



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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**  
**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**  
**HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR. SILVESTRE FRENK FREUND"**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MOLECULARES EN  
MUJERES CON CÁNCER DE MAMA CON SOSPECHA DE  
SÍNDROME DE PREDISPOSICIÓN A CÁNCER  
HEREDITARIO**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL:  
GRADO DE ESPECIALISTA  
EN:  
**GENÉTICA MÉDICA**

PRESENTA:  
**DAVID ANTONIO CARREÑO BOLAÑOS**

INVESTIGADOR PRINCIPAL:  
DRA. MARÍA TERESA DE JESÚS CERVANTES DÍAZ  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GENÉTICA MÉDICA. UMAE  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

TUTOR:  
DR. JUAN CARLOS HUICOCHEA MONTIEL  
PROFESOR TITULAR Y MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GENÉTICA  
MÉDICA. UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA DR. SILVESTRE FRENK FREUND  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2022



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 principal.**

Dra. María Teresa de Jesús Cervantes Díaz

Servicio de Genética. UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Teléfono 5556276900 Extensión 22582. Correo electrónico:  
dra.cervantes.genetica@gmail.com

**Colaboradores.**

Dr. David Antonio Carreño Bolaños

Médico residente Genética Médica. UMAE Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund  
Centro Médico Nacional Siglo XXI. Teléfono: 56276900 Extensión: 22281 Correo  
electrónico: davidcb2324@gmail.com

Dr. Juan Carlos Huicochea Montiel

Servicio de Genética Médica. UMAE Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund  
Centro Médico Nacional Siglo XXI. Teléfono 56276900 Extensión 22281. Correo  
electrónico: jchmontiel01@gmail.com

Dr. Alan Cárdenas Conejo

Servicio de Genética Médica. UMAE Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund  
Centro Médico Nacional Siglo XXI. Teléfono 56276900 Extensión 22281. Correo  
electrónico: alancardenasconejo@hotmail.com

Dra. Guadalupe Eugenia Paredez Rivera

Servicio de Genética. UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.  
Teléfono 5556276900 Extensión 22582. Correo electrónico:  
guadalupe.paredes@imss.gob.mx

# Contenido

<b>ABREVIATURAS</b> .....	4
<b>RESUMEN</b> .....	5
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	6
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	6
<b>CÁNCER DE MAMA</b> .....	7
<b>Epidemiología</b> .....	7
<b>Factores de riesgo para cáncer de mama</b> .....	7
<b>Características clínicas, histopatológicas y moleculares del cáncer de mama</b> .....	8
Tipos Histológicos .....	8
Clasificación TNM .....	10
Clasificación molecular del cáncer de mama .....	10
Subtipos definidos mediante inmunohistoquímica.....	12
<b>SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN A CÁNCER HEREDITARIO</b> .....	13
Síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario.....	15
Síndrome de Li-Fraumeni .....	20
Síndrome de Peutz-Jeghers.....	21
Síndrome de Cowden.....	22
<b>DIAGNÓSTICO DE SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN A CÁNCER HEREDITARIO</b> .....	22
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	25
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	25
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	26
<b>OBJETIVOS</b> .....	26
<b>OBJETIVO GENERAL</b> .....	26
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	26
<b>HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN</b> .....	27
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	27
<b>DISEÑO DEL ESTUDIO</b> .....	27
<b>POBLACIÓN DE ESTUDIO</b> .....	27
<b>LUGAR DONDE SE DESARROLLÓ EL ESTUDIO</b> .....	27
<b>CRITERIOS DE SELECCIÓN</b> .....	27

<b>Criterios Inclusión</b> .....	27
<b>Criterios Exclusión</b> .....	27
<b>TIPO DE MUESTREO</b> .....	28
<b>CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA</b> .....	28
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	28
<b>VARIABLES</b> .....	28
<b>METODOLOGÍA DEL ESTUDIO</b> .....	33
<b>ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	34
<b>Riesgo de la investigación</b> .....	34
<b>Beneficios posibles</b> .....	35
<b>Balance riesgo beneficio</b> .....	35
<b>Confidencialidad y privacidad</b> .....	35
<b>Conflicto de intereses</b> .....	35
<b>RECURSOS, FINANCIAMIENTO, FACTIBILIDAD</b> .....	35
<b>Recursos</b> .....	35
<b>Financiamiento</b> .....	35
<b>Factibilidad</b> .....	36
<b>RESULTADOS</b> .....	37
<b>Resultados Moleculares</b> .....	39
<i>Resultados positivos</i> .....	40
<i>Resultado con VUS</i> .....	43
<b>Resultados características clínicas</b> .....	44
<b>DISCUSIÓN</b> .....	50
<b>LIMITACIONES</b> .....	62
<b>PERSPECTIVAS A FUTURO</b> .....	63
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	63
<b>ANEXOS</b> .....	67
<b>Anexo 1</b> .....	67
<b>Anexo 2</b> .....	68
<b>Anexo 3</b> .....	70
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b> .....	71

## **ABREVIATURAS**

**AJCC-** American Joint Commission of Cancer  
**AR-** Receptor de Andrógenos  
**CDK-** Cinasa dependiente de ciclina  
**CGH-** Hibridación genómica comparativa  
**CS-** Síndrome de Cowden  
**CVN-** Variable de número de copias  
**DCIS-** Carcinoma ductal in situ  
**DNA-** Acido desoxirribonucleico  
**ER-** Receptor de estrógenos  
**GOC-** Global Cancer Observatory  
**HBOC-** Síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario  
**HER2-** Receptor 2 del Factor de crecimiento epidérmico humano  
**IARC-** International Agency for Research on Cancer  
**IC-** Intervalo de confianza  
**IHQ –** Inmunohistoquímica  
**INCAN-** Instituto Nacional de Cancerología  
**INEGI-** Instituto Nacional Estadística, Geografía e Informática  
**LCIS-** Carcinoma lobulillar in situ  
**LFS-** Síndrome de Li Fraumeni  
**LOH-** Pérdida de Heterocigosidad  
**LS-** Síndrome de Lynch  
**MLPA-** Amplificación de sondas dependiente de ligadura múltiple.  
**NCCN-** National Comprehensive Cancer Network  
**NGS-** Secuenciación de Nueva generación  
**NHEJ-** Unión de extremos no homólogos  
**OMS-** Organización Mundial de la Salud  
**PJS-** Síndrome de Peutz Jeghers  
**PR-** Receptor de Progesterona  
**SNV-** Variable de un solo nucleótido  
**TNBC-** Cáncer de mama Triple Negativo  
**VUS-** Variable de significado incierto

## RESUMEN

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MOLECULARES EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA CON SOSPECHA DE SÍNDROME DE PREDISPOSICIÓN A CÁNCER HEREDITARIO

**ANTECEDENTES.** El cáncer es la primera causa de mortalidad en los países desarrollados y la segunda en los países en vías de desarrollo. Los síndromes de predisposición a cáncer hereditario se han asociado con un riesgo de por vida sustancialmente mayor de desarrollar algunos tipos de cáncer en comparación con la población general. El cáncer de mama es la principal causa de incidencia mundial de cáncer en 2020, con un estimado de 2.3 millones de casos nuevos, lo que representa el 11.7% de todos los casos de cáncer. La mayoría de los casos de cáncer de mama son esporádicos; sin embargo, 10 a 15% pueden estar asociados a un síndrome de predisposición a cáncer. En aproximadamente 30% de los casos de sospecha de alguno de los síndromes hereditarios de cáncer de mama; es posible identificar una variante patogénica, más comúnmente en los genes *BRCA1* o *BRCA2*, o algunos otros genes relacionados con el síndrome de Cáncer de Mama-Ovario hereditario y otros síndromes como Li-Fraumeni, Peutz-Jeghers, y Cowden. En relación con el cuadro clínico relacionado con variantes en *BRCA1/2*, se caracteriza por un mayor riesgo de cáncer de mama, tanto en mujeres como en hombres, cáncer de ovario, cáncer de trompas de Falopio, peritoneales primarios y, en menor porcentaje, otros cánceres como próstata, páncreas y melanoma. Aún no se ha encontrado una correlación genotipo-fenotipo clínicamente significativa. Existe variabilidad interindividual sustancial tanto en la edad en el momento del diagnóstico como en el sitio de aparición del cáncer en los portadores de la variante patogénica en los genes *BRCA1/2*. Para el diagnóstico molecular de estos síndromes se pueden utilizar pruebas de un solo gen, paneles de prueba de múltiples genes y la secuenciación de nueva generación (NGS). Los factores importantes en el uso de estas pruebas incluyen la disponibilidad institucional, la cantidad de genes incluidos en la prueba, la profundidad y la cobertura de genes de interés, tasas de detección, inclusión de grandes reordenamientos y, finalmente, los costos de la prueba.

**OBJETIVO.** Describir las características clínicas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con sospecha de un síndrome de predisposición a cáncer con estudio molecular, atendidas en el departamento de genética médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de julio de 2017 a marzo de 2022.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Se trata de un estudio transversal descriptivo, observacional y retroactivo. La población de estudio fueron mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama con sospecha de síndrome de predisposición a cáncer hereditario con estudio molecular atendidas en el servicio de Genética Médica de la UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI. El lugar donde se desarrolló el estudio fue el Departamento de Genética Médica de la UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**RECURSOS E INFRAESTRUCTURA.** Los recursos humanos fueron el estudiante de posgrado y el investigador principal, los materiales que se utilizaron fueron el expediente físico y computadora (para revisión de expediente electrónico y para la realización del presente documento). No se requirieron recursos económicos para la realización de este estudio.

**EXPERIENCIA DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN.** Se contó con investigadores expertos en el área de la genética, que además tienen amplios conocimientos y experiencia en el abordaje diagnóstico de los pacientes que acuden con sospecha clínica de un síndrome hereditario de predisposición a cáncer.

**TIEMPO EN EL QUE SE DESARROLLÓ EL ESTUDIO.** 1 año.

## MARCO TEÓRICO

### INTRODUCCIÓN

El cáncer es la primera causa de mortalidad en los países desarrollados y la segunda en los países en vías de desarrollo (1).

Los mecanismos moleculares involucrados en el desarrollo y progresión de los tumores malignos se asocian al desbalance de la expresión de las proteínas que controlan el ciclo celular, la proliferación, la motilidad, la neoformación vascular y el reconocimiento del sistema inmune (1).

Los síndromes de predisposición a cáncer hereditario se han asociado con un riesgo de por vida sustancialmente mayor de desarrollar algunos tipos de cáncer dependiendo del síndrome genético (por ejemplo: colorrectal, ovario, mama, etc.), en comparación con la población general. El objetivo principal al realizar un estudio molecular en pacientes con sospecha de un síndrome de cáncer hereditario recae en la confirmación de una variante patogénica como causa, dejando de lado el asesoramiento genético empírico y permitiendo la personalización del riesgo individual/familiar (1,2).

Hasta el 15% de todos los tumores malignos de mama, ovario y/o gastrointestinales se atribuyen a síndromes hereditarios bien definidos, incluido el síndrome de Lynch (LS), la poliposis adenomatosa familiar, varias condiciones de poliposis hamartomatosa y síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario (1).

La identificación de candidatos para la realización de pruebas genéticas moleculares depende en parte del síndrome hereditario y su fenotipo específico. Las personas sin antecedentes personales de cáncer, pero con antecedentes familiares conocidos de cáncer de mama, ovario, endometrio o colorrectal de aparición temprana (< 40 años de edad) deben ser considerados candidatos a estas pruebas. Pacientes con cánceres establecidos con cualidades de alto riesgo, como el inmunofenotipo triple negativo en el cáncer de mama, y las lesiones sincrónicas o metacrónicas, deben evaluarse más a fondo para detectar la presencia de síndromes hereditarios. La presencia de múltiples cánceres en dos o tres generaciones sucesivas también puede ser una pista sobre la posibilidad de un síndrome hereditario subyacente. Por último, la presencia de ciertos tipos de tumores de estirpe histológica inusual o presentación atípica debe estudiarse (2).



