está fuertemente asociado con un mayor riesgo después de la menopausia.

(10) Un estudio prospectivo de 1328 casos de cáncer de mama encontró que el consumo de alcohol aumentaba moderadamente el riesgo de cáncer de mama, en contraste hasta hace poco, los estudios que investigaban el papel del tabaquismo activo y pasivo no demostraban ningún efecto del tabaquismo sobre el riesgo de cáncer de mama, es posible que no haya habido un contraste suficiente al comparar a exfumadores y no fumadores. (11) En cuanto al ejercicio, un número limitado de estudios sugiere que la actividad física en adolescentes y adultos jóvenes puede reducir o retrasar el riesgo de desarrollar cáncer de mama en personas que portan mutaciones dañinas en los genes *BRCA1* y *BRCA2*. (12)

1.3 GENÉTICA Y CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama hereditario tiene como antecedente histórico que Paul Broca fue quien registró por primera vez una historia familiar de cáncer de mama en 1886. Sin embargo, fue hasta 1991 que Mary-Claire King y su grupo de investigadores nombraron al gen *BRCA1* y fue localizado en el cromosoma 17 por análisis de ligamiento; mientras que *BRCA2* se localizó en el cromosoma 13 hasta 1994, por análisis de ligamiento en familias con hombres afectados por cáncer de mama. (13) Las mutaciones de la línea germinal en los genes *BRCA1* y *BRCA2* son los principales factores genéticos y hereditarios en el cáncer de mama y de ovario, de hecho, estas mutaciones son fundamentales para la aparición temprana, aumentan el riesgo de cáncer de mama y de ovario familiar. (14)

Hasta el 49-50% de los casos hereditarios son causados por mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*; además se han identificado mutaciones asociadas al síndrome de cáncer de mama ovario hereditario en otros genes de alta penetrancia como *PTEN*, *TP53*, *CDH1* y *STK11*, con riesgos de cáncer de mama de por vida de hasta el 80%. Un 2-3% adicional de los casos se debe a mutaciones en genes de moderada penetrancia (*CHEK2*, *BRIP1*, *ATM*, *PALB2*), cada uno de los cuales aumenta el riesgo al doble. Dichas mutaciones, se heredan de manera autosómica dominante, según la herencia mendeliana (13).

La prevalencia de las mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* varía de acuerdo con el país y el grupo étnico, algunas poblaciones específicas, como los judíos asquenazíes, tienen una mayor prevalencia de mutaciones en los genes *BRCA1/2*; este riesgo se debe a la presencia de tres mutaciones fundadoras (*BRCA1* 185delAG, *BRCA1* 538insC y *BRCA2* 6174delT), aproximadamente el 2.5% de esta población tiene al menos uno de estos. (15)

Además, las portadoras de cáncer de mama con mutaciones en *BRCA1*, *BRCA2* y *CHEK2* tienen un riesgo significativamente mayor de cáncer de mama contralateral (índice de riesgo > 1,9). (16)

1.4 FUNCION DE LOS GENES *BRCA 1* y *BRCA2*

La primera evidencia de la existencia de este gen la proporcionó el laboratorio King de la Universidad de California en 1990, cuatro años más tarde, después de una carrera internacional por descubrimientos, los tres genes fueron clonados por el Instituto Nacional de Ciencias de la Salud Ambiental (NIEHS) de la Universidad de Utah y Myriad Genetics (17).

Está ampliamente aceptado que tanto *BRCA1* como *BRCA2* actúan como "custodios" del genoma y desempeñan un papel en el mantenimiento de la estabilidad del genoma; en otras palabras, las células con deficiencia de *BRCA1* o *BRCA2* exhiben una inestabilidad genómica significativa. (18)

La proteína BRCA1 está conformada por 1863 aminoácidos de longitud y 220 kDa de masa; esta proteína existe como un heterodímero con BARD1 y forma tres complejos diferentes en humanos. El complejo A participa en la reparación del ADN mediante recombinación homóloga, el complejo B desempeña un papel en el punto de control del ciclo celular G1/S y el complejo C ocurre en el punto de control del ciclo celular G2/Mca. (19) BRCA1 está asociado con RAD51 en el subgrupo nuclear, RAD51 es un componente importante del mecanismo que repara el daño del ADN mediante recombinación homóloga. (20)

Un dominio rico en serina (SCD, Serine Cluster Domain): permite a la proteína BRCA1 y los polímeros de que forma parte situarse junto al ADN dañado y proceder a su reparación. Por ello, mutaciones en estos residuos de serina producen una disminución de la actividad antitumoral de la proteína. (19)

En respuesta al daño del ADN, BRCA1 se fosforila diferencialmente en residuos específicos mediante fosfoquinasas como ATR después de la irradiación ultravioleta, ATM y Chk2 después de IR, BRCA1 es una proteína con varios motivos estructurales conocidos, incluido un dominio RING N-terminal con actividad de ubiquitina ligasa E3 y dos dominios BRCT que se unen al complejo de reparación de roturas de cadena de ADN. (21) La estructura tridimensional del dominio BRCT de BRCA1 se ha descrito mediante la unión a proteínas Abraxas para formar dímeros estables, las consecuencias de esta dimerización son importantes para la

acumulación de BRCA1 junto con el daño en el ADN causado por la radiación ionizante y, por tanto, para la reparación de este daño.

Las mutaciones en el residuo S404 de Abraxas y dos mutaciones en BRCA1 dan como resultado una pérdida de la función BRCA1, lo que hace probable que el daño al ADN no pueda repararse. (22)

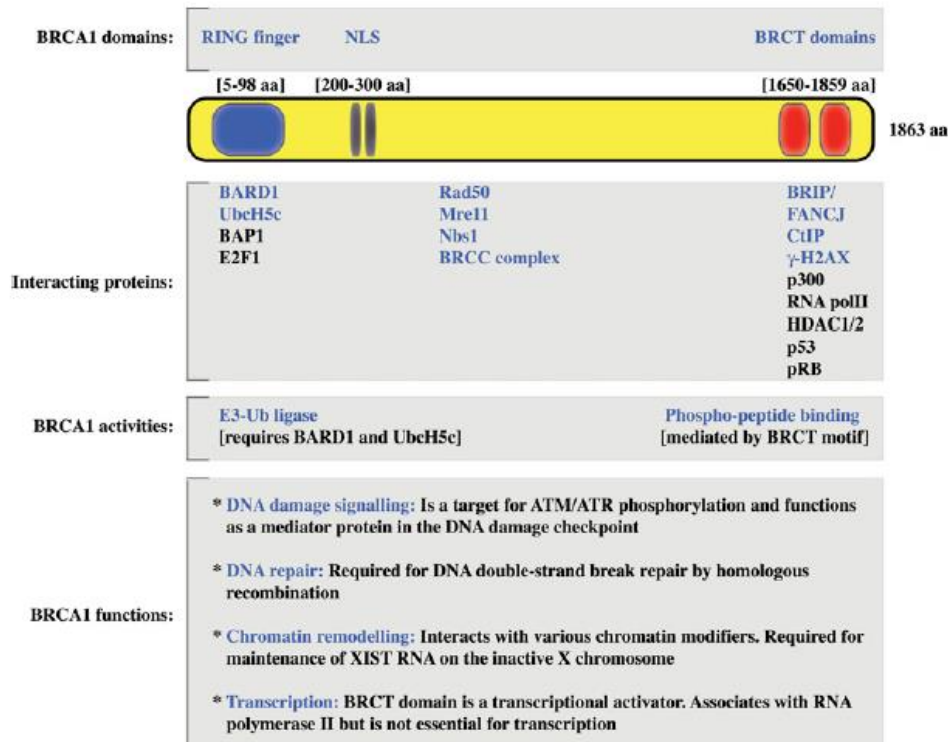


Figura 1 BRCA1: dominios, proteínas que interactúan, actividades y funciones. Boulton SJ. Cellular functions of the BRCA tumour-suppressor proteins. Biochem Soc Trans. 2006 Nov;34(Pt 5):633-45

El gen *BRCA2* (gen 2 de susceptibilidad al cáncer de mama) fue identificado en 1995 por Wooster et al., analizando familias con cáncer de mama con mutación negativa en *BRCA1*; se encuentra en el cromosoma 13 (13q12-13), tiene 27 exones y codifica una proteína de 3418 aminoácidos de longitud y 348 kDa de masa, con múltiples dominios que se unen a RAD51 y ssDNA, una función esencial para los mediadores de recombinación homóloga. *BRCA2* promueve la localización nuclear

y la carga de RAD51 en tres colas de ssDNA para formar filamentos de nucleoproteína. (23)

BRCA2 tiene los siguientes dominios: un dominio amino terminal, otra proteína supresora de tumores. Un dominio con ocho repeticiones BRC su función es la de una proteína relacionada con la reparación del ADN bicatenario. Dominio helicoidal (H) que se une al polipéptido DSS1; el dominio OB1 también participa en la unión de DSS1 y la unión al ADN monocatenario. Dominio OB3 implicado en la unión del ADN monocatenario. Dominio de torre (T) necesario para la función antitumoral de la proteína BRCA2. (24)

BRCA2 se une al ADN monocatenario y estimula la invasión de cadenas, un paso esencial en la recombinación homóloga. La localización de RAD51 adyacente a roturas de doble cadena de ADN requiere la formación del complejo BRCA1-PALB2-BRCA2. (18)

Las células con deficiencia de BRCA2 son sensibles a los agentes de entrecruzamiento entre cadenas de ADN, exhiben una eficiencia de reparación de DSB reducida y no pueden promover un reinicio eficiente de las horquillas de replicación estancadas, tampoco promueve la relocalización nuclear de RAD51 después del daño exógeno al ADN. (25)

El fenotipo de inestabilidad del genoma asociado con la pérdida de BRCA1 o BRCA2 es un sello distintivo de varias enfermedades humanas, la co-localización de RAD51, BRCA1 y BRCA2 en los focos nucleares implicaron que estas proteínas funcionan juntas en los procesos de reparación del ADN. (18)

Los cambios genéticos comunes están asociados con mutaciones heterocigotas de *BRCA1* o *BRCA2*, incluida la pérdida de heterocigosidad de *BRCA1* o *BRCA2* (LOH), pérdida de *TP53* (que codifica p53) y pérdida de la función *ATM* o *CHEK2*. Estos cambios adicionales pueden permitir que las células evadan el control de los puntos de control, evadan la apoptosis e inicien la carcinogénesis. (26)

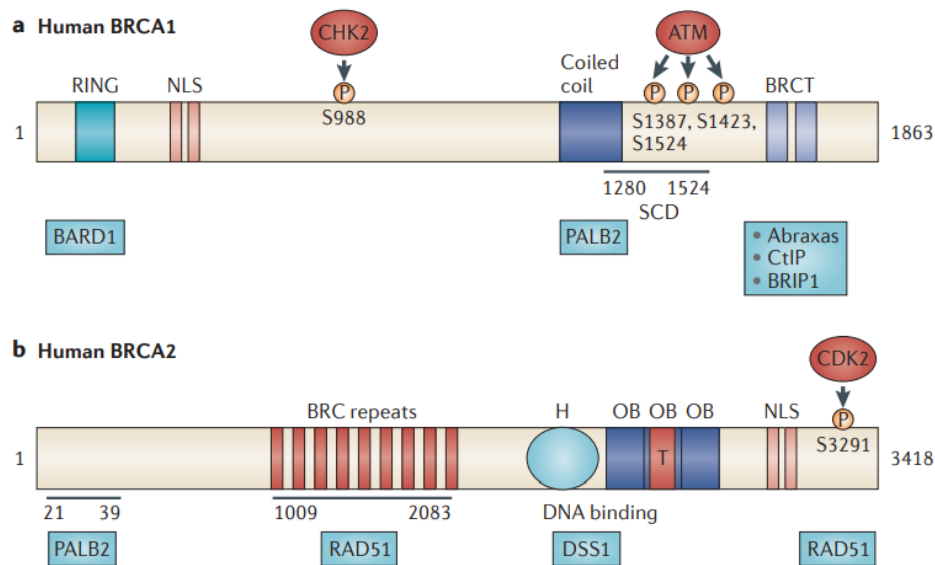


Figura 2. Dominios funcionales BRCA1 y BRCA2. 26. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. Nat Rev Cancer. 2011 Dec 23;12(1):68-78.

