



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 3
“DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**RIESGO DE PREDISPOSICIÓN GENÉTICA A CÁNCER DE MAMA Y OVARIO
HEREDITARIO CALCULADO POR EL MODELO DE PREDICCIÓN “BRCAPRO”
EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA Y/U OVARIO CON ALTO RIESGO
DE MUTACIÓN EN BRCA**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA DE RAMA GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

P R E S E N T A

DR. IVÁN ALEJANDRO ROSALES ROCHA.

R- 2018-3504-052

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

DRA. PATRICIA ALANIS LÓPEZ

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

DR. IVÁN ALEJANDRO ROSALES ROCHA

DR. LUIS LEONARDO FLORES LAGUNES

FEBRERO DE 2018.

CD.MX.



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.

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

Nombre:	Patricia Alanís López
Área de adscripción:	Oncología Quirúrgica, Hospital de Ginecología y Obstetricia Número 3. "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez".
Domicilio:	Calzada Vallejo, La Raza, 02990.
Teléfono:	01 55 35 19 15 37
Correo electrónico:	drapatriciaalanis@yahoo.com.mx
Área de Especialidad:	Ginecología Oncológica
Matrícula	99363534

INVESTIGADOR ASOCIADO ADSCRITO AL IMSS:

Nombre:	Iván Alejandro Rosales Rocha
Área de adscripción:	Oncología Quirúrgica, Hospital de Ginecología y Obstetricia Número 3. "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez".
Domicilio:	Calzada Vallejo, La Raza, 02990.
Teléfono:	8118413301
Correo electrónico:	iarr85@hotmail.com
Área de Especialidad:	Ginecología Oncológica.
Matrícula	98206687

INVESTIGADOR ASOCIADO EXTERNO AL IMSS (ASESOR METODOLÓGICO):

Nombre:	Luis Leonardo Flores Lagunes
Área de adscripción:	Laboratorio de Diagnóstico Genómico – INMEGEN
Domicilio:	Periférico Sur No. 4809 Arenal de Tepepan, Tlalpan, 14610 CDMX.
Teléfono:	5350 1937
Correo electrónico:	lflores@inmegen.gob.mx
Área de Especialidad:	Genética Médica

UNIDADES (ES) Y DEPARTAMENTO (S) DONDE SE REALIZO EL PROYECTO:

Unidad: Hospital de Ginecología y Obstetricia "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" UMAE La Raza

Delegación: Azcapotzalco

Dirección: Calzada Vallejo, La Raza, 02990.

Ciudad: Ciudad de México

Departamento Oncología Quirúrgica.

Unidad: Hospital de Ginecología y Obstetricia "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" UMAE La Raza

Delegación: Azcapotzalco

Dirección: Calzada Vallejo, La Raza, 02990.

Ciudad: Ciudad de México

Departamento División de Investigación.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3504** con número de registro **17 CI 09 002 136** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 20180723**.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

FECHA **Viernes, 30 de noviembre de 2018.**

DRA. PATRICIA ALANIS LÓPEZ
PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

RIESGO DE PREDISPOSICIÓN GENÉTICA A CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO CALCULADO POR EL MODELO DE PREDICCIÓN "BRCA PRO" EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA Y/O OVARIO CON ALTO RIESGO DE MUTACIÓN EN BRCA

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, 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 U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3504-052

ATENTAMENTE


ROSA MARÍA ARCE HERRERA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz
Director de Educación e Investigación en Salud

Dra. Verónica Quintana Romero
Jefe de la División de Educación en Salud

Dr. Juan Antonio García Bello
Jefe de la División de Investigación en Salud

Dr. Benjamín Fabián Tobón Osornio
Profesor titular del Ginecología Oncológica

Dra. Patricia Alanis López
Asesor de tesis

INDICE GENERAL.	Pg
Resumen	7
Marco Teórico	9
Justificación	15
Objetivos	17
Hipótesis	18
Material y Métodos	19
Aspectos Éticos	32
Recursos y Financiamiento	34
Resultados	36
Discusión	40
Conclusiones	43
Referencias bibliográficas	44
Anexos	47

RESUMEN.

RIESGO DE PREDISPOSICIÓN GENÉTICA A CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO CALCULADO POR EL MODELO DE PREDICCIÓN “BRCAPRO” EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA Y/U OVARIO CON ALTO RIESGO DE MUTACIÓN EN BRCA.

Patricia Alanis López^a, Iván Alejandro Rosales Rocha^a, Luis Leonardo Flores Lagunes^b

^a Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes” La Raza, Ciudad de México.

^b Laboratorio de Diagnóstico Genómico: Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México.

Antecedentes: El síndrome de predisposición genética al cáncer de mama y ovario se ha asociado a variantes genéticas en *BRCA1* y *BRCA2*. Identificar pacientes de alto riesgo es fundamental para implementar las medidas de detección, tratamiento y seguimiento adecuadas.

Objetivo: Medir el riesgo de predisposición genética a cáncer de mama y ovario hereditario calculado por el modelo de predicción “BRCAPRO” en pacientes con cáncer de mama y/u ovario con alto riesgo de mutación de BRCA.

Material y métodos: Estudio observacional, ambispectivo, transversal y descriptivo. Pacientes con cáncer de mama y ovario epitelial identificadas con características clínicas o antecedente familiar (AHF) de riesgo genético, se realizó el análisis de la genealogía con el programa Progeny 10.2.4.1., y para el cálculo de riesgo por medio del modelo predictivo BRCAPRO, se recabaron las características socio-demográficas y clínicas e histopatológicas.

Resultados: Se estudiaron 100 pacientes, 99 fueron mujeres. Con una edad promedio de 43.8 ± 5.4 años, (27-50). El (22%) presentó puntuación $\geq 20\%$ para el punto de corte del programa BRCAPRO. El 26 % presentó AHF para cáncer de mama, 7% gástrico, 5% ovario, 4% colorectal, 3% de tiroides, 2% pulmonar, 1 % de (páncreas, próstata, uréter, renal, vejiga, cerebro, leucemia). Los subtipos histológicos: ductal infiltrante 80%, lobulillar 16 %, adenocarcinoma 2%. Grado histológico 3 (53%), (37%) grado 2 y (10 %) grado 1. El 73% tipo luminal, 24% triple negativo y el 3% con expresión del HER. En etapa 0 (in situ), 3%, I (15%), II (27%), III (53%), IV (2%).

Conclusiones: La adecuada categorización de grupos de riesgo es importante para tratamiento y seguimiento adecuado. Nuestro estudio categorizo grupos de riesgo de mutación BRCA por medio del programa BRCAPRO, obteniendo un 22 % de ellas dentro de un alto riesgo de mutación genética, por encima del 10% reportado a nivel de países europeos.

Palabras clave: BRCA – cáncer hereditario mama y ovario – BRCAPRO - síndrome – riesgo.

MARCO TEORICO.

El cáncer de mama es uno de los principales tumores malignos en personas en edad productiva, frecuentemente en estadios avanzados y con mal pronóstico. Entre las causas más relevantes se encuentran: la limitación en el acceso a servicios de salud, los estilos de vida poco saludables (1) además de la predisposición familiar o genética propia de la población mexicana (2). Por otra parte, el cáncer de ovario se ubica en el séptimo lugar de prevalencia entre las neoplasias malignas y su mortalidad ocupa el octavo lugar en frecuencia en nuestro país, El tamizaje en la población general no está demostrado y cuándo se detecta generalmente es en estadios avanzados con una alta letalidad (3).

Síndromes de predisposición a cáncer

Existen más de 200 síndromes con predisposición hereditaria al cáncer, la mayoría de ellos se hereda de forma autosómica dominante, aunque existen algunos con modelo de herencia autosómico recesivo y su etiología se debe a algún cambio en la secuencia de DNA en oncogenes o en genes de reparación del DNA. La penetrancia de las variantes genéticas o mutaciones es generalmente incompleta (es decir, la presencia de algún tipo de cáncer asociado no ocurre en el cien por ciento de los portadores de la mutación), por lo que el resultado clínico de portar una variante genética resulta en un incremento en el riesgo relativo para algún tipo particular de cáncer o tumores benignos, sin embargo, al considerar la edad como un factor para la penetrancia, los individuos portadores de estas mutaciones habrán desarrollado algún tipo de cáncer a los 70 años de edad (4,5).

Predisposición genética para el cáncer de mama y ovario: genes *BRCA1* y *BRCA2*.

Los genes *BRCA1* y *BRCA2* fueron descubiertos a inicios de los años 90's, identificados en familias con agregación familiar de cáncer de mama u ovario epitelial, estos son genes supresores de tumores que codifican proteínas que funcionan en el proceso de reparación del ADN. Por lo tanto, una mutación de un gen supresor tumoral provoca una pérdida de su función y como consecuencia aumentan la probabilidad que se desarrolle un tumor (6). Aunque los individuos con el síndrome de cáncer de mama – ovario hereditario heredan un solo alelo defectuoso en *BRCA1* o *BRCA2* de su madre o de su padre, tienen un segundo alelo que es funcional. Ahora bien, si este segundo alelo es afectado, esto precipita el desarrollo de la transformación de una célula sana en una cancerígena a través de la acumulación de mutaciones adicionales del ADN. (6,7)

La prevalencia de las mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* varían de acuerdo con el país y el grupo étnico, la población judía, polaca, franco-canadiense y algunas otras poblaciones tienen alta prevalencia de mutaciones denominadas fundadoras, que son unas mutaciones específicas en esa población que han sido heredadas de un ancestro común y que se han ido fijando en la población a través de las generaciones, pero países como México con una población mixta debido a la variedad y la mezcla de individuos de diferentes orígenes étnicos la prevalencia de mutaciones germinales ha sido explorada en diferentes estudios debido a que el riesgo de desarrollar cáncer en los portadores de una mutación en *BRCA1* o *BRCA2* es mucho mayor que el de la población general, es importante detectar estas mutaciones en la población para establecer medidas de detección y ofrecer tratamientos reductores de riesgo, buscando lograr un impacto en cuando a morbimortalidad se refiere. (8 ,9)

Genes candidatos asociados a predisposición genética a cáncer mama y/o ovario.

