



DR. EDUARDO LICEAGA

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.**

**REPORTE PRELIMINAR DE ANALISIS GENETICO EN CANCER  
DE MAMA HEREDITARIO EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA  
DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLOGICA**

**PRESENTA:  
DR. JESUS ARMANDO SANCHEZ GONZALEZ**

**TUTOR DE TESIS Y ASESOR METODOLOGICO:**

**DRA. ROSALVA BARRA MARTINEZ**

**MÉXICO, D. F JULIO DEL 2013**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **RESUMEN**

### **INTRODUCCIÓN**

Aunque el 20% de los tumores malignos de la glándula mamaria se considera familiar, el cáncer de mama hereditario representa entre 5% y 10% de todos los tumores malignos de esta localización. Las mutaciones germinales en dos genes de alta susceptibilidad para el síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario, BRCA1 y BRCA2 y constituyen el 60% de cáncer de mama hereditario. El riesgo acumulado de desarrollar cáncer de mama en la mujer con mutación en BRCA1 a los 70 años es de 65% a 85% y BRCA2, a la misma edad, es de 45% a 80%, y para desarrollar cáncer de ovario es de 39% a 44% y 11% a 27%, respectivamente.

### **OBJETIVO**

Reportar la frecuencia del Cáncer de Mama hereditario en el Servicio de Oncología del Hospital General de México.

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

El presente estudio se llevó a cabo en el área de consulta externa de tumores mamarios y oncogenética en el hospital de Oncología del Hospital General de México de la Secretaria de Salud de la ciudad de México D.F en el periodo comprendido de Marzo a Junio 2013, así como en los expedientes clínicos y de patología, el riesgo para cáncer de mama hereditario se calculo con el con programa CaGene versión 5.1<sup>©</sup>

### **RESULTADOS**

De las muestras de 13 pacientes que con diagnóstico de Cáncer Mamario fueron enviados al Departamento de Oncogenética, 3 de ellas cumplieron con criterios para cáncer de mama hereditario, lo que equivale al 23%. La edad promedio de presentación de las pacientes con cáncer de mama hereditario es mucho menor (39.6 años) comparada con los 51.2 años de las pacientes sin cáncer de mama hereditario, con una menarca para el primer grupo de 12 años, el tipo histológico mas frecuente en cáncer de mama hereditario es el ductal en las 3 pacientes, solo una presento receptores triple negativo y las 3 se presentaron con un patrón de alto grado y un índice de replicación celular mayor del 14%. El programa CaGene<sup>©</sup> 5.1 mostro un riesgo para cáncer de mama hereditario elevado tanto para BRCA 1 y BRCA2 en las 3 pacientes, siendo el mas alto en una paciente trilliza la cual sus otras dos hermanas también presentaron cáncer de mama.

### **CONCLUSIONES**

Con la ayuda de un grupo multidisciplinario y programas computacionales como el CaGene<sup>©</sup> 5.1, es nuestra obligación detectar este tipo de pacientes e impactar en la prevención ofreciendo mastectomía profiláctica o quimioprevención en pacientes.

## **DEDICATORIA**

Gracias Dios por permitirme dar un paso más en mi formación profesional y por permitirme reforzar que los mas importante en esta vida son los seres a quien amas.

Gracias Muami por ser mi fortaleza y mi inspiración para seguir adelante y por enseñarme que aun cuando la salud nos abandona es posible levantarse y salir adelante teniendo fe y amor. Eres el mejor ejemplo que Dios me pudo haber dado.

Gracias Nenita por crecer y hacerme cada vez mas tierno y compresivo como hermano. Eres grande y serás aun más grande. Sigue luchando

Gracias a mi familia tíos, tías, primos y primas por abrazarme y enseñarme que la familia siempre es primero y que pase lo que pase siempre estará conmigo.

Gracias Regia por darme amor incondicional.

Sin embargo quisiera dedicar esta tesis a dos seres que partieron durante el periodo en el que estuve en la subespecialidad. Jefecita y compadre... Cuanto los extraño...

JASG

## ÍNDICE

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| 1.- ANTECEDENTES               | 5  |
| 1.1- ANTECEDENTES GENERALES    | 5  |
| 1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS   | 11 |
| 2.- JUSTIFICACIÓN              | 16 |
| 3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 16 |
| 4.-PREGUNTA CIENTÍFICA         | 16 |
| 5.- OBJETIVOS                  | 16 |
| 5.1 OBJETIVO GENERAL           | 16 |
| 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS      | 16 |
| 6.- MATERIAL Y MÉTODOS         | 17 |
| 7.- METODOLOGIA                | 18 |
| 8.- IMPLICACIONES ÉTICAS       | 18 |
| 9.- RESULTADOS                 | 19 |
| 10.- ANALISIS DE RESULTADOS    | 24 |
| 11.- CONCLUSIONES              | 25 |
| 12.- BIBLIOGRAFIA              | 27 |
| 13.- ANEXOS                    | 29 |

## **ANTECEDENTES**

### **1.1 ANTECEDENTES GENERALES:**

#### **CANCER DE MAMA COMO PROBLEMA DE SALUD PUBLICA**

El cáncer de mama es una enfermedad con una evolución natural compleja por lo que, a pesar de los avances de la oncología moderna, es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer en el ámbito mundial, con más de 520 000 muertes cada año, de las cuales 70% ocurre en países en desarrollo.

El cáncer de mama es un importante problema de salud pública para las mujeres de todo el mundo. En los Estados Unidos, el cáncer de mama sigue siendo el cáncer más frecuente en las mujeres y la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer. En 2009 se estima que el cáncer de mama representó el 27% de los casos de cáncer y el 15% de las muertes por cáncer, lo que se traduce en 192.370 nuevos casos y 40.170 de muertes. En Europa el cáncer de mama fue también la forma más común de cáncer en 2006, con 429.900 nuevos casos, lo que representa 13.5% de todas las neoplasias (1,2)

El riesgo de enfermar es superior en las mujeres de países con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir es mayor entre las mujeres que habitan países pobres, debido a un menor acceso a los servicios de salud para la detección temprana, tratamiento y control.

Las tasas de incidencia tienen una variación considerable en todo el mundo; las más altas se encuentran en Europa y Norteamérica con cifras estandarizadas de 99.4 por 100 mil mujeres. Al respecto, México se ubica en un nivel intermedio con tasas cuatro veces menores, si bien el cáncer de mama es cada vez un problema de salud más importante por la tendencia ascendente de su incidencia y mortalidad, determinadas tanto por el envejecimiento de la población y el aumento de la prevalencia de los factores de riesgo como por la falta de un programa nacional de detección oportuna integral, lo cual resulta evidente por el diagnóstico del cáncer de mama en etapas tardías en un 90%.

En cuanto a la magnitud actual del cáncer de mama en nuestro país, a partir de 2006 este ocupa el primer lugar de mortalidad por un tumor maligno en la mujer, desplazando de ese sitio al cáncer cervicouterino y en el año 2009 el número de defunciones registradas fue de 4 964 con una tasa de mortalidad de 17.0 por 100 mil mujeres de 25 y más años, lo que representa un incremento de 30% en los últimos 20 años. (1)

El análisis de la mortalidad por área geográfica muestra diferencias notorias por entidad federativa, con las tasas más altas en los estados del norte y las más bajas en los del sur. (2)

Al igual que en el resto del mundo, la tasa de mortalidad se eleva con la edad, de tal forma que éste es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo del cáncer de mama. La tasa de mortalidad específica para el año 2009 en el grupo de mujeres de 40 a 49 años de edad fue de 14.9 por 100 mil;

en las de 50 a 59 años de edad fue de 29.1, en las personas de 60 a 69 de 37.0 y en las de 70 y más años de edad la mortalidad fue de 53.1 por 100 mil. Respecto a la incidencia, según los últimos datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM), en 2003 se presentaron 12 433 nuevos casos de cáncer de mama, 3 316 más que en el año anterior, la mayor parte en los grupos de 40 a 59 y de 70 años y más, un patrón similar al encontrado en 2002. (1) Ello significa que en 2003, las instituciones del Sistema Nacional de Salud diagnosticaron más de 50 casos de cáncer mamario en cada día laborable, la mayoría descubierta en etapas avanzadas. (2,3) El porcentaje promedio de diagnósticos, de acuerdo con el estadio clínico, es el siguiente: estadios 0 y I, 7.4%; estadio II, 34.4%; estadios III y IV, 42.1%; no clasificable, 16.1%.

## **FACTORES DE RIESGO PARA CANCER DE MAMA**

Los factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama son los siguientes(1,2,3):

### **Factores de riesgo biológicos:**

- Sexo femenino.
- Envejecimiento: a mayor edad mayor riesgo.
- Antecedente personal o familiar de cáncer de mama en madre, hijas o hermanas.
- Antecedentes de hallazgos de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada, así como carcinoma lobulillar *in situ* por biopsia.
- Vida menstrual mayor de 40 años (menarca antes de los 12 años y menopausia después de los 52 años).
- Densidad mamaria.
- Ser portador conocido de los genes *BRCA1* o *BRCA2*.

### **Yatrógenos o ambientales:**

- Exposición a radiaciones ionizantes, principalmente durante el desarrollo o crecimiento (*in utero*, en la adolescencia).
- Tratamiento con radioterapia en tórax.