BRCA1 y BRCA2 funcionan en respuesta al daño de ADN (DDR por sus siglas en inglés) durante las fases S y G2 mediando la recombinación homóloga para mantener la fidelidad de replicación, a pérdida de la función BRCA1 o BRCA2 en las células normales, combinada con la pérdida posterior de otros mediadores DDR, provoca defectos de crecimiento necesarios para el desarrollo del tumor, la inestabilidad genética resultante de estos defectos de crecimiento y la pérdida de mediadores DDR da como resultado múltiples ganancias y pérdidas genéticas. (26)

1.5 METODOS DIAGNOSTICOS PARA MUTACIONES EN *BRCA1* Y *BRCA2*

Los métodos de pruebas genéticas se mejoran constantemente para ayudar a diagnosticar personas con riesgo alto de cáncer antes de que lo desarrollen e identificar a los miembros de la familia también en riesgo.

Las pruebas para detectar estos síndromes han evolucionado significativamente; en la década de 1990, las pruebas de detección de los genes *BRCA1/2* detectaban sólo mutaciones puntuales, pequeñas inserciones y deleciones. La secuenciación de Sanger, un método antiguo y que requiere mucho tiempo, realiza dos lecturas de datos moleculares de cadenas directas e inversas, cada una de las cuales consta de una única sección de ADN. (27)

Sin embargo, desde 2006, se han hecho posibles las pruebas de reordenamientos a gran escala y de deleciones, la introducción de paneles de pruebas multigénicas y la secuenciación de nueva generación (NGS) ha hecho posible evaluar múltiples genes implicados en estos síndromes de manera simultánea. El impacto de los paneles multigénicos en los pacientes, incluye aumentar la probabilidad de detectar mutaciones claramente asociadas con el cáncer de mama e identificar a miembros de la familia en riesgo. NGS también reduce significativamente los tiempos para tener resultados de las pruebas; la mayoría de los paneles informan dentro de seis a ocho semanas y brindan resultados rápidos en menos de un mes y, en algunos casos, dentro de una semana.

Las inserciones o eliminaciones de pares de bases representan la mayoría de las mutaciones genéticas hereditarias del cáncer de mama, esto es conocido como variaciones de un solo nucleótido (SNV); además las deleciones y duplicaciones a nivel de genes y exones (reordenamientos genómicos a gran escala, LGR) no son infrecuentes, estos representan del 0 al 27% de las variantes patogénicas de *BRCA1* y *BRCA2*. Las variantes del número de copias (CNV) se definen como una región de DNA de más de 50 pares de bases. Como complemento de NGS, las CNV se detectan típicamente por medio de amplificación de sonda dependiente de ligadura múltiple (MLPA) o micro arreglos dirigidos. (28)

1.5.1 Interpretación de las pruebas genéticas.

Resultado negativo:

Para pacientes con cáncer: dado que no hay evidencia de la mutación en el paciente, la información disponible es limitada y debe interpretarse con extrema precaución ya que la causa del cáncer aún no está clara, la enfermedad puede estar asociada con mutaciones indetectables mediante los métodos utilizados, puede ser causado por otra susceptibilidad genética o puede ser el resultado de una variedad de factores no asociados al factor genético.

Para familiares no afectados: confirma que esta persona no heredó la mutación específica de la familia. (29)

Resultado positivo: Pacientes con cáncer: Confirma el vínculo entre el cáncer y su origen genético y establece mutaciones específicas de esta familia.

Los familiares no afectados tienen un mayor riesgo de sufrir cánceres relacionados con *BRCA1* o *BRCA2*. En este caso, se recomienda brindar un tratamiento preventivo en los casos que corresponda y una atención de seguimiento adecuada. (29)

Resultado no concluyente: pueden revelarse variantes de significado clínico incierto. Por lo general, es causado por un cambio en un solo nucleótido del ADN, que puede causar o no un mal funcionamiento de las proteínas. Para interpretar este resultado, el laboratorio puede necesitar muestras de sangre adicionales de otros miembros de la familia (normalmente la persona afectada o parientes cercanos como los padres). Estos estudios pueden revelar que la variante es una mutación patogénica familiar o un polimorfismo sin importancia clínica. (29)

1.5.2 Indicación de las pruebas genéticas.

Dado que sólo del 5 al 10% de los casos de cáncer tienen un componente hereditario, las pruebas moleculares no son apropiadas como pruebas de tamizaje para todas las pacientes con cáncer de mama, las pruebas genéticas para *BRCA1* y *BRCA2* se dirigen a personas con mayor riesgo de portar variantes patogénicas; suelen ser familias con fuertes antecedentes familiares y múltiples casos de cáncer de mama temprano (o múltiples cánceres de mama premenopáusico) y cáncer de ovario.

Se han desarrollado varios modelos de evaluación de riesgos para evaluar el riesgo y facilitar la toma de decisiones y justificar el costo de las pruebas genéticas, posteriormente se utilizó informalmente una probabilidad previa a la prueba del 10% como umbral para realizar pruebas genéticas. (29)

Tabla 1. Criterios basados en el Consenso Colima 2023 (6)

A. Individuos con familiar portador de variante patogénica o probablemente patogénica ó Individuos con resultado negativo con prueba limitada (análisis de un solo gen o falta de análisis de duplicaciones/delecciones)
B. Historia personal de cáncer de mama antes de los 50 años
C. A cualquier edad: <ul style="list-style-type: none">-Para ayudar en toma de decisiones del tratamiento (uso de inhibidores de PARP)-Cáncer de mama triple negativo-Múltiples tumores primarios de mama (sincrónicos o metacrónico)-Cáncer de mama lobulillar con antecedente personal o familiar de cáncer gástrico difuso-Cáncer de mama en varones-Ancestría judío Ashkenazi-Historia familiar de uno más familiares de primer o segundo grado con cáncer de mama antes de los 50 años, cáncer de ovario, páncreas, próstata metastásico o de grupo de alto riesgo-Tres o más familiares de primer o segundo grado con cáncer de mama-Dos o más familiares de primer o segundo grado ya sea con cáncer de mama o de próstata
D. Paciente con variante patogénica identificada en panel somático que podría tener implicación si se identifica en forma germinal.
E. Individuos afectados o no afectados por cáncer de mama que de otro modo no cumplen con los criterios anteriores, pero tienen una probabilidad >5% de una variante BRCA1/2 P/LP basada en modelos de probabilidad

1.6 Asesoramiento Genético.

El asesoramiento genético y la evaluación de riesgos incluyen análisis de antecedentes médicos personales y familiares, educación sobre el riesgo y la prevención del cáncer y discusión sobre pruebas e intervenciones genéticas para personas que dan positivo en mutaciones de genes *BRCA1* y *BRCA2*.

La consulta con un genetista puede conducir a un mejor manejo del riesgo de cáncer, a una toma de decisiones quirúrgicas más informada, a un conocimiento más profundo de la genética del cáncer y a una mejor comunicación familiar, menor ansiedad y menores costos. (30)

Siempre se debe brindar asesoramiento genético antes y después de las pruebas moleculares. El asesoramiento genético implica proporcionar información a las personas en riesgo de padecer cáncer o afectadas por él sobre el papel de los genes en la transmisión de enfermedades, asesorar a la persona sobre la posible presencia de un síndrome de cáncer hereditario en la familia y explicarle los efectos tanto positivos como negativos de la realización de pruebas moleculares. (28)

Es fundamental que el genetista complete una historia clínica completa que incluya el número de familiares afectados, árbol genealógico de origen, diagnóstico, edad de inicio, la condición actual o estado de muerte para determinar si se cumplen los criterios para un síndrome de cáncer hereditario específico. (31)

El genetista puede hacer uso de diferentes modelos como BRCAPRO, Myriad II, Couch, FHAT, Penn II, Manchester, BOADICEA (CanRisk) o IBIS para calcular el riesgo de cáncer de mama. (29)

Si se realizan las pruebas genéticas para identificar mutaciones, se debe incluir:

- Firmar el consentimiento informado
- Recoger una muestra de sangre y enviarla al laboratorio para realizar pruebas moleculares.
- Concertar consultas para comunicar los resultados de la investigación.
- Hacer sugerencias para el seguimiento y la prevención. (32)

El tratamiento de pacientes y familiares con riesgo moderado a alto de padecer síndromes hereditarios de predisposición al cáncer se realiza con ayuda de un grupo multidisciplinario de profesionales médicos (oncólogo médico, cirujano oncólogo, ginecólogo-oncólogo, psico-oncólogo, médico genetista) que intervienen en el proceso de evaluación diagnóstica y tratamiento, de acuerdo con lineamientos éticos considerando principalmente la identidad del paciente y persiguiendo los intereses del paciente y su familia. (33)

El genetista permanecerá con los pacientes y sus familias durante todo el proceso, aclarando dudas, ayudando a resolver problemas de planificación futura, asesorando sobre el riesgo de descendencia de portadores de mutaciones, recomendando programas de manejo y remitiendo a los pacientes a profesionales que puedan brindar servicios. (28)

1.7 Características de cáncer de mama relacionado a mutación en los genes *BRCA1* y *BRCA2*

El cáncer de mama tiene características diferentes en pacientes con mutación de *BRCA1* que en portadoras de la mutación de *BRCA2*, los tumores debido a mutaciones en *BRCA2*, al contrario que los de *BRCA1*, son positivos para receptores de estrógeno y progesterona, asemejándose a los tumores de cánceres no hereditarios.