Actualmente existen más de 750 mutaciones descritas en el gen *BRCA1* y cerca de 400 para *BRCA2*, algunas de éstas llevan a un codón de terminación prematuro produciendo una proteína trunca que origina pérdida de función, menos del 10 % son mutaciones de cambio de sentido, algunas de estas son patogénicas y otras de significado incierto (4). En la población mexicana, la menor edad de presentación (< 50 años) y la alta prevalencia de tumores triple negativo (receptor de estrógeno, receptor de progesterona y receptor del factor de crecimiento epidérmico 2) sugiere un factor genético importante. Esta propuesta se basa en el estudio de mujeres con este tipo de tumor en donde se encontraron un 23 % de variantes patogénicas germinales principalmente en *BRCA1* en un grupo de 190 pacientes mexicanas mestizas (2). Además, recientemente se ha descrito una mutación fundadora en mujeres mexicanas sin historia familiar, que consiste en una delección del exón 9 al 12 del gen *BRCA1*, la cual se ha asociado hasta un 35 % de pacientes con cáncer de ovario y 29 % de aquellos con cáncer de mama (10).

Con el advenimiento de las pruebas genéticas en la práctica oncológica, se ha logrado detectar la susceptibilidad de familias de alto riesgo. En la práctica clínica diaria, solo los genes *BRCA1* y *BRCA2* son indicación para solicitar una prueba genética (11). Aunque el despistaje genético no se realiza con frecuencia en la mayoría de los países latinoamericanos, en otros países como Estados Unidos, Canadá, Israel y muchos otros países de Europa, forma parte de la batería para evaluar pacientes que potencialmente puedan tener cáncer de mama de origen Hereditario. Debido a una alta sobrevida

asociada al cáncer de mama en estadios tempranos. Poder identificar a aquellas mujeres que posean un alto riesgo a través de los exámenes genéticos tiene una aplicación muy importante en cuanto a salud pública se refiere. (12)

Particularmente el **síndrome de predisposición a cáncer de mama y/o ovario (SPCMO)** se relaciona a variantes genéticas patogénicas en *BRCA1* y *BRCA2*. Sin embargo, recientemente, se han descrito variantes genéticas en otros genes relacionados a los mecanismos de reparación de ADN (7,8) (13,14), es por eso que actualmente La Red Nacional de Conocimiento sobre Cáncer (National Comprehensive Cancer Network) publica regularmente criterios para la referencia, el diagnóstico y el manejo del SPCMO.

Detección de mutaciones (variantes genéticas patogénicas o probablemente patogénicas).

Debido a la importante heterogeneidad alélica y de loci en el cáncer de mama, además del abordaje tradicional de análisis molecular de gen por gen, actualmente el estudio de estos pacientes ha requerido el uso de secuenciación de siguiente generación, la cual permite analizar múltiples genes en un individuo disminuyendo los costos y el tiempo de obtención de resultados. (15,16) actualmente los genes *BRCA1* y *BRCA2* se pueden secuenciar juntos en un solo experimento en un tiempo de 1 semana o menos. (5).

La utilidad clínica de estos paneles está claramente definida en síndromes con genes de alto riesgo como el SPCMO (p. Ej.: *BRCA1* y *BRCA2*–El cáncer de mama es el tumor más frecuente en la mujer y el tercero en la población general, su incidencia aumenta principalmente a partir de los 50 años, aunque esta descrito que el 30 % de los tumores de mama diagnosticados se presentan en mujeres de edad inferior a los 50 años. En algunas familias el cáncer de mama ocurre más frecuente que otras y es a partir de esta historia familiar que podemos sospechar un síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario. En otras ocasiones no existe historia familiar pero las características del paciente (edad de presentación, tipo de tumor o múltiples tumores) son las que nos harán sospechar en un síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario. (17, 18, 19)

Los avances científicos en los últimos años han permitido identificar algunos de los genes implicados en el origen del cáncer de mama *BRCA 1* y *BRCA 2*. Las mutaciones en la línea germinal en cualquiera de estos genes son las responsables del incremento significativo del riesgo de padecer cáncer de mama y ovario. La identificación de

mutaciones en los genes de BRCA 1 y BRCA 2 se realiza mediante el denominado test o prueba genética a partir del ADN germinal. (20)

Estos estudios deben realizarse siempre en el contexto del consejo genético, con un asesoramiento individualizado antes y después de realizarse el test genético, explicando sus limitaciones, posibles riesgos y sus beneficios, no solo de la prueba en cuestión, sino también de las opciones para la detección precoz y de las medidas disponibles para la reducción del riesgo. (20)

El objetivo del consejo genético es atender a las necesidades que presentan los pacientes y sus familias en relación a la posibilidad de padecer o transmitir una enfermedad genética. Durante este proceso se determina el riesgo de cáncer, se ofrece educación sanitaria sobre los conceptos básicos de cáncer y genética, y se realiza promoción de la salud haciendo énfasis en las medidas de prevención primaria y secundaria (cribado) adecuadas para disminuir el impacto de la enfermedad. (21, 22)

La selección de las familias candidatas a realizar el estudio genético es fundamental para optimizar los recursos y disminuir los posibles efectos secundarios. Esta selección suele basarse en criterios clínicos consensuados como los de la Oncoguía del Consejo y Asesoramiento Genéticos en el Cáncer Hereditario. (23,24)

Sin embargo, se han desarrollado diversos modelos matemáticos, como el BRCA_{PRO}, que calcula la probabilidad de un individuo de ser portador de una mutación patogénica en los genes *BRCA1* y *BRCA2* dada la historia familiar específica de cáncer. Se trata de un modelo matemático basado en el teorema de Bayes que, teniendo en cuenta los familiares afectados o no afectados de cáncer de mama y/o tumores relacionados con el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario y sus edades al diagnóstico, calcula la probabilidad de un individuo de ser portador. (25)

Diferentes estudios han estimado la capacidad de pronosticar de estos modelos predictivos, y algunos de ellos han comparado su eficiencia con la probabilidad del diagnóstico de los profesionales del consejo genético. No existen estudios en nuestro entorno sobre la utilidad de estos modelos predictivos para la toma de decisiones, los modelos predictivos matemáticos pueden ayudar al personal de salud aumentando la

sensibilidad y especificidad a la hora de identificar familias en las que debe de realizarse un estudio genético diagnóstico. (26).

Modelo predictivo de riesgo genético BRCAPRO

Este modelo matemático destaca la probabilidad de ser portador de una mutación de línea germinal para cáncer en específico BRCA1 y BRCA2 en el caso del modelo BRCAPRO. Además, también puede calcular otros tipos de riesgo: riesgo futuro de cáncer en un periodo específico de tiempo que por lo general es a 5 años, riesgo futuro de cáncer de mama para una persona que aún no ha padecido cáncer, riesgo futuro de cáncer de mama contralateral para un paciente que ya ha sido diagnosticada con cáncer de mama unilateral. Riesgo de cáncer de ovario para una persona que no ha sido diagnosticada. (27)

Dentro de los principales parámetros que se consideran en este modelo predictivo se encuentran el sexo, número de familiares afectados con cáncer, antecedente de cáncer en el paciente estudiado, edad de presentación de cáncer en familiares sujetos a estudio de 1er y 2da línea, información sobre los receptores hormonales del tumor, expresión de citoqueratinas, sobreexpresión de receptor epitelial humano HER2, ausencia de expresión de receptores hormonales en este caso los denominados tumores triple negativos los cuales según los estudios la gran mayoría de las pacientes con mutación confirmada en *BRCA1* presentan tumores de tipo triple negativo – basal like. (28)

Por otro lado, se ha identificado que los pacientes con mutación en *BRCA2* tienden a presentar expresión de receptores hormonales positivos, lo cual disminuye la probabilidad de expresión de *BRCA1*, por otro lado, las citoqueratinas CK5/6 y CK 14 se encuentran sobreexpresadas en tumores basal -like por lo tanto aumentan la probabilidad de mutación de *BRCA1* y disminuyen la probabilidad que sea en *BRCA2* donde se identifique una variante genética patogénica. El BRCAPRO es un modelo de evaluación que ha sido validado para determinar la probabilidad de mutación de *BRCA1* y *BRCA2*. Este ha sido superior a otros modelos predictivos y comparable a los resultados de consejo genético experimentado. Este modelo predictivo puede ser de gran utilidad para la adecuada categorización de las pacientes en seguimiento con cáncer de mama u ovario, para implementar las medidas preventivas y seguimiento adecuado. (29)

Las ventajas de estos modelos es que establecen en forma rápida el riesgo de cáncer de mama u ovario en las pacientes, el poder calcular con mayor precisión el riesgo permite educar a las pacientes y establecer un manejo racional en la disminución de este. Los cálculos, están basados en gran parte en los antecedentes familiares, es importante recolectar la más completa y exacta información. Ninguno de estos modelos funciona bien para familias muy pequeñas o las que tienen pocos datos sobre el historial médico de sus familiares. (30)

Manejo de los individuos con alto riesgo de cáncer de mama.