## **CÁNCER DE MAMA.**

### **Epidemiología**

El cáncer de mama, sobre todo en mujeres, ha superado al cáncer de pulmón como la principal causa de incidencia mundial de cáncer en 2020, con un estimado de 2.3 millones de casos nuevos, lo que representa el 11.7% de todos los casos de cáncer. Es la quinta causa principal de mortalidad por cáncer en todo el mundo, con 685,000 muertes. Entre las mujeres, el cáncer de mama representa 1 de cada 4 casos de cáncer y 1 de cada 6 muertes por cáncer (3).

Las tasas de incidencia son más altas en los países desarrollados (55.9 por 100,000 habitantes) en comparación con los países en vías de desarrollo (29.7 por 100,000 habitantes); se han reportado las tasas de incidencia más altas (aproximadamente > 80 por 100.000) en países como Australia, Nueva Zelanda, Europa Occidental, América del Norte y Europa del Norte y las tasas de incidencia más bajas (<40 por 100.000) en América Central, África Oriental y Central y Asia Central Meridional. Sin embargo, las mujeres que viven en países en vías de desarrollo tienen tasas de mortalidad más altas en comparación con las mujeres en países desarrollados (15.0 y 12.8 por 100.000, respectivamente) (3).

En México, el cáncer de mama también es el más frecuente en mujeres desde el año 2006, cuando superó la incidencia del cáncer cervicouterino. Según cifras del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) (4) en 2019, por grupos de edad, la incidencia de cáncer de mama más alta se presentó entre las personas de 60 a 64 años; para los hombres fue de 1.03 casos nuevos y en las mujeres de 104.50 por cada 100 mil habitantes; es decir, por cada caso nuevo en los varones de 60 a 64 años, hubo 104 casos entre las mujeres (5). De acuerdo con datos del Global Cancer Observatory (GCO) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2020 se reportaron 29,929 nuevos casos de pacientes con cáncer de mama, ocupando el primer lugar de presentación con 28.2%, con una mortalidad de 17.2%, con una prevalencia en los últimos 5 años de 150.75 por cada 100,000 habitantes (6).

### **Factores de riesgo para cáncer de mama**

Diversos factores de riesgo para el cáncer de mama han sido bien establecidos por estudios epidemiológicos que incluyen etnia, antecedentes familiares de cáncer y factores genéticos, exposiciones modificables como consumo de alcohol, inactividad física, hormonas exógenas y ciertos factores reproductivos, como presentación de menarca a temprana edad y edad más avanzada en el primer embarazo a término (7).

La disparidad étnica en el cáncer de mama es compleja e incluye heterogeneidad biológica; la presencia de condiciones asociadas; y las interacciones multifacéticas de factores conductuales y sociales, así como el acceso a una atención médica de calidad (8). En los Estados Unidos, la incidencia de cáncer de mama es más alta entre las personas de etnia afroamericana menores de 45 años, mientras que la tasa en las mujeres de etnia caucásica entre las edades de 60 y 84 años es sustancialmente más alta (8). Las mujeres hispanas muestran una incidencia general de cáncer de mama más baja que las mujeres no hispanas; sin embargo, el cáncer de mama en ellas a menudo se diagnostica en una etapa posterior y generalmente presentan tumores de mayor tamaño (9).

Estos factores en conjunto pueden influir en el riesgo de cáncer de mama a través de efectos a largo plazo sobre los niveles de hormonas sexuales o por otros mecanismos biológicos (7).

## **Características clínicas, histopatológicas y moleculares del cáncer de mama.**

### **Tipos Histológicos**

Los carcinomas mamarios son un grupo de tumores derivados de las células epiteliales del parénquima mamario, particularmente de las células de la unidad terminal ducto-lobular (10). El cáncer de mama puede clasificarse en muchos aspectos, pero el estándar de oro para diagnosticar los tumores de mama es la histología, y como la apariencia histológica de los cánceres puede ser similar o diferente, la tipificación histológica ha sido un objetivo desde la primera clasificación de la OMS que apareció en 1968, ya que la histología sigue siendo la base de la clasificación en la actualidad. Los tipos histológicos son relevantes para el pronóstico, e incluso si algunos tipos no tienen un impacto pronóstico sustancial, su reconocimiento puede tener sentido, por ejemplo, para permitir reconocer que un tumor es primario en la mama (11). En la quinta edición de la clasificación de tumores de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicada en 2019, que es una actualización de la cuarta edición publicada en 2012, se introdujeron nuevas entidades patológicas, como el cistadenocarcinoma mucinoso y carcinoma de células altas de polaridad inversa, y también contiene la clasificación de la evaluación microscópica del carcinoma ductal in situ (DCIS) y de la evaluación de los parámetros necesarios para definir el grado tumoral del cáncer de mama, así como los parámetros predictivos o pronósticos (12). La 5ª edición de la clasificación de tumores de mama de la OMS se detalla en la **Tabla 1**:

**Tabla 1.** Clasificación Tumores de mama de la Organización mundial de la salud 5° edición, 2019. [Tomada de Cserni G. 2020] (11)

<p>Proliferaciones epiteliales benignas y precursores</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Hiperplasia ductal habitual</b></li> <li>- <b>Lesiones de células columnares que incluyen atipia epitelial plana</b></li> <li>- <b>Hiperplasia ductal atípica</b></li> <li>- <b>Adenosis y lesiones esclerosantes benignas</b></li> </ul>
<p>Neoplasia lobulillar no invasiva</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Hiperplasia lobulillar atípica</b></li> <li>- <b>Carcinoma lobulillar in situ (clásico, florido, pleomórfico)</b></li> </ul>
<p>Carcinoma ductal in situ (DCIS)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>DCIS de bajo grado nuclear</b></li> <li>- <b>DCIS de grado nuclear intermedio</b></li> <li>- <b>DCIS de alto grado nuclear</b></li> </ul>
<p>Carcinoma de mama invasivo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Carcinoma Ductal Infiltrante</b></li> <li>- <b>Carcinoma de mama invasivo de ningún tipo especial (incluyendo patrón medular, carcinoma invasivo con diferenciación neuroendocrina, carcinoma con células gigantes estromales similares a osteoclastos, patrón pleomórfico, patrón coriocarcinomatoso, patrón melanocítico, patrón oncocítico, patrón rico en lípidos, patrón de células claras rico en glucógeno, patrón sebáceo)</b></li> <li>- <b>Carcinoma microinvasivo</b></li> <li>- <b>Carcinoma lobulillar invasivo</b></li> <li>- <b>Carcinoma tubular</b></li> <li>- <b>Carcinoma cribiforme</b></li> <li>- <b>Carcinoma mucinoso</b></li> <li>- <b>Cistadenocarcinoma mucinoso</b></li> <li>- <b>Carcinoma micropapilar invasivo</b></li> <li>- <b>Carcinoma con diferenciación apocrina</b></li> <li>- <b>Carcinoma metaplásico (carcinoma adenoescamoso de bajo grado, [carcinoma adenoescamoso de alto grado], carcinoma metaplásico similar a la bromatosis, carcinoma de células fusiformes, carcinoma de células escamosas, carcinoma metaplásico con mesenquimal heterólogo [p. Ej. condroide, ósea, rabdomioide, neuroglial) diferenciación, carcinomas metaplásicos mixtos)</b></li> <li>- <b>Carcinoma de células acínicas</b></li> <li>- <b>Carcinoma adenoide quístico</b></li> <li>- <b>Carcinoma secretor</b></li> <li>- <b>Carcinoma mucoepidermoide</b></li> <li>- <b>Adenocarcinoma polimorfo</b></li> <li>- <b>Carcinoma de células altas con polaridad invertida</b></li> </ul>
<p>Neoplasias neuroendocrinas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Tumor neuroendocrino (grado 1, grado 2)</b></li> <li>- <b>Carcinoma neuroendocrino</b></li> </ul>
<p>Neoplasias papilares</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Carcinoma ductal papilar in situ</i></li> <li>- <i>Carcinoma papilar encapsulado</i></li> <li>- <i>Carcinoma papilar sólido (in situ e invasivo)</i></li> <li>- <i>Carcinoma papilar invasivo</i></li> </ul>
Neoplasias epiteliales-mioepiteliales <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Adenoma pleomórfico</i></li> <li>- <i>Adenomioepitelioma</i></li> <li>- <i>Adenomioepitelioma con carcinoma</i></li> <li>- <i>Carcinoma epitelial-mioepitelial</i></li> </ul>
Tumores de la mama masculina <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Carcinoma in situ</i></li> <li>- <i>Carcinoma invasivo</i></li> </ul>

### Clasificación TNM

El sistema de estadificación de tumores primarios, ganglios linfáticos y metástasis (TNM) fue publicado por primera vez en 1959 por la American Joint Commission of Cancer (AJCC). En 2017 se revisó y publicó una nueva versión, la octava edición de la clasificación (13). Las categorías TNM se determinan y el estadio de la enfermedad se define en el momento del diagnóstico, el cual es asignado en función de la exploración física y los estudios de imagen, mientras que el estadio patológico se asigna después de la cirugía. Con el tiempo, las definiciones para la clasificación han requerido modificaciones, particularmente para acomodar subclases adicionales de cáncer de mama en etapas más tempranas que se diagnostican con una frecuencia cada vez mayor entre las mujeres que se someten a exámenes mamográficos. La octava edición del manual de estadificación ha continuado esta evolución y ha perfeccionado y aclarado aún más las definiciones de TNM (14) (Ver **Anexo 1**).

A continuación, se muestra en la **Tabla 2** la clasificación de estadios anatómicos; esta solo debe usarse en regiones del mundo donde las pruebas de biomarcadores no están disponibles de manera rutinaria (14).

### Clasificación molecular del cáncer de mama

Las clasificaciones tradicionales que incluyen el tipo histológico y la estadificación clínica se han utilizado para guiar el manejo del paciente. En los últimos años, ha habido un progreso exponencial en el análisis molecular con profundas implicaciones para la comprensión de la biología del cáncer de mama y, por lo tanto, la clasificación. Existen

datos moleculares que surgen de una variedad de técnicas moleculares que permitieron desarrollar subgrupos pronósticos y predictivos con el objetivo de una terapia individualizada (15). El perfil molecular de los fenotipos del cáncer de mama se investigó inicialmente mediante el análisis de pérdida de heterocigosidad (LOH) y CGH, que identificó alteraciones genómicas clave en el cáncer de mama (pérdidas, ganancias y amplificaciones de secuencias de DNA genómico), estos proporcionaron el marco inicial para un sistema de clasificación genómica que estratificó los cánceres de mama en distintos grupos (14).

**Tabla 2.** Grupos de estadios anatómicos TNM de acuerdo al American Joint Committee on Cancer. [Adaptada de Giuliano et al. 2017] (14)

<i>Clasificación T</i>	<i>Clasificación N</i>	<i>Clasificación M</i>	<i>Estadio</i>
<i>Tis</i>	N0	M0	0
<i>T1</i>	N0	M0	IA
<i>T0</i>	N1mi	M0	IB
<i>T1</i>	N1mi	M0	IB
<i>T0</i>	N1	M0	IIA
<i>T1</i>	N1	M0	IIA
<i>T2</i>	N0	M0	IIA
<i>T2</i>	N1	M0	IIB
<i>T3</i>	N0	M0	IIB
<i>T1</i>	N2	M0	IIIA
<i>T2</i>	N2	M0	IIIA
<i>T3</i>	N1	M0	IIIA
<i>T3</i>	N2	M0	IIIA
<i>T4</i>	N0	M0	IIIB
<i>T4</i>	N1	M0	IIIB
<i>T4</i>	N2	M0	IIIB
<i>Cualquier T</i>	N3	M0	IIIC
<i>Cualquier T</i>	Cualquier N	M1	IV

Un descubrimiento fundamental de la investigación del cáncer de mama fue la descripción en el año 2000 de los subtipos intrínsecos de cáncer de mama (luminal, basal, enriquecido con HER2 positivo y normal) que emplean perfiles de expresión génica basados en microarreglos con la subdivisión posterior de los tumores luminales en categorías A y B. El comportamiento y el fenotipo del cáncer están respaldados por mutaciones somáticas, se ha intentado clasificar los tumores de mama en función del tipo y patrón de alteraciones

que se producen en el DNA de las células tumorales. Algunas de las principales alteraciones que están presentes en la evolución del cáncer de mama involucran mutaciones en *PIK3CA*, *TP53*, *GATA3*, *PTEN*, *AKT1*, *CDH1* y *RB1* y amplificaciones de *HER2*, *MYC*, *FGFR1 / ZNF703* y *CCND1*. La distribución de estas alteraciones genómicas y la expresión de genes específicos son bastante variables entre los subtipos moleculares de la enfermedad, lo que enfatiza las características biológicas divergentes de los tumores de estos subgrupos de tumores clínicamente relevantes (15).