Por lo tanto, la mayoría de los tumores de mama que se presentan en portadores de la mutación *BRCA1* se derivan de la misma línea celular, lo que convierte a los cánceres asociados a *BRCA1* en un grupo homogéneo de tumores. (34)

Se ha demostrado que el 19.5% de los cancer de mama triple negativo (TNBC) tienen mutaciones germinales en *BRCA1*, también se sabe que la metilación de *BRCA1* se encuentra con frecuencia en los tumores triple negativos, el 60-80% de los tumores por mutaciones en *BRCA1* son inmunohistoquímicamente triple

negativos, especialmente en el fenotipo basal, con citoqueratina 5/6, 14, 17, P-cadherina, CD10, p63, actina, calponina. (35)

Más del 3/ 4 partes de los tumores que se presentan en portadores de la mutación *BRCA1* tienen más probabilidades de ser ER negativos, PR negativos, HER2 negativos y tener un fenotipo tumoral más agresivo, hasta el 75% de los pacientes con cáncer de mama que son portadores de la mutación *BRCA1* tienen TNBC o de tipo basal, o ambos, mientras que entre el 10 y el 30% de los pacientes con TNBC menores de 50 años son portadores de la mutación *BRCA1*, pero no tienen antecedentes familiares.(36)

Se han descrito diferencias en la morfología del tumor, características periféricas, sombra acústica posterior, y vascularidad entre los tumores *BRCA1* y *BRCA2*, los cánceres de mama *BRCA1* tienden presentar sombra acústica posterior y a ser más vascularizados, por el contrario, los tumores *BRCA2* tenían menos probabilidades de formar masas y en los casos en que lo hace, tiende a presentar márgenes indistintos y focos ecogénicos. (37)

La sensibilidad de la resonancia magnética es comparable en portadores de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*, con tasas de detección de cáncer del 99%, mientras que la mamografía detectó significativamente menos cánceres en pacientes con mutaciones de *BRCA1* que en aquellas con mutaciones de *BRCA2* esto por la menor presentación de microcalcificaciones, Hamilton et encontraron microcalcificaciones en el 73% de los cánceres asociados a *BRCA2* frente al 12% de los portadores de *BRCA1*. (38)

Los portadores de la mutación *BRCA1/2* también tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar cancer de mama contralateral, el riesgo general de cáncer de mama contralateral en mujeres portadoras de mutaciones *BRCA1/2* fue del 2,2% y el riesgo anual de cáncer de mama en pacientes menores de 40 años se incrementó a 2,8%. (39)

1.8 Otros síndromes hereditarios asociados al cáncer de mama

La predisposición genética al cáncer de mama se clasifica en tres niveles diferentes, el primer nivel consta de variantes genéticas heterocigotas de alto riesgo y penetrancia, el segundo se asocia con genes de penetrancia moderada y riesgo moderado de cáncer de mama y el tercer nivel consta de alelos de susceptibilidad al cáncer de mama de baja penetrancia y polimorfismos comunes. (40)

Level of Predisposition	Gene Penetration	Risk of Breast Cancer	Examples of Affected Genes	Characteristics
I	High	High	BRCA1 and BRCA2, TP53, CDH1, STK11, PTEN	Mutations in BRCA1 and BRCA2 are responsible for 16–40% of hereditary breast and ovarian cancers and site-specific breast cancer; in TP53 is associated with up to 85% risk of developing breast cancer by age 60; germline mutations in CDH1 and STK11 are associated with 39–52% and 32–54% risk of developing breast cancer, respectively; germline mutations in the PTEN gene promoter are associated with an 85% lifetime risk of breast cancer
II	Intermediate	Moderate	ATM, CHEK2, BRIP1, BARD1, PALB2	Mutations in these genes are responsible for a 2- to 4-fold increase in the risk of breast cancer in comparison to population-based risk
III	Low	Low	FGFR2, RAD51	FGFR2 SNPs increase the risk of breast cancer by increasing the response to estrogen; RAD51 SNP2 i.e., are considered as BRCA1/2 mutation carrier risk modifiers

Tabla 2. Niveles y características de la predisposición genética al cáncer de mama. Śniadecki M, Brzeziński M, Darecka K, Klasa-Mazurkiewicz D, Poniewierza P, Krzeszowiec M, Kmiec N, Wydra D. BARD1 and Breast Cancer: The Possibility of Creating Screening Tests and New Preventive and Therapeutic Pathways for Predisposed Women. *Genes (Basel)*. 2020 Oct 24;11(11):1251

Una evaluación reciente de más de 65.000 pacientes con cáncer de mama analizadas con un panel multigénico encontró que las variantes patogénicas en *TP53*, *ATM*, *BARD1*, *PTEN*, *CHEK2* y *PALB2*, se asociaron con un riesgo moderado a alto de cáncer de mama, con un riesgo de por vida del 20%. (41)

La mutación del gen *TP53* conocido como síndrome de Li-Fraumeni incrementa entre otros el cancer de mama, la mayoría ocurre antes de los 50 años incluso un tercio antes de los 30 años, se caracterizan por sobreexpresar el factor de crecimiento HER2, además de ser RE y RP positivos en un 84% (42)

Se ha detectado una gran cantidad de variantes *ATM* mutadas en pacientes *BRCA1* o *BRCA2* negativos en pacientes con cancer de mama hereditario, la proteína ATM aberrante consta de 952 aminoácidos en lugar de 3056 aminoácidos y carecer del dominio que incluye las posiciones de aminoácidos necesarias para la interacción de la proteína indispensable para mediar la detención del ciclo celular en fase G1. (43)

Existen variantes patogénicas de *BARD1* que se han asociado al incremento de riesgo de cancer de mama, se cree que *BARD1* no sólo es un gen de susceptibilidad al cáncer de mama sino también un gen de predisposición al cáncer de mama triple negativo con una incidencia del 0.5, también se cree que el gen *BARD1* puede desempeñar un papel importante en la patogénesis del cáncer de mama y también en los mecanismos de quimiorresistencia. (40)

El riesgo para las pacientes con mutaciones de la línea germinal en *PTEN* son similares a los informados en pacientes con mutaciones de la línea germinal en los genes *BRCA1/2*, alrededor de 67-85%, las mutaciones en línea germinal en el gen *PTEN* se asocian con el síndrome de Cowden, y se caracteriza por múltiples hamartomas, incluyendo papilomas, enfermedad tiroidea, fibromas uterinos, macrocefalia, retraso mental. (44)

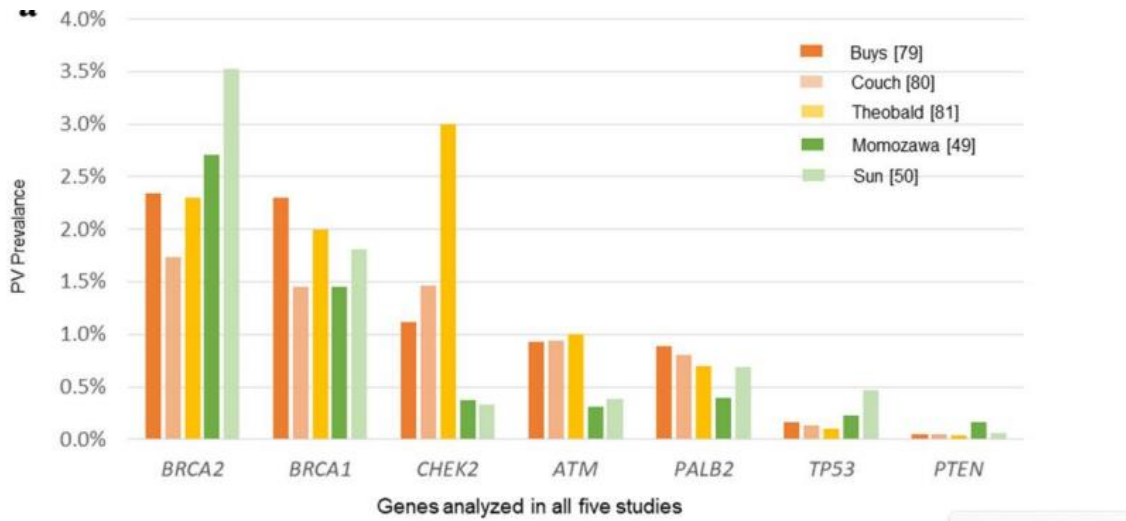
Se han encontrado que las mutaciones del gen *CHEK2* está asociada con mayor riesgo de cancer de mama de 2-3%, la mayoría son receptores hormonales positivo, algunos estudios han evidenciado el mayor riesgo de cancer de mama contralateral, también esta mutación se ve asociado a cancer de mama en hombres. (42)

El riesgo de *PALB2* para cancer de mama oscila alrededor del 53% y varía según los antecedentes familiares, se han observado mayores tasas de mastectomía bilateral pero menos que en pacientes con mutación de *BRCA1/2*. (45)

El síndrome de Peutz-Jeghers, por otro lado, se asocia con mutaciones de la línea germinal en el gen *STK11* y se caracteriza por la presencia de pólipos gastrointestinales benignos y pigmentación anormal, y también se asocia con una

mayor incidencia de cáncer de mama, incluida la aparición temprana de enfermedad bilateral. (46)

La mutación del gen *CDH1* que codifica E-cadherina confiere un 39% de riesgo acumulado de desarrollar cáncer de mama lobulillar, sin embargo, la tasa de mutación de la línea germinal *CDH1* en mujeres con cáncer de mama lobulillar invasivo es muy baja (1%), pero la tasa de detección de mutaciones es de 8% en mujeres con carcinoma lobulillar bilateral y/o carcinoma lobulillar bilateral *in situ*, y pueden incluso ser más altas en mujeres jóvenes. (42)



Grafica 2. Prevalencia de la variante patogénica para pacientes con cáncer de mama. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. Breast Cancer. 2021 Nov;28(6):1167-1180.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres a nivel internacional, y la primera causa de muerte por cáncer, hasta un 70% son esporádicos y alrededor de un 5-10% de los cánceres de mama se atribuyen a mutaciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2*.

En la UMAE Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional siglo XXI se atendieron en 2020 un aproximado de 1700 pacientes con cáncer de mama, y en el servicio de Genética de 2017 hasta marzo de 2022 se habían atendido 605 pacientes con sospecha de un síndrome hereditario de predisposición a cáncer de mama, de las cuales 161 contaban con estudio molecular, dicho estudio se ha podido obtener como parte de la práctica clínica cotidiana, y en otras que participaron en proyectos de investigación o que se realizaron estas pruebas en medio privado, todas ellas son atendidas por equipo multidisciplinario en el cual se incluye el servicio de tumores de mama y asesoramiento genético por parte del servicio de genética médica

Por lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características clínico-patológicas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama portadoras de mutación en *BRCA1* o *BRCA2* en la UMAE Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional siglo XXI?

3. JUSTIFICACION

El cáncer de mama es considerado un problema de salud pública por su alta incidencia, así como morbi-mortalidad.

Existen pocos estudios en México que describan las características clínico-patológicas del cáncer de mama en pacientes con mutación en los genes *BRCA1* y *BRCA2*.

A pesar de los estudios reportados aún existen vacíos en el conocimiento ya que cuentan con tamaños de muestra pequeñas, y en algunos no se reportaron las características clínico- patológicas de las pacientes con la mutación germinal, al igual que tampoco tenemos resultados del seguimiento de las pacientes y se desconoce si fueron sometidas a cirugías reductoras de riesgo tanto para cáncer de mama contralateral como de ovario.

En el departamento de Genética Médica del Hospital de Oncología de UMAE CMN Siglo XXI se cuenta con una cohorte de pacientes que permanecen en seguimiento por sospecha de síndrome hereditario de predisposición a cáncer, y se cuenta con un grupo de pacientes que cuenta con abordaje molecular que se ha realizado tanto como parte de la práctica clínica cotidiana, como parte de estudios de investigación o de manera particular por los pacientes.