### **Factores de riesgo relacionados con los antecedentes reproductivos:**

- Nuligesta.
- Primer embarazo a término después de los 30 años de edad.
- Terapia hormonal en la perimenopausia o posmenopausia por más de cinco años.

## **FACTORES FAMILIARES**

Los antecedentes familiares de cáncer de mama ha sido reconocida como un factor de riesgo para la enfermedad. La mayoría de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama no tienen un familiar con la enfermedad, y sólo entre el 5% y 10% tienen una verdadera predisposición hereditaria al cáncer de mama. (1,3,4) Muchas mujeres con una historia familiar positiva sobrestiman su riesgo de desarrollar cáncer de mama y las mujeres que consideran las pruebas

genéticas han demostrado sobrestimar su probabilidad de tener una mutación. En general, el riesgo de desarrollar cáncer de mama se incrementa 1,5 veces y tres veces si una mujer tiene una madre o hermana con cáncer de mama. La historia familiar, sin embargo, es un factor de riesgo heterogéneo con diferentes implicaciones dependiendo del número de familiares con cáncer de mama, la relación exacta, la edad al momento del diagnóstico, y el número de familiares no afectados. Por ejemplo, puede haber una mínima elevación del riesgo de cáncer de mama de una mujer cuya madre fue diagnosticado con cáncer de mama a una edad avanzada y que no tiene otros antecedentes familiares de la enfermedad. (17) Por el contrario, una mujer que tiene varios miembros de la familia con diagnóstico de cáncer de mama de aparición temprana se encuentra en un riesgo mucho mayor de desarrollar la enfermedad. Incluso en la ausencia de una predisposición hereditaria conocida, las mujeres con un historial familiar de cáncer de mama presentan cierto nivel de aumento del riesgo, probablemente de alguna combinación de las exposiciones ambientales compartidos, factores genéticos inexplicables o ambos.

### ***MASTECTOMÍA PROFILÁCTICA***

Se ha incrementado el uso de la mastectomía profiláctica por una sobreestimación del riesgo de cáncer mamario tanto por médicos como por pacientes. La mastectomía profiláctica es una opción a considerar cuando exista un riesgo elevado para desarrollar cáncer de mama (factor de Gail > 1.67). (1,6,7,8,12,17) Debido a que son pocas las pacientes que tendrán un beneficio en la supervivencia global, se recomienda una discusión multidisciplinaria para determinar el riesgo individual, así como las alternativas de prevención.

La discusión puede ser apropiada si la paciente la solicita y en cualquiera de las siguientes condiciones:

- Edad temprana de presentación.
- Antecedente familiar de cáncer de mama.
- Vigilancia difícil para el seguimiento.

La paciente deberá ser informada sobre los riesgos y beneficios, así como el hecho de que el procedimiento no ofrece una protección absoluta para cáncer de mama, imagen corporal y efectos psicosexuales secundarios.

Si se realiza una mastectomía profiláctica es necesario utilizar los límites anatómicos de una mastectomía terapéutica.

Indicaciones potenciales para la mastectomía profiláctica sin diagnóstico de cáncer (17):

1. Antecedente familiar evidente de cáncer sin susceptibilidad genética demostrable: múltiples familiares en primer grado con cáncer de mama, cáncer de mama en hombre, síndromes de cáncer familiar y recomendación genética.
2. Mutación de genes susceptibilidad BRCA 1 y 2
3. Factores de riesgo histológico (p. ej., neoplasia lobulillar in situ)

### ***Quimioprevención primaria del cáncer mamario***

Los resultados del meta-análisis del uso del tamoxifeno como preventivo (incluido el estudio P1 del NSABP, tamoxifeno vs placebo) mostraron una reducción de un 38% en la aparición de cáncer invasor e in situ en pacientes de

alto riesgo según el modelo de Gail.<sup>1</sup> Resultados similares fueron reportados recientemente en una actualización con ocho años de seguimiento del protocolo STAR (tamoxifeno vs raloxifeno) que incluyó a más de 18 mil participantes posmenopáusicas. Los resultados mostraron que ambos medicamentos son efectivos en la disminución del cáncer invasor (ligeramente mayor con tamoxifeno) e in situ, con un perfil de seguridad discretamente en favor del raloxifeno.

Debido a que el tratamiento quimiopreventivo no está exento de riesgos, sobre todo en mujeres posmenopáusicas, su utilización debe indicarse cuidadosamente, tomando en cuenta las siguientes recomendaciones:

Está indicado en los siguientes casos (17):

- Mujeres con alto riesgo de desarrollar cáncer mamario valorado por el modelo de Gail ( $\geq 1.66$ ) y portadoras de mutaciones de BRCA1 y BRCA2 u otro similar.
- Mujeres con antecedente de carcinoma ductal in situ, lobulillar in situ o hiperplasia ductal atípica.
- Con pocas probabilidades de sufrir complicaciones vasculares o de desarrollar cáncer de endometrio

## CANCER DE MAMA HEREDITARIO

Uno de los principales factores de riesgo para el cáncer de mama es la historia familiar. Aunque las formas familiares comprenden casi el 20% de todos los cánceres de mama, la mayoría de los genes responsables de cáncer de mama familiar aún no se han identificado. Genes de susceptibilidad al cáncer de mama se pueden clasificar en tres categorías en función de su frecuencia y el nivel de riesgo que confieren: raros genes de alta penetrancia, raros genes intermedia penetrancia, y los genes de baja penetrancia que son los mas comunes. (9,10,11)

Alta penetrancia baja frecuencia cáncer de pecho de genes de predisposición BRCA1 y BRCA2(7)

BRCA2 mutaciones representan aproximadamente la mitad de todos los cánceres de mama hereditarios herencia dominante BRCA1 y. Estas mutaciones confieren un riesgo relativo de cáncer de mama de 10 a 30 veces mayor que la de las mujeres en la población general, lo que resulta en un riesgo de casi el 85% toda la vida de cáncer de mama desarrollo.<sup>5</sup> BRCA1 y BRCA2 portadores de mutaciones son muy raras entre la población en general, sin embargo, la prevalencia es mucho mayor en ciertas poblaciones fundadoras, sobre todo en la población judía asquenazí, donde la frecuencia de la portadora es de 1 en 40.

Más de un millar de mutaciones de línea germinal han sido identificados en los genes BRCA1 y BRCA2. Mutaciones patógenas más a menudo resultan en productos de proteína truncada, a pesar de las mutaciones que interfieren con la función de la proteína también exist.<sup>4, 5</sup> Curiosamente, penetrancia de patógenos BRCA1 y BRCA2 y la edad de aparición del cáncer parecen variar tanto dentro como entre los miembros de la familia. Mutaciones BRCA

específicos, así como gen-gen y gen-medio ambiente como posibles modificadores del riesgo de cáncer BRCA relacionados son zonas de activa investigación.<sup>6</sup>

7

Cánceres de mama BRCA1 relacionados se caracterizan por las características que los distinguen de ambas BRCA2 relacionadas y de mama esporádico cancers.<sup>4</sup> tumores BRCA1 relacionados ocurren típicamente en las mujeres más jóvenes y tienen características más agresivas, con un alto grado histológico, la alta tasa de proliferación, la aneuploidía, y ausencia de receptores de estrógeno y progesterona y de crecimiento epidérmico humano receptor del factor 2 (HER2). Este fenotipo "triple negativo" de los cánceres de mama BRCA1 relacionados se caracteriza además por un "basal-como" perfil de expresión génica de citoqueratinas 5/6, 14, y 17, factor de crecimiento epidérmico y P-cadherin. (7)

Aunque BRCA1 y BRCA2 genes codifican proteínas grandes con múltiples funciones, que actúan principalmente como genes supresores de tumores clásicos que funcionan para mantener la estabilidad genómica, facilitando de doble cadena de reparación de ADN homóloga a través de recombination.<sup>8, 9</sup> Cuando la pérdida de heterocigosidad (LOH) se produce a través de la pérdida, mutación, o el silenciamiento de tipo salvaje BRCA1 o BRCA2 alelo, la reparación de ADN defectuosa resultante conduce a una rápida adquisición de mutaciones adicionales, particularmente durante la replicación del ADN y en última instancia, sienta las bases para el desarrollo del cáncer.

El papel integral de los genes BRCA1 y BRCA2 en hebra doble reparación del ADN tiene un potencial como una diana terapéutica para el cáncer de mama BRCA-relacionados. Por ejemplo, los agentes de platino causan enlaces cruzados, bloqueando la replicación del ADN y que conduce a las horquillas de replicación estancadas. Poli (adenosina difosfato-ribosa) polimerasa-1 (PARP1) muestran, además, inhibidores de la promesa como terapia específica para los tumores BRCA-relacionados. PARP1 es una enzima celular que funciona en una sola cadena de reparación de ADN a través de escisión de base y representa una alternativa importante vía de reparación del ADN en el cell.<sup>10, 11</sup> Cuando se aplica a la inhibición de PARP un fondo deficiente en hebra doble reparación del ADN, como es el caso en las células tumorales BRCA-relacionados, las células se dejan sin mecanismos de reparación del ADN adecuadas y en última instancia someten a la detención del ciclo celular, la inestabilidad cromosómica, y células muerte.<sup>4</sup> Teniendo en cuenta sus semejanzas fenotípicas a los cánceres de mama BRCA1 relacionados, los tumores de mama esporádicos basal-como puede mostrar sensibilidad a la inhibición de PARP como well.<sup>11</sup> Fase 2 estudios están en curso para explorar el uso de los inhibidores de PARP en los tumores de mama BRCA y basal like, no BRCA-relacionados. (7,17)

#### Otros genes de alta penetrancia

Un pequeño número de otros, genes de susceptibilidad al cáncer de mama de graves de alto riesgo existe, y que incluyen TP53, PTEN, STK11/LKB1 y CDH1.<sup>4-6</sup> Estos genes de alta penetrancia confieren un ocho a aumento de

diez veces en el riesgo de cáncer de mama en comparación con los no portadores, pero representan colectivamente por menos de 1% de los casos de cáncer de mama. Al igual que los genes BRCA1 y BRCA2, estos genes se heredan de forma autosómica dominante y funcionan como tumor suppressors.<sup>12</sup> Los síndromes de cáncer hereditario asociados con cada gen se caracterizan por múltiples tipos de cáncer, además de cáncer de mama.