### **Subtipos definidos mediante inmunohistoquímica**

El perfil de expresión génica para clasificar el cáncer de mama tiene una utilidad limitada en la práctica clínica diaria, debido al costo y el tiempo para realizar las pruebas. Se han desarrollado subrogados inmunohistoquímicos para subtipos intrínsecos basados en perfiles de expresión (15). Un biomarcador se define como “una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patógenos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica”. Aunque existe un grupo grande de biomarcadores, actualmente solo tres se utilizan en la práctica clínica de rutina en todo el mundo: ER (Receptor de Estrógenos), PR (Receptor de Progesterona) y HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) (15).

El ER se ha utilizado para predecir la capacidad de respuesta del tumor a la terapia endocrina y como factor pronóstico para la recidiva temprana y el resultado a largo plazo. Alrededor del 80% de los cánceres de mama son ER positivos. PR está regulado por el estrógeno y, por lo tanto, su expresión se considera que indica que la vía ER está intacta y en funcionamiento. Aproximadamente el 40% de los tumores ER positivos son PR negativos. La demostración de amplificación de HER2 se utiliza como indicador de mal pronóstico y como predictor de respuesta al tratamiento sistémico con el anticuerpo monoclonal humanizado anti-HER2 específico (trastuzumab). La positividad de HER2 se observa en el 13-20% de los cánceres de mama invasivos, y más de la mitad de estos tumores son receptores de hormonas negativos. Aproximadamente el 10-15% de los cánceres de mama son negativos para ER, PR y HER2, los denominados cánceres de mama triple negativo (TNBC), los cuales representan un grupo distinto de tumores con morfología, presentación, comportamiento y resultado característicos (15). Existen otros biomarcadores que se han propuesto para uso rutinario en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama, incluidos ER- $\beta$ , receptor de andrógenos (AR) y Ki-67 (15).

En la siguiente tabla (**Tabla 3**) se integran los subtipos de acuerdo con los perfiles de expresión génica, tipo histológico, grado histológico, análisis de biomarcadores por inmunohistoquímica, y características moleculares.

**Tabla 3.** Subtipos moleculares de cáncer de mama [Traducida y adaptada de Young et al 2014] (15)

Subtipos intrínsecos por perfil de expresión génica	Tipos Histológico	Grado Histológico	ER por IHQ	HER2 por IHQ	Ki67 por IHQ	Características moleculares
<i>Luminal A</i>	IC-NST, clásico lobulillar, tubular, cribiforme, mucinoso, neuroendocrino	1-2	+	-	Bajo	Mutaciones <i>PIK3CA</i> , mutaciones <i>MAP3KI</i> , alta expresión de <i>ESR1</i> , alta expresión de <i>XBP1</i> , mutaciones de <i>GATA3</i> , mutaciones de <i>FOXA1</i> , ganancia de 1q, 8q, pérdida de 8p, 16q
<i>Luminal B</i>	IC-NST, micropapilar	2-3	+/-	-/+	Alto	Mutaciones <i>TP53</i> , mutaciones <i>PIK3CA</i> , amplificación de ciclina <i>D1</i> , amplificación de <i>MDM2</i> , pérdida de <i>ATM</i> , amplificaciones focales
<i>HER2</i>	IC-NST, apocrino, lobulillar pleomórfico	2-3	+/-	+	Alto	Amplificación de <i>HER2</i> , mutaciones de <i>TP53</i> , mutaciones de <i>PIK3CA</i> , expresión alta de <i>FGFR4</i> , expresión alta de <i>EGFR</i> , mutaciones de <i>APOBEC</i> , amplificación de ciclina <i>D1</i> , inestabilidad genómica alta
<i>Basal</i>	IC-NST, medular, metaplásico, adenoide quístico, secretor	3	-	-	Alto	Mutaciones <i>TP53</i> , pérdida de <i>RB1</i> , pérdida de <i>BRCA1</i> , alta expresión de proteínas reparadoras del DNA, activación de <i>FOXM1</i> , inestabilidad genómica alta, amplificaciones focales

### SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN A CÁNCER HEREDITARIO.

El cáncer, por su etiología, se puede dividir en tres grandes grupos:

- Esporádico: representa el 70-80% de todos los casos de cáncer. Su etiología está compuesta por múltiples factores de riesgo que determinan que se presente la

enfermedad, cada uno con un peso atribuible bajo; por ejemplo, la edad, el tabaquismo, las hormonas, la contaminación, el sedentarismo, la dieta y la interacción de variantes génicas con baja penetrancia (1).

- Familiar: se trata de aquellas familias donde se observa que existen más de dos individuos con cáncer, pero en las que no se puede identificar un patrón de herencia mendeliano. La agregación familiar de cáncer puede explicarse por variantes hereditarias de la línea germinal o por la exposición compartida a factores ambientales y estilo de vida, lo que resulta en cambios somáticos que predisponen al cáncer (1,16).
- Hereditario: se trata de aquellas familias donde se observa un patrón de herencia mendeliano, generalmente autosómico dominante, a causa de una mutación germinal de alta penetrancia. Éstos representan el 5-10% de todos los casos de cáncer (1).

La mayoría de los cánceres de mama son esporádicos; sin embargo, 10 a 15% de los casos de cáncer de mama pueden estar asociados a un síndrome de predisposición a cáncer. Aproximadamente en 30% de los casos con sospecha de un síndrome de cáncer hereditario de mama se identifica una variante patogénica, más comúnmente en los genes *BRCA1* o *BRCA2*, o algunos otros genes relacionados con el síndrome de Cáncer de Mama-Ovario hereditario; otros síndromes como los de Li-Fraumeni, Peutz-Jeghers, Cowden, también van a tener aumento del riesgo de presentar cáncer de mama (2).

El riesgo de cáncer se puede clasificar según dos criterios principales: penetrancia y frecuencia poblacional. La penetrancia se refiere a la estimación de que una condición específica, en este caso el cáncer, ocurrirá en presencia de un genotipo específico. Los genes de riesgo para desarrollar cáncer se pueden considerar como penetrancia baja, penetrancia moderada y penetrancia alta. El número de casos en los que el cáncer de mama fue el resultado de genes con baja penetrancia y la interacción con factores ambientales es considerablemente mayor que la cantidad de casos hereditarios como resultado de variantes patogénicas de genes con alta penetrancia (17).

Los genes *BRCA* son considerados genes con penetrancia alta, el riesgo de cáncer de mama que enfrentan los portadores de variantes patogénicas en estos genes es de 10 a 20 veces mayor que aquellos con variantes en la línea germinal de otros genes (17). Otros genes cuyas variantes presentan penetrancia alta son *STK11*, *PTEN* y *TP53*, que van a estar relacionados con síndromes hereditarios de predisposición a cáncer bien establecidos (17). En pacientes con estudio molecular negativo para variantes patogénicas en *BRCA1* /



*BRCA2* u algún otro gen de penetrancia alta, se han reportado variantes patogénicas en otros genes, aunque en menor frecuencia y que confieren un riesgo moderado para desarrollar cáncer de mama, incluidos *CHEK2*, *PALB2*, *ATM*, *ATR*, *RAD51C*, *BRIP1*, *CDH1*, *NF1*, *NBN* y *ERCC3* (18). Todos estos genes contribuyen a los mecanismos de reparación de DNA. Estos genes son considerados genes de penetrancia moderada y baja (17).

Además, informes recientes han demostrado una posible implicación de variantes en estado heterocigoto de genes relacionados con otros mecanismos de reparación del DNA, como la unión de extremos no homólogos (NHEJ), otros genes relacionados con vía de anemia de Fanconi (*FANCM*, *FANCI*, *FANCL*, *FANCC*, *FANCB*, *FANCF*, *FANCE*), reparación por escisión de bases (*MUTYH*), reparación por escisión de nucleótidos (*ERCC2*, *ERCC6*) y reparación de bases mal emparejadas (*MLH1*, *MLH3*, *MSH2*, *MSH5*, *MSH6*) (6).

### **Síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario.**

El síndrome de Cáncer de Mama-Ovario hereditario (Hereditary Breast and Ovarian Cancer, HBOC) es causado por variantes patogénicas en la línea germinal principalmente en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, contribuyendo en conjunto al 15-60% de los casos de cáncer de mama hereditario (6,7,18,19).

*BRCA1* está ubicado en 17q21.31 (MIM #113705), mientras que *BRCA2* está ubicado en 13q13.1 (MIM #600185). *BRCA1* codifica para una proteína de 1,863 aminoácidos y 24 exones, mientras que *BRCA2* codifica para una proteína compuesta por 3,418 aminoácidos con 27 exones. La proteína BRCA1 se expresa en la mayoría de los tipos de células y tejidos y participa en una variedad de vías reguladoras celulares, incluida la respuesta al daño del DNA, progresión del ciclo celular, regulación de los procesos de transcripción de genes y en el proceso de ubiquitinación. Las interacciones entre BRCA1 y otras proteínas cumplen funciones clave en los sistemas de reparación del DNA y también aparece como un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina p21, que suprime el crecimiento de la célula en el punto de control G1 / S (19). La proteína BRCA2 también se expresa en la mayoría de los tipos de células y tejidos de todo el cuerpo. Mantiene sus mecanismos de reparación del DNA a través de múltiples interacciones, entre ellas, una de las mas importantes es con RAD51, a través de dominios de repetidos BRC en BRCA2 que interactúan directamente con esta última proteína en el mecanismo de reparación al DNA (19).

En relación con el cuadro clínico relacionado con variantes en *BRCA1 / 2*, el principal riesgo y el más estudiado ha sido para cáncer de mama y ovario, el cual ya tiene un riesgo bien definido; en años recientes se ha estudiado la asociación potencial de mutaciones en estos

genes con otros tipos de cáncer, siendo los tipos de cáncer más comúnmente asociados con mutaciones en *BRCA1/2*, el cáncer de páncreas, cáncer de próstata y melanoma, de los cuales en páncreas y próstata ya se ha establecido un riesgo de acuerdo a diversos estudios que se han realizado. En cuanto al melanoma, se sugiere que hay una mayor incidencia en los portadores de mutaciones en *BRCA1/2* en comparación con la población general, aunque el riesgo aún no está del todo claro (20).

Los riesgos de cáncer exactos difieren ligeramente dependiendo si la variante está en *BRCA1* o *BRCA2*, en la **Tabla 4** se muestran los riesgos de los diferentes tipos de cáncer (2,21).

**Tabla 4.** Riesgos de cáncer en portadores de variantes patogénicas en *BRCA1* y *BRCA2* (Modificado de Samadder et al. 2019, Moran et al. 2012, Iqbal et al. 2012) (2,21–23).

Localización	Riesgo Población General		
		<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Ovario	1-2%	39-63%	16.5%-27%
Próstata	6% > 60 años	8.6% > 65 años	15% - 65 años 20% largo de toda la vida
Páncreas	0.5%	1-3%	2-7%
Melanoma (Cutáneo y Ocular)	1.6%		Riesgo Aumentado. No especificado

Específicamente en cuanto al cáncer de mama, el riesgo a lo largo de la vida de presentar este tumor en mujeres con una variante patogénica germinal en *BRCA1/BRCA2* varía entre el 46% y el 87%; este riesgo va incrementando con forme avanza la edad (24). El riesgo de cáncer de mama contralateral dentro de los 10 primeros años después de presentar el cáncer primario es del 34.2% en pacientes con variante en *BRCA1* y del 29.2% con una variante en *BRCA2*; el riesgo de cáncer de mama contralateral aumenta aproximadamente un 3% por año (24).