Con este estudio se pretende obtener las características clínico- patológicas de las pacientes portadoras de mutación en *BRCA1* o *BRCA2* con cáncer de mama que fueron tratadas en la UMAE Hospital de Oncología IMSS Siglo XXI. Con los datos obtenidos se brindará un diagnóstico situacional de pacientes tratadas en nuestro hospital que nos permita tomar decisiones a futuro en aspectos como el seguimiento o vigilancia de este tipo específico de pacientes. Por lo que consideramos que nuestro trabajo aportará información muy relevante a la literatura nacional.

4. OBJETIVO GENERAL

Conocer las características clínico – patológicas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y mutación del gen *BRCA1* o *BRCA2* en la UMAE Hospital de Oncología IMSS Siglo XXI.

4.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar la etapa clínica al diagnóstico en pacientes con mutación *BRCA1* y *BRCA2* con diagnóstico de cáncer de mama.
2. Conocer el tratamiento al que fueron sometidas las pacientes. (Cirugía, quimioterapia, radioterapia)

3. Identificar los subtipos moleculares por inmunohistoquímica del cáncer de mama. (triple negativo, luminal A, luminal B, HER 2 puro)
4. Identificar el porcentaje de pacientes que se les ha realizado cirugía reductora de riesgo para cáncer de mama contralateral y de cáncer de ovario.

5. HIPÓTESIS

No resulta necesaria una hipótesis por tratarse de un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

7. DISEÑO

Se tratará de un estudio:

- a) **Observacional** (para el control de la maniobra experimental): solo se presenciaron los fenómenos sin modificar intencionadamente las variables.
- b) **Retrospectivo** (por la captación de la información): la recolección se hará a partir de información previamente recolectada en expedientes.
- c) **Transversal** (no se hace seguimiento del fenómeno estudiado) las variables de resultado son medidas una sola vez
- d) **Descriptivo** (por la presencia de un grupo control): se estudiará solo un grupo y no se harán comparaciones.

7.1 LUGAR O SITIO DEL ESTUDIO

Este estudio se realizará en la UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, los datos se obtendrán de todas las pacientes atendidas en el servicio de genética médica desde su apertura en el año 2017 hasta el año 2022, se acudirán a los servicios de consulta externa de los

servicio de tumores de mama y genética para recabar los datos de las pacientes que fueron atendidas con diagnóstico de cáncer de mama y mutación en *BRCA1* o *BRCA2*.

7.2 UNIVERSO DE TRABAJO

Revisión de expedientes de pacientes que fueron tratadas por cáncer de mama y mutación en *BRCA1* o *BRCA2* con resultados de pruebas moleculares reportados en el expediente clínico (obtenidos como parte de la práctica clínica cotidiana, y en otras que participaron en proyectos de investigación o que se realizaron estas pruebas en medio privado) en la UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI del instituto Mexicano del Seguro Social.

7.3 MUESTRA

La muestra corresponderá a una no probabilística, a conveniencia de casos consecutivos, por lo que no será necesario un cálculo de tamaño de muestra. Se considerarán a todos los casos identificados con cáncer de mama y mutación en *BRCA1* y *BRCA2* atendidos en el servicio de genética medica desde su apertura en el 2017, mismos que se tomaran de los registros de pacientes atendidas de los servicios de tumores de mama y genética médica.

8. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO

8.1 INCLUSIÓN

- Pacientes con expediente clínico completo en donde se cuente con diagnóstico de cáncer de mama corroborado por estudio histológico y reporte de resultado de estudio molecular para variantes germinales en *BRCA1* y *BRCA2*.

- Pacientes tratadas en la UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social .

8.2.1.1 EXCLUSIÓN

- Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama sin confirmación histopatológica por la unidad.
- Mujeres sin mutación del gen *brca1* o del gen *brca2*.
- Hombres con cáncer de mama y mutación del gen *brca1* o *brca2*.

. 9 DEFINICION DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición	Tipo de variable
Antecedentes heredofamiliares	Registro de cáncer de mama, ovario, próstata, páncreas, melanoma y otros tumores malignos que se ha dado en su familia.	Información sobre el diagnóstico de cáncer en familiares obtenida del expediente clínico.	1= No 2= Si	Cualitativa Dicotomica
Edad al diagnóstico	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Edad al diagnóstico de cáncer de mama reportada en el expediente clínico.	0-100 años	Cuantitativa Continua
Lateralidad	Lado del cuerpo donde se presenta el tumor primario	Información del lado del cuerpo donde se presenta el tumor primario reportada en el expediente clínico	1= Izquierda 2= Derecha 3= Bilateral sincrónico 4= Bilateral metacrónico	Cualitativa Ordinal
Tipo histológico	Diferentes variedades de células tumorales según su órgano o tejido de origen	Origen tisular del tumor primario obtenida del expediente clínico.	1= ductal invasor 2= ductal in situ 3= lobulillar invasor 4= patrón específico	Cualitativa Ordinal
Grado histológico	Descripción de un tumor según cuán anormales se ven las células y los tejidos cancerosos al microscopio y cuán rápido se podrían multiplicar y diseminar	Grado de diferenciación de tumor primario reportada en el expediente clínico	1=Bien diferenciado 2=Moderadamente diferenciado 3= Poco diferenciado	Cualitativa Ordinal
Subtipo molecular	Clasificación del cáncer de mama en base el análisis de inmunohistoquímica.	Clasificación según la inmunohistoquímica reportada en el expediente clínico	1= Luminal A 2= Luminal B 3= Sobreexpresión de HER2 4= Triple negativo	Cualitativa Ordinal

Etapa del cáncer	Fase o estadio de la enfermedad sobre el cual nos da un panorama de que tan avanzado se encuentra	Estadio de la enfermedad al diagnóstico de cáncer de mama reportada en el expediente clínico	1=I 2=II 3=III 4=IV 5= No clasificado	Cualitativa Ordinal
Resultado Molecular	Reporte de estudio molecular que detecta variantes en secuencia de nucleótidos en genes asociados con síndromes genéticos	Reporte de estudio molecular que detecta variantes en secuencia de nucleótidos en genes asociados con síndromes genéticos	1=Negativo (Benigna, Probablemente Benigna) 2= VUS (Variante de significado incierto) 3= Positivo (Probablemente patogénica, Patogénica)	Cualitativa
Tipo de Variante Reportada	Cambios en la secuencia de nucleótidos o pérdida de pares de bases que tienen un efecto patogénico	Tipo de variante reportada en los resultados de estudio molecular positivo obtenidas del reporte escrito.	0= Delección 1= Sentido equivocado 2= Sin sentido 3= Corrimiento en el marco de lectura. 4=Indel	Cualitativa
Tipo de estudio molecular realizado	Conjunto de técnicas de <u>biología molecular</u> empleadas para la identificación y análisis de <u>marcadores biológicos</u> en el <u>genoma</u> con el fin de diagnosticar y detectar el riesgo de enfermedades	Tipo de estudio molecular realizado obtenido del reporte escrito.	0= Panel de 84 genes 1=panel de 20 genes 2=Panes de 30 genes 4= MLPA para BRCA1 y BRCA2 5=NGS y MLPA para BRCA 1 y BRCA2 6= Panel de 94 genes 7= Otro panel de genes	Cualitativa
Tipo de tratamiento para el tumor de mama	Diferentes modalidades de tratamientos para el cáncer de mama.	Información sobre el tratamiento del cáncer de mama obtenida del expediente clínico	1= cirugía 2= quimioterapia neoadyuvante + cirugía 3= cirugía + quimioterapia adyuvante 4= quimioterapia neoadyuvante + cirugía+ radioterapia 5= cirugía + radioterapia neo adyuvante	Cualitativa Ordinal

			6= cirugía + radioterapia adyuvante	
ECOG al diagnóstico de cáncer de mama	<p>Calidad de vida media mediante la escala de Eastern Cooperative Oncology Group</p> <p>0= Completamente activo, capaz realizar todas las actividades previas a la enfermedad, sin restricción 1= Restringido en actividad física extrema, capaz de caminar y realizar trabajos livianos, ej., trabajo en la casa liviano, trabajo de Oficina 2= Capaz de caminar y de autocuidado, pero incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo. Deambula más de 50% de las horas que está despierto 3= Capaz de autocuidado limitado, se mantiene postrado o en silla más de 50% de las horas que está despierto 4= Completamente incapacitado. No puede realizar autocuidado. Totalmente confinado en cama o silla 5= Muerte</p>	Información de la calidad de vida al diagnóstico de cáncer de mama reportada en el expediente clínico	1=0 2=1 3=2 4=3 5=4	Cualitativa Ordinal
Variante patogénica/probablemente patogénica en el gen BRCA 1	Mutación del gen BRCA1 mediante prueba genética	Mutación germinal de BRCA1 reportada en expediente clínico.	1= positiva 2= negativa	Cualitativa Dicotómica
Variante patogénica/probablemente patogénica en el gen BRCA2	Mutación del gen BRCA2 mediante prueba genética	Mutación germinal de BRCA 2 reportada en expediente clínico.	1= positiva 2= negativa	Cualitativa Dicotómica
Segundo primario	Nuevo tumor primario que se presenta en una persona con antecedentes de cáncer.	Información sobre un segundo tumor de origen diferente al primario reportada en expediente clínico.	1= No 2= Sí	Cualitativa Dicotómica

Localización de segundo primario	Origen del nuevo tumor primario	Lugar donde se origina el nuevo tumor obtenida del expediente clínico	1= Piel (Melanoma) 2= Páncreas 3= Ovario 4= Otros	Cualitativa Ordinal
Cirugía reductora de riesgo de cáncer de mama contralateral	Cirugía realizada para disminuir el riesgo de un nuevo tumor en mama sana	Realización de mastectomía contralateral al sitio de tumor reportado en el expediente clínico	1= si 2= no	Cualitativa Dicotómica
Cirugía reductora de riesgo de cáncer de ovario	Cirugía realizada para disminuir el riesgo de cáncer de ovario	Información obtenida en el expediente clínico sobre la realización de salpingooforectomía bilateral	1= si 2= no	Cualitativa Dicotómica

•

10. BREVE DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

Se acudirá a los servicios de tumores de mama y genética medica de la UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, se solicitarán los registros de atención de pacientes con cáncer de mama y mutación en *BRCA1* y *BRCA2* por el servicio de genética medica.

Se anotarán los números de seguridad social y diagnósticos de las pacientes, por medio de los cuales se ubicarán los registros clínicos electrónicos y expedientes físicos en el archivo hospitalario.

Las variables correspondientes a las características clínicas y patológicas se obtendrán del expediente clínica, al igual que el resultado del estudio molecular (obtenidos como parte de la práctica clínica cotidiana, y en otras que participaron en proyectos de investigación o que se realizaron estas pruebas en medio privado) y el reporte de la variante identificada en dicho estudio. Finalmente, los datos serán registrados en una hoja de recolección elaborada para el proyecto de investigación y exportados a una base datos del sistema Microsoft Excel, para su posterior

análisis estadístico, sin incluirse el nombre de las pacientes ni el número de seguridad social, solamente se registrará un número de folio.