Una vez estratificado el riesgo de la paciente y evaluada la necesidad de realizar estudios moleculares y su adecuada interpretación, se elabora una estrategia de contención y prevención que abarque todos los riesgos involucrados (no solamente cáncer mamario, sino también de otros órganos) y los aspectos psicosociales. Esto se hace a través del accionar de varios profesionales y en forma interdisciplinaria. (31)

Existen diferentes opciones para reducir el riesgo de desarrollar cáncer de mama u ovario. Las estrategias eficaces de prevención incluyen desde vigilancia de alto riesgo (prevención secundaria) hasta mastectomía de reducción de riesgo. Sí bien todas las opciones a considerar, la decisión de adoptar una u otra deberá siempre realizarse en base a un correcto asesoramiento genético y al a abordaje interdisciplinario, donde se evalúe el pro y el contra de cada elección. (31)

Se considera individuos o familias de alto riesgo para manejo clínico, a aquellos que supere el 20% de acuerdo a los modelos de evaluación de riesgo de cáncer de mama que incluya la historia familiar, familias con riesgo elevado (alta sospecha clínica), que no se hayan realizado el estudio molecular o cuyo resultado haya sido negativo. (32)

Es importante identificar a los individuos y familiares de alto riesgo, reconocer los diferentes factores de riesgo y estratificar según su nivel de riesgo. Indicar el estudio molecular ya sea para genes de elevada, moderada o baja penetrancia según su historial médico. Hacer una correcta derivación y ofrecer asesoramiento genético siempre, contar con grupos interdisciplinarios de trabajo para obtener un mejor resultado y control en las estrategias sugeridas como vigilancia, quimio prevención y/o cirugías reductoras de riesgo. (32)

JUSTIFICACIÓN.

La Guía de Práctica Clínica para la Prevención, Tamizaje y Referencia Oportuna de casos sospechosos de cáncer de mama en el Primer Nivel de Atención (23) recomienda ofrecer asesoramiento genético en mujeres de alto riesgo, secundario a una historia familiar o al inicio temprano de cáncer de mama, así como la referencia a tercer nivel a pacientes con historia familiar y criterios de riesgo genético. Así mismo, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, American Society of Clinical Oncology) reconoce que la identificación y manejo de individuos con susceptibilidad hereditaria a cáncer es primordial en la práctica oncológica (24).

Por lo que creemos que la identificación de individuos con riesgo genético permitirá una vigilancia y manejo clínico de precisión en estos pacientes en función de la alteración presente; así como la identificación temprana de otros sujetos en riesgo en sus familias, el asesoramiento genético adecuado, y debería ayudar para enfatizar sobre la importancia de contar con los recursos para la identificación y prevención en este grupo de pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Magnitud: El presente estudio permitió conocer una estimación del riesgo y del factor hereditario de la predisposición a cáncer de mama y ovario en las pacientes atendidas en nuestra UMAE y clasificarlas de forma oportuna. Con la identificación temprana de pacientes con alto riesgo de factor hereditario se beneficiará a corto plazo a los individuos estudiados, ya que se pueden establecer planes de vigilancia o medidas de reducción de riesgo y a mediano plazo beneficiar a los familiares de primer grado, así como contribuir al conocimiento de la epidemiología genética de nuestra población para mejorar las medidas de atención primaria. En otros estudios se ha demostrado la alta heterogeneidad clínica y genética de la población mexicana mestiza por lo que es necesario conocer cómo se distribuyen estos cambios en las mujeres que atendemos en la consulta de oncología ginecológica (oncología quirúrgica). El cáncer de mama es principal de atención médica por cáncer ginecológico. Cada año se atienden cerca de 1000 pacientes con cáncer de mama y 100 con cáncer de ovario en nuestro Hospital.

Trascendencia: Los resultados que se obtuvieron del presente estudio, permitirán implementar de forma oportuna el seguimiento adecuado y medidas de reducción de riesgo. La información recopilada de los estudios genealógicos y perfiles epidemiológicos nos darán la pauta para el estudio de casos familiares, así como el conocimiento de la asociación entre tipos histológicos y la probabilidad de portar una mutación por medio de un programa no invasivo de menor costo y acceso para una institución. Además, este es, hasta donde sabemos, el primer estudio realizado en población mexicana mestiza con derecho-habientes en este Instituto en la zona norte del área metropolitana de la Ciudad de México y que puede servir como base para reproducir el mismo en otras unidades.

Vulnerabilidad: El conocimiento de la información genética y de cómo aplicarla a la práctica clínica se encuentra en avance y en constante cambio, lo que requiere la actualización médica, y la participación de los pacientes para la toma de las mejores decisiones posibles. El propósito fue identificar y canalizar para detección oportuna a pacientes que, de otra forma, no hubieran sido detectadas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es el riesgo de predisposición genética a cáncer de mama y ovario hereditario calculado por el modelo de predicción “BRCAPRO” en pacientes con cáncer de mama y/u ovario con alto riesgo de mutación de BRCA en el Hospital de Ginecología y Obstetricia Número 3. “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”?

OBJETIVOS:

General:

Medir el riesgo de predisposición genética a cáncer de mama y ovario hereditario calculado por el modelo de predicción “BRCAPRO” en pacientes con cáncer de mama y/u ovario con alto riesgo de mutación de BRCA en el Hospital de Ginecología y Obstetricia Número 3. “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”

Secundarios:

En pacientes con cáncer de mama y/u ovario con alto riesgo de mutación de BRCA en el Hospital de Ginecología y Obstetricia Número 3. “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” describir:

1. Datos demográficos del paciente: Edad, edad del diagnóstico, sexo.
2. Datos clínicos del paciente: Peso, talla, IMC.
3. Datos histológicos del paciente: Tipo histológico, grado etapa clínica, expresión de Her, expresión de receptores de estrógenos, de progesterona, invasión linfovascular, triple negativo.
4. Antecedentes de los familiares: Cánceres (mama, ovario, endometrio, colorectal, páncreas, uréter, renal, vejiga, cerebro, melanoma, sarcoma, carcinoma adreno-cortical, leucemia, gástrico difuso, tiroides), pólipos hamartosos de tracto gastrointestinal, edad de presentación, familiar en que se presentó el cáncer.

HIPÓTESIS:

La frecuencia de riesgo alto de predisposición genética a cáncer de mama y ovario hereditario calculado por el modelo de predicción BRCAPRO en pacientes con cáncer de mama y/u ovario en el Hospital de Ginecología y Obstetricia Número 3. "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" será mayor del 10 %.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO: Estudio ambispectivo, observacional, descriptivo, transversal.

LUGAR DEL ESTUDIO:

UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional La raza.

UNIVERSO DE TRABAJO:

Pacientes con cáncer de mama y/u ovario atendidas en el Hospital de Ginecología y Obstetricia Número 3. “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” en el periodo comprendido del 01 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2018.

Criterios de selección de pacientes:

Criterios de inclusión:

Pacientes con cáncer de mama y/u ovario atendidas en el Hospital de Ginecología y Obstetricia Número 3. “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” en el periodo comprendido del 01 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2018 que cumplan los Criterios Clínicos establecidos en la NCCN, 2018 (National Comprehensive Cancer Network) para Síndrome de Susceptibilidad a Cáncer de Mama los cuales se enlistan a continuación:

- Cáncer de mama de inicio temprano (<50años).
- Tumor de mama triple negativo.
- Dos tumores de mama primarios (metacrónicos o sincrónicos) en el mismo individuo.
- Varón con cáncer de mama.
- Con historia personal y/o familiar de 3 o más de los siguientes cánceres: Carcinoma de mama, páncreas, próstata (Gleason >7), melanoma, sarcoma, carcinoma adreno-cortical, tumor de cerebro, leucemia, cáncer gástrico difuso, cáncer de colón, cáncer de endometrio, cáncer de tiroides, cáncer renal, alteraciones dermatológicas y/o macrocefalia, pólipos hamartomatosos de tracto gastrointestinal.

- Mujer con cáncer de ovario (trompas de Falopio o peritoneal primario)
- Paciente con diagnóstico de cáncer de mama a cualquier edad y que además tenga:
 - ✓ Un familiar de primer grado con cáncer de mama menor de 50 años o
 - ✓ Un familiar con cáncer de ovario invasivo a cualquier edad o
 - ✓ Dos familiares de primer grado con cáncer de mama y/o cáncer de páncreas a cualquier edad.
- Que acepten participar mediante firma de consentimiento informado

Criterios de exclusión

- Pacientes que por cualquier motivo desconozcan los antecedentes familiares.

FORMA DE SELECCIÓN:

Se incluirá a TODOS los pacientes que cumplan con los criterios de selección.