Moderada penetrancia baja frecuencia cáncer de pecho de genes de predisposición

Cuatro genes han sido identificados que confieren un riesgo elevado pero moderado de desarrollar cáncer de mama, es decir, CHEK2, ATM, BRIP1 y PALB2. Cada uno de estos genes confiere aproximadamente de dos a tres veces el riesgo relativo de cáncer de mama en las portadoras de la mutación, aunque este riesgo puede ser mayor en algunas clínicas settings.<sup>5</sup> Frecuencias de mutación en la población general son raras, del orden de 0,1% a 1% , aunque algunos fundador mutaciones se han identificado. Juntos, estos genes representan aproximadamente el 2,3% de cáncer de mama hereditario. El riesgo relativo de cáncer de mama moderada de estos genes en combinación con la población de baja frecuencia hace que esta clase de genes muy difíciles de detectar con los estudios de asociación típicos. Sin embargo, estos genes fueron seleccionados específicamente para el estudio del cáncer de mama como genes candidatos en base a sus conocidos papeles en la transducción de señales y la reparación del ADN en estrecha asociación con los genes BRCA1 y BRCA2. (7,17)

De baja penetrancia, Frecuencia de mama genes de predisposición alta del cáncer y Loci

Ambos genes candidatos y los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han identificado un grupo de bajo riesgo de aproximadamente diez diferentes alelos y loci en 15% a 40% de las mujeres con cáncer de mama. A pesar de su frecuencia, el riesgo relativo de cáncer de mama conferida por cualquiera de estas variantes genéticas por sí solos es mínimo, del orden de menos de 1.5.<sup>4</sup> No obstante, estos alelos y loci pueden ser clínicamente relevantes en su sugerencia de las interacciones con otros de alta, moderada y los genes de bajo riesgo, los cuales aditivo o multiplicativo relaciones podría ser responsable de una fracción apreciable de riesgo de la población. Por ejemplo, los estudios de asociación de FGFR2 y MAP3K1 dentro de las familias BRCA mostraron que estos polimorfismos de nucleótido único (SNP) confieren un mayor riesgo de la presencia de mutaciones del gen BRCA2.

Estudios recientes sugieren que microARN (miARN) SNPs pueden también contribuir a la susceptibilidad a cáncer de mama, y miRNAs parecen regular muchos genes supresores de tumores (TSG) y oncogenes a través de la degradación de ARNm diana o la represión de su traducción. Por lo tanto, las variaciones genéticas en los genes miARN y miARN sitios de unión podría afectar a la expresión de los oncogenes o ETG y, con ello, el riesgo de cáncer.

Por ejemplo, SNPs específica situada en pre-miR-27a y miR-196a-2 genes se han asociado con la reducción del cáncer de mama riesgo.

## 1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.

Aunque el 20% de los tumores malignos de la glándula mamaria se considera familiar (antecedente familiar de cáncer de mama), el cáncer de mama hereditario representa entre 5% y 10% de todos los tumores malignos de esta localización. Las mutaciones germinales en dos genes de alta susceptibilidad para el síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario, BRCA1 (17q21) y BRCA2 (13q12.3), constituyen el 60% de cáncer de mama hereditario.(1).

Se debe tener en cuenta que existen otros genes que confieren susceptibilidad alta: PTEN, TP53, STK11, etc. (7)

El riesgo acumulado de desarrollar cáncer de mama en la mujer con mutación en BRCA1 a los 70 años es de 65% a 85%. Para BRCA2, a la misma edad, es de 45% a 80%, y para desarrollar cáncer de ovario es de 39% a 44% y 11% a 27%, respectivamente.<sup>3</sup> Estos riesgos pueden estar sobreestimados debido a la exclusión de otros factores, como los ambientales y familiares. Esta entidad tiene un mecanismo de herencia autosómica dominante, por lo que los familiares de primer grado de las pacientes portadoras de mutaciones tienen un riesgo de 50% de heredarla. Es esencial que el oncólogo identifique a estas pacientes de alto riesgo para su canalización al servicio de genética. En esta consulta se resumirá la información de los antecedentes familiares en forma de árbol genealógico; una vez identificada a la familia en riesgo, se propondrá la realización del estudio molecular de BRCA1 y 2, iniciando siempre con una paciente afectada (si está disponible). (9,11,13,14,15)

### **Características del cáncer de mama hereditario (17)**

#### *a. Características demográficas:*

La prevalencia de las mutaciones BRCA1 y BRCA2 varía de acuerdo con el país y el grupo étnico. En Norteamérica se estima que la frecuencia de mutaciones BRCA1 y BRCA2 oscila desde 1 en 250 mujeres a 1 en 800.<sup>15,6</sup> Entre los diferentes grupos étnicos la frecuencia más alta se encuentra en los individuos con ancestros judíos asquenazí (1 en 50). Otros grupos con alta prevalencia de mutaciones incluyen países como Islandia, Canadá (especialmente franco-canadienses), Polonia y Holanda. Estas altas tasas de prevalencia se deben a la presencia de mutaciones fundadoras, que son una o más mutaciones específicas en esa población que han sido heredadas de un ancestro común y que se han ido amplificando a través de las generaciones, contribuyendo a ello el aislamiento geográfico de la población.

Por ejemplo, en la población judía asquenazí, existen dos mutaciones fundadoras en BRCA1 (185delAG y 5382insC) y una en BRCA2 (6174delT) que representan más de 90% de las mutaciones observadas en esta población. Pero en países o regiones donde los orígenes de la población son mixtos debido a la variedad y a la mezcla de razas, siguen siendo necesarias más pruebas genéticas de secuenciamiento completo en ambos genes para poder determinar con precisión mutaciones fundadoras.

### *b. Investigación de las mutaciones fundadoras*

Para establecer la presencia de una mutación fundadora es necesario identificar la distribución de las mutaciones en una extensa muestra de individuos afectados que no estén emparentados entre sí, confirmarlas a través de la secuenciación completa y después establecer cuáles mutaciones representan a la mayoría en esa población.

La importancia de determinar las mutaciones fundadoras estriba principalmente en la disminución de los costos. Si lográramos disminuir los costos, se podrían ofrecer en una forma más amplia y abarcar un mayor número de mujeres. Debido a que el riesgo de desarrollar cáncer en los portadores de una mutación BRCA1 o BRCA2 es mucho mayor que el de la población general, se llega a la conclusión de que detectar una mutación en una población permitiría establecer medidas preventivas y ofrecer un tratamiento precoz, causando un impacto en cuanto a morbilidad se refiere.

El problema de realizar la secuenciación completa es que los costos de comercialización son muy elevados y, por lo tanto, se limita la disponibilidad de la prueba y su aplicación a amplia escala. La poca disponibilidad se ve acrecentada por la escasez de centros entrenados y capacitados para practicar estas pruebas genéticas, pues son laboriosas y requieren tiempo. Por supuesto que no siempre la mutación fundadora identifica las pacientes de alto riesgo; existen excepciones como, por ejemplo, el caso de una mujer que tenga una historia familiar significativa de cáncer de mama y el resultado de la prueba para la mutación fundadora sea negativo. En este caso, es necesario proseguir con la realización de una prueba de secuenciación completa.

Otro de los problemas de las pruebas genéticas es aquel que resulta cuando se obtienen mutaciones de tipo terminal (mutaciones que son el resultado del cambio de un solo aminoácido), ya que son más difíciles de interpretar. Se han desarrollado modelos que ayudan a determinar si una mutación que altere sólo un aminoácido residual es deletérea o es una variante inocua, pero no han sido fáciles de incorporar a la práctica clínica debido al gran número de mutaciones terminales identificadas.

Se espera que el costo de secuenciación disminuya lo suficiente en un futuro cercano para poder hacer de la secuenciación completa del gen una alternativa viable en la búsqueda de mutaciones fundadoras.