11. ASPECTOS ESTADÍSTICOS

11.1 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos serán tomados de los expedientes clínicos en forma retrospectiva. Se aplicarán pruebas de normalidad para definir el tipo de distribución normal o libre de los datos. Se utilizará estadística descriptiva y se aplicarán medidas de tendencia central para variables cuantitativas: media, mediana y de dispersión, desviación estándar o rangos intercuantiles de acuerdo al tipo de distribución. El análisis de variables cualitativas se reportará con frecuencia y porcentaje.

11.2 TAMAÑO DE LA MUESTRA:

La muestra corresponderá a una no probabilística, a conveniencia de casos consecutivos. Por lo que se tratará de todas las pacientes que cumplan con los criterios de selección, por lo que no requiere cálculo de tamaño de muestra.

12. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Se cuenta con los recursos técnicos y humanos necesarios para la realización de la investigación, ya que la IMSS-UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, es un centro de concentración para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama hereditario.

12.1 ASPECTOS ÉTICOS

1. El investigador garantizará que este estudio tiene apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la

Salud, lo que brindara mayor protección a los sujetos del estudio. Se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg, y el Informe Belmont.

2. De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de este trabajo está considerado como investigación sin riesgo y se realizará en una población vulnerable como lo es la paciente oncológica.

3. Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se llevará a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:

a. Se realizará una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.

b. Este protocolo será sometido a evaluación por el Comité Local de Investigación en Salud y Comité de Ética en Investigación en Salud 36028 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

c. Este protocolo será realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.

d. Este protocolo guardará la confidencialidad de las personas. En todo momento se preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de recolección contendrán información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información será conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados, de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las participantes.

e. Dado que se trata de un estudio retrospectivo con revisión de registros clínicos en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardará de manera estricta y que, hacer acudir a las participantes a firmar consentimiento informado

imposibilitaría la realización del proyecto, proponemos al comité de investigación en salud permita que se lleve a cabo sin consentimiento informado.

f. Proceso para la obtención del consentimiento informado: No aplica.

g. Manera de seleccionar a los potenciales participantes. Todos los que cumplan los criterios de selección.

h. Forma de otorgar a los sujetos los beneficios que puedan identificarse al finalizar el estudio. No aplica.

i. Aunque las pacientes no obtendrán algún beneficio, se espera que los resultados nos permitan conocer mejor la enfermedad, dado que se trata de un estudio sin riesgo en el que sólo se van a revisar de manera retrospectiva registros clínicos con resguardo de la confidencialidad, el balance riesgo-beneficio es adecuado.

14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad a realizar	Dic 2023- Ene 2024	Ene 2024	Feb 2024	Feb 2024	Feb 2024
Elaboración del protocolo					
Revisión del protocolo por CEI y CLIS					
Aprobación del protocolo					
Recolección de información					
Análisis estadístico de la información					
Redacción de los					

resultados, discusión y conclusiones						
--	--	--	--	--	--	--

 Actividades planeadas

 Actividades realizadas

Elaboración del protocolo:	Diciembre 2023- Enero 2024
Registro del protocolo:	Enero 2024
Colección de Información:	Febrero 2024
Captura de datos:	Febrero 2024
Análisis de datos:	Febrero 2024
Interpretación de resultados:	Febrero 2024
Formulación de reporte:	Febrero 2024

RESULTADOS

Se incluyeron 36 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y resultado positivo en estudio molecular de variante patogénica/probablemente patogénica en BRCA1 y BRCA2 en el estudio. La edad promedio al diagnóstico fue de 39.75 años (\pm 9.09 años).

Tabla 1. Características clínicas y moleculares de las pacientes con variante patogénica o probablemente patogénica en BRCA1 y BRCA2.

Variable	N= 36
Edad al diagnóstico en años	39.75 \pm 9.09
Antecedentes familiares de cáncer	
No	11 (30.6%)
Sí	25 (69.4%)
Lateralidad	
Izquierda	23 (63.9%)
Derecha	7 (19.4%)
Bilateral sincrónico	1 (2.8%)
Bilateral metacrónico	5 (13.9%)
Tipo histológico	
Ductal invasor	35 (97.2%)
Ductal <i>in situ</i>	0 (0.0%)
Lobulillar invasor	0 (0.0%)
Patrón específico	1 (2.8%)
Grado histológico	
1	0 (0.0%)
2	10 (27.8%)
3	26 (72.2%)
Subtipo molecular	
Luminal A	6 (16.7%)
Luminal B	11 (30.6%)
Sobreexpresión HER2	0 (0.0%)
Triple negativo	19 (52.8%)
Eta del cáncer	
I	4 (11.1%)
II	13 (36.1%)
III	19 (52.8%)
IV	0 (0.0%)
Gen con variante patogénica/pb.	
Patogénica	23 (63.9%)
BRCA1	13 (36.1%)
BRCA2	
Tipo de variante reportada	
Deleciones	4 (11.1%)

Variante de sentido equivocado	2 (5.6%)
Variante sin sentido	12 (33.3%)
Corrimiento del marco de lectura	2 (5.6%)
Indel	16 (44.4%)
Tipo de estudio molecular realizado	18 (50%)
Panel de 84 genes (NGS + CNV's)	15 (41.7%)
Panel de 20 genes (NGS + CNV's)	1 (2.8%)
Panel de 30 genes (NGS + CNV's)	1 (2.8%)
MLPA de <i>BRCA1/BRCA2</i>	1 (2.8%)
Panel no especificado (NGS + MLPA)	
Tipo de tratamiento para el tumor de mama	1 (2.8%)
Cirugía	3 (8.3%)
QT Neoadyuvante + cirugía	4 (11.1%)
Cirugía + QT adyuvante	26 (72.2%)
QT neo + cirugía + radioterapia	2 (5.6%)
Cirugía + radioterapia neoadyuvante	
ECOG	
1	23 (63.9%)
2	12 (33.3%)
3	1 (2.8%)
Segundo primario	
No	26 (72.2%)
Sí	10 (27.8%)
Localización del segundo primario	1 (2.8%)
Piel (melanoma)	0 (0.0%)
Páncreas	8 (22.2%)
Ovario	1 (2.8%)
Otros	26 (72.2%)
Sin segundo primario	
Cirugía reductora de riesgo de mama contralateral	
No	18 (50%)
Sí	18 (50%)

Cirugía reductora de riesgo de ovario	
No	19 (52.8%)
Sí	17 (47.2%)

Con respecto a si las pacientes tenían antecedentes familiares de cáncer, 25 de ellas (64.9%) sí tenía familiares de primer o segundo grado con algún tipo de cáncer.

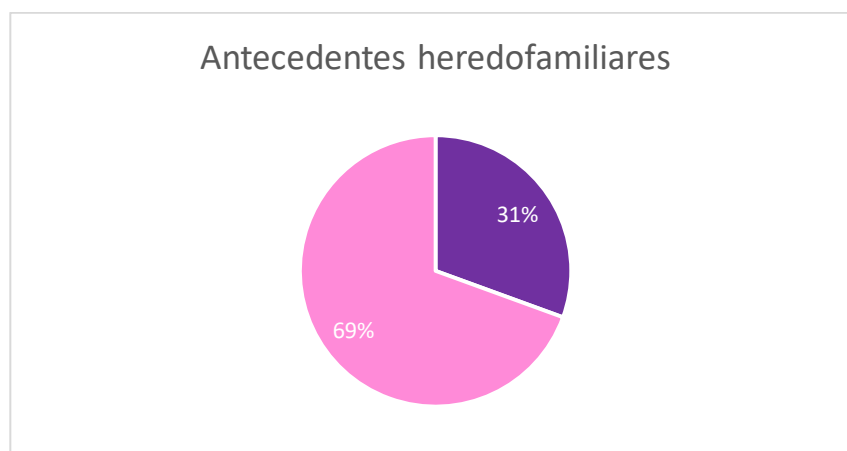


Gráfico 1. Antecedentes heredofamiliares. Observamos que el color rosado representa los casos que sí tuvieron antecedentes familiares de cáncer y en color morado las pacientes sin antecedentes de cáncer.

En relación con las características del tumor mamario, tenemos que 23 (63.9%) tuvo cáncer de mama izquierda, seguido de cáncer de mama derecha en 7 pacientes (19.4%); mientras que 1 paciente (2.8%) tuvo cáncer de mama bilateral sincrónico y 5 pacientes (13.9%) tuvieron cáncer de mama bilateral metacrónico.

En cuanto al tipo histológico, 35 pacientes (97.2%) tuvo carcinoma invasor y solamente 1 (2.8%) presentó un tipo histológico patrón específico.

El 72.2% de las pacientes (26 de ellas) tuvieron tumores mamarios con grado histológico 3 (poco diferenciado) y solamente 10 (27.8%) tuvieron grado histológico 2 (moderadamente diferenciado).

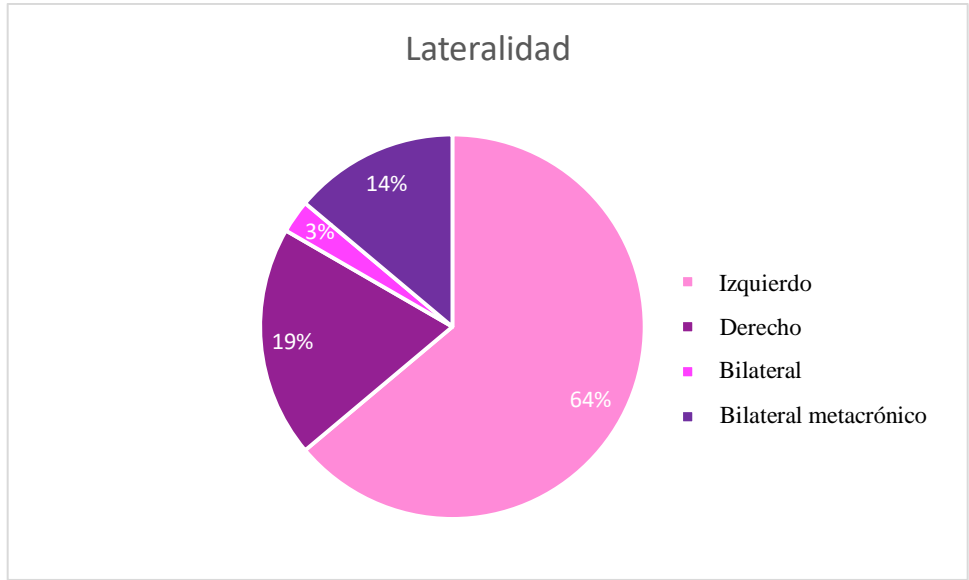


Gráfico 2. Lateralidad del tumor mamario.



Gráfico 3. Tipo histológico. En color rosado se observan las pacientes con carcinoma invasor y en color morado las pacientes con tipo histológico patrón específico.