Ciertas cualidades patológicas y clínicas son más frecuentes, dependiendo si la variante está en *BRCA1* o *BRCA2*. Los pacientes con la variante patogénica en *BRCA1* normalmente muestran características patológicas diferentes de los pacientes con la variante patogénica en *BRCA2* y con el cáncer de mama de etiología multifactorial. Algunos datos sugieren que cuando se asocia a *BRCA2* la presentación del cáncer es a edades más

avanzadas en comparación con sus contrapartes asociados a *BRCA1* (17). Con respecto a las características histopatológicas, los tumores relacionados con *BRCA1* muestran un exceso de histopatología medular, son de mayor grado histológico, y tienen más probabilidades de ser triple negativo que los tumores esporádicos. Casi el 70% de los tumores de mama que se desarrollan en los portadores de *BRCA1* son negativos para ER, PR y HER2, es decir son considerados TNBC. En las portadoras de *BRCA2*, el 16% de los tumores son triple negativo y la mayoría (77%) expresa el ER (25).

También se ha reportado en estudios previos el aumento de riesgo de presentar cáncer de mama en hombres con una variante patogénica en los genes *BRCA*, el riesgo fue mayor para los hombres de entre 30 y 40 años y disminuyó con la edad; el riesgo acumulado estimado de cáncer de mama para los hombres con variantes patogénicas en *BRCA1* a la edad de 70 años fue del 1.2% y para *BRCA2* fue del 6.8% (26).

Sin embargo, aún no se ha encontrado una correlación genotipo-fenotipo clínicamente significativa. Existe evidencia de que parece haber un aumento en el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres que han heredado la variante patogénica por línea paterna del gen *BRCA1*, en comparación con las mujeres con la variante heredada por línea materna, pero aún se necesitan más estudios en la población y la realización de pruebas moleculares específicas (17). Existe variabilidad interindividual sustancial tanto en la edad en el momento del diagnóstico como en el sitio de aparición del cáncer en los portadores de la variante patogénica en los genes *BRCA1 / 2*. Varias líneas de evidencia sugieren que factores modificadores adicionales influyen en la penetrancia del cáncer entre los portadores de la variante patogénica, incluso entre miembros de la misma familia que portan la misma variante (27). Se ha descrito algunos factores específicos que pudieran considerarse modificadores para el riesgo de cáncer, no obstante, se necesitan más estudios para evaluar el impacto de estos factores de riesgo. La variación genética en otros loci afecta la penetrancia del cáncer de mama o de ovario en mujeres que portan una mutación hereditaria de *BRCA1 / 2* (27).

Se han realizado múltiples estudios donde se han identificado factores de riesgo ambientales que modifican la penetrancia en portadores de alguna variante patogénica en los genes *BRCA1 / 2* (28,29). Si bien varios factores reproductivos y hormonales han demostrado tener un impacto en el riesgo de cáncer asociado con *BRCA1 / 2*, existe evidencia sugestiva de que los factores del estilo de vida, incluido el peso corporal, la actividad física adolescente, la restricción calórica y el no fumar, pueden contribuir a una disminución en el número de los casos de cáncer de mama asociado a *BRCA* (29). En una

revisión sistemática y metaanálisis realizado en 2014, se consideraron los siguientes factores en relación con *BRCA1* y cáncer de mama: lactancia materna (en cuatro artículos de casos y controles se mostró reducción del riesgo entre 32% y 50% si la lactancia materna era mayor que 1 año vs nunca), paridad (un metaanálisis reveló una reducción estadísticamente significativa en el riesgo con  $\geq 3$  nacidos vivos frente a nuliparidad y cada nacimiento adicional también reveló reducción del riesgo), uso de anticonceptivos orales (en múltiples estudios de cohorte se reveló un mayor riesgo [IC del 95% = 1.32 a 1.92] para quienes alguna vez usaron anticonceptivos orales), tabaquismo (un metaanálisis de dos estudios de casos y controles no superpuestos observó un aumento estadísticamente significativo IC del 95% = 1.01 a 1.31 para aquellas pacientes con tabaquismo positivo). Para *BRCA2* y cáncer de mama se tuvieron en consideración los siguientes factores: paridad (tres nacidos vivos vs nulíparas mostraron una reducción estadísticamente significativa del riesgo de cáncer de mama IC del 95% = 0.30 a 0.86), tabaquismo (dos metaanálisis mostraron un mayor riesgo de fumar durante más de 4 años en comparación con nunca haberlo hecho IC = 1.43 a 2.72), uso de anticonceptivos orales (dos estudios de cohortes revelaron un aumento del riesgo estadísticamente significativo IC del 95% = 1.30 a 2.64 para los que alguna vez utilizaron anticonceptivos vs los que no) (27).

El cáncer de mama que pudiera ser parte de un síndrome hereditario de predisposición a cáncer debe sospecharse en individuos con antecedentes personales o familiares con cualquiera de las siguientes características propuestas por el NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines Version 1.2022 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic) (30). Los criterios se muestran en la **Tabla 5**. La mayoría de las variantes patogénicas en los genes *BRCA1* / *BRCA2* son mutaciones puntuales, aproximadamente en el 80%; en 10-15% se observan grandes reordenamientos, como deleciones o duplicaciones de exones. A pesar de que se han identificado numerosas variantes patogénicas para los genes *BRCA*, el fenotipo y la prevalencia pueden variar según la etnia y la región geográfica. Como resultado de los efectos fundadores, se observan diferencias sustanciales en las frecuencias de estas variantes patogénicas en varias poblaciones. Esto significa que ciertas mutaciones fundadoras son más frecuentes en algunas poblaciones (17). Se han descrito mutaciones con efecto fundador en poblaciones como los judíos asquenazíes y también en poblaciones latinoamericanas, en poblaciones de Brasil y Colombia; específicamente, en México se ha reportado una mutación con efecto fundador, la deleción de los exones 9 a 12 en *BRCA1* (28).

**Tabla 5.** Criterios para sospechar e indicar estudios moleculares para la búsqueda de variantes en genes de alta penetrancia para cáncer de mama en un síndrome hereditario de predisposición a cáncer (Traducida y adaptada de NCCN Guidelines Version 1.2022 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic) (30).

<b>La sospecha y el estudio molecular esta indicado en los siguientes escenarios:</b>
<b>Historia personal de cáncer de mama con características específicas:</b>
<b>Por la edad de diagnóstico e Historia familiar:</b>
Cáncer de mama diagnosticado $\leq 45$ años de edad
Cáncer de mama diagnosticado entre 46-50 años de edad, con al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>-Historia familiar limitada o desconocida; y/o</li> <li>-<i>Múltiples tumores primarios en mama (sincrónicos o metacrónicos); y/o</i></li> <li>-Familiar cercano* con diagnóstico de cáncer de mama, ovario, páncreas o próstata diagnosticado a cualquier edad.</li> </ul>
Cáncer de mama diagnóstico $\geq 51$ años y $\geq 1$ familiar cercano* con cualquiera de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Cáncer de mama diagnóstico <math>\leq 50</math> años o cáncer de mama en hombre a cualquier edad</i></li> <li>- <i>Cáncer de ovario a cualquier edad</i></li> <li>- <i>Cáncer de páncreas a cualquier edad</i></li> <li>- <i>Cáncer de Próstata metastásico, histología cribriforme o intraductal, o grupo de alto o muy alto riesgo a cualquier edad</i></li> </ul>
Cáncer de mama diagnóstico $\geq 51$ años y $\geq 3$ tumores malignos de mama en paciente o familiares cercanos* Cáncer de mama diagnóstico $\geq 51$ años y $\geq 2$ familiares cercanos* con cáncer de mama o cáncer de próstata a cualquier edad.
Cáncer de mama diagnóstico a cualquier edad con cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Para ayudar en las decisiones de tratamiento sistémico usar inhibidores de PARP para el cáncer de mama en el entorno metastásico</i></li> <li>- <i>Para ayudar en las decisiones de tratamiento adyuvante con Olaparib para el cáncer de mama HER-2 negativo de alto riesgo.</i></li> <li>- <i>Cáncer de mama triple negativo</i></li> <li>- <i>Cáncer de mama lobulillar con antecedentes personales o familiares de cáncer gástrico difuso</i></li> <li>- <i>Cáncer de mama masculino</i></li> <li>- <i><math>\geq 1</math> familiar cercano con cáncer de mama masculino</i></li> </ul>
Cáncer de mama diagnosticado a cualquier edad con: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ascendencia judía asquenazí</li> </ul>
<b>Unicamente con Historia familiar:</b>
Un individuo afectado (que no cumple con los criterios enumerados anteriormente) o un individuo no afectado con un familiar cercano* que cumple con cualquiera de los criterios enumerados anteriormente (excepto los individuos no afectados cuyos familiares cumplen con los criterios solo para la toma de decisiones de terapia sistémica)

\*Familiares cercanos incluye: familiares de primer grado, segundo grado y tercer grado en la misma rama parental.

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) que incluyó a 96 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y 92 pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario, se realizaron pruebas moleculares en búsqueda de variantes patogénicas en los genes *BRCA1 / 2*, donde se encontró que la frecuencia de mujeres con una variante patogénica en estos genes fue del 28% para cáncer de ovario y 15% para cáncer de mama. Dentro de las variantes identificadas, estuvo la delección de los exones 9-12 del gen *BRCA1* en el 35% de los casos de cáncer de ovario y el 29% de los casos de cáncer de mama; la edad media de diagnóstico para las pacientes con cáncer de mama fue de 40 años, con un rango de 26 a 83 años de edad (31).

En otro estudio realizado en 2019 en la clínica de Cáncer Hereditario del INCAN, 30 pacientes fueron identificadas como portadoras de la variante fundadora previamente mencionada, estas pacientes correspondían al 5% del total de los casos considerados como HBOC. Como características clínicas relevantes, la edad media al primer diagnóstico de cáncer fue de 43 años. De estas 30 pacientes, 18 pacientes tenían antecedentes de cáncer de mama, en 12 de ellas la condición fue unilateral, mientras que en 6 fue bilateral (2 sincrónicos, 4 metacrónicos). La histología de los tumores fue predominantemente del carcinoma ductal infiltrante, en 7 de las pacientes con cáncer de mama unilateral y en todas las pacientes con cáncer de mama bilateral, los tumores fueron triple negativo (32).

### **Síndrome de Li-Fraumeni**

El síndrome de Li-Fraumeni (LFS) es un síndrome de predisposición al cáncer asociado con altos riesgos de un espectro diverso de neoplasias malignas de inicio en la niñez y la edad adulta. Alrededor del 50% de los individuos portadores de variante patogénica en *TP53* desarrollarán cáncer a la edad de 30 años, con un riesgo de por vida de hasta el 70% en los hombres y casi el 100% en las mujeres (33). El riesgo estimado de cáncer de mama en mujeres con variante patogénica en este gen es aproximadamente del 49% a los 60 años; en múltiples estudios, hasta un tercio de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama fueron diagnosticadas antes de los 30 años (34). El cáncer de mama asociado a LFS ocurre a una edad más joven, con una edad media de 33 años, y casi siempre ocurre antes de la menopausia. El tipo histopatológico que se ha reportado con más frecuencia es el tipo ductal infiltrante, con receptores de estrógenos y receptores de progesterona positivos, no se han reportado casos de cáncer de mama en pacientes con LFS con HER2 positivo (35).

Además del cáncer de mama, existen otros tumores que se presentan en gran porcentaje en este síndrome, como carcinomas adrenocorticales, tumores del sistema nervioso central, osteosarcomas y sarcomas de tejidos blandos, también se ha asociado con un mayor riesgo de varios cánceres adicionales que incluyen leucemia, linfoma, cánceres gastrointestinales, cánceres de cabeza y cuello, riñón, laringe, pulmón, piel, ovario, páncreas, próstata, testículo y tiroides (36).

Este síndrome está causado por una variante patogénica de la línea germinal en el gen *TP53* localizado en 17p13.1, y tiene un modelo de herencia autosómico dominante con alta penetrancia. Este gen codifica para la proteína p53, que tiene funciones de preservación del genoma iniciadas durante episodios de estrés celular y daño del DNA. En LFS, existe pérdida de función de p53, lo que conduce a eventos posteriores que permiten el desarrollo de diversas neoplasias malignas a lo largo de la vida (37).