DESCRIPCION DEL PROCEDIMIENTO

1. Los doctores Rosales y Alanís: identificarán a las pacientes que cumplan con los criterios de selección.
2. Aquellos pacientes que acepten participar deberán firmar el documento de consentimiento informado que será solicitado por un médico residente de oncología QUE NO PARTICIPE en la atención médica de los potenciales participantes.
3. Otorgarán cita para valoración clínica (re interrogatorio de la historia clínica respecto a los antecedentes heredofamiliares y árbol genealógico)
4. Recabarán y registrarán los resultados del estudio histopatológico.
5. Realizarán el cálculo del riesgo de mutación de BRCA.
6. Propondrán a los pacientes con resultado mayor de 20% de riesgo la realización de cirugías reductoras de riesgo para cáncer de mama y de ovario (mastectomías simples y/u ooforoctemías) o la propuesta de una vigilancia más frecuente para detección oportuna de la aparición de otro cáncer. Les realizarán a los familiares de estos pacientes una nota de resumen para acudir a su Unidad de Medicina Familiar (quienes sean derechohabientes IMSS) o a alguna otra Institución del Sector Salud (quienes no lo sean) para iniciar estudios de

detección temprana de cáncer.

7. Llenarán la base de datos de Excel
8. Los doctores Flores Lagunes y García Bello realizarán el análisis y ayudarán en la interpretación de los resultados.

ANALISIS ESTADISTICO.

Para el análisis estadístico se empleará el programa SPSS.

Para la estadística descriptiva se usará: en las variables cualitativas frecuencias y proporciones y para las cuantitativas medias con desviaciones estándar o medianas con rangos e intervalos intercuartiles según su distribución.

El riesgo de mutación en BRCA 1 y BRCA 2 se calculará por medio de la calculadora BRCAPRO. Se compararán los resultados de nuestros pacientes con los publicados en otras series de pacientes a nivel internacional.

MUESTRA:

TAMAÑO DE LA MUESTRA: Se utilizó la fórmula de cálculo de muestra para poblaciones finitas:

- $N =$ Total de la población
- $N =$ 1000 casos que aproximadamente se atienden por CA de mama y/u ovario en la UMAE en un año.
- $p = 0.10$ (10 % de pacientes con cáncer de mama y/u ovario hereditario del total de pacientes reportado en la literatura internacional⁴).
- $q = 1 - p = 0.90$
- $d = 5 \%$
- $N = Z_{\alpha} = 1.96^2$

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

N= 122 pacientes.

VARIABLE

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Fuente de información	Tipo de variable/Es cala de medición	Valor unidad de medición.
VARIABLES DE INTERÉS EN EL PACIENTE					
Tipo de Cáncer del paciente	Tumor maligno	Tipo de cáncer motivo de la atención de la paciente índice.	FRD (Fuente de registro directo del expediente clínico físico o digital)	Cualitativa nominal	1= Mama 2= Ovario
Edad de la paciente		La referida en la nota de atención inicial.	FRD	Cuantitativa discreta	Años
Edad del diagnóstico.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de tumor maligno de la mama / ovario.	Número de años, meses, días, cumplidos al momento de la medición que esté consignado en el expediente clínico o electrónico.	FRD	Cuantitativa Discreta	Años.
Sexo			FRD	Cualitativa nominal	Mujer Hombre

Riesgo genético por BRCAPRO	Posibilidad de ser portador de un cambio permanente y heredable en la secuencia de nucleótidos causante de enfermedad o de un fenotipo clínico (6,25).	Riesgo de ser portador de una variante en la secuencia de DNA que se encuentre clasificada en bases de datos clínicas, internacionales o propias del gen, como causal del fenotipo.	BRCAPRO modelo matemático predictivo para ser portador de mutación germinal en BRCA 1 y BRCA 2.	Nominal. Dicotómica.	Positivo = riesgo calculado es igual o mayor del 20%. Negativo = riesgo calculado menor de 20%.
-----------------------------	--	---	---	-------------------------	--

VARIABLES DE INTERÉS EN LOS FAMILIARES

Cáncer de mama.	Tumor maligno que se origina en el tejido de la glándula mamaria.	Antecedente heredofamiliar de cáncer de mama en familiar de 1er y 2do grado.	FRD (Fuente de registro directo del expediente clínico físico o digital)	Nominal. Dicotómica.	Si = 1 No = 2
Cáncer de ovario.	Tumor maligno que se desarrolla a partir de las células epiteliales de ovario.	Antecedente heredofamiliar de cáncer de mama en familiar de 1er y 2do grado.	FRD	Nominal. Dicotómica.	Si = 1 No = 2
Cáncer de endometrio	Tumor maligno que se origina en las células de revestimiento del endometrio.	Antecedente heredofamiliar de cáncer de mama en familiar de 1er y 2do grado.	FRD	Nominal. Dicotómica.	Si = 1 No = 2

Cáncer colorectal.	Tumor maligno que se origina en las células de revestimiento del intestino grueso.	Antecedente heredofamiliar de cáncer de mama en familiar de 1er y 2do grado.	FRD	Nominal. Dicotómica.	Si = 1 No = 2
Cáncer de páncreas.	Tumor maligno que se origina en las células glandulares del páncreas.	Antecedente heredofamiliar de cáncer de mama en familiar de 1er y 2do grado.	FRD	Nominal. Dicotómica.	Si = 1 No = 2
Cáncer de próstata.	Tumor maligno originado en las células glandulares de la próstata.	Antecedente heredofamiliar de cáncer de mama en familiar de 1er y 2do grado.	FRD	Nominal. Dicotómica.	Si = 1 No = 2
Cáncer de uréter.	Tumor maligno que se origina en el epitelio de recubrimiento del uréter.	Antecedente heredofamiliar de cáncer de mama en familiar de 1er y 2do grado.	FRD	Nominal. Dicotómica.	Si = 1 No = 2
Cáncer renal.	Tumor maligno que se origina en el revestimiento de los túbulos del riñón.	Antecedente heredofamiliar de cáncer de mama en familiar de 1er y 2do grado.	FRD	Nominal. Dicotómica.	Si = 1 No = 2
Cáncer de vejiga.	Tumor maligno que se origina en las células de recubrimiento interno de la	Antecedente heredofamiliar de cáncer de mama en familiar de 1er y 2do grado.	FRD	Nominal. Dicotómica.	Si = 1 No = 2

	vejiga.				
Cáncer de cerebro.	Tumor maligno que se origina en la célula del parénquima cerebral.	Antecedente heredofamiliar de cáncer de mama en familiar de 1er y 2do grado.	FRD	Nominal. Dicotómica.	Si = 1 No = 2
Melanoma	Tumor maligno que se origina en piel (melanocito).	Antecedente heredofamiliar de melanoma en familiar de 1er y 2do grado.	FRD	Nominal. Dicotómica.	Si = 1 No = 2
Carcinoma adreno-cortical		Antecedente heredofamiliar de Carcinoma adreno-cortical en familiar de 1er y 2do grado.	FRD	Nominal. Dicotómica.	Si = 1 No = 2
Sarcoma		Antecedente heredofamiliar de Sarcoma en familiar de 1er y 2do grado.	FRD	Nominal. Dicotómica.	Si = 1 No = 2
Leucemia		Antecedente heredofamiliar de Leucemia en familiar de 1er y 2do grado.	FRD	Nominal. Dicotómica.	Si = 1 No = 2
Cáncer gástrico difuso		Antecedente heredofamiliar de Cáncer gástrico	FRD	Nominal. Dicotómica.	Si = 1 No = 2

		difuso en familiar de 1er y 2do grado.			
Cáncer de tiroides		Antecedente heredofamiliar de Cáncer de tiroides en familiar de 1er y 2do grado.	FRD	Nominal. Dicotómica.	Si = 1 No = 2
Macrocefalia		Antecedente heredofamiliar de Macrocefalia en familiar de 1er y 2do grado.	FRD	Nominal. Dicotómica.	Si = 1 No = 2
Pólipos hamartosos de tracto gastrointestinal		Antecedente heredofamiliar de Pólipos hamartosos de tracto gastrointestinal en familiar de 1er y 2do grado.	FRD	Nominal. Dicotómica.	Si = 1 No = 2
Edad de presentación del cáncer	Tiempo transcurrido desde nacimiento. al	Se considerará la edad referida de presentación del cáncer en cada uno de los familiares y se aplicará a cada uno de los cánceres arriba mencionados.	FRD	Cuantitativa continua	Años

Familiar en que se presentó el cáncer	Persona ligada al individuo por lazos sanguíneos o legales.	Se considerará el grado de parentesco del familiar en que se presentó cada uno de los cánceres arriba mencionados que se hayan referido positivos.	FRD	Cualitativa nominal	1= Padres, 2= Hijos 3= Hermanos 4= Tíos 5= Primos 6= Sobrinos 7= Otros.
---------------------------------------	---	--	-----	---------------------	---

VARIABLES DESCRIPTORAS.

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Fuente de información	Tipo de variable/Escala de medición	Valor / unidad de medición.
Peso	Acción de la gravedad sobre un cuerpo de acuerdo a su masa, Medida del peso corporal expresada en kilogramos(25)	Medida del peso corporal expresada en kilogramos al momento de la consulta	Toma de peso corporal mediante báscula	Cuantitativa Continua.	Kg.
Talla	Estatura o longitud del cuerpo humano desde la planta de los pies hasta el vértice de la cabeza(25)	Medida de la estatura expresada en centímetros sin zapatos, mediante una báscula con estadímetro	Toma de talla mediante estadímetro	Cuantitativa Continua	Metros.