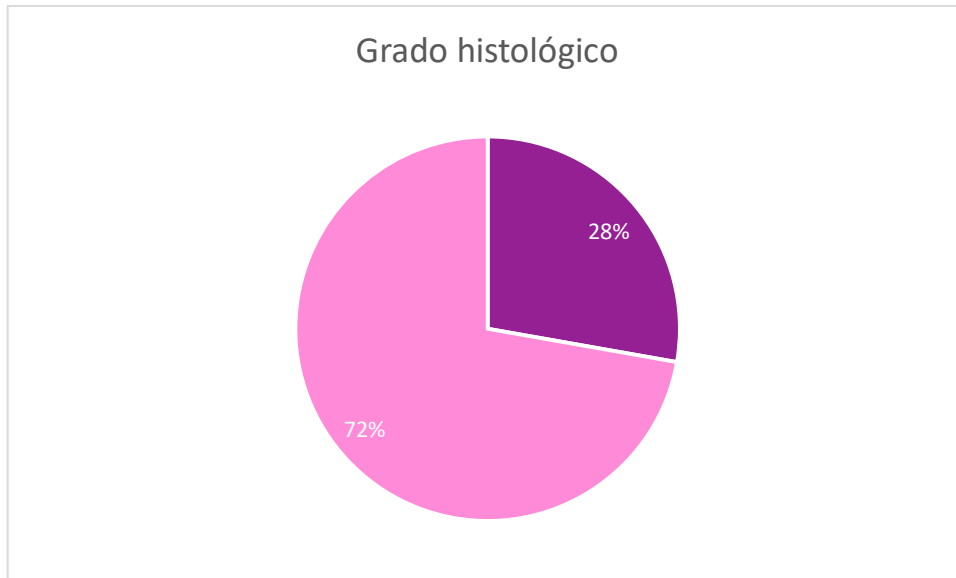


Gráfico 4. Grado histológico. En color rosado se observan las pacientes con grado histológico 3 (poco diferenciado) y en morado las pacientes con grado histológico 2 (moderadamente diferenciado).

Con respecto al subtipo molecular del cáncer de mama, 19 pacientes (52.8%) tuvo cáncer de mama triple negativo, seguido de 11 pacientes (30.6%) con subtipo luminal B y solamente 6 pacientes (16.7%) con cáncer de mama luminal A. Ninguna de las pacientes incluidas en el estudio tuvo subtipo molecular con sobre expresión de HER2.

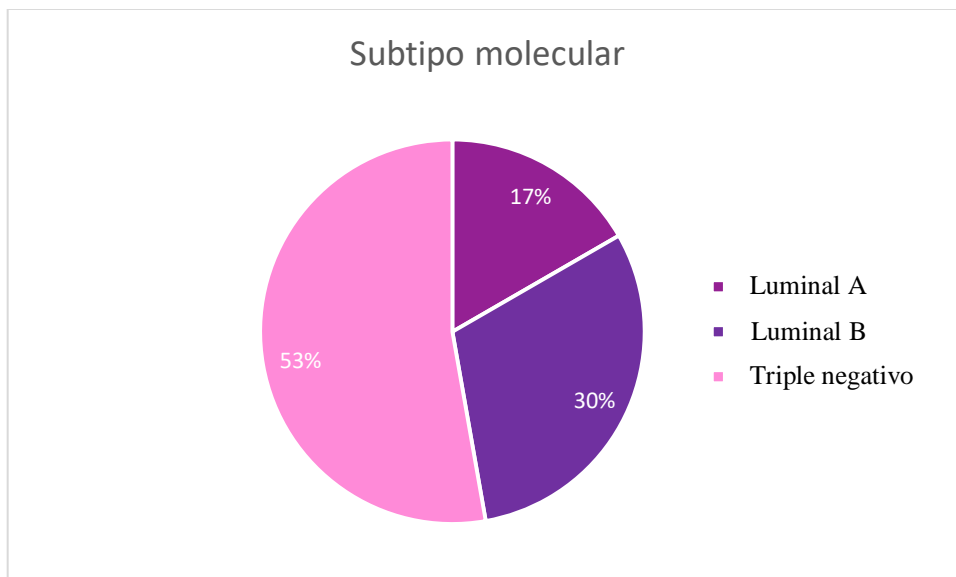


Gráfico 5. Subtipo molecular del cáncer de mama.

Del total de pacientes, 52.8% (19 de ellas) fue diagnosticada en estadio clínico III, mientras que 13 pacientes (36.1) se diagnosticaron en estado clínico II y 4 (11.1%) en estado clínico I.

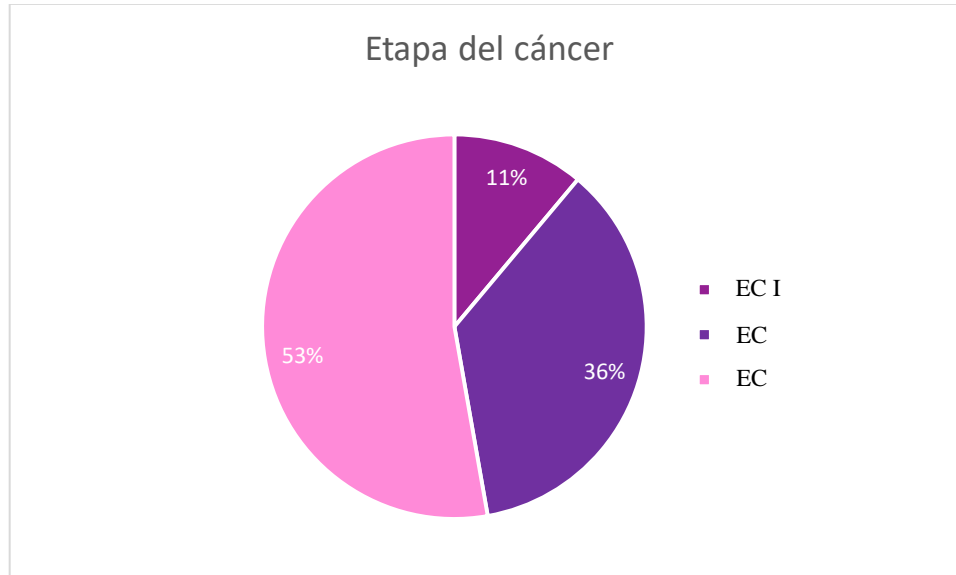


Gráfico 6. Etapa del cáncer al diagnóstico.

En relación con los resultados del estudio molecular, tenemos que 23 pacientes (63.9%) tuvieron variante patogénica/probablemente patogénica en *BRCA1* y 13 pacientes (36.1%) tuvieron mutación en *BRCA2*.

El tipo de estudio molecular realizado más frecuente fue un panel de 84 genes (analizados mediante secuenciación masiva y análisis de CNV's), este fue el estudio diagnóstico en 18 pacientes (50%). El siguiente tipo de estudio fue un panel de 20 genes (analizados mediante secuenciación masiva y análisis de CNV's). Solamente 1 paciente fue diagnosticada mediante un panel de 30 genes, 1 paciente con estudio de MLPA para *BRCA1* y *BRCA2*, y una paciente con un panel no especificado analizado mediante secuenciación de nueva generación y complementado con MLPA.

En 4 de los casos (11.1%) se identificaron deleciones de exones. El tipo de variante reportada más frecuente fueron los indels en 16 pacientes (44.4%), seguido de variantes sin sentido en 12 pacientes (33.3%), 2 pacientes (5.6%) tuvieron una variante de sentido equivocado y 2 pacientes (5.6%) tuvieron corrimiento del marco de lectura.

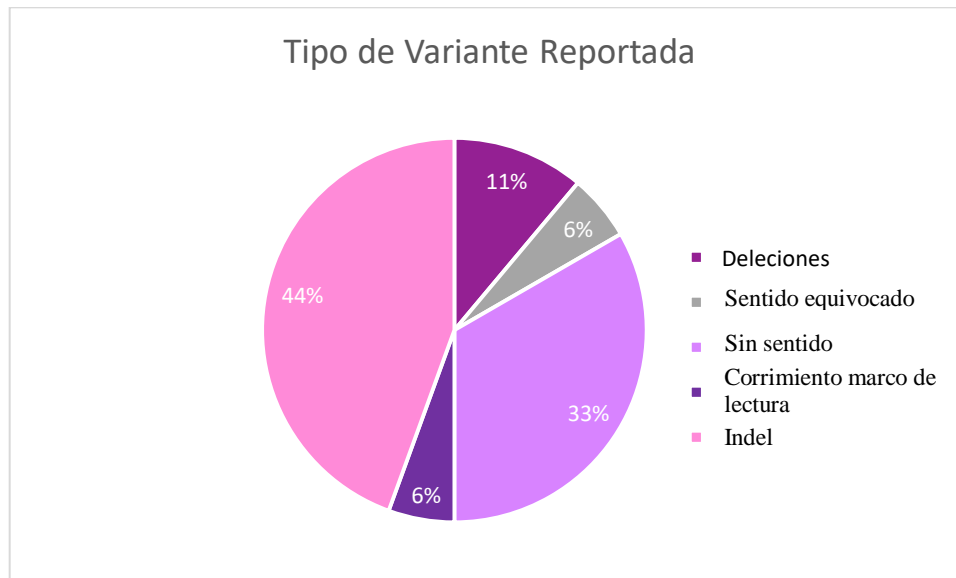


Gráfico 7. Tipo de variante reportada en el estudio molecular.

Es importante mencionar que 27.8% (10) de las pacientes tuvieron un segundo tumor primario. La localización más frecuente del segundo primario fue el ovario en 8 pacientes (22.2%); solamente una paciente presentó un melanoma como segundo primario.

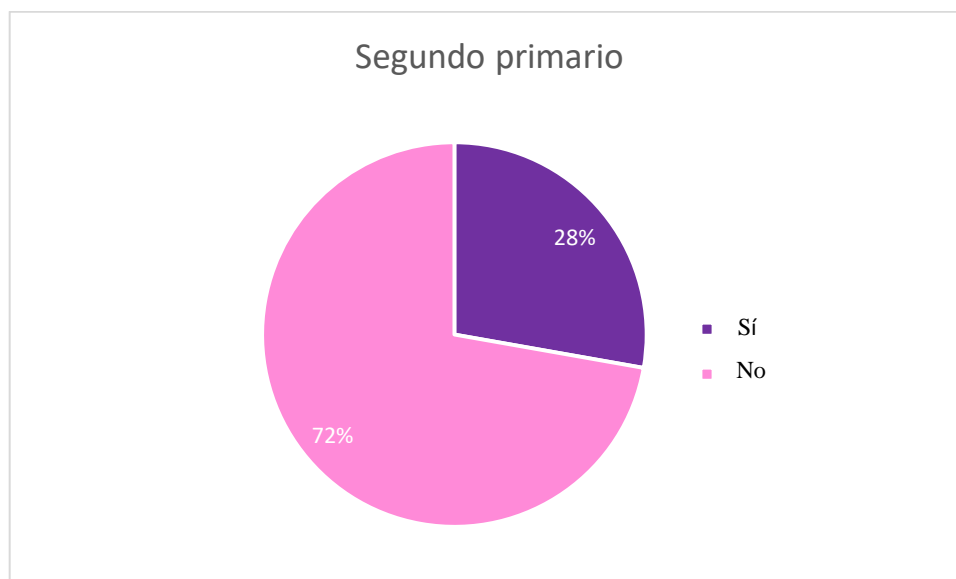


Gráfico 8. Segundo tumor primario.