### *c. Comportamiento biológico y evolución natural de la enfermedad*

Existen cinco subtipos diferentes de tumores: luminal A, luminal B, sobre expresión HER2 y triple negativo, tipo basal, los cuales presentan diferentes comportamientos biológicos. El subtipo basal se asocia con mal pronóstico y es observado en 80 a 90% en las portadoras de mutaciones BRCA1. Los tumores de tipo basal se caracterizan por la expresión de genes (CK5/6/14/17) usualmente encontrados en las células mioepiteliales de la capa basal en la porción ductal terminal de la mama normal. Se asocian con la negatividad de los receptores de estrógenos, de progesterona y del receptor del factor de crecimiento epidérmico (HER 2 neu), por lo que se denomina cáncer de mama triple-negativo. Se estima que 11% de los cánceres de mama asociados con mutaciones BRCA1 son triple-negativos, se diagnostican a temprana edad y

son del tipo basal. La proporción de cánceres asociados a mutaciones BRCA1, que son negativos para los receptores de estrógenos, es inversamente proporcional a la edad de la paciente; esto quiere decir que a medida que el cáncer se diagnostica de forma más temprana, es más probable que los receptores estrogénicos resulten negativos. El 81% de los cánceres BRCA1 diagnosticados en pacientes menores de 45 años son negativos para los receptores de estrógenos, mientras que el porcentaje disminuye a 65% en aquellos cánceres diagnosticados después de los 65 años. En contraste con la alta proporción de cánceres asociados con mutaciones BRCA1 que son negativos para los receptores de estrógenos, sólo 15% de los que son triple negativos están asociados con mutaciones BRCA1.

(13,15,16,17) En general, los cánceres asociados con mutaciones BRCA1 son ductales infiltrantes, de tipo basal, con un alto grado histológico, con características medulares, infiltración linfocitaria, patrón de crecimiento sincicial y resultan ser triple-negativos. Además se asocian con un comportamiento más agresivo y tienen un peor pronóstico. Esta es la razón por la cual los cánceres de mama que se diagnostican a temprana edad tienen la indicación de realizárseles una prueba genética, mientras que los relacionados al BRCA2 parecen no diferir de los cánceres de origen no hereditario.

En resumen, el fenotipo de los cánceres asociados con las mutaciones del BRCA1 se caracterizan por lo siguiente (17):

- Morfológicamente relacionado con cáncer ductal de tipo no específico (75%) y medular atípico (10%).
- Generalmente de alto grado histológico (grado III; 75%)
- Receptores de estrógenos negativos (75%)
- Expresión del Her2/Neu negativa (95%)
- Expresión del p53 positiva en 50%
- Expresión de la ciclina D1 negativa (90%)
- La presencia de carcinoma *in situ* es rara

Y el fenotipo de los cánceres asociados con las mutaciones del BRCA2 por lo siguiente:

- Morfológicamente asociado con el cáncer ductal de tipo no específico (75%), medular atípico (<5%), lobular o ductal con características de lobular más prevalente que en las mujeres con mutaciones BRCA1 (~10%)
- Grado histológico intermedio (grado II; 45%) a alto (grado III; 45%)
- Receptor estrogénico positivo (75%)
- Expresión del Her2/Neu negativa (95%)
- Expresión del p53 positiva (40%)
- Expresión de la ciclina D1 positiva (60%)
- La presencia conjunta de carcinoma *in situ* es común.

### **Asesoramiento genético de las familias de alto riesgo**

Los factores que sugieren que una mutación BRCA1 o BRCA2 pudiera ser encontrada en una familia en particular incluyen el número de parientes

afectados con cáncer de mama o con cáncer de ovario, la edad del diagnóstico del cáncer de mama (la edad no influye en caso del cáncer de ovario), tener ancestros judíos, ciertas características anatómico-patológicas de los cánceres de mama y de ovario, y que tengan los receptores triplenegativos (16,17).

Se ha hecho un gran esfuerzo en la última década por identificar a aquellas familias con historia de cáncer de mama que pudiera ser originado por mutaciones en los genes BRCA. Se han reportado casos de cáncer de mama que ocurren en familias que no son portadoras de una mutación BRCA. Algunos casos puede ocurrir al azar, pero otros podrían deberse a una larga delección o a la pérdida de la función de mutación del BRCA1 o BRCA2 que no ha podido ser detectada por el tamizaje convencional, o bien porque se debe a mutaciones en otros genes.

Las pacientes portadoras de una mutación BRCA son consideradas de forma diferente a las pacientes de la población general. A estas pacientes se les ofrecen pruebas de vigilancia más intensas con la idea de realizar una detección del cáncer más temprana, de indicar quimioterapia profiláctica o de practicar mastectomía para reducir el riesgo.

Los criterios para indicar una prueba genética varían de acuerdo con el país y con la población estudiada. En caso de no haber una buena historia familiar, se ofrece hacer una prueba genética a todas aquellas mujeres que tengan cáncer de mama, con los tres receptores negativos y que hayan sido diagnosticadas a los 40 años de edad o antes. Se ofrece también a todas aquellas mujeres con cáncer invasivo de ovario<sup>8</sup> y a todas aquellas mujeres judías con cáncer de mama. En el caso de que estas tres condiciones no estén presentes, se hace la prueba a las mujeres que tengan una historia familiar significativa: dos o más casos de cáncer de mama diagnosticados a temprana edad (menores de 50 años) o cáncer de ovario diagnosticado a cualquier edad.

Recientemente, también se incluyen dentro de los criterios de elección para una prueba genética a las pacientes diagnosticadas con cáncer seroso de ovario de alto grado, cáncer peritoneal primario, cáncer de las trompas de falopio o antecedentes de cáncer de mama en un hombre de la familia, pues estas mujeres tienen una alta probabilidad de tener mutaciones en la línea germinal BRCA1 o BRCA2 (1,17).

Una vez que las pacientes han sido elegidas para realizarles la prueba genética, ésta es asesorada por un médico genetista que documentará un historial de la familia que incluya al menos tres generaciones. Una vez obtenida esta información, el genetista puede entonces calcular el riesgo utilizando diferentes modelos: BRCAPRO,

Myriad II, Couch, FHAT, Penn II, Manchester, BOADICEA o IBIS.<sup>25</sup> En un estudio reciente se determinó que el modelo BRCAPRO puede ser utilizado en la población hispana con el mismo resultado que en la población de raza blanca. Se recomienda el asesoramiento genético antes de indicar la prueba y al tener los resultados. El factor costo-efecto que esto implica debe ser considerado en los países latinoamericanos.

Los factores a considerar para elegir el modelo de asesoramiento del riesgo que se debe usar son: ser altamente sensible, la información debe ser fácil de obtener, el ingreso de la información debe ser fácil y rápido, y debe ser aplicable a la mayoría de los pacientes independientemente del estatus del cáncer, del sexo o de la historia familiar. El asesoramiento genético debe

considerarse obligatorio para las pacientes de alto riesgo que son aquellas que poseen un riesgo mayor o igual a 20-25% de heredar la mutación.

Al momento de evaluar la historia familiar de una paciente es muy importante recordar que el cáncer de mama y de ovario de origen hereditario puede ser transmitido por el padre o por la madre. Por esta razón, la adopción limita la interpretación del historial, al igual que la historia de los parientes con histerectomías u ooforectomías practicadas a temprana edad. Esto puede enmascarar la detección de una predisposición genética en esa familia.

Otro factor que pudiera enmascarar una predisposición genética es el hecho de que algunas familias cuentan con pocas hijas, por lo tanto, si en una familia con pocos parientes femeninos se encuentra un caso aislado de cáncer de mama diagnosticado antes de los 50 años, se considera conveniente realizar una prueba genética. Existen ciertas limitaciones para construir una buena historia familiar: una de ellas es que ciertos parientes se niegan a someterse a las pruebas, ya sea por falta de información, por conflictos familiares o por razones demográficas. La tarea del clínico durante el proceso de asesoramiento genético consiste en ayudar a que el sujeto aclare todas sus dudas, que comprenda el riesgo que posee, el impacto que puede causar en sus familiares, el impacto individual de ser portador y que conozca las alternativas que tiene para evitar o minimizar ese riesgo.

Las estrategias actuales para la prevención primaria del cáncer de mama incluyen mastectomía profiláctica y quimioterapia preventiva con tamoxifeno. La mejor estrategia para reducir el riesgo se obtiene con la mastectomía preventiva bilateral (más de 95% de protección.) dependiendo del tipo de mastectomía. La mastectomía total (remueve mama, areola y pezón) es la más efectiva. La mastectomía subcutánea (conserva areola y pezón) deja una mínima cantidad de tejido mamario remanente que en portadoras BRCA siempre implica un riesgo de desarrollar una neoplasia, sin embargo, estos hallazgos no son clínicamente significativos.

Desafortunadamente, esta opción es elegida únicamente por pocas mujeres debido a la preocupación por su imagen corporal y por factores socioculturales. Es también importante mencionar que la comunidad médica apoya la decisión de llevar a cabo cirugía preventiva. Para facilitar el hecho de que una mujer tome la decisión de realizarse una mastectomía preventiva es necesario que cuente con un adecuado apoyo de su entorno y que también se le ofrezca la opción de realizarse posteriormente una cirugía reconstructiva.

El tratamiento con tamoxifeno está asociado con una reducción en el riesgo de padecer cáncer de mama contralateral de 40 a 70%. No se sabe hasta dónde el tamoxifeno reduce el riesgo de cáncer de mama primario y, hasta ahora, la utilización del tamoxifeno como quimioterapia preventiva no ha sido aceptada ampliamente. Teóricamente, el tamoxifeno no debería reducir la incidencia de cánceres que son receptores estrogénicos negativos, como ocurre en los cánceres BRCA1 asociados(7,17).