### **Síndrome de Peutz-Jeghers**

El síndrome de Peutz-Jeghers (PJS) está causado por variantes patogénicas de la línea germinal del gen *STK11*, es un síndrome de predisposición al cáncer con un modelo de herencia autosómico dominante que se caracteriza por múltiples pólipos hamartomatosos gastrointestinales (GI), pigmentación mucocutánea y un alto riesgo de desarrollar cánceres principalmente a nivel gastrointestinal y mama, estos son los dos sitios más comunes de presentación de cáncer asociados a este síndrome; sin embargo, también se asocia con un aumento de tumores malignos a nivel del ovario, testículo y glándula tiroides (38,39).

El cáncer de mama es el segundo cáncer más común en PJS con un riesgo del 45% a los 70 años (29). En un estudio realizado en 2019, se identificaron tres pacientes con antecedente de cáncer de mama, en dos de estas pacientes se tenía el antecedente de pigmentación mucocutánea y en la otra paciente únicamente la presencia de pólipos hamartomatosos; se realizó estudio molecular y se identificó en los tres pacientes una variante patogénica en el gen *STK11*, la histología del cáncer de mama y la IHQ en estos 3 pacientes fue: carcinoma ductal infiltrante y receptores hormonales positivos; algunas familias con PJS informan familiares con cáncer de mama de inicio temprano, lo que sugiere que algunos miembros de la familia con una variante patogénica pueden desarrollar en ocasiones cánceres de mama u otros sin tener síntomas de los pólipos hamartomatosos (39). Este síndrome está causado por una variante patogénica en el gen *STK11*, localizado en 19p13.3, que cumple una función como supresor de tumores (39) .

## **Síndrome de Cowden.**

El Síndrome de Cowden (CS) es un síndrome de hamartomas múltiples con alto riesgo de desarrollar a lo largo de la vida tumores benignos y malignos de tiroides, mama, riñón y endometrio. Los individuos afectados suelen presentar macrocefalia, triquilemomas y pápulas papilomatosas, y se presentan a finales de la tercer década de la vida (40).

El síndrome de Cowden tiene un modelo de herencia autosómico dominante y es causado por variantes patogénicas en el gen *PTEN*, localizado en 10q23.3. Este gen codifica para una fosfatasa de 403 aminoácidos que actúa como supresor de tumores en la vía PI3K / AKT / mTOR. Las variantes patogénicas promueven una regulación positiva de la vía AKT que conduce a una disminución de la apoptosis y un aumento del crecimiento celular (41).

Al igual que con otros síndromes de cáncer hereditario, aumenta el riesgo de cáncer multifocal y bilateral en órganos pares. Las personas con una variante patogénica en *PTEN* en la línea germinal tienen un riesgo siete veces mayor de desarrollar una segunda neoplasia maligna primaria en comparación con la población general. Las mujeres con síndrome de Cowden tienen un riesgo de por vida del 85% de desarrollar cáncer de mama, con una penetrancia del 50% a los 50 años; en hombres se ha descrito la presencia de cáncer de mama, pero no se ha establecido un riesgo de desarrollar cáncer (42).

## **DIAGNÓSTICO DE SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN A CÁNCER HEREDITARIO.**

En pacientes que tienen sospecha de que el cáncer pudiera ser parte de un síndrome de predisposición a cáncer y que cumple uno o más de los criterios propuestos por NCCN requiere una evaluación de riesgos personalizada, asesoramiento genético y el abordaje molecular para el diagnóstico certero.

Las pruebas para la detección de estos síndromes han evolucionado considerablemente, en la década de los 90's las pruebas de detección para los genes *BRCA* solamente detectaban mutaciones puntuales, pequeñas inserciones y deleciones; sin embargo, desde 2006, las pruebas de deleciones o reordenamientos a gran escala también han sido posibles. La estrategia de prueba de un solo gen sigue siendo útil en circunstancias seleccionadas, pero el advenimiento de los paneles de prueba de múltiples genes y la secuenciación de nueva generación (NGS) ahora permiten la evaluación simultánea de múltiples genes que intervienen en estos síndromes. Los factores importantes en el uso de estas pruebas incluyen la disponibilidad institucional, la cantidad de genes incluidos en la prueba, la profundidad y la cobertura de genes de interés, tasas de detección, inclusión de grandes reordenamientos y, finalmente, los costos de la prueba (2).



En 2008, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) propuso un sistema para clasificar variantes de secuencia en genes de susceptibilidad al cáncer de mama y de colon con alta penetrancia, vinculados a acciones clínicas. Este sistema utiliza un modelo de verosimilitud multifactorial para calcular la probabilidad posterior de que una secuencia de DNA alterada sea patógena (43), esta clasificación está compuesta por 5 categorías: (43)

- (1) No patogénica o sin importancia clínica
- (2) Probablemente no patogénica o de poca importancia clínica
- (3) Significado Incierto
- (4) Probablemente patogénica
- (5) Definitivamente patogénica.

Según esta clasificación, los pacientes que porten una variante en clase 1 deben ser asesorados como si no se detectara ninguna mutación para este trastorno. Los portadores de la clase 5 deben ser tratados como portadores de las mutaciones patógenas convencionales. Las variantes de las clases 2 y 4 deben tratarse clínicamente como variantes de las clases 1 y 5, respectivamente; las alteraciones que se encuentran en la clase 3 se clasifican como variantes de significado incierto (VUS), lo que significa que el laboratorio interpretó la alteración del DNA con base en la evidencia estándar en el momento de la prueba (principalmente *in silico* y revisión de la literatura) y encontró que no había evidencia suficiente para clasificar la alteración como patógena o neutra (43).

De acuerdo a estas propuestas, las VUS no deben usarse para pruebas predictivas en personas en riesgo y la vigilancia debe basarse en los antecedentes familiares, sin embargo, la incapacidad para evaluar la relevancia clínica de VUS priva a mujeres y hombres de los beneficios de prevención del riesgo, incluida una mayor vigilancia y detección oportuna del cáncer (2).

Las variantes de un solo nucleótido (SNV) comprenden la mayoría de las variantes en los genes asociados a síndromes hereditarios de predisposición a cáncer. Los resultados de NGS se compararon inicialmente con los de la secuenciación de Sanger (el estándar de oro) y los hallazgos positivos en NGS se confirmaron de forma rutinaria mediante la secuenciación de Sanger. Años de confirmaciones de Sanger han proporcionado un alto grado de confianza en la detección de SNV's por NGS y muchos laboratorios ya no realizan pruebas de confirmación. Sin embargo, los estudios han demostrado que las tecnologías NGS todavía tienen dificultades para detectar correctamente variantes ubicadas en regiones genómicas complejas. Además de los SNV, no son infrecuentes las deleciones y

duplicaciones a nivel de los exones, comprendiendo entre el 0 y el 27% de las variantes patogénicas tanto en *BRCA1* como en *BRCA2*; éstas se han asociado con variantes fundadoras, lo que hace que se encuentren en ciertas poblaciones específicas. Las variantes del número de copias (CNV) se definen como una región de DNA de > 50 pares de bases. Como complemento de NGS, las CNV se detectan típicamente por medio de amplificación de sonda dependiente de ligadura múltiple (MLPA) o microarreglos dirigidos. Ambas tecnologías están limitadas en función de su dependencia de sondas, además, las ubicaciones de las sondas limitan la capacidad de estas tecnologías para definir con precisión los puntos de corte de una CNV determinada. Sin embargo, el principal inconveniente es el de tener que realizar un segundo ensayo de secuenciación. Por lo tanto, se está volviendo habitual para los laboratorios inferir la presencia de una CNV basándose en los datos NGS ya disponibles. Los datos de NGS contendrán lecturas que abarcan una eliminación o inserción y, por lo tanto, tienen una secuencia parcial de cada lado de la CNV. Sin embargo, cuando los puntos de corte de la variante no están presentes en los datos de NGS, la detección de CNV requiere el uso de un algoritmo para interrogar la profundidad de la secuencia. Los algoritmos de profundidad de lectura requieren una profundidad de lectura suficiente para evitar falsos negativos y, como tales, sus umbrales a menudo se establecen en un nivel bajo, lo que genera llamadas de falsos positivos que requieren una prueba de confirmación como MLPA o microarreglos dirigidos (44).

## **JUSTIFICACIÓN**

A nivel mundial y en México el cáncer de mama es la principal causa de tumores malignos en mujeres y una de las principales causas de muerte, siendo la presentación en la mayoría de los casos de etiología multifactorial; se ha identificado que del 10 a 15% de los tumores malignos en mama están asociados a un síndrome de predisposición a cáncer.

A nivel mundial se han realizado estudios descriptivos de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama asociado a un síndrome hereditario de predisposición a cáncer donde se ha demostrado que la principal característica clínica de las pacientes es la presentación a edad temprana. La detección oportuna de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con sospecha de síndrome hereditario de predisposición a cáncer ayuda a establecer un seguimiento a largo plazo tanto en las pacientes como en la familia, la confirmación de la variante en la línea germinal por estudios de biología molecular ayuda a poder estimar riesgos de presentación dependiendo del gen afectado y el tipo de variante analizada.

El diagnóstico confirmatorio por métodos moleculares en nuestro país es complicado de realizar debido a la falta de accesibilidad en instituciones públicas y la dificultad para analizar los resultados de éstos. En el Instituto Mexicano del Seguro Social no se ha realizado una correlación clínica de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en las que se sospecha un síndrome hereditario de predisposición a cáncer. En el departamento de Genética Médica del Hospital de Oncología de UMAE CMN SXXI se cuenta con una cohorte de pacientes que permanecen en seguimiento por sospecha de síndrome hereditario de predisposición a cáncer, y se cuenta con un grupo de pacientes que cuenta con abordaje molecular que se ha realizado tanto como parte de la práctica clínica cotidiana, como parte de estudios de investigación o de manera particular por los pacientes.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En el país se han hecho pocos estudios descriptivos de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama asociado a un síndrome hereditario de predisposición a cáncer debido a la falta de accesibilidad en instituciones públicas para la realización de pruebas moleculares confirmatorias, y la dificultad para analizar los resultados de éstas. En el departamento de Genética Médica del Hospital de Oncología, las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, en quienes se sospecha un síndrome hereditario de predisposición a cáncer, son el principal motivo de consulta; se ha podido obtener resultados de pruebas moleculares de algunas pacientes como parte de la práctica clínica cotidiana, y en otras que participaron

en proyectos de investigación o que se realizaron estas pruebas en medio privado. Por lo tanto, identificamos la necesidad de realizar un estudio que nos permita conocer qué características clínicas cumplen las pacientes con una variante en línea germinal en los genes involucrados en los síndromes hereditarios de predisposición a cáncer; con la información obtenida de esta investigación, otros trabajos podrían ser propuestos y podría ser de gran utilidad en el diagnóstico y seguimiento de las pacientes en las que no se cuente con estudio molecular. Es por ello que surge la siguiente pregunta de investigación:

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las características clínicas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con sospecha de un síndrome de predisposición a cáncer con estudio molecular atendidas en el departamento de genética médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI de julio de 2017 a marzo de 2022?

### **OBJETIVOS**

#### **OBJETIVO GENERAL**

Describir las características clínicas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con sospecha de un síndrome de predisposición a cáncer con estudio molecular atendidas en el departamento de genética médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de julio de 2017 a julio de 2022.

#### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir si las pacientes cumplían con los criterios clínicos propuestos por el NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology en la Guía Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 1.2022 publicado el 11 de agosto de 2021 para sospechar un síndrome de predisposición a cáncer y si estaba indicado realizarse prueba molecular. (Ver **Anexo 2**)
- Especificar número de pacientes con cáncer de mama atendidas en el servicio de genética médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI con sospecha de síndrome hereditario de predisposición a cáncer.
- Describir las características clínicas de las pacientes con estudio molecular que tuvieron como resultado una variante patogénica.
- Determinar la prevalencia de la variante fundadora consistente en la delección de exones 9-12 del gen *BRCA1* descrita en población mexicana en las pacientes atendidas que tienen una variante patogénica reportada.