En cuanto al tipo de tratamiento recibido para el cáncer de mama, 26 pacientes (72.2%) fueron tratada con cirugía, quimioterapia neoadyuvante y radioterapia. El 63.9% de las pacientes tenía ECOG 1.

Con respecto a las cirugías reductoras de riesgo, en 50% de las pacientes sí se realizó mastectomía contralateral para disminuir el riesgo. Mientras que en 17 pacientes (47.2%) se realizó cirugía reductora de riesgo de ovario (salpingooforectomía bilateral).

DISCUSIÓN

En el presente trabajo evidenciamos que la edad de diagnóstico de cáncer de mama en pacientes con mutación de BRCA 1 y BRCA2 es similar a la reportada en la literatura con la mayor incidencia en mujeres pre menopáusicas, jóvenes, se observó una alta tasa de agregación familiar, esto es común según Maffuz y col. son comunes en muchos pacientes y en nuestro trabajo esta asociación fue también alta.

En cuanto a las características del tumor el subtipo histológico el carcinoma de tipo ductal invasor indiferenciado con receptores negativos lo que es similar a la informado por otros autores.

La mayor proporción de pacientes tuvieron variante patogénica/probablemente patogénica en BRCA1 que coincide con revisiones internacionales las cuales reportan un riesgo de 80% en cáncer de mama, de estos la mayoría se realizó el estudio molecular de 84 genes analizando mediante secuenciación masiva y análisis de CNV's y encontrando indel como tipo de variante mas reportada.

Coincidimos con guías internacionales y diferentes autores que la existencia de varios antecedentes familiares de cáncer de mama con edad menor a 50 años en el momento del diagnóstico es uno de los factores determinantes para la realización de pruebas genéticas.

La etapa clínica de mayor prevalencia fue la III por afectación ganglionar, la tendencia descrita por otros autores coincide con nuestro estudio al reportar el cáncer de mama en etapas localmente avanzada por lo tanto el tratamiento otorgado con mayor prevalencia es quimioterapia neoadyuvante, cirugía y radioterapia que es el tratamiento estándar.

Coincidimos con otros autores en la asociación de cáncer de mama previo, mutación de BRCA y desarrollo de cáncer de mama contralateral especialmente bilateral metacronico.

Con respecto a las cirugías reductoras de riesgo a la mitad de las pacientes se les realizó mastectomía contralateral reductora de riesgo, y cerca del 50% se realizó salpingo-ooforectomía bilateral, sin embargo, a las pacientes no sometidas a cirugía se mantienen en vigilancia por el servicio de genética y se alternó el seguimiento con mastografía y ultrasonido anual y marcador Ca 125.

CONCLUSION

Concluimos que las pacientes con mutación de *BRCA* y *BRCA2* de nuestra población estudiada se realizó el diagnóstico en etapa clínica III, la mayoría de las pacientes fueron sometidas a quimioterapia neoadyuvante, cirugía que consistía en mastectomía radical modificada y radioterapia adyuvante.

El tipo molecular más común fue el triple negativo, lo que se asocia con pacientes jóvenes y de grados histológico mayor como se observó en nuestro trabajo.

La cirugía reductora de riesgo se han llevado a cabo en un elevado porcentaje de nuestras pacientes, un 50% la mastectomía reductora de riesgo y en un porcentaje menor la salpingooforectomía bilateral, consideramos que por el beneficio en la reducción de segundos primarios se realice un seguimiento estrecho y una derivación oportuna a los servicios correspondientes para realizarlas y así obtener un 100% en la atención de este grupo de pacientes.

En las pacientes con mutaciones *BRCA 1* y *BRCA2* se aconseja individualizar y solicitar estudio genético siguiendo los criterios ya expuestos, el manejo de estas pacientes consideradas de alto riesgo de recaída y de desarrollo de segundos primarios debe realizarse a través de unidades multidisciplinarias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249.
2. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Espejo-Fonseca A, Rodríguez-Cuevas S. Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México [Clinical and pathological features of breast cancer in a population of Mexico]. *Cir Cir*. 2017 May-Jun;85(3):201-207. Spanish. doi: 10.1016/j.circir.2016.08.004. Epub 2016 Sep 19. PMID: 27658545
3. Kolak A, Kamińska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kukiełka-Budny B, Burdan F. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann Agric Environ Med*. 2017 Dec 23;24(4):549-553.
4. Oubaddou Y, Ben Ali F, Oubaqui FE, Qmichou Z, Bakri Y, Ameziane El Hassani R. The Tumor Suppressor BRCA1/2, Cancer Susceptibility and Genome Instability in Gynecological and Mammary Cancers. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2023 Sep 1;24(9):3139-3153.
5. Lee A, Moon BI, Kim TH. BRCA1/BRCA2 Pathogenic Variant Breast Cancer: Treatment and Prevention Strategies. *Ann Lab Med*. 2020 Mar;40(2):114-121.
6. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario 2023, Decima revisión. México. Elsevier Masson Doyma. 2023.
7. Reynoso-Noverón N, Villarreal-Garza C, Soto-Perez-de-Celis E, et al. Clinical and Epidemiological Profile of Breast Cancer in Mexico: Results of the Seguro Popular. *J Glob Oncol*. 2017 Dec;3(6):757-764
8. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev*. 1993;15(1):36-47.
9. Ng AK, Travis LB. Radiation therapy and breast cancer risk. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009 Nov;7(10):1121-8.
10. Garcia-Estevez L, Moreno-Bueno G. Updating the role of obesity and cholesterol in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2019 Mar 1;21(1):35.
11. Brekelmans CT. Risk factors and risk reduction of breast and ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003 Feb;15(1):63-8.
12. Bucy AM, Valencia CI, Howe CL, Larkin TJ, Conard KD, Anderlik EW, Valdivi SI, Bea JW. Physical Activity in Young BRCA Carriers and Reduced Risk of Breast Cancer. *Am J Prev Med*. 2022 Nov;63(5):837-845.
13. Van der Groep P, van der Wall E, van Diest PJ. Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol (Dordr)*. 2011 Apr;34(2):71-88.

14. Oliver J, Quezada Urban R, Franco Cortés CA, Díaz Velásquez CE, Montealegre Paez AL, Pacheco-Orozco RA, Castro Rojas C, García-Robles R, López Rivera JJ, Gaitán Chaparro S, Gómez AM, Suarez Obando F, Giraldo G, Maya MI, Hurtado-Villa P, Sanchez AI, Serrano N, Orduz Galvis AI, Aruachan S, Nuñez Castillo J, Frecha C, Riggi C, Jauk F, Gómez García EM, Carranza CL, Zamora V, Torres Mejía G, Romieu I, Castañeda CA, Castillo M, Gitler R, Antoniano A, Rojas Jiménez E, Romero Cruz LE, Vallejo Lecuona F, Delgado Enciso I, Martínez Rizo AB, Flores Carranza A, Benites Godinez V, Méndez Catalá CF, Herrera LA, Chirino YI, Terrazas LI, Perdomo S, Vaca Paniagua F. Latin American Study of Hereditary Breast and Ovarian Cancer LACAM: A Genomic Epidemiology Approach. *Front Oncol*. 2019 Dec 20;9:1429.
15. Gallardo-Rincón D, Álvarez-Gómez RM, Montes-Servín E, Toledo-Leyva A, Montes-Servín E, Michel-Tello D, Alamilla-García G, Bahena-González A, Hernández-Nava E, Fragoso-Ontiveros V, Espinosa-Romero R, Cetina-Pérez L. Clinical Evaluation of BRCA1/2 Mutation in Mexican Ovarian Cancer Patients. *Transl Oncol*. 2020 Feb;13(2):212-220.
16. Yadav S, Boddicker NJ, Na J, Polley EC, Hu C, Hart SN, Gnanaolivu RD, Larson N, Holtegaard S, Huang H, Dunn CA, Teras LR, Patel AV, Lacey JV, Neuhausen SL, Martinez E, Haiman C, Chen F, Ruddy KJ, Olson JE, John EM, Kurian AW, Sandler DP, O'Brien KM, Taylor JA, Weinberg CR, Anton-Culver H, Ziogas A, Zirpoli G, Goldgar DE, Palmer JR, Domchek SM, Weitzel JN, Nathanson KL, Kraft P, Couch FJ. Contralateral Breast Cancer Risk Among Carriers of Germline Pathogenic Variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, and PALB2. *J Clin Oncol*. 2023 Mar 20;41(9):1703-1713.
17. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC (diciembre 1990). "Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21". *Science* 250 (4988): 1684–9.
18. Boulton SJ. Cellular functions of the BRCA tumour-suppressor proteins. *Biochem Soc Trans*. 2006 Nov;34(Pt 5):633-45.
19. Pfeffer CM, Ho BN, Singh ATK. The Evolution, Functions and Applications of the Breast Cancer Genes BRCA1 and BRCA2. *Cancer Genomics Proteomics*. 2017 Sep-Oct;14(5):293-298.
20. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2004 Sep;4(9):665-76.
21. Hartman AR, Ford JM. BRCA1 and p53: compensatory roles in DNA repair. *J Mol Med (Berl)*. 2003 Nov;81(11):700-7.
22. Obregón mansilla, Alexandra J. I. Estructura y estabilidad de un dominio proteico BRCT, 2004
23. Murphy CG, Moynahan ME. BRCA gene structure and function in tumor suppression: a repair-centric perspective. *Cancer J*. 2010 Jan-Feb;16(1):39-47.
24. Yang H, Jeffrey PD, Miller J, Kinnucan E, Sun Y, Thoma NH, Zheng N, Chen PL, Lee WH, Pavletich NP. BRCA2 function in DNA binding and recombination from a BRCA2-DSS1-ssDNA structure. *Science*. 2002 Sep 13;297(5588):1837-48 .

25. Shahid T, Soroka J, Kong E, Malivert L, McIlwraith MJ, Pape T, West SC, Zhang X. Structure and mechanism of action of the BRCA2 breast cancer tumor suppressor. *Nat Struct Mol Biol.* 2014 Nov;21(11):962-968.
26. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer.* 2011 Dec 23;12(1):68-78. doi: 10.1038/nrc3181. PMID: 22193408; PMCID: PMC4972490.