Se ha estimado que el riesgo en portadoras del BRCA1 de padecer cáncer de ovario después de 10 años de haber sido diagnosticado el cáncer de mama es de 13%. La salpingo-ooforectomía profiláctica, cuando se realiza antes de los 45 años de edad, está asociada con una reducción del riesgo de cáncer de ovario de 80% y con una reducción del riesgo de cáncer de mama de 50%. Los autores de este estudio han demostrado recientemente que la terapia de

reposición hormonal pudiera ser ofrecida después de la ooforectomía preventiva para aliviar los síntomas de la menopausia, sin incrementar el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

La salpingo-ooforectomía debería ofrecerse a los 40 años de edad o una vez completada la paridad. Durante la cirugía se deben remover los ovarios completamente y también las trompas de falopio. Se debe realizar una visualización exhaustiva de la pelvis y realizar un lavado peritoneal.

## **2.- JUSTIFICACIÓN:**

Existen reportes limitados a nivel internacional sobre cáncer de mama hereditario, los cuales están basados principalmente en investigaciones sobre población norteamericana, sueca, italiana, canadiense, judíos Ashkenazi. Prácticamente no existen reportes de la experiencia en población mexicana.

La Unidad de Tumores Mamarios del Servicio de Oncología cuenta con una gran afluencia de pacientes que acuden a consulta para Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer Mamario, y en conjunto con el Departamento de Genética, se decidió realizar un estudio piloto para determinar la frecuencia de Cáncer de Mama hereditario en la población afluyente a nuestro Hospital y los métodos de que se disponen para su correcta atención y consejería genética

## **3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

El cáncer de mama es el cáncer del género femenino más frecuente en nuestro país y es la causa número uno de defunciones en mujeres. A pesar de que se reconoce que esta neoplasia es multifactorial, la herencia forma un área de oportunidad en la investigación de los pacientes portadores de Cáncer Mamario, así como la posible predisposición, de los familiares. De aquí, la importancia de determinar los factores que determinan la presencia de cáncer de mama hereditario, así como determinar la evaluación que se debe de dar a estos pacientes de forma integral.

## **4.- PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es el estado genético de los pacientes que acuden a consulta en la Unidad de Tumores Mamarios del Servicio de Oncología con respecto al desarrollo del cáncer de mama hereditario?

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 OBJETIVO GENERAL:**

Reportar la frecuencia del Cáncer de Mama hereditario en el Servicio de Oncología del Hospital General de México.

### **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1.- Edad más frecuente de aparición del cáncer de mama hereditario
- 2.- Estirpe histológica más frecuente en el cáncer de mama hereditario
- 3.- Factores de riesgo asociados a cáncer de mama hereditario
- 4.- Reportar las herramientas con las que se cuenta en el hospital para realizar la sospecha de cáncer de mama hereditario
- 5- Aplicación de esta herramienta para el Servicio de Oncología Quirúrgica y mostrar su papel en la prevención de esta enfermedad.

## **6.- MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL:**

El presente estudio se llevó a cabo en el área de consulta externa de tumores mamarios y oncogenética en el hospital de Oncología del Hospital General de México de la Secretaría de Salud de la ciudad de México D.F en el periodo comprendido de Marzo a Junio 2013, así como en los expedientes clínicos y de patología.

### **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Por la intervención del investigador: CLÍNICO.

Por el objetivo es DESCRIPTIVO.

Por el tiempo AMBIESPECTIVO.

Por la obtención de la información AMBILECTIVO.

Por el tipo de población HOMODÉMICO.

LONGITUDINAL debido a que se realizó al menos dos mediciones de las variables de desenlace.

### **UNIVERSO Y MUESTRA:**

#### **POBLACIÓN FUENTE:**

Todos los pacientes adscritos al Hospital General de México de la Secretaría de Salud.

#### **POBLACIÓN ELEGIBLE:**

Pacientes que tuvieron sospecha de cáncer de mama hereditario.

#### **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

##### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

- Pacientes del servicio de Oncología del Hospital General de México .
- Pacientes con cáncer de mama hereditario
- Pacientes de cualquier edad.

##### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes que no cuenten con el diagnóstico de cáncer de mama.

##### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes que no deseen participar en el estudio.
- Pacientes que no cuenten con el diagnóstico de cáncer de mama hereditario.

## MARCO MUESTRAL:

Se incluyeron en la muestra a los pacientes que cuentan con el diagnóstico de de mama hereditario del servicio de Oncología.

## 7.0 METODOLOGIA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se aplicó estadística descriptiva para las variables cuantitativas se midió promedio y la desviación estándar.

Para las variables cualitativas se midió porcentaje.

Se calculó el riesgo de afección de BRCA 1 Y BRCA 2 con el programa CaGene versión 5.1<sup>©</sup> el cual analiza la base de datos BRCA pro, BRCA myriad

## 8.- IMPLICACIONES ÉTICAS

Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud y con la Declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 1989 y Códigos y Normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica.

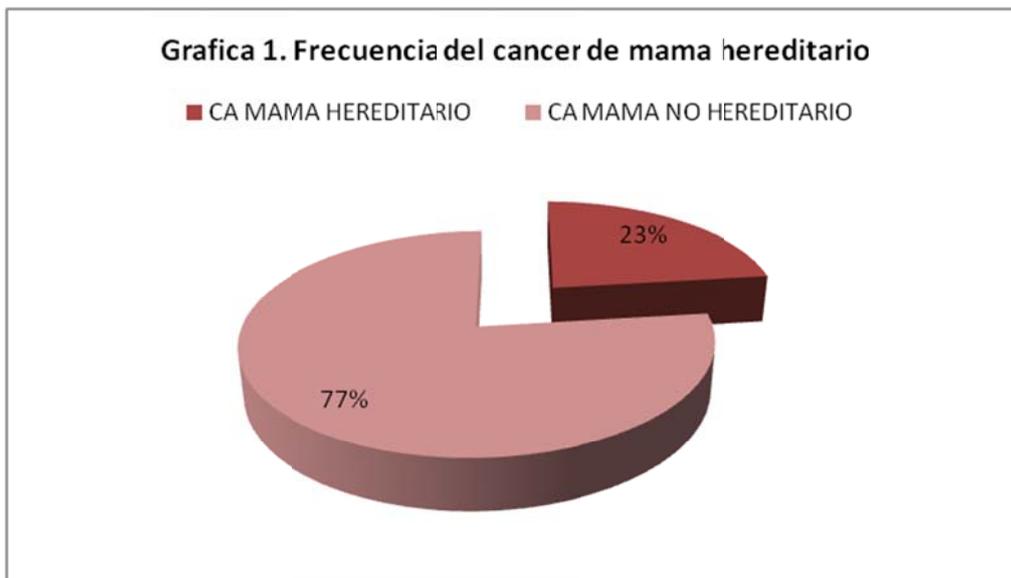
El estudio se apegará a las normas y reglamentos institucionales y a los de la Ley General de Salud.

Se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, la declaración de Helsinki, la enmienda de Tokio, el informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos.

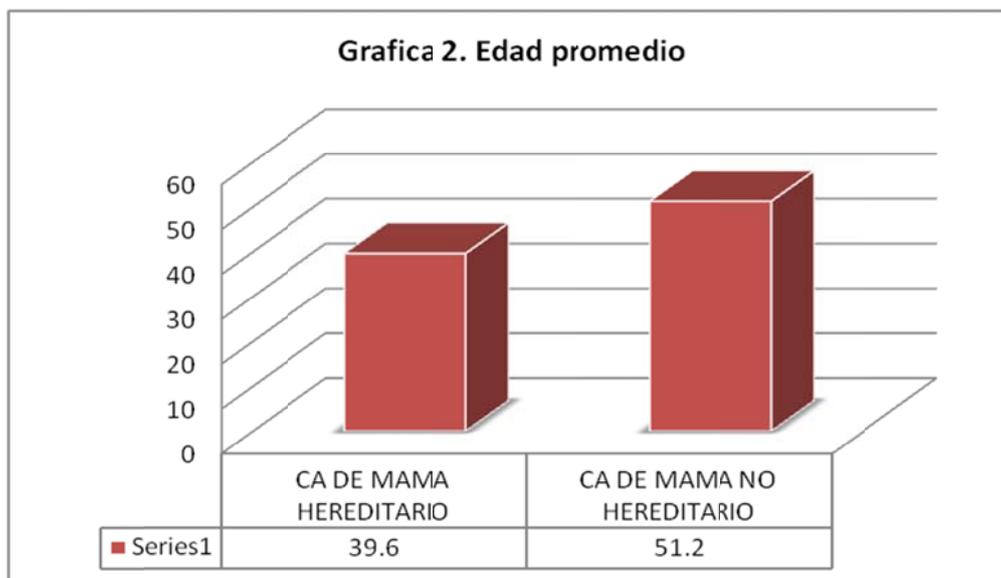
Se informará a los pacientes acerca de los procedimientos que se realizarán así como de los resultados además de que se les proporcionará un consentimiento informado.