- Describir las características clínicas de la pacientes con estudio molecular que tuvieron como resultado una variante benigna o resultado negativo.
- Describir las características clínicas de la pacientes con estudio molecular que tuvieron como resultado una variante de significado incierto.

## **HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN**

Al ser un estudio descriptivo no requiere hipótesis.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Tipo de estudio. Transversal Descriptivo

Por el tipo de intervención o maniobra. Observacional

Por el número de mediciones. Transversal

Por número de grupos. Descriptivo

Por el momento de la recolección de datos. Retrolectivo

### **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

**Universo.** Mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama con sospecha de síndrome de predisposición a cáncer hereditario con estudio molecular atendidas en el servicio de Genética Médica de la UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI.

### **LUGAR DONDE SE DESARROLLÓ EL ESTUDIO.**

Departamento de Genética Médica de la UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **Criterios Inclusión.**

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama en quienes se sospechó un síndrome hereditario de predisposición a cáncer y contaban con estudio molecular con reporte físico que describiera el tipo de variante relacionado con alguno de estos síndromes de predisposición a cáncer.

#### **Criterios Exclusión**

- Pacientes con expediente físico o electrónico incompleto.

- Pacientes que no contaban con reporte físico de estudio molecular.
- Pacientes con reporte de estudio molecular que no especificara el tipo de variante analizada.

### TIPO DE MUESTREO.

No probabilístico por conveniencia.

### CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

No se realizó cálculo del tamaño de la muestra, ya que se incluyó el total de las pacientes que cumplieron los criterios de inclusión atendidas en el servicio de genética de la UMAE Hospital de Oncología CMN SXXI, IMSS, desde el inicio del servicio en 2017 a la fecha.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo en el que se obtuvieron frecuencias y porcentajes para las variables nominales dicotómicas o politómicas.

Para el análisis de las variables numéricas se utilizaron medidas de tendencia central (media y mediana) y dispersión (desviación estándar, rango).

Los datos se analizaron mediante el programa SPSS 25.

### VARIABLES

	<i>Definición conceptual</i>	<i>Definición operacional</i>	<i>Tipo de variable</i>	<i>Unidad de medición</i>	<i>Codificación</i>
<i>Edad</i>	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento (45)	Edad en años al momento del diagnóstico de cáncer de mama obtenido del expediente	Cuantitativa	Continua (años cumplidos al momento del diagnóstico)	No aplica
<i>Historia Familiar de cáncer</i>	Antecedentes médicos familiares de diagnóstico de cáncer (46)	Antecedente de cáncer en familiar de primer (padres, hermanos, hijos) y segundo grado (abuelos, tíos, medios hermanos) de acuerdo al árbol genealógico (30)	Cualitativa	Dicotómica <b>SI o No</b>	0=NO 1=SI
<i>Resultado Molecular</i>	Reporte de estudio molecular que detecta variantes en secuencia de	Reporte de variante de acuerdo al American College of Medical Genetics	Cualitativa	Politómica • <b>Negativo</b> (Benigna,	0=Negativo 1=VUS 2=Positivo

	nucleótidos en genes asociados con síndromes genéticos (43)	and Genomics (ACMG) dependiendo del análisis realizado y el efecto que tendrá esta variante en el fenotipo, obtenida del reporte escrito del estudio molecular (43)		Probablemente Benigna <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>VUS</b> (Variante de significado incierto)</li> <li>• <b>Positivo</b> (Probablemente patogénica, Patogénica)</li> </ul>	
<i>Tipo de Variante Reportada</i>	Cambios en la secuencia de nucleótidos o pérdida de pares de bases que tienen un efecto patogénico (43)	Tipo de variante reportada en los resultados de estudio molecular positivo obtenidas del reporte escrito.	Cualitativa	Politómica <b>Delección de exones</b> <b>Sentido equivocado</b> <b>Sin sentido</b> <b>Corrimiento en el marco de lectura.</b> <b>Indel</b>	0= Delección 1= Sentido equivocado 2= Sin sentido 3= Corrimiento en el marco de lectura. 4=Indel
<i>Tabaquismo</i>	Enfermedad adictiva crónica al tabaco que evoluciona con recaídas (46)	Antecedente en las pacientes de tabaquismo (Consumo crónico de $\geq 16$ cigarros al día durante al menos 10 años) obtenido del expediente clínico (47)	Cualitativa	Dicotómica <b>SI o No</b>	0=NO 1=SI
<i>Antecedente de embarazo</i>	Período que transcurre entre la concepción (fecundación de un óvulo por un espermatozoide) y el parto; durante este período el óvulo fecundado se desarrolla en el útero, se ha observado que a mayor número de embarazos, podría haber un efecto protector en el desarrollo de cáncer (27,46)	Antecedente de número de embarazos antes del diagnóstico de cáncer de mama, obtenido del expediente clínico (27)	Cualitativa	Politómica <b>Nulípara</b> <b>1 embarazo</b> <b>2 embarazos</b> <b>3 o &gt; embarazos</b>	0= Nulípara 1= 1 embarazo 2= 2 embarazos 3= 3 o > embarazos

<i>Uso de Anticonceptivos orales</i>	Consumo de fármaco vía oral que se usa para prevenir el embarazo. Contiene estrógeno y progesterina (46)	Antecedente de uso de anticonceptivos orales antes del diagnóstico de cáncer de mama obtenido del expediente clínico.	Cualitativa	Dicotómica <b>SI o No</b>	0=NO 1=SI
<i>Tipo Histológico</i>	Descripción de un tumor según cuán anormales se ven las células y los tejidos cancerosos al microscopio (46)	Reporte histopatológico del tumor obtenido del expediente clínico.	Cualitativa	Politémica <b>DCIS = carcinoma ductal in situ</b> <b>IDC = carcinoma ductal infiltrante</b> <b>ILC = carcinoma lobulillar infiltrante</b> <b>MC = carcinoma medular</b> <b>Mixto</b> <b>Otro tipo histológico</b>	0= DCIS 1= IDC 2= ILC 3= MC 4= Mixto 5= Otro tipo histológico
<i>Estadio</i>	Extensión del cáncer en el cuerpo. Por lo general, la estadificación se basa en el tamaño del tumor, si los ganglios linfáticos contienen cáncer y si el cáncer se ha diseminado desde el lugar original hasta otras partes del cuerpo (46)	Clasificación del cáncer de mama en estadios al momento de acudir a la primera consulta en el departamento de genética, obtenido del expediente clínico	Cualitativa	Politémica <b>Estadio 0</b> <b>Estadio I</b> <b>Estadio II</b> <b>Estadio III</b> <b>Estadio IV</b>	0= Estadio 0 1= Estadio I 2= Estadio II 3= Estadio III 4= Estadio IV
<i>ER</i>	Las muestras con 1% a 100% de núcleos tumorales positivos para ER se interpretan como positivas. Si del 1% al 10% de los núcleos de las células tumorales son inmunorreactivos, la muestra debe notificarse como ER Positivo bajo.	Reporte de IHQ del Receptor de estrógenos dependiendo del porcentaje de tinción de células cancerosas y la intensidad de la tinción obtenido del expediente clínico, se considerará positivo cuando lo reportado sea mayor a 1%, se	Cualitativa	Dicotómica <b>Positivo o Negativo</b>	0=Positivo 1=Negativo



	Una muestra se considera negativa si el 1% o el 0% de los núcleos de las células tumorales son inmunorreactivos (48)	considerará negativo cuando el resultado reportado sea entre 1-0%			
<i>PR</i>	Las muestras con 1% a 100% de núcleos tumorales inmunorreactivos positivos para PR se interpretan como positivas. Una muestra se considera negativa si el 1% o el 0% de los núcleos de las células tumorales son inmunorreactivos (48)	Reporte de IHQ del Receptor de progesterona dependiendo del porcentaje de tinción de células cancerosas y la intensidad de la tinción obtenido del expediente clínico, se considerará positivo cuando lo reportado sea mayor a 1%, se considerará negativo cuando el resultado reportado sea entre 1-0%	Cualitativa	Dicotómica <b>Positivo o Negativo</b>	0=Positivo 1=Negativo
<i>HER2</i>	La amplificación del gen <i>HER2</i> evaluada por hibridación in situ (ISH) o sobreexpresión de proteínas evaluada por IHQ, Dependiendo de las copias vistas por ISH o la tinción vista por IHQ se puede clasificar en positivo o negativo (49)	Reporte de HER2 por IHQ, si el reporte es IHQ 3+ es un resultado positivo (Tinción de la membrana completa, intensa y en> 10% de las células tumorales) IHQ 2+ Ambiguo (Tinción completa de la membrana de débil a moderada en> 10% de las células tumorales) IHQ 1+ Negativo (Tinción incompleta de la membrana que es débil / apenas perceptible)	Cualitativa	Politómica  <b>IHQ 3+ Positivo</b> <b>IHQ 2+ Indeterminado</b> <b>IHQ 0 Negativo</b>	0= IHQ 0 1= IHQ 2+ 2= IHQ 3+

		y en > 10% de las células tumorales) IHQ 0 Negativo (No se observa tinción o tinción de la membrana que es incompleta y es débil en ≤ 10% de las células tumorales) (49)			
<i>Subtipos Moleculares</i>	Clasificación del cáncer de mama que se basa en la evaluación inmunohistoquímica de la expresión de diversos elementos donde es posible catalogar los carcinomas de mama en subtipos equivalentes a los determinados por expresión génica (50)	Subtipo otorgado al cáncer de acuerdo a la evaluación inmunohistoquímica realizada en la biopsia, obtenido del expediente clínico.	Cualitativa	<p>Politómica</p> <p><b>Luminal A</b></p> <p><b>Luminal B</b></p> <p><b>Sobreexpresión de HER2</b></p> <p><b>Triple positivo</b></p> <p><b>Triple negativo</b></p>	<p>0= Luminal A</p> <p>1= Luminal B</p> <p>2=Sobreexpresión de HER2</p> <p>3= Triple positivo</p> <p>4=Triple negativo</p>
<i>Cáncer de mama contralateral</i>	Diagnóstico de tumor maligno primario independiente en cada glándula mamaria. Puede ser sincrónico (tumores primarios en ambas mamas, que son diagnosticados simultáneamente o dentro de los primeros 6 meses siguientes al momento del diagnóstico de un primario) o metacrónico (aparición tardía de un segundo tumor	Diagnóstico de tumor maligno primario en la otra mama en cualquier momento en la pacientes.	Cualitativa	<p>Dicotómica</p> <p><b>SI o No</b></p>	<p>0=NO</p> <p>1=SI</p>