Índice de Masa Corporal	Índice obtenido como el resultado de dividir el peso (kg) entre la talla(m ²) (25)	Índice obtenido como el resultado de dividir el peso (kg) entre la talla(m ²) que genera la siguiente clasificación: 1= Obesidad I (30-34.9) 2= Obesidad II (35-39.9) 3 = Obesidad III (≥40)	FRD	Cualitativa/Ordinal	Kg/m2
Tipo Histológico.	Anatomía microscópica del tumor.	Ductal in situ Ductal infiltrante Lobulillar in situ Lobulillar infiltrante Mixto Comedocarcinoma Muco-epidermoide Inflamatorio, que esté consignado en el expediente clínico o electrónico.	FRD-	Cualitativa nominal politómica.	1 Ductal in situ 2 Ductal infiltrante 3 Lobulillar in situ. 4 Lobulillar infiltrante Mixto 5 Comedo_carcinoma.
Grado histológico.	Morfología histológica de los tumores en correlación a su grado de malignidad.	Sistema de Scarff-Bloom – Richardson. Grado 1 bien diferenciado. Grado 2 moderadamente	FRD	Cualitativa ordinal.	1= grado I. 2= grado II. 3= grado III.

		diferenciado. Grado 3 pobremente diferenciado.			
Etapa clínica	Extensión clínica de la enfermedad.	TNM (tumor primario, ganglios regionales, metástasis a distancia) descrito por la American Joint Committee on Cancer Classification 7th.	FRD	Cualitativa ordinal.	1= etapa I 2= etapa II 3= etapa III 4= etapa IV
Expresión de HER.	Es un factor de crecimiento de tipo epidérmico humano.	Protooncogen localizado en el brazo largo del cromosoma 17, mediante FISH o hibridación in situ se puede detectar el número de copias que posee el paciente a partir de una biopsia de tejido.	FRD	Cualitativa nominal.	1= positivo. 2= negativo.
Receptor de progesterona positivo	Marcador biológico reconocido como factor pronostico y predictivo de tratamiento en cáncer de mama.	Proteína nuclear que al unirse a su hormona esteroidea (progestágeno) regula la transcripción de genes detectado por	FRD	Cualitativa nominal.	1= positivo. 2= negativo.

		inmunohistoquímica.			
Triple negativo	Describe las células de carcinoma mama que no tienen receptores de estrógeno, progesterona o grandes cantidades de proteína HER2/neu	Tumor con ausencia de expresión de receptores estrógeno, progesterona y receptores HER se detecta su ausencia por inmunohistoquímica.	FRD	Cualitativa nominal.	0= No 1= Si
Receptor estrogénico positivo	Marcador biológico reconocido como factor pronóstico y predictivo de tratamiento en cáncer de mama.	Proteína nuclear que al unirse a su hormona esteroidea (estrógeno) regula la transcripción de genes detectado por inmunohistoquímica.	FRD	Cualitativa nominal.	1= positivo. 2= negativo.
Invasión linfocitaria	Describe la presencia de células de cáncer de mama en vasos sanguíneos o conductos linfáticos y sirve como un factor predictor adverso del tumor.	Se expresa como ausente o presente según el análisis de patología.	FRD	Cualitativa nominal.	1= positivo. 2= negativo.

ASPECTOS ÉTICOS.

- a) El investigador garantiza 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 brinda mayor protección a los sujetos del estudio.
- b) De acuerdo al de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación está considerado como investigación de riesgo mínimo ya que incluirá el interrogatorio directo y no se realizará en una población vulnerable.
- c) 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 llevó 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 se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
 - Este protocolo fue sometido a evaluación por los Comités de Ética en Investigación y de Investigación en Salud de la UMAE.
 - Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
 - Este protocolo guardará la confidencialidad de las personas. Ni las bases de datos ni las hojas de colección tienen información que puede servir para identificar a las participantes, sino solo un folio. El investigador principal conservó y conservará los datos que correspondan a cada folio en un archivo aparte bajo llave
 - En este trabajo los beneficios de realizarlo superaron los riesgos.
 - La publicación de los resultados de esta investigación se preservará la exactitud de los resultados obtenidos y de ninguna manera se expondrá información que pudiera servir para identificar a las participantes.
 - Cada participante fue informado suficientemente de los objetivos, métodos, beneficios y posibles riesgos previstos y las molestias que el estudio podría acarrear.
 - Se informó a las personas que eran libres de elegir participar en el estudio y de revocar en todo momento su participación. El consentimiento informado por escrito de las participantes, fue libremente aceptado.

- El consentimiento informado fue obtenido por un investigador no comprometido en la atención médica de los posibles participantes.
- d) Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, y el Informe Belmont.
- e) Solo las pacientes que tuvieron una puntuación mayor de 20 en la prueba de “BRCAPRO” tendrán algún beneficio en la realización de cirugías reductoras de riesgo para cáncer de mama y de ovario (mastectomías simples y/u ooforoctemías) o la propuesta de una vigilancia más frecuente para detección oportuna de la aparición de otro cáncer. Los familiares obtuvieron y obtendrán una nota de resumen para acudir a su Unidad de Medicina Familiar (quienes son derechohabientes IMSS) o a alguna otra Institución del Sector Salud (quienes no lo sean) para iniciar estudios de detección temprana de cáncer. Toda vez que los procedimientos consistieron únicamente en el interrogatorio de antecedentes, peso, talla de las pacientes y se obtuvieron del expediente clínico los resultados de por sí generados de sus estudios histopatológicos, entonces se consideró que el riesgo fue mínimo. Dado lo anterior:
- f) El balance riesgo-beneficio fue adecuado.
- g) Se seleccionaron a TODOS los pacientes que cumplieron con los criterios de selección.
- h) La forma de otorgar a los sujetos los beneficios esperados: fue descrita en el punto (e).

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS:

La Dra. Patricia Alanis López, es médica Gineco obstetra y oncóloga con 15 años de experiencia en atención de pacientes con cánceres ginecológicos, ha sido tutora de tesis de especialidad y subespecialidad y publicado en revistas indizadas con factor de impacto.

El Dr. Iván Alejandro Rosales Rocha es Gineco obstetra, residente de tercer año de Oncológica Quirúrgica.

El Dr. Luis Leonardo Flores Lagunes, es médico especialista en Genética Médica y Estudiante de Maestría por la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México en el programa de Genómica Aplicada a la Salud.

RECURSOS FINANCIEROS

FINANCIAMIENTO

Propio del equipo investigador. No se requirió más financiamiento.

FACTIBILIDAD

Al año se atienden cerca de 1000 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y/u ovario por lo que el número de pacientes con probable riesgo genético (10% del total) nos permitió captar la suficiente población para el análisis estadístico y clasificación del riesgo genético.

ADMINISTRACION DEL ESTUDIO/ CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

RIESGO DE PREDISPOSICIÓN GENÉTICA A CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO CALCULADO POR EL MODELO DE PREDICCIÓN “BRCAPRO” EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA Y/U OVARIO CON ALTO RIESGO DE MUTACION EN BRCA

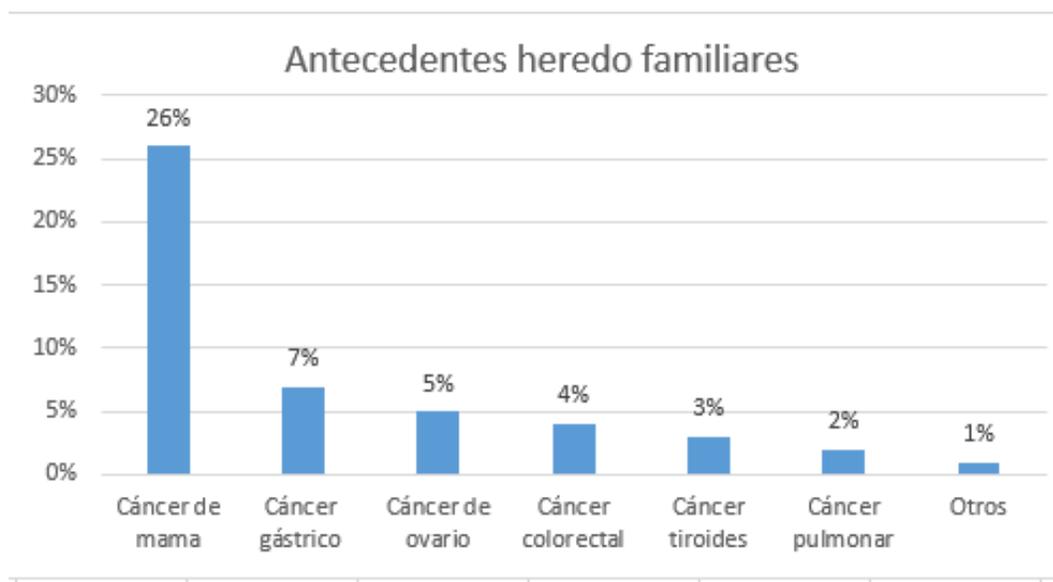
ACTIVIDAD	FECHAS PROGRAMADAS	FECHAS DE REALIZACIÓN
Elaboración protocolo:	Marzo-octubre 2018	Marzo-octubre 2018
Registro protocolo:	Octubre-noviembre 2018	Octubre-noviembre 2018
Selección de los pacientes:	Noviembre-diciembre 2018	Noviembre-diciembre 2018
Colección Información:	Noviembre/diciembre 2018	Noviembre/diciembre 2018
Captura de datos:	Noviembre/diciembre 2018	Noviembre/diciembre 2018
Análisis de datos:	Enero 2019	Enero 2019
Interpretación resultados:	Enero 2019	Enero 2019
Formulación reporte:	Febrero 2019.	Febrero 2019.

RESULTADOS.