## 9.- RESULTADOS.

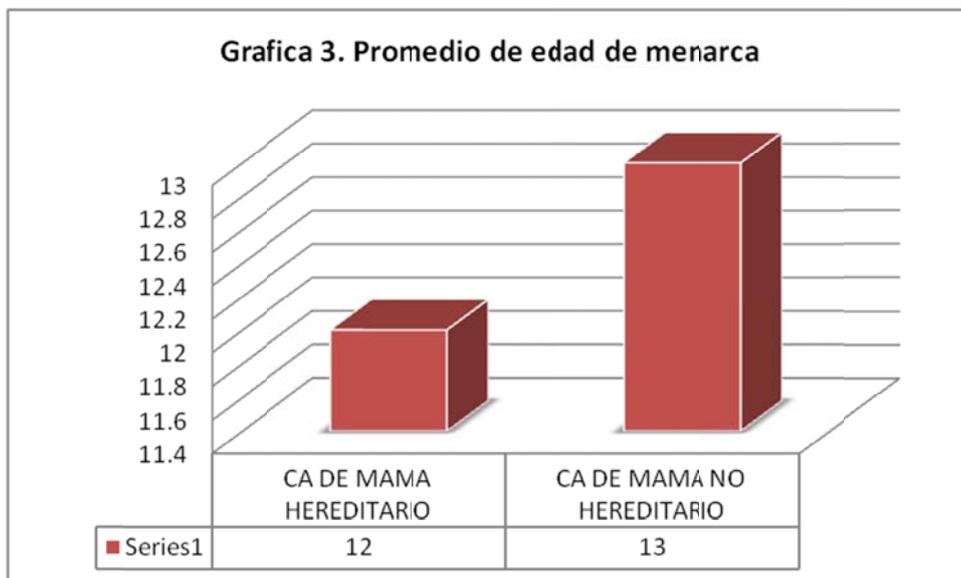
De las muestras de 13 pacientes que con diagnóstico de Cáncer Mamario fueron enviados al Departamento de Oncogenética, 3 de ellos cumplieron con criterios para cáncer de mama hereditario, lo que equivale al 23% del grupo estudiado (Grafica 1).



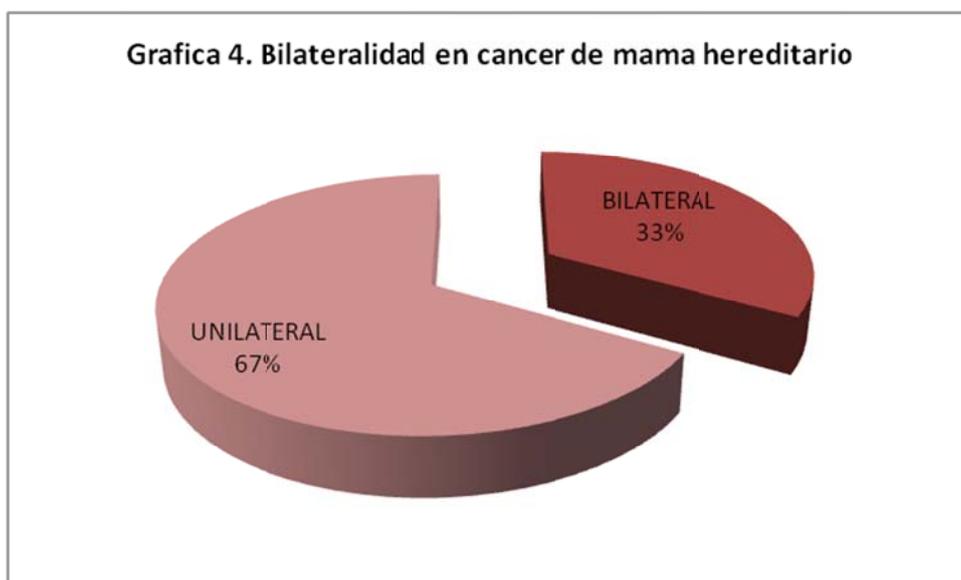
La edad promedio de presentación de las pacientes con cáncer de mama hereditario es mucho menor (39.6 años) comparada con los 51.2 años de las pacientes sin cáncer de mama hereditario. (Grafica 2)



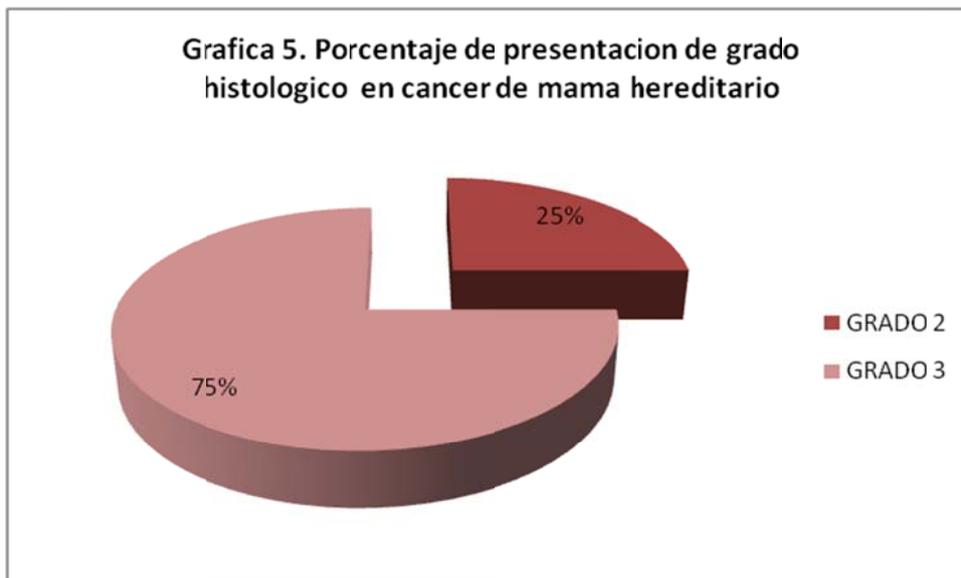
La edad de presentación de la menarca fue a los 12 años en el grupo de pacientes con cáncer de mama hereditario comparado con 13 años en el grupo de cáncer de mama no hereditario. Grafica 3.



Una de las tres pacientes presento cáncer de mama bilateral con una diferencia de 11 años entre uno y otro (el primero a los 52 años y el segundo a los 61 años). Grafica 4



Las tres pacientes presentaron cáncer de mama ductal y una de ellas presento un grado 2 por Scarff Bloom Richardson mientras que las otras dos presentaron grado 3, incluso la que presento cáncer de mama bilateral presentando un puntaje de 8 en el primer primario y de 9 en el segundo. (Grafica 5)



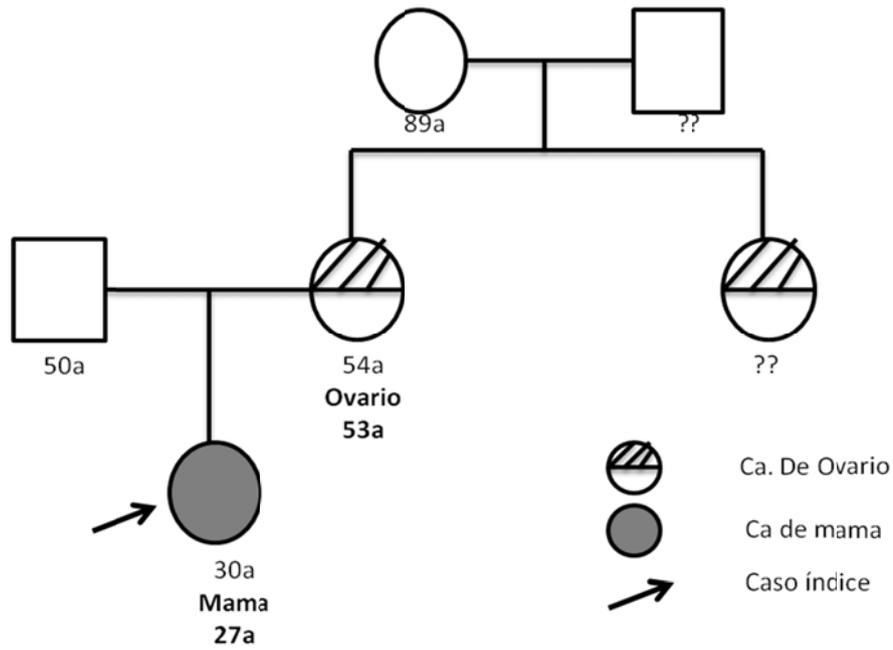
Las tres pacientes positivas para cáncer de mama hereditario presentaron reporte histológico de carcinoma ductal; una de ellas presentó Triple receptor negativo (receptor de estrógeno, progesterona y Her 2 negativos) los otros dos, uno presentó comportamiento de luminal B (Estrógeno positivo, progesterona positivo y Her 2 negativo) y el restante con comportamiento de Her 2 like con Estrógenos y progesterona negativo y Her 2 positivo. Las 3 presentaron una alta replicación con Ki de más de 14%. Una paciente tuvo cáncer de mama bilateral y no fue posible recabar los receptores del primer cáncer de mama ya que fue tratada en otra unidad. (Grafica 6 )