Métodos diagnóstico de mutación BRCA 1 y BRCA2

27. Samadder NJ, Giridhar K v., Baffy N, Riegert-Johnson D, Couch FJ. Hereditary Cancer Syndromes—A Primer on Diagnosis and Management. *Mayo Clinic Proceedings.* 2019 Jun;94.
28. Piccinin C, Panchal S, Watkins N, Kim RH. An update on genetic risk assessment and prevention: the role of genetic testing panels in breast cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy.* 2019 Sep 2;19(9).
29. Narod SA, Rodríguez AA. Predisposición genética para el cáncer de mama: genes BRCA1 y BRCA2 [Genetic predisposition for breast cancer: BRCA1 and BRCA2 genes]. *Salud Publica Mex.* 2011 Sep-Oct;53(5):420-9.
30. Fournier DM, Bazzell AF, Dains JE. Comparing Outcomes of Genetic Counseling Options in Breast and Ovarian Cancer: An Integrative Review . *Oncol Nurs Forum.* 2018 Jan 1;45(1):96-105.
31. Ochoa-Carrillo FJ, Millán SV. Importancia del asesoramiento genético en familias con alta susceptibilidad a cáncer que serán sometidas a pruebas moleculares [Importance of genetic counseling and molecular diagnosis testing in families at high risk for cancer]. *Cir Cir.* 2006 Mar-Apr;74(2):137-42.
32. Rubio González, Tamara; Verdecia Jarque, Manuel, Asesoramiento genético en el cáncer de mama, MEDISAN, vol. 10, núm. 1, 2006
33. Vidal Millán, Manual de asesoramiento genético: asesoramiento genético en oncología (2017) 33 -40

Características de cancer y mutacion BRCA1 y BRCA2

34. Joosse SA. BRCA1 and BRCA2: a common pathway of genome protection but different breast cancer subtypes. *Nat Rev Cancer.* 2012 May 24;12(5):372; author reply 372.
35. Okuma HS, Yonemori K. BRCA Gene Mutations and Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in Triple-Negative Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1026:271-286.
36. Guney Eskiler G, Cecener G, Egeli U, Tunca B. Triple negative breast cancer: new therapeutic approaches and BRCA status. *APMIS.* 2018 May;126(5):371-379.
37. Ikejima K, Tokioka S, Yagishita K, Kajiura Y, Kanomata N, Yamauchi H, Kurihara Y, Tsunoda H. Clinicopathological and ultrasound characteristics of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Med Ultrason (2001).* 2023 Apr;50(2):213-220.

38. Krammer J, Pinker-Domenig K, Robson ME, Gönen M, Bernard-Davila B, Morris EA, Mangino DA, Jochelson MS. Breast cancer detection and tumor characteristics in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Jun;163(3):565-571.
39. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer.* 2021 Nov;28(6):1167-1180.

Otros síndromes hereditarios asociados al cáncer de mama

40. Śniadecki M, Brzeziński M, Darecka K, Klasa-Mazurkiewicz D, Poniewierza P, Krzeszowiec M, Kmiec N, Wydra D. BARD1 and Breast Cancer: The Possibility of Creating Screening Tests and New Preventive and Therapeutic Pathways for Predisposed Women. *Genes (Basel).* 2020 Oct 24;11(11):1251
41. Samadder NJ, Giridhar KV, Baffy N, Riegert-Johnson D, Couch FJ. Hereditary Cancer Syndromes-A Primer on Diagnosis and Management: Part 1: Breast-Ovarian Cancer Syndromes. *Mayo Clin Proc.* 2019 Jun;94(6):1084-1098
42. Rich TA, Woodson AH, Litton J, Arun B. Hereditary breast cancer syndromes and genetic testing. *J Surg Oncol.* 2015 Jan;111(1):66-80.
43. Parenti S, Rabacchi C, Marino M, Tenedini E, Artuso L, Castellano S, Carretta C, Mallia S, Cortesi L, Toss A, Barbieri E, Manfredini R, Luppi M, Trenti T, Tagliafico E. Characterization of New ATM Deletion Associated with Hereditary Breast Cancer. *Genes (Basel).* 2021 Jan 21;12(2):136.
44. Ngeow J, Sesock K, Eng C. Breast cancer risk and clinical implications for germline PTEN mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Aug;165(1):1-8
45. Cragun D, Weidner A, Tezak A, Clouse K, Pal T. Cancer risk management among female BRCA1/2, PALB2, CHEK2, and ATM carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Jul;182(2):421-428
46. Song SH, Lee JK, Saw HS, Choi SY, Koo BH, Kim A, Yeom BW, Kim I. Peutz-Jeghers Syndrome with multiple genital tract tumors and breast cancer: a case report with a review of literatures. *J Korean Med Sci.* 2006 Aug;21(4):752-7

**TABLA 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
 “CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE PACIENTES CON
 MUTACIÓN EN *BRCA1* Y *BRCA2* Y DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA, EN
 EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”**

No. Caso:

Fecha:

Antecedentes de cáncer heredofamiliares	1= No 2= Si	<input type="text"/>
Edad	Número de años cumplidos al diagnóstico del cáncer de mama	<input type="text"/>
Lateralidad	1= Izquierda 2= Derecha 3= Bilateral sincrónico 4= Bilateral metacrónico	<input type="text"/>
Tipo histológico	1= ductal invasor 2= ductal in situ 3= lobulillar invasor 4= patrón específico	<input type="text"/>
Grado histológico	1= Bien diferenciado 2= Moderadamente diferenciado 3= Poco diferenciado	<input type="text"/>
Subtipo molecular	1= Luminal A 2= Luminal B 3= Sobreexpresión de HER2 4= Triple negativo	<input type="text"/>
Etapas del cáncer	1=I 2=II 3=III 4=IV 5= 0	<input type="text"/>
Tipo de tratamiento oncológico para el tumor primario de mama	1= Solo cirugía 2= quimioterapia neoadyuvante + cirugía 3= cirugía + quimioterapia adyuvante 4= quimioterapia neo + cirugía + radioterapia 5= cirugía + radioterapia neo adyuvante 6= cirugía + radioterapia adyuvante	<input type="text"/>
ECOG	1=0 2=1 3=2 4=3 5=4	<input type="text"/>
Variante patogénica/probablemente patogénica en el gen BRCA 1	1= positivo 2= negativo	<input type="text"/>
Variante patogénica/probablemente patogénica en el gen BRCA2	1= positivo 2= negativo	<input type="text"/>
Tipo de variante	1= Patogénica 2= Probablemente patogénica 3= Variante de significado incierto	<input type="text"/>
Segundo primario	1= No 2= Si	<input type="text"/>
Localización de segundo primario	1= Piel (Melanoma) 2= Páncreas 3= Ovario 4= Otros	<input type="text"/>
Cirugía reductora de riesgo	1= mama contralateral 2= salpingooforectomía bilateral 3= mama contralateral + salpingooforectomía bilateral 4= ninguna	<input type="text"/>

CUADRO 1. CÁNCER DE MAMA

ESTADIFICACIÓN DE CANCER DE MAMA TNM

TX: no se puede evaluar el tumor primario	
Tis: se refiere al <i>carcinoma in situ</i> . El cáncer se limita a los conductos o los lobulillos del tejido mamario y no se ha diseminado al tejido circundante de la mama	
T1 Tumor ≤20 mm en su mayor dimensión T1mi Tumor ≤1 mm en su mayor dimensión T1a Tumor >1 mm pero ≤5 mm en su mayor dimensión (redondear cualquier medición >1,0-1,9 mm a 2 mm) T1b Tumor >5 mm pero ≤10 mm en su mayor dimensión T1c Tumor >10 mm pero ≤20 mm en su mayor dimensión	
T2 Tumor >20 mm pero ≤50 mm en su mayor dimensión	
T3 Tumor >50 mm en su mayor dimensión	
T4 Tumor de cualquier tamaño con expansión directa a la pared torácica o a la piel (ulceración o nódulos macroscópicos); la invasión de la dermis sola no se califica como T4 T4a Expansión a la pared torácica; la invasión o adherencia al músculo pectoral en ausencia de invasión de las estructuras de la pared torácica no se califica como T4 T4b Ulceración y/o ganglios satélite macroscópicos ipsilaterales o edema de la piel (con piel de naranja) que no reúne los criterios del carcinoma inflamatorio T4c Presencia tanto de T4a como de T4b T4d Carcinoma inflamatorio	
Ganglios linfáticos regionales (N) Clínico (cN)	
cNX* No se pueden analizar los ganglios linfáticos regionales (p. ej., por previa extirpación)	
cN1 Metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales extirpables nivel I, II cN1mi** Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayor que 0,2 mm, pero no mayor que 2,0 mm)	
cN2 Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales nivel I, II clínicamente fijos o fusionados; o en ganglios mamarios internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares cN2a Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales nivel I, II fijados entre sí (fusionados) o a otras estructuras cN2b Metástasis solo en ganglios mamarios internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares	
cN3 Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (axilares nivel III) con o sin afectación de ganglios linfáticos axilares de nivel I, II; o en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales con metástasis en ganglios linfáticos axilares nivel I, II; o metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de ganglios linfáticos mamarios internos cN3a Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales cN3b Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales y en ganglios linfáticos axilares	

cN3c Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales	
Patológico (pN)	
pNX No se pueden analizar los ganglios linfáticos regionales (no se han extirpado para su estudio patológico ni previamente extirpados)	
pN0 No se ha detectado metástasis en los ganglios linfáticos regionales o solo ITC pN0(i+) Solo ITC (grupos de células malignas no mayores de 0,2 mm) en ganglios linfáticos regionales pN0(mol+) Datos moleculares positivos según reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR); no se han detectado ITC	
pN1 Micrometástasis; o metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares; y/o en los ganglios mamarios internos clínicamente negativos con micrometástasis o macrometástasis según biopsia de ganglio linfático centinela pN1mi Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayor que 0,2 mm, pero no mayor que 2,0 mm) pN1a Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares, con al menos una mayor que 2,0 mm pN1b Metástasis en ganglios centinela mamarios internos ipsilaterales, excluyendo ITC pN1c Combinación de pN1a y pN1b	
pN2 Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares; o ganglios mamarios internos ipsilaterales positivos según prueba de imagen en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares pN2a Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor que 2,0 mm) pN2b Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente detectada, con o sin confirmación microscópica; con ganglios axilares patológicamente negativos	
pN3 Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares; o en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (axilares nivel III); o ganglios mamarios internos ipsilaterales positivos según prueba de imagen en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares nivel I, II positivos; o en más de tres ganglios linfáticos axilares y micrometástasis o macrometástasis según biopsia de ganglio linfático centinela en los ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente negativos; o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales pN3a Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor que 2,0 mm); o metástasis en ganglios infraclaviculares (linfáticos axilares nivel III) pN3b pN1a o pN2a en presencia de cN2b (ganglios mamarios internos positivos según prueba de imagen); o pN2a en presencia de pN1b pN3c Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales	
Metástasis a distancia (M)	
M0 No existen pruebas clínicas ni radiográficas de metástasis a distancia cM0(i+) No existen pruebas clínicas ni radiográficas de metástasis a distancia en presencia de células o depósitos tumorales no mayores de 0,2 mm detectados por microscopio o mediante técnicas moleculares en el torrente sanguíneo, la médula ósea ni en otro tejido ganglionar no regional en paciente sin síntomas ni signos de metástasis.	
cM1 Metástasis a distancia detectada en pruebas clínicas y radiográficas	
pM1 Cualquier metástasis confirmada histológicamente en órganos distantes; o si se trata de ganglios no regionales, metástasis mayores de 0,2 mm	

Fuente: NCCN Guidelines, versión 5.2023 Cáncer de mama

CUADRO 2. GRUPOS DE ESTATIFICACIÓN ANATÓMICA DE LA AJCC

Fase 0	Tis N0 M0
Estadio IA	T1 N0 M0
Estadio IB	T0 N1mi M0 T1 N1mi M0
Estadio IIA	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0
Estadio IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0
Estadio IIIA	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
Estadio IIIB	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0
Estadio IIIC	Cualquier T N3 M0
Estadio IV	Cualquier T Cualquier N M1

Fuente: NCCN Guidelines, versión 5.2023 Cáncer de mama