Se estudiaron un total de 100 pacientes, con diagnóstico de cáncer de mama, con edad igual o menor a 50 años, tratadas en nuestro centro hospitalario. De los cuales 99 fueron del sexo femenino y 1 del sexo masculino. Valoradas por sus antecedentes heredo familiares.

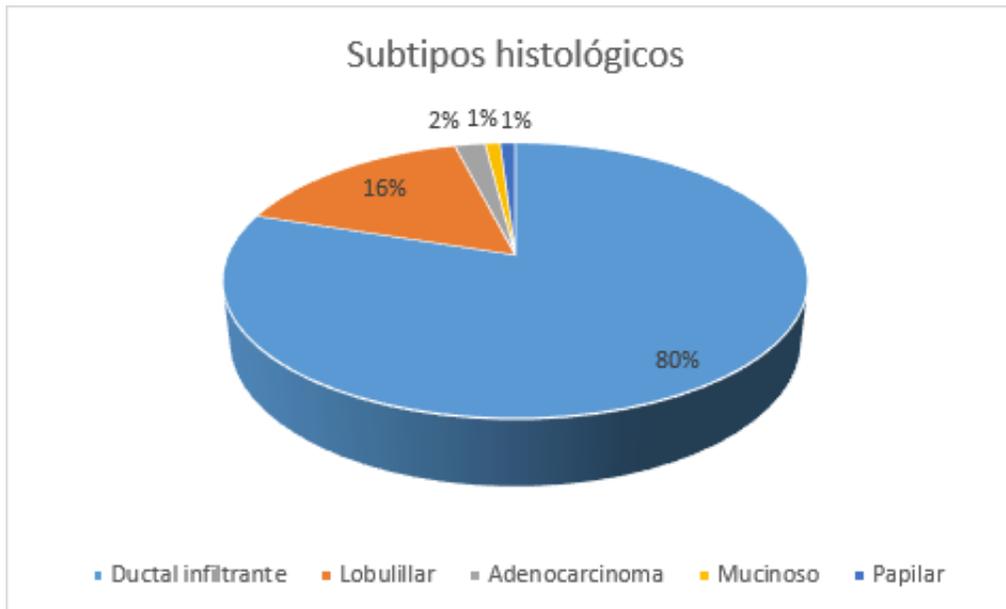
La media de edad fue de 43.8 años \pm 5.4 años, (rango de 27 a 50 años). De los cuales 22 pacientes (22%), presentaron puntuación porcentual \geq 20% en relación punto de corte del programa BRCAPRO. Su índice de masa corporal promedio fue de 28.09 \pm 2.23.

El 26 % de ellas presento antecedente heredo familiar para cáncer de mama, 7% para cáncer gástrico, 5% para cáncer de ovario, 4% para cáncer colorectal, 3% para cáncer de tiroides, 2% para cáncer pulmonar, 1 % para cáncer de páncreas, próstata, uréter, renal, vejiga, cerebro, leucemia respectivamente y de 0% para melanoma, sarcoma y adenocortical. (Grafica 1).



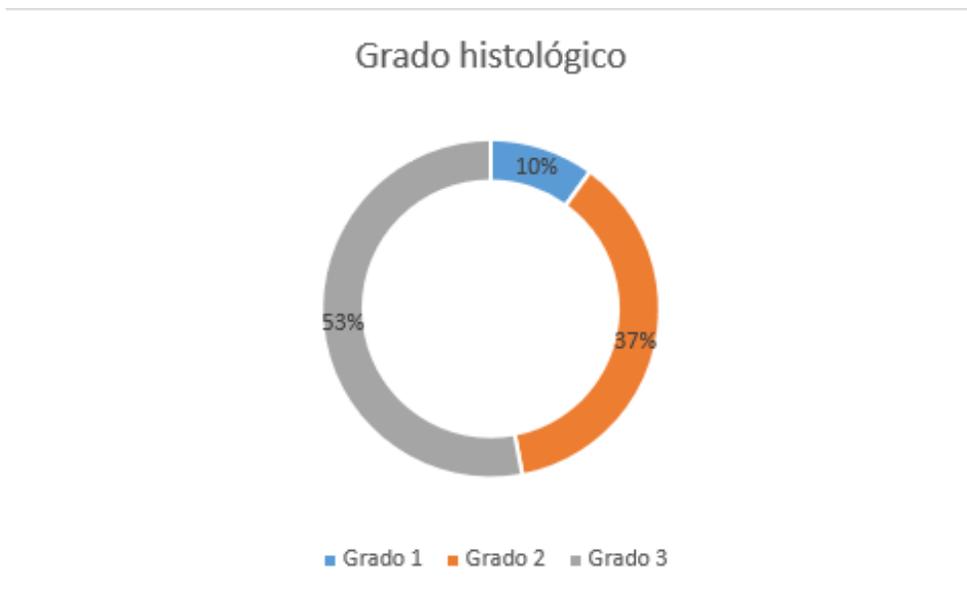
GRAFICA 1- ANTEDECENDETES HEREDO FAMILIARES PACIENTES ESTUDIADAS – DATOS RECABADOS, POR INTERROGATORIO DIRECTO Y O BASE DE HISTORIA CLINICA.

La distribución según los subtipos histológicos fue: ductal infiltrante 80%, lobulillar 16%, adenocarcinoma 2%, mucinoso 1%, papilar 1%. (Grafica 2).



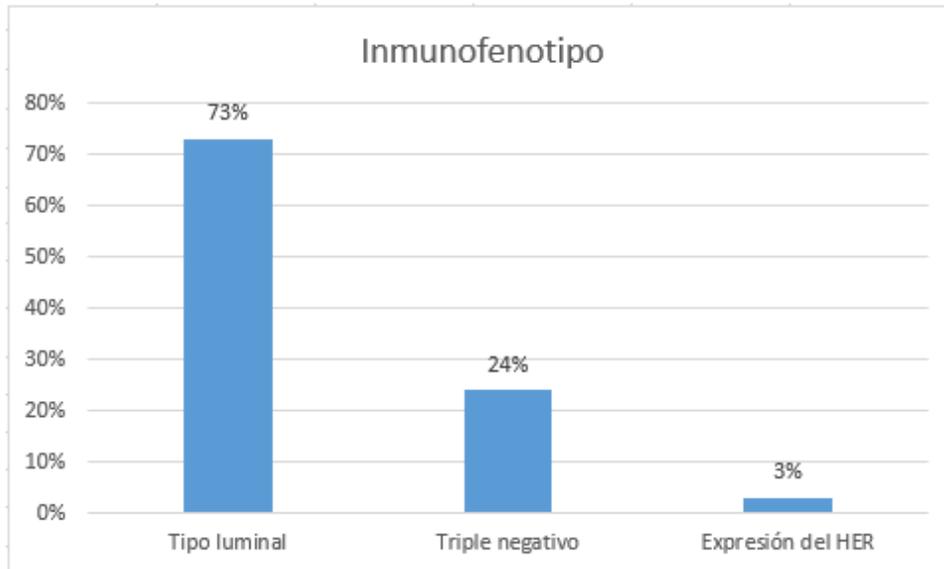
GRAFICA 2- RELACION DE LOS SUBTIPOS HISTOLOGICOS DEL GRUPO DE ESTUDIO - DATOS OBTENIDOS DE BASE DE DATOS (REPORTES -HISTOLOGICOS DE LA UNIDAD).

En relación a su grado histológico, el 53% tenía un grado histológico 3, 37% un grado histológico 2 y un 10 % un grado histológico 1. (Grafica 3).



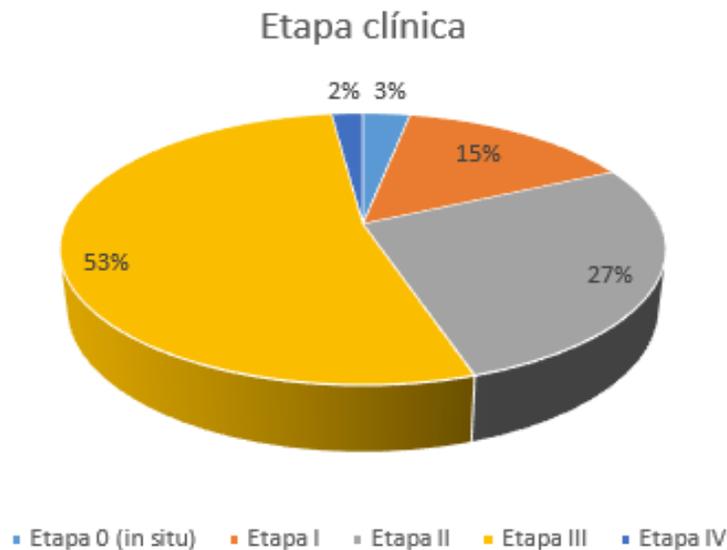
GRAFICA 3 - RELACION DE GRADO HISTOLOGICO TUMORAL EN GRUPO DE PACIENTES EN ESTUDIO – FUENTE DE DATOS (REPORTE HISTOPATOLOGICO).

En relación a su inmunofenotipo el 73% correspondió al tipo luminal, 24% triple negativo y el 3% con expresión del HER. (Grafica 4).



GRAFICA 4 – RELACION INMUNOFENOTIPO EXPRESION TUMORAL EN GRUPO DE ESTUDIO – FUENTE DE DATOS - REPORTE DE INMUNOHISTOQUIMICA – SERVICIO DE PATOLOGIA.

La distribución por etapa clínica fue la siguiente: etapa 0 (in situ) 3%, etapa I (15%), etapa II (27%), etapa III (53%), etapa IV (2%). (Grafica 5).