**Grafica 6. Estado de Receptores**

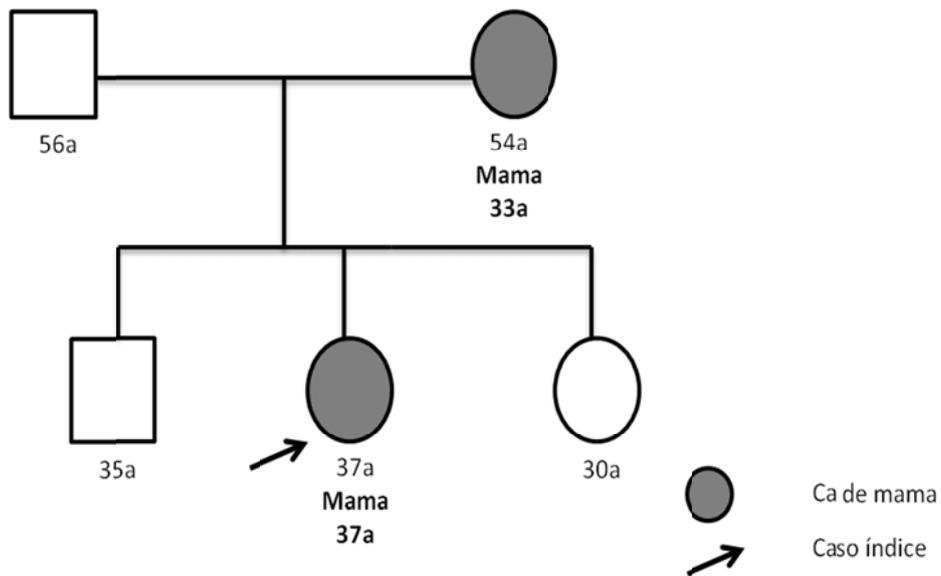
| PACIENTE | RECEPTOR ESTROGENO | RECEPTOR PROGESTERONA | HER 2 NEU | KI  | CLASIFICACION GENETICA |
|----------|--------------------|-----------------------|-----------|-----|------------------------|
| 1        | + 70%              | +80%                  | +++       | 50% | LUMINAL B              |
| 2        | -                  | -                     | +++       | 30% | HER 2 LIKE             |
| 3        | -                  | -                     | +         | 40% | TRIPLE NEGATIVO        |
|          | ¿?                 | ¿?                    | ¿?        | ¿?  | ¿?                     |

A cada una de las 13 pacientes se les realizó su genograma, con lo cual se determinó el cáncer de mama hereditario, confirmándose con el programa CaGene5.1

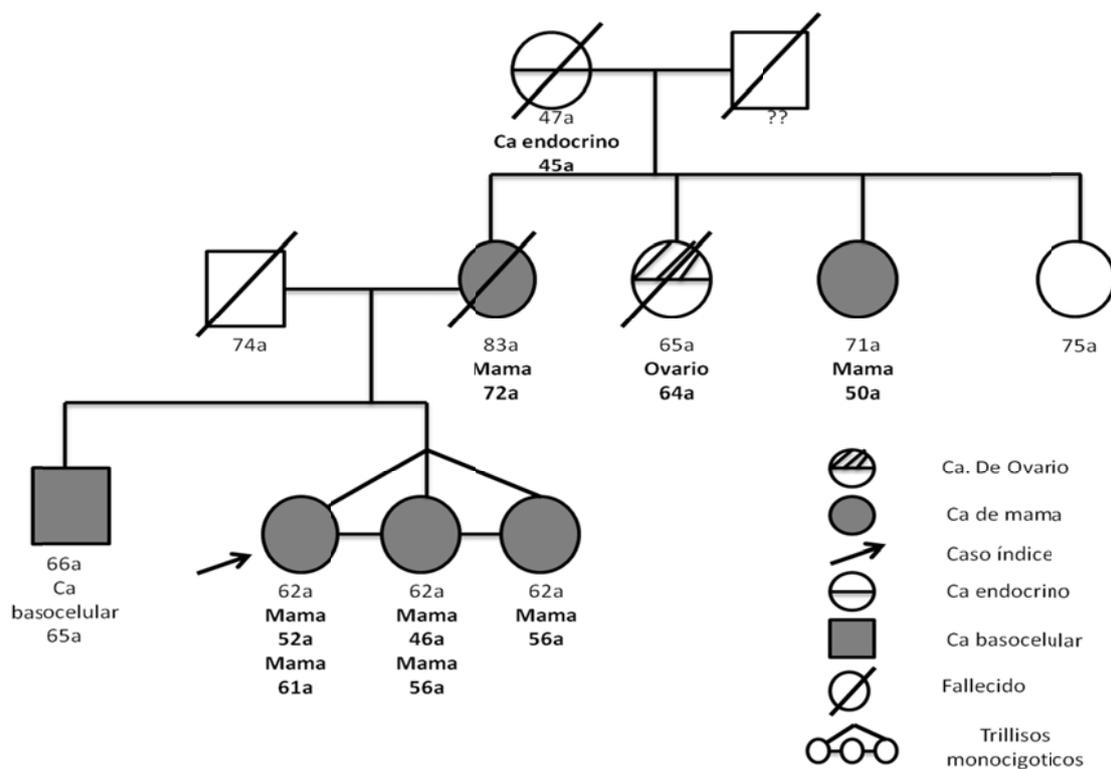
El genograma de cada una de las pacientes se muestra en la grafica 7, 8 y 9 para cada una de ellas.



Grafica 6. Muestra cáncer de mama hereditario. Paciente 1. El cáncer de mama se diagnosticó a los 27 años de edad. Presento madre y tía con cáncer de ovario.



Grafica 7. Muestra cáncer de mama hereditario. Paciente 2. El cáncer de mama se diagnosticó a los 37 años. Presento su madre cáncer de mama a los 33 años.



Grafica 8. Muestra cáncer de mama hereditario Paciente 3. El cáncer de mama se diagnostico a los 52 años de edad, presentado 9 años después un segundo primario de mama contralateral. La paciente es trilliza homocigótica, sus dos hermanas también presentaron cáncer de mama, una de las cuales también fue bilateral; en su familia se presento cáncer de mama en su madre y tía, una tía mas con cáncer de ovario.

El riesgo de mutacion de BRCA 1 y BRCA se obtuvo por medio del programa CaGene 5.1<sup>®</sup> siendo los que se muestran para cada una de las pacientes en Grafica 9.

#### Paciente 1

|             |     |
|-------------|-----|
| BRCA 1      |     |
| BRCA Couch  | 55% |
| BRCA Pro    | 2%  |
| BRCA 2      |     |
| BRCA Pro    | 17% |
| BRCA Myriad | 10% |
| BRCAPro     | 20% |

### Paciente 2

|             |     |
|-------------|-----|
| BRCA 1      |     |
| BRCA Couch  | 5%  |
| BRCA Pro    | 11% |
| BRCA 2      |     |
| BRCA Pro    | 9%  |
| BRCA Myriad | 4%  |
| BRCAPro     | 20% |

### Paciente 3

|             |     |
|-------------|-----|
| BRCA 1      |     |
| BRCA Couch  | 10% |
| BRCA Pro    | 32% |
| BRCA 2      |     |
| BRCA Pro    | 65% |
| BRCA Myriad | 10% |
| BRCAPro     | 97% |

## 11.- ANALISIS DE RESULTADOS

A medida que avanza nuestro entendimiento sobre la génesis del cáncer y conforme aparecen nuevas alternativas terapéuticas se hace evidente la necesidad de usar y racionalizar las herramientas disponibles para llegar al diagnóstico preciso del origen de una patología como ésta. La naturaleza del cáncer hereditario es cada vez mas conocida en sus fundamentos genéticos y en ocasiones ello permite anticiparnos a un potencial comportamiento adverso de la enfermedad y de esa manera implementar la llamada “medicina preventiva” en donde los estudios moleculares cobran una relevancia notoria para mostrar evidencia que nos lleve a modificar una conducta terapéutica. Mientras esos avances se hacen más disponibles, las herramientas clínicas con las que contamos son de gran valor y mantienen su importancia y consistencia con el paso de los años.

Los 3 casos en el grupo estudiado que dieron análisis positivo para Cáncer Hereditario, mostraron una marcada menor edad de presentación al momento del diagnóstico, con respecto a la edad reportada de incidencia para esta neoplasia.

A pesar de tratarse de un estudio piloto, se demuestra que el comportamiento biológico de los tumores basado en el análisis de receptores hormonales y Her 2 neu, marca para uno de ellos triple negativo y negatividad en receptores de progesterona y de estrógeno, que son coincidentes con tumores de mayor agresividad y de presentación más temprana.

Las herramientas usadas en el presente estudio muestran que no existe una correlación entre los criterios diagnósticos para sospecha de cáncer de mama, el genograma y la predicción de riesgo de mutaciones germinales en los modelos computarizados existentes en CaGene<sup>®</sup> 5.1 siendo notorio en éste

último recurso las variaciones existentes entre los diferentes modelos estadísticos que usa el programa.

Para la paciente 1 podemos observar un riesgo estimado del 20% por BRCApro y de 10% por Myriad en una paciente afectada de cáncer de mama unilateral a la edad de 27 años con un familiar en primer grado afectado por cáncer de mama a mayor edad de 40 años.

Para la paciente 2 Myriad arrojó un riesgo estimado de 4% y BRCA del 20% en una paciente con un primario de mama a menor edad de 40 años y una familiar en primer grado afectada también con primario de mama en edad menor de 40 años.

El tercer caso, resulta muy interesante ya que tanto en los antecedentes existen madre y tía con Ca de mama, y otra con Ca de ovario, fuertemente asociado en el comportamiento biológico del Cáncer de mama hereditario.

En este caso el riesgo es de 10% y 97% para Myriad y BRCApro respectivamente con una genealogía a todas luces con un patrón de herencia dominante con tres familiares en primer grado afectadas con cáncer de mama bilateral en dos casos y unilateral en uno, sin embargo, la edad de presentación es más allá de los 40 años y en algunos casos el primer evento ocurrió más allá de los 50 años de edad sumado al hecho de que dos afectadas en primer grado son trillizas monocigotas del probando.