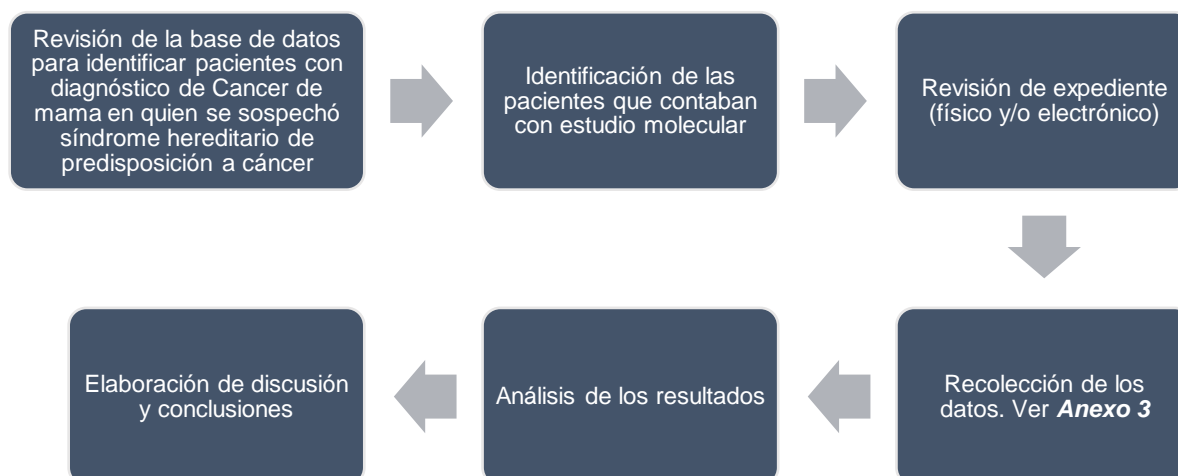
	en la mama contraria) (51)				
<i>Diagnóstico de cáncer de ovario</i>	Cáncer que se forma en los tejidos del ovario. El cáncer de trompa de Falopio y el cáncer primario de peritoneo son similares al cáncer epitelial de ovario, y se estadian y tratan de la misma forma (46)	Diagnóstico de cáncer primario de ovario y anexos independientemente del tipo histológico en cualquier momento (2,21)	Cualitativa	Dicotómica <b>SI o No</b>	0=NO 1=SI
<i>Diagnóstico de cáncer de páncreas</i>	Cáncer que se forma en el páncreas (46)	Diagnóstico de cáncer primario de páncreas independientemente del tipo histológico en cualquier momento (2,21)	Cualitativa	Dicotómica <b>SI o No</b>	0=NO 1=SI
<i>Diagnóstico de Melanoma</i>	Tipo de cáncer de piel que se origina en los melanocitos (46)	Diagnóstico de melanoma primario en cualquier momento (2)	Cualitativa	Dicotómica <b>SI o No</b>	0=NO 1=SI
<i>Diagnóstico de otro cáncer</i>	Diagnóstico de tumor maligno primario, que surjan en sitios anatómicos diferentes y que un tumor no sea metástasis de otro previo (46)	Cáncer primario en cualquier otra localización en cualquier momento	Cualitativa	Dicotómica <b>SI o No</b>	0=NO 1=SI

## METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

Este proyecto de investigación se sometió a la evaluación del Comité de Ética en investigación y del Comité Local de Investigación de la UMAE Hospital de Oncología CMN SXXI para su aprobación. Una vez aprobado, el alumno de posgrado realizó una revisión de la base de datos con la que se cuenta en el departamento de Genética Médica de dicho hospital, con la finalidad de identificar a las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en quien se sospechó un síndrome hereditario de predisposición a cáncer para determinar el número de pacientes y de ellas, identificar quiénes contaban con estudio molecular.

El alumno de posgrado realizó la búsqueda dirigida de los expedientes (tanto físicos como electrónicos), para realizar un registro de sus características clínicas. A cada uno de los pacientes se le asignó un número de folio para proteger la privacidad y confidencialidad. Se evaluaron de acuerdo con los criterios de inclusión. Se descartaron aquellos expedientes de acuerdo con los criterios de exclusión.

**Gráfico 1.** Diagrama de Flujo



## ASPECTOS ÉTICOS

Para realizar el presente proyecto de investigación se consideraron las pautas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia en junio 1964 y enmendada por la 64ª Asamblea General, en Fortaleza, Brasil de octubre 2013; así como también la Ley General de Salud en el Título III, Capítulo III artículo 41bis, fracción II y el Título Quinto, Capítulo único, Artículo 100 y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el Título II, Capítulo I, Artículos 13, 14, 16 y 17. De acuerdo con lo que establecen estas disposiciones expresamos que nuestra investigación estuvo apegada a ellas.

### Riesgo de la investigación.

Tomando en cuenta el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, consideramos que nuestro proyecto es una investigación sin riesgo pues empleamos técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos al hacer una revisión de expedientes clínicos, sin identificar a los sujetos ni tratar aspectos sensitivos de su conducta.

### **Beneficios posibles.**

Las pacientes involucradas no obtuvieron un beneficio directo, pero el beneficio que se esperaba era tener más información acerca de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con cáncer de mama con sospecha de un síndrome hereditario de predisposición a cáncer, confirmado o descartado mediante estudio molecular y que sirviera de referencia para la atención de nuevos pacientes. Además, la descripción antes mencionada de las pacientes permitirá una mejoría en la detección oportuna de casos sospechosos.

### **Balance riesgo beneficio.**

Debido a que se trata de un estudio descriptivo, el riesgo para los pacientes con su realización fue prácticamente nulo considerando por una parte que se tomaron las medidas antes mencionadas para proteger la confidencialidad y la privacidad de cada una de ellas. Por otra parte, dada la naturaleza observacional del estudio no se le sometió a ninguna maniobra que pudiera comprometer su integridad de alguna manera. Los beneficios, en cambio, fueron mayores al obtener información acerca de las características de los pacientes que se presentan en la consulta y servir de referencia para el estudio de nuevos pacientes.

### **Confidencialidad y privacidad.**

Los datos que pudieran ser utilizados para la identificación precisa del paciente (Nombre, número de seguridad social, dirección, teléfono) no fueron registrados en este estudio, sino que fueron substituidos por un sistema de codificación mediante folio por lo cual se mantuvo la confidencialidad y la privacidad de cada paciente, y se mantendrán en resguardo por el alumno de posgrado dos años posterior a la finalización del protocolo.

Por todo lo anterior se aprobó la exención de la carta de consentimiento informado.

### **Conflicto de intereses**

No existe conflicto de intereses en la realización de este estudio.

## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO, FACTIBILIDAD.**

### **Recursos**

Humanos: estudiante de posgrado e investigador principal.

Materiales: expediente físico, computadora (para revisión de expediente electrónico y para la realización del presente documento).

### **Financiamiento**

No se requirieron recursos económicos para la realización de este estudio.

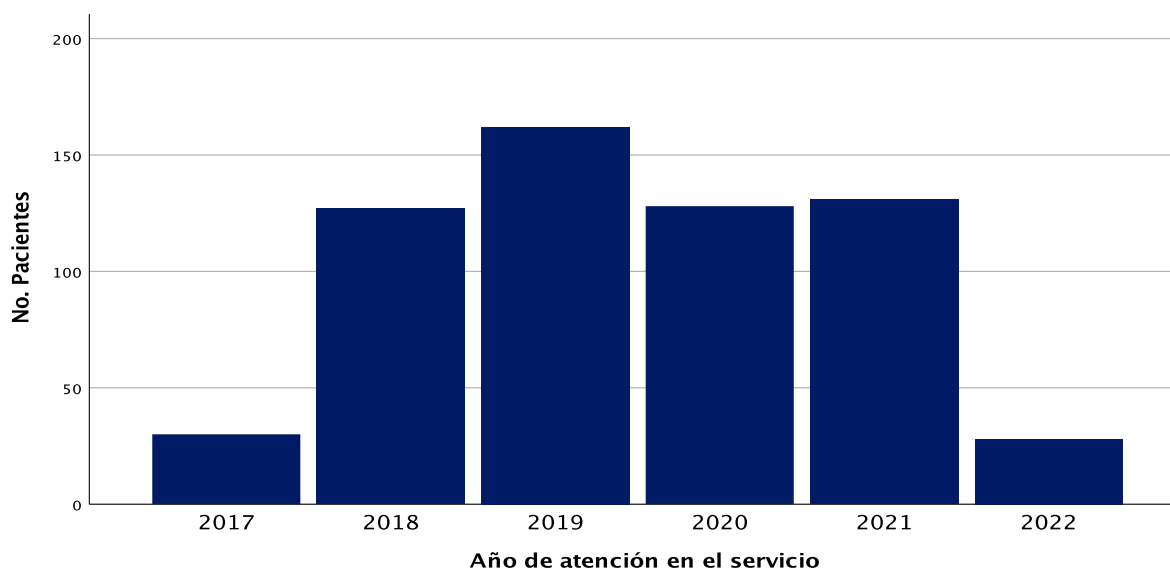
**Factibilidad**

Se contó con los recursos necesarios (humanos y materiales) para llevar a cabo este estudio sin ningún inconveniente, lo que hizo factible su realización.

## RESULTADOS

Desde la fecha de inicio de funciones del servicio de genética en 2017 hasta marzo de 2022 se han atendido 605 pacientes con sospecha de un síndrome hereditario de predisposición a cáncer de mama, los cuales cuentan con: antecedente personal de cáncer de mama o antecedentes familiares de cáncer de mama (**Gráfico 2**).

**Gráfico 2.** Año de atención de primera vez en el servicio de genética.



A continuación, se muestran en las siguientes tablas (**Tablas 6 a 8**) los resultados de la revisión de los expedientes donde se identificaron los motivos de atención de los pacientes en el servicio, relacionados con antecedente de cáncer de mama, si los pacientes cumplían con criterios de realización de estudio molecular, y el número total de pacientes que cuentan con estudio molecular realizado.

**Tabla 6.** Motivo de atención en el servicio de genética.

	Frecuencia N=605	Porcentaje
<i>Paciente femenino con antecedente de cáncer de mama</i>	576	95.2%
<i>Paciente que cuenta con antecedentes familiares, hasta el momento no ha presentado cáncer</i>	21	3.5 %
<i>Paciente masculino con antecedente de cáncer de mama</i>	8	1.3 %

**Tabla 7.** Total de pacientes que cumplían con criterios de realización de estudio molecular.

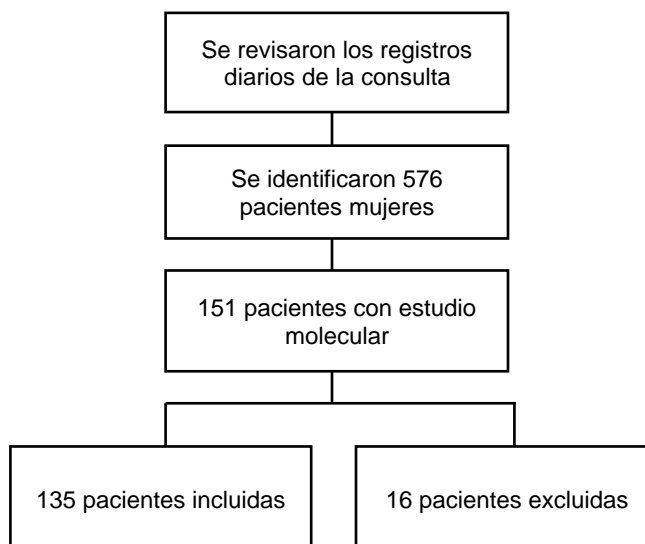
	<i>Frecuencia</i> <i>N=605</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Sí cumplía criterios</i>	518	85.6 %
<i>No cumplía criterios</i>	79	13 %
<i>Historia clínica incompleta</i>	8	1.3 %

**Tabla 8.** Número de pacientes que cuentan con estudio molecular.

	<i>Frecuencia</i> <i>N=605</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>No cuenta con estudio molecular</i>	444	73.3 %
<i>Cuenta con estudio molecular</i>	161	26.7 %

De las 576 pacientes femeninas, solamente 151 cumplieron criterios de inclusión; de las cuales se excluyeron 16 pacientes por lo siguiente: 11 por no contar con resultado del estudio molecular realizado, cuatro por no contar con un reporte oficial del resultado del estudio molecular y una paciente por expediente clínico incompleto.

**Gráfico 3.** Diagrama de flujo de elección de pacientes.





De los 135 expedientes revisados solamente un paciente no cumplía con los criterios propuestos por el NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology en la Guía Genética/Familiar High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 1.2022 debido a la edad de presentación de cáncer de mama y a que no había antecedentes familiares que sustentaran la realización de algún estudio molecular; en esta paciente el resultado fue negativo.