GRAFICA 5- DISTRIBUCION ETAPA CLINICA – PACIENTES EN ESTUDIO – FUENTE- VALORACION CLINICA INICIAL- EXPEDIENTE CLINICO.

En relación a otras variables inicialmente propuestas en forma individual como es el caso de receptores estrogénico positivos, receptores de progesterona positivos, se decidió una vez recabado en la base de datos integrar los mismo no en forma individual si no como patrón de diferenciación de inmunofenotipo tumoral en este caso (luminal) para mejor comprensión y expresión de datos. En cuanto a la variable de invasión linfovascular existió importante sesgo para recolección de información ya que en una cantidad importante de los reportes histopatológicos revisado no se expresaba la misma por lo que no se logró recabar este dato en la gran mayoría de las pacientes. Algunas otras variables en relación a los antecedentes heredo - familiares (microcefalia, pólipo tracto intestinal) no hubo ningún antecedente presente en nuestro grupo de pacientes sin embargo se hizo mención de las mismas ya que la hoja de recolección de datos para proceso de BRCA PRO – lo considera como un posible antecedente de importancia cuando este manifiesto.

DISCUSION.

El cáncer de mama es una enfermedad multifactorial, en la que existe la interacción de varios factores: hormonales, metabólicos, genéticos y ambientales. La mayoría se definen como esporádicos 75-80%, que se producen en mujeres que no tienen antecedentes familiares de esta enfermedad. Una minoría de los casos, lo que representa de alrededor del 10-15%, se denominan cánceres familiares, en la familia puede haber más de un miembro con cáncer. Alrededor de 5-10 % son debidos a la presencia de variaciones en el ADN constitutivo que confiere un riesgo mucho mayor a desarrollar cáncer que la población general y estos son los llamados hereditarios. (33)

En los años 90 s se identificaron dos genes responsables de estas variaciones BRCA1 y BRCA2. Los genes BRCA1 y BRCA2 son llamados genes supresores tumorales, capaces de regular la proliferación celular y la reparación de los daños en la replicación del ADN. Una variante patógena en uno de estos dos genes, es capaz de alterar la síntesis de proteínas y puede determinar la perdida de una de estas funciones. (33)

La importancia clínica de esto es que, el individuo que presenta una variante de este tipo, tiene un mayor riesgo, en el curso de la vida de desarrollar cáncer de mama y /u ovario. (33,34)

La transmisión de las variantes en estos genes es autosómica dominante, es decir, el que tiene esta variante en su DNA, ya sea hombre o mujer, va a ser capaz de transmitir esta alteración a la descendencia con una probabilidad del 50%, independientemente el sexo. (34)

Es probable que estimar el riesgo de desarrollar cáncer de mama para portadores de variantes en el gen BRCA1 seria aproximadamente 60% y en el gen BRCA2 55%. Estas variantes también confieren mayor riesgo de aparición de cáncer de ovario/trompa de Falopio, que para el gen BRCA1 es de aproximadamente 59%, mientras que para BRCA2 de 16%. Ellos también son responsables de un aumento del riesgo de cáncer de mama masculino, igual a 1 – 5% de los genes BRCA1 y BRCA2 5-10%. (34)

El riesgo de desarrollar un tumor en la mama contralateral a diez años después de primer evento es mayor en las mujeres con alteraciones de los genes BRCA1 y BRCA2 en comparación con el de mujeres portadoras (35% frente a 5%), en particular para los portadores de variantes en gen BRCA1. Hay evidencia científica de un mayor riesgo de desarrollar otros tipos de cáncer en la presencia de variantes que causan enfermedades en el gen BRCA2, tales como: melanoma, cáncer de estómago, páncreas y tracto biliar. (34,35).

La persona con cáncer de mama con componente hereditario puede presentar algunas características clínicas únicas como: edad temprana en la aparición de la enfermedad que tiene más valor que el número de familiares afectados, presencia de cáncer de ovario y entre los miembros de la familia, varón con cáncer de mama. (34,35).

El asesoramiento genético es el proceso que ayuda a individuos a comprender y adaptarse a las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de la contribución genética a enfermedades. El asesoramiento genético en cáncer hereditario debe ofrecerse, idealmente, en determinadas circunstancias: cuando el individuo presente rasgos en su historia personal o familiar sugerentes de una susceptibilidad genética al cáncer, cuando la prueba genética disponible pueda ser interpretada adecuadamente y cuando los resultados puedan ayudar al diagnóstico o influir en el manejo médico, quirúrgico del paciente o de los demás miembros de su familia. (35).

Es de suma importancia el manejo de categorías de riesgo de cáncer de mama, de menor a mayor riesgo, para luego, según la evidencia científica actualmente existente, recomendar la mejor estrategia de vigilancia y prevención. En el caso de las familias de alto riesgo, que son aquellas donde el patrón de aparición de cáncer es altamente sugestivo de un síndrome cáncer hereditario, ya sea por la aparición de múltiples casos o la aparición de cáncer de mama a edades precoces, cánceres poco frecuentes en sexo u órganos. Para lo anterior se han creado modelos de cálculo de riesgo basados en estudios poblacionales y cuya validez ha sido comparada contra la prueba genética de la mutación de BRCA con una adecuada similitud predictiva contra la misma. El BRCAPRO es el modelo más comúnmente utilizado validado en varios

países europeos y en norte América como base inicial en el asesoramiento genético. La mayoría de estos programas se desarrollaron usando información sobre incidencia y penetrancia de los síndromes de cáncer hereditarios en poblaciones del norte americano, europeo o australiano, que podrían no reflejar la realidad de poblaciones mestizas como es el caso de la población mexicana. (35).

La importancia de validar estos instrumentos radica en realizar una categorización de riesgo de los individuos y en aquellos con alto riesgo se evalué la necesidad de estudios moleculares para confirmar la mutación e implementar en su caso estrategias de prevención que incluyan un seguimiento con mayor apego, cirugías de reducción de riesgo y fármaco prevención. (35).

CONCLUSIONES.

El cáncer de mama es una entidad multifactorial, Este fenómeno se traduce, epidemiológica y clínicamente, en la presencia de diferentes estratos de riesgo en una misma población. La correcta estratificación de riesgo conlleva la necesidad de realizar estudios moleculares y su adecuada interpretación, y finaliza con la elaboración de una estrategia de contención y prevención que abarque todos los riesgos involucrados.

En nuestro estudio el porcentaje de pacientes con alto riesgo de mutación de BRCA fue superior al estimado en la literatura internacional (22% vs 10%), al menos en esta zona del país quizá por el mestizaje de nuestra población. Nuestro grupo de estudio 1 de cada 4 pacientes tenía antecedentes heredofamiliares importantes para cáncer de mama, el 53% de ellas presentaron un alto grado histológico y 53% se diagnosticó en etapa localmente avanzada por lo que el pronóstico de este grupo de pacientes generalmente es adverso. El tratamiento de este grupo de pacientes debe ser multidisciplinario queda claro la importancia del adecuado asesoramiento genético y en un segundo paso acceder a la validación de nuestro estudio contra prueba genética y de este modo poder establecer o implementar este modelo como herramienta en nuestro medio donde la disponibilidad y coste de la prueba genética es de difícil acceso para la población.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Amadou A, Torres-Mejía G, Hainaut P et al. Breast cancer in Latin America: global burden, patterns, and risk factors. *Salud Pública Mex.* 2014; 56:547-54.
2. Villarreal-Garza C, Alvarez-Gomez RM, Perez-Plasencia C, et al. Significant Clinical Impact of Recurrent BRCA1 and BRCA2 Mutations in Mexico. *Cancer* 2015; 372-378.
3. Toss A, Tomasello C, Razzaboni E et al. Hereditary ovarian cancer: not only BRCA 1 and 2 genes. *Biomed Res Int* 2015; 341723.
4. Nagy R, Sweet K y Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene.* 2004; 23: 6445–6470.
5. Lapunzina P, Ortiz-López R, Rodríguez-Laguna L, et al. Impact of NGS in the medical sciences: Genetic syndromes with an increased risk of developing cancer as an example of the use of new technologies. *Genet. Mol. Biol.* 2014; (suppl. 1): 241-249
6. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, et al. Average risks J Hum Genet 2003; 72:1111-1130.
7. Metcalfe KA, Birenbaum – Carmeli D, Lubinsky J, Gronwald J, Lynch H, Moller P. International variation in rates of uptake of preventive options in BRCA 1 and BRCA 2 mutations carriers. *Int J Cancer* 2008; 122:2017 -2022.
8. Warner E, Foulkes W, Goodwin P, Meschino W, Blondal J, Paterson C, et al. Prevalence and Penetrance of BRCA 1 and BRCA 2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1241 - 1247.
9. John EM, Miron A, Gong G, Phipps AI, Felberg A, Li FP, et al. Prevalence of Pathogenic BRCA I mutations carriers in 5 US racial groups. *JAMA* 2007; 298:2869-2876.
10. Villarreal-Garza C, Weitzel JN, Llacuachqui M et al. The prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations among young Mexican women with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 150: 389-392.
11. Narod S, Offit K. Prevention and Management of Hereditary Breast Cancer, *J Clin Oncol* 2005; 2: 1656 – 1663.

12. HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Fan I, et al. Population BRCA 1 and BRCA 2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin – cohort study in Ontario, Canada, *J Matl Cancer Inst* 2006, 98: 1694-1706.
13. Tung N, Battelli C, Allen B, et al. Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. *Cancer*. 2015; 121: 25-33.
14. Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. *Cancer*. 2017; 123: 1721-1730.
15. Arcand SL, Akbari MR, Mes-Masson AM et al. Germline TP53 mutational spectrum in French Canadians with breast cancer. *BMC Med Genet*. 2015; 16:24.
16. Stoll J, Weissman S, Hook N, et al. Evaluation of laboratory perspectives on hereditary cancer panels. *Fam Cancer*. 2016; 689-696.
17. Hamilton R. Genetics: Breast Cancer as an Exemplar. *Nurs clin North Am*. 2009; 44: 327 – 38.
18. Mitra AM, Faruque Fs, Avis AL. Breast Cancer and Environmental Risks: *Environ Health*. 2004; 66: 24 – 32.
19. Berliner JL, Fay AM. Risk Assessment and Genetic counseling for Hereditary Breast Ovarian Cancer: Recommendation of national society of genetic Counsellors. *J Genet Couns*. 2007; 16:241 – 60.
20. Ford D, Easton DF. The genetics of Breast and Ovarian Cancer. *Br J cancer*. 1995; 72: 805- 12.
21. MacDonald DJ, The oncology nurse's role in cancer risk assessment and counselling. *Semin oncol nurs*, 1997; 13:123-8.
22. Yague C, Salvat M LopezC, Gandeia N, Velasco A, Enfermeras en el consejo genetico de cancer. *Enferm Oncologica* 2008; 10:38-40.
23. Smerecnik CM, Mester I, Verweij E, de Vries NK, de Veries H. A systematic review of de impact of genetic counseling on risk perception accuracy. *J Geney couns* 2009; 18:217-28.
24. Oncoguia del cosejo y asesoramiento geneticos en el cancer hereditario. Barcelona: Agencia `Avaluacio de Tecnologia I recerca mediques. Catsalut. Departamento de Salut. Generalitat de Catalunya; Junio 2006.

25. Baltzell K, Wrensch MR. Strengths and limitations of breast cancer risk assessment. *Oncol Nurs Forum* 2005; 32:605-16.
26. De la Hoya M, Díez O, Perez – Segura P, Rodino J, Fernandez JM, Sanz J, et al. Pretest Prediction models of BRCA 1 or BRCA 2 mutation in Breast/ ovarian families attending familial cancer clinics. *J Med Genet*. 2003; 40:503 – 10.
27. Berry DA, Iversen Jr Es, Gudbjartsson DF et al: BCRAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/ BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes *J Clin Oncol* 2002; 20: 2701 – 2712.
28. Barcnas CH, Hosain GM, Arun B et al: Assessing BRCA carrier probabilities in extended families. *J Clin Oncol* 2006; 24: 354- 360.
29. Kurian AW, Gong GD, John EM et al: Performance of Prediction models BRCA mutation carriage in three racial ethnic groups. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1084- 1091.
30. Programa nacional de consensus Inter – Sociedades Programa Argentino de Consensos de enfermedades oncologicas, Octubre 2014.
31. Couch FJ, Nathanson KL, Offit K, Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer and prevention. *Science*. 2014 Mar 28;343 (6178): 1466- 70.
32. WHO classification of tumors of the Breast: edited by Sunil R. Lakhani, Ian O. Ellis, Stuart J. Schnitt, PuayHoon Tan y Marc J. van de Vijver. International Agency for Research on Cancer. Lyon 2012.
33. Zahi I. Mitri, Michelle Jackson, Carolyn Garby, BRCA 6.0 Model Validation in Male Patients Presenting For Brca Testing. *The Oncologist – University Of Texas*. 2015;20:593-597.
34. Emanuele Mazzola, Amanda Blackford, Giovanni Parmigiani, “Recent Enhancements to the Geneyic Risk Prediction Model BRCAPRO- The Johns Hopkins University. 2015;14, 147-157.
35. Ines Zanna, Piera Rizzolo, Francesco Sera. “The BRCAPRO 5.0 model is useful tool in genetic counseling and clinical management of male breast cancer cases.” – *European Journal of Human Genetics* 2010 – 18, 856-859.

ANEXO 1.



Carta de Consentimiento informado para participar en protocolo de investigación.

Título de la investigación:

RIESGO DE PREDISPOSICIÓN GENÉTICA A CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO CALCULADO POR EL MODELO DE PREDICCIÓN “BRCAPRO” EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA Y/U OVARIO CON ALTO RIESGO DE MUTACION EN BRCA.

Número de registro: R- 2018-3504-052

Por medio de la presente le estamos invitando a un protocolo de investigación que se está realizando en el Hospital de Gineco-obstetricia del Centro Medico la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en pacientes que tengan antecedente de cáncer de mama o de ovario.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO.

El motivo de este estudio es calcular el riesgo de tener un cambio anormal (llamado mutación) en un gen (un trozo de la información de su herencia) que, se sabe, está asociado frecuentemente a cáncer de mama y a cáncer de ovario y que se llama BRCA 1 y 2. A su vez, el tener este cambio anormal en este gen, aumenta el riesgo de que usted o incluso algún miembro de su familia presente éstos u otros cánceres.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

Si usted está de acuerdo en participar se le solicitará información sobre si algún miembro de su familia ha padecido o padece algún tipo de cáncer. También se tomarán de su expediente su peso, talla, edad, y los resultados del reporte de patología del cáncer que le fue diagnosticado. La información obtenida permitirá calcular su riesgo futuro de cáncer en un periodo aproximado de 5 años, por medio de un modelo matemático (BRCAPRO)

que nos indica la probabilidad de tener un cambio anormal (mutación) del gen BRCA1 y 2. Este modelo predictivo puede ser de gran utilidad para sugerirnos la necesidad de hacerle a usted una vigilancia más frecuente o proponerle alguna cirugía (más adelante lo explicamos). Así mismo nos indicará la necesidad de enviar a sus familiares a algún centro de atención médica para que se les realicen estudios de detección oportuna de cáncer. Es importante mencionar que el modelo matemático BRCAPRO realiza una estimación de riesgo, **Y NO SE TRATA DE UN DIAGNOSTICO DEFINITIVO DE CÁNCER**

POSIBLES BENEFICIOS QUE RECIBIRÁ AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

En caso de que usted tenga un riesgo mayor de 20% cuando le realicemos la prueba de “BRCAPRO” se le considerará de riesgo alto para desarrollo de otro cáncer y le propondremos, por su seguridad: ya sea (a) realizarle alguna cirugía reductora de riesgo para cáncer de mama y de ovario, llamadas mastectomía simple y/u ooforectomía y que consisten en retirar el tejido mamario (habitualmente tratando de conservar la piel, la areola y el pezón) y/o retirar los ovarios; la otra opción es (b) una vigilancia más frecuente para detección oportuna de la aparición de otro cáncer con consulta cada seis meses, que incluya mastografía y ultrasonido de mama, así como ultrasonido pélvico y un marcador tumoral que se mide en sangre (CA 125). Además proporcionaremos a sus familiares una nota de resumen para acudir a su Unidad de Medicina Familiar (quienes sean derechohabientes IMSS) o a alguna otra Institución del Sector Salud (quienes no lo sean) con la finalidad de que les inicien estudios de detección temprana de cáncer.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS.

Dado que para fines de este proyecto únicamente vamos a emplear datos que de por sí durante su atención médica habitual íbamos a recopilar, y a que nos comprometemos a guardar de manera estricta toda la información que recabemos, no se prevé algún riesgo derivado de su participación en el estudio. Así mismo nos comprometemos a enviar a sus familiares a la Unidad Médica que corresponda para que inicien estudios de detección temprana de cáncer. El investigador principal se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que tenga acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su decisión de participar en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS a la que tiene derecho, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que si no desea participar en el estudio, su decisión no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que como derechohabiente recibe. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que usted quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD.

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla (como su nombre y afiliación) será guardada de manera confidencial y por separado, al igual que los resultados de sus estudios clínicos, para garantizar su privacidad. Nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS Y ACLARACIONES SOBRE EL ESTUDIO.

En caso de dudas o aclaraciones sobre el estudio podrá comunicarse las 24 horas todos los días de la semana con:

Dra. Patricia Alanís López

Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social

Tel. 01 55 35 19 15 37.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE.

Se me ha explicado el estudio de investigación y me han contestado todas mis preguntas. Considero que comprendí la información descrita en este documento y libremente doy mi consentimiento para participar en este estudio de investigación.

Nombre del paciente

Firma

NOMBRE, FIRMA Y MATRÍCULA DEL ENCARGADO DE SOLICITAR EL CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y

libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

*Nombre, firma y matrícula del encargado de obtener el
Consentimiento Informado*

Firma

FIRMA DEL TESTIGO

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 1

Firma

Nombre, dirección, relación

FIRMA DEL TESTIGO.

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 2

Firma

Nombre, dirección, relación

Anexo 3. “DATOS EPIDEMIOLOGICOS COMPLEMENTARIOS”.

VARIABLE.	INFORMACION.
Edad de diagnóstico.	() Años.
Peso.	() Kg.
Talla.	() Metros.
Índice de masa corporal.	() Kg/mts2.
Tipo histológico.	().
Grado histológico.	().
Etapas clínicas.	().
Expresión de HER.	(Si) / (No).
Expresión de receptores de estrógenos.	(Si) / (No).
Expresión de receptores de progesterona.	(Si) / (No).
Receptores negativos (triple negativo)	(Si) / (No).
Invasión linfovascular.	(Si) / (No).