## **12.- CONCLUSIONES.**

1.- La edad promedio de aparición del cáncer de mama hereditario en nuestro estudio preliminar es de 39.6 con una SD 12.49 y una media de 38 años de edad la cual es menor comparada con aquellas pacientes con cáncer de mama no hereditario con 51.2 años con una SD 10.7 y una media de 53 años.

2.- Las 3 pacientes presentaron como cáncer de mama ductal de las cuales solo una presentó receptores de estrógenos, progesterona y her 2 neu negativo, sin embargo las 3 pacientes presentaron un ki 67 por arriba del 14% lo cual nos habla de la alta tasa de replicación celular de este tipo de tumores. Aunado a lo anterior generalmente los pacientes portadores de cáncer de mama hereditario presentan tumores de alto grado (2 o 3), como son el caso de nuestro grupo.

3.- El principal factor de riesgo para cáncer de mama hereditario es el contar con familiares de primera rama con cáncer de mama u ovario, contar con un gemelo homocigótico con cáncer de mama, la edad de presentación del cáncer y la menarca a corta edad.

4.- Herramientas computacionales como el CaGene<sup>®</sup> 5.1 pueden ser importantes pero deben tomarse con precaución pues son sensibles a la cantidad de datos administrados por quién capture los datos y con ello sesgar una predicción de riesgo, otros elementos que pueden afectar el asesoramiento es la falta de información al momento de construir una genealogía ya sea por falta de información proporcionada por el paciente o por genealogías limitadas y pequeñas en donde hay pocos individuos y no es posible cumplir con los requisitos para sospecha de cáncer hereditario utilizando como criterio el número de afectados. Sin olvidar que la determinación mutaciones del BRCA 1 y 2 es lo ideal en estos casos.

5.- Con la ayuda de un grupo multidisciplinario y programas computacionales como el CaGene<sup>®</sup> 5.1, es nuestra obligación detectar este tipo de pacientes e impactar en la prevención ofreciendo mastectomía profiláctica o quimioprevención en pacientes. Un claro ejemplo a lo anterior es la hermana trilliza de la paciente 3 que solo ha presentado cáncer de mama unilateral, la cual, tiene un alto riesgo de presentar cáncer de mama contralateral por lo que se le ofreció dicho tratamiento.

Creemos que el presente estudio pone de manifiesto la necesidad de realizar estudios a mayor escala para tener un entendimiento más completo sobre el comportamiento de la patología en pacientes con sospecha de cáncer hereditario en nuestro hospital y la población particular que atendemos.

### 13.- REFERENCIAS.

- 1.- Consenso Nacional sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Colima 2011
- 2.- Pruthi S, Gostout BS, Lindor NM. Identification and management of women with BRCA mutations or hereditary predisposition for breast and ovarian cancer. *Mayo Clin Proc* 2010;85(12):1111-20.
- 3.- Petrucelli N, Daly MB, Feldman GL. Hereditary breast and ovarian cancer due to mutations in BRCA1 and BRCA2. *Genet Med* 2010;12(5):245-59.
4. Metcalfe K, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Foulkes WD, Kim-Sing C, Neuhausen S, Tung N, Rosen B, Gronwald J, Ainsworth P, Sweet K, Eisen A, Sun P, Narod SA; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Family history of cancer and cancer risks in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(24):1874-1878.
5. Vidal-Millan S, Taja-Chayeb L, Gutierrez-Hernandez O, Ramirez MT, Robles-Vidal C, Bargallo-Rocha E, Mohar-Betancourt A, Dueñas-Gonzalez A. Mutational analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Mexican breast cancer patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009;30(5):527-530.
- 6.- Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world *J Clin Oncol*. 2006; 24:2137-215
- 7.- Vidal Millán. Cáncer de mama hereditario: Identificación y elección de pacientes para estudio de BRCA. *Cancerología* 3 (2008): 51-61
- 8.- Narod S, Foulkes W. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:665-676.
- 9.- Volgestein B, Kinzler KW. *The genetic basis of human cancer*. 2nd edition. McGraw Hill Co, 2002.
- Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Loman N, *et al*. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72:1117-1130.
- 10.- Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 1994; 343:692-695.
- 11.- Hall MJ, Reid JE, Burbidge LA, Pruss D, Deffenbaugh AM, Frye C, *et al*. Women of Different Ethnicities Undergoing Testing for Hereditary Breast-Ovarian Cancer. *Cancer* 2009;115(10):2222-2233.
- 12.- Lynch H, Lynch J. Genética, Historia Natural y Consejo Genético basado en el ADN del Cáncer de Mama Hereditario. En: Winchester DJ, Winchester DP, American Cancer Society. *Cáncer de mama. Atlas de Oncología Clínica*. Ediciones Harcourt, 2001: 1-18.
- 13.- Narod S, Offit K. Prevention and Management of Hereditary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(8):1656-1663.
- 14.-Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Fan I, *et al*. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1694-1706.
- 15.- Cazap E, Buzaid AC, Garbino C, de la Garza J, Orlandi FJ, Schwartzmann G, *et al*. Latin American and Caribbean Society of Medical Oncology. Breast cancer in Latin America: results of the Latin American and Caribbean Society of

Medical Oncology/Breast Cancer Research Foundation expert survey. *Cancer* 2008 ;113(8 Suppl):2359-2365.

16.- Metcalfe KA, Birenbaum-Carmeli D, Lubinski J, Gronwald J, Lynch H, Moller P. International variation in rates of uptake of preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2008; 122:2017-2022.

17.- *Salud pública de México / Predisposición genética y cáncer de mama*. vol. 53, no. 5, septiembre-octubre de 2011

ANEXOS:

FIGURA 1:

| Gene/Locus                           | Associated Syndrome/Clinical Features   | Breast Cancer Risk                                 | Mutation/Minor Allele Frequency    |
|--------------------------------------|---|--|------------------------------------|
| <b>HIGH PENETRANCE GENES</b>         |   |  |                                    |
| BRCA1 (17q21)                        | <b>Hereditary breast/ovarian cancer:</b> bilateral/multifocal breast tumor, prostate, colon, liver, bone cancers  | 60%–85% (lifetime); 15%–40% risk of ovarian cancer | 1/400                              |
| BRCA2 (13q12.3)                      | <b>Hereditary breast/ovarian cancer:</b> male breast cancer, pancreas, gall bladder, pharynx, stomach, melanoma, prostate cancer. Also causes D1 Fanconi anemia (biallelic mutations) | 60%–85% (lifetime); 15%–40% risk of ovarian cancer | 1/400                              |
| TP53 (17p13.1)                       | <b>Li-Fraumeni syndrome:</b> breast cancer, soft tissue sarcoma, central nervous system tumors, adrenocortical cancer, leukemia, prostate cancer                                      | 50%–89% (by age 50); 90% in Li-Fraumeni survivors  | <1/10,000                          |
| PTEN (10q23.3)                       | <b>Cowden syndrome:</b> breast cancer, hamartoma, thyroid, oral mucosa, endometrial, brain tumor  | 25%–50% (lifetime)                                 | <1/10,000                          |
| CDH1 (16q22.1)                       | <b>Familial diffuse gastric cancer:</b> lobular breast cancer, gastric cancer   | RR 6.6   | <1/10,000                          |
| STK11/LKB1 (19p13.3)                 | <b>Peutz-Jeghers syndrome:</b> breast, ovary, testis, pancreas, cervix, uterine, colon cancers; melanocytic macules of lips/digits; gastrointestinal hamartomatous polyps             | 30%–50% (by age 70)                                | <1/10,000                          |
| <b>MODERATE PENETRANCE GENES</b>     |   |  |                                    |
| CHEK2(22q12.1)                       | <b>Li-Fraumeni 2 syndrome(?):</b> breast, prostate, colorectal, and brain tumors, sarcomas  | OR 2.6 (for 1100delC mutation)                     | 1/100–200 (in certain populations) |
| BRIP1 (17q22)                        | <b>Breast cancer:</b> also causes FA-J Fanconi anemia(biallelic mutations)  | RR 2.0   | <1/1000                            |
| ATM (11q22.3)                        | <b>Ataxia-telangiectasia:</b> breast, ovarian, leukemia, lymphoma, possible stomach/pancreas/bladder cancers; immunodeficiency  | RR 2.37  | 1/33–333                           |
| PALB2 (16p12)                        | <b>Breast, pancreatic, prostate cancers:</b> also causes FA-N Fanconi anemia(biallelic mutations)   | RR 2.3   | <1/1000                            |
| <b>LOW PENETRANCE GENES AND LOCI</b> |   |  |                                    |
| FGFR2 (10q26)                        | Breast cancer   | OR 1.26  | 0.38                               |
| TOX3 (16q12.1)                       | Breast cancer   | OR 1.14  | 0.46                               |
| LSP1 (11p15.5)                       | Breast cancer   | OR 1.06  | 0.3                                |
| TGFB1 (19q13.1)                      | Breast cancer   | OR 1.07  | 0.68                               |
| MAP3K1 (5q11.2)                      | Breast cancer   | OR 1.13  | 0.28                               |
| CASP8 (2q33-34)                      | Breast cancer (protective)  | OR 0.89  | 0.13                               |
| 6q22.33                              | Breast cancer   | OR 1.41  | 0.21 (in Ashkenazi Jewish)         |
| 2q35                                 | Breast cancer   | OR 1.11  | 0.11–0.52                          |