## Resultados Moleculares

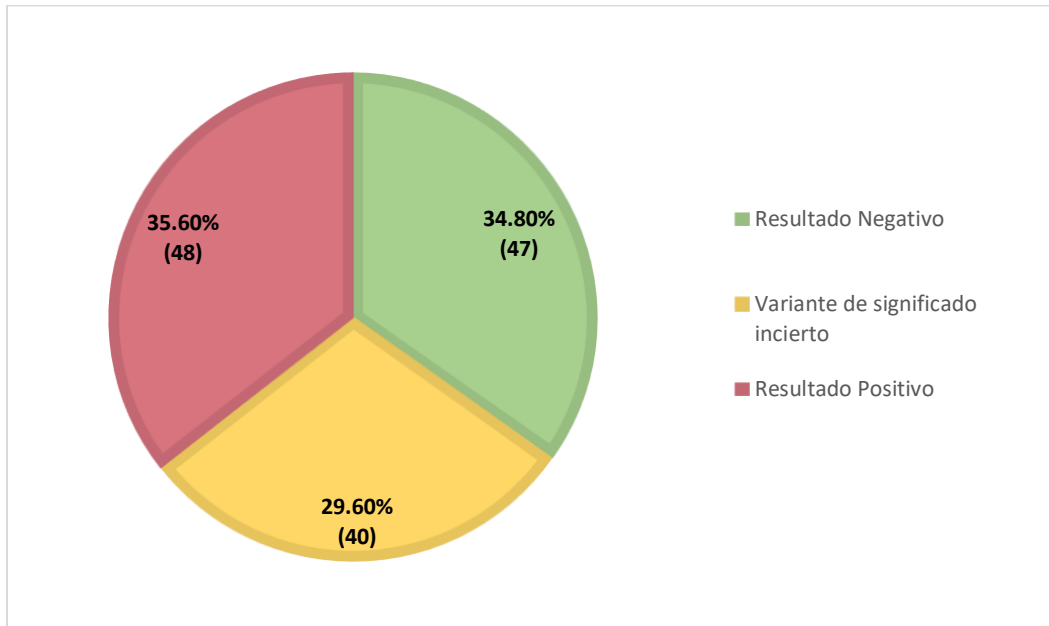
El tipo de estudio molecular realizado ha sido variable en las pacientes, dependiendo del laboratorio que lo realizó. **Ver Tabla 9.**

**Tabla 9.** Tipo de estudio molecular realizado.

	<b>Frecuencia N=135</b>	<b>Porcentaje</b>
<i>Panel de 84 genes</i>	71	52.6 %
<i>Panel de 20 genes</i>	41	30.4 %
<i>Panel de 30 genes</i>	9	6.7 %
<i>MLPA para BRCA1 y BRCA2</i>	4	3 %
<i>NGS y MLPA para BRCA1 y BRCA2</i>	4	3 %
<i>Panel de 94 genes</i>	3	2.2 %
<i>Otro panel de genes</i>	3	2.2 %

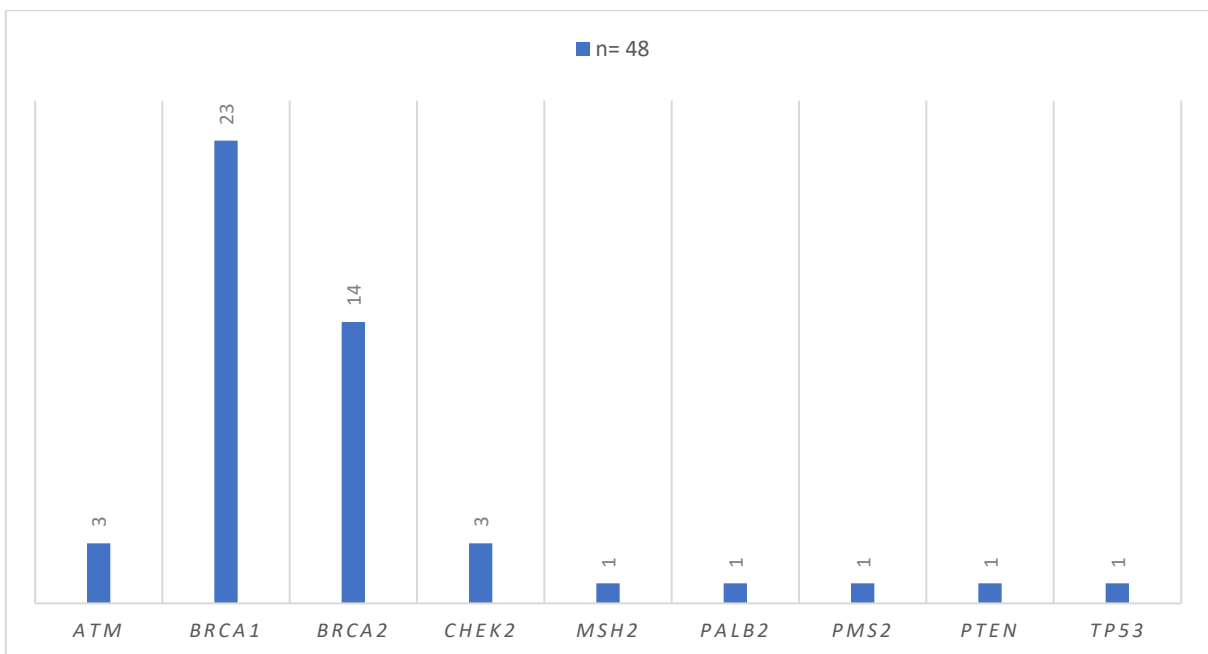
Con respecto a los resultados de los estudios moleculares, tenemos que de las 135 pacientes incluidas en el estudio, el 35.6% tuvo un resultado positivo, lo que significa que se identificó una variante patogénica o probablemente patogénica llegando al diagnóstico de un síndrome de predisposición a cáncer hereditario. En 34.8% de los casos el resultado fue negativo, descartándose un origen hereditario; en 29.6% no se obtuvo un resultado concluyente, ya que se identificaron variantes de significado incierto. **Gráfico 4.**

**Gráfico 4.** Porcentaje de resultados obtenidos en el estudio molecular.



### **Resultados positivos**

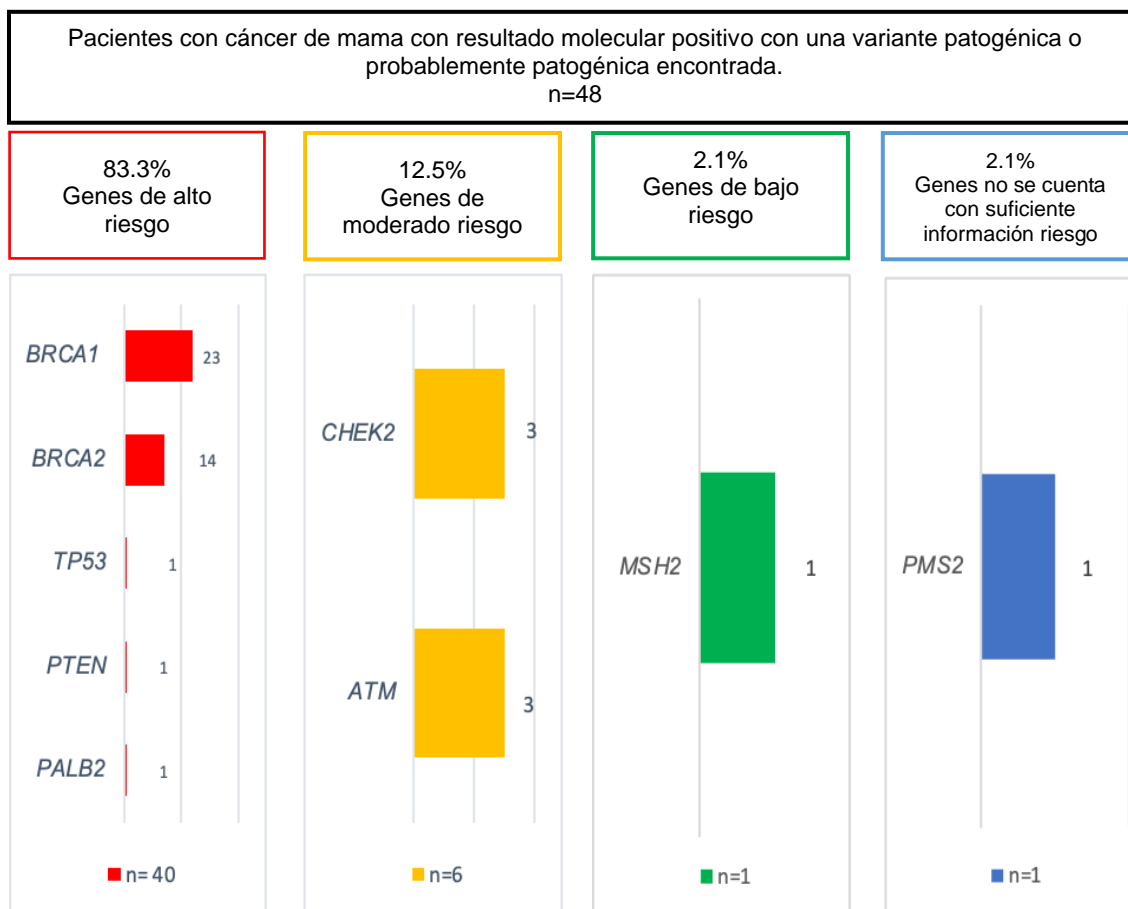
**Gráfico 5.** Genes con variante patogénica o probablemente patogénica encontrada en estudio molecular positivo.



De las 48 pacientes con resultado de estudio molecular positivo, se observó que en la mayoría (47.9%) se identificaron variantes patogénicas o probablemente patogénicas en el gen *BRCA1*, seguido del gen *BRCA2* (29.1%). **Ver gráfico 5.**

En el **gráfico 6**, se presenta el riesgo de cáncer de mama de las pacientes, dependiendo si la variante patogénica o probablemente patogénica identificada se encontró en un gen de alta, moderada o baja penetrancia. Donde podemos observar que, en la mayoría de las pacientes, al haberse identificado una variante patogénica o probablemente patogénica de alta penetrancia (83.3%), el riesgo de desarrollar cáncer a lo largo de la vida era alto.

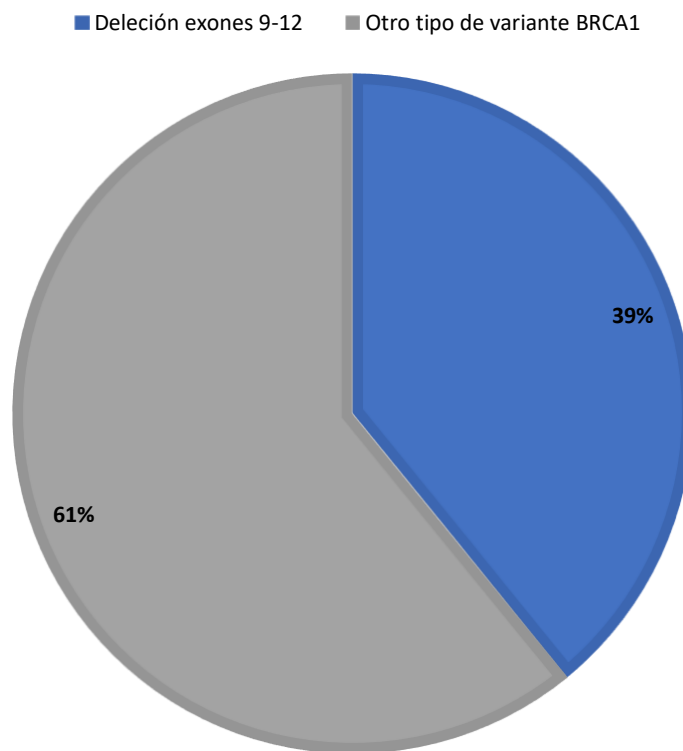
**Gráfico 6.** Clasificación de riesgo de cáncer de mama en resultado molecular positivo.



De las pacientes con resultado molecular positivo (n=48) solamente en 4 pacientes además se encontró otra variante en el estudio molecular; en 3 pacientes se encontró una variante de significado incierto en los siguientes genes: *BRIP1*, *MSH6* y *TSC1*; en una paciente se encontró una variante patogénica en estado heterocigoto en el gen *ERCC3*, el cual se relaciona con la enfermedad Xeroderma pigmentoso cuando se presenta en estado homocigoto u heterocigoto compuesto, a la paciente se le otorgó el asesoramiento genético de estado de portador; en estos genes aún no se cuenta con suficiente información de riesgo para cáncer de mama.

De las 23 pacientes con resultado positivo (variante patogénica/variante probablemente patogénica) para *BRCA1*, 9 pacientes (39%) correspondieron a una delección de los exones 9-12; de esas 9 pacientes, 4 pacientes correspondían a la misma familia. **Gráfico 7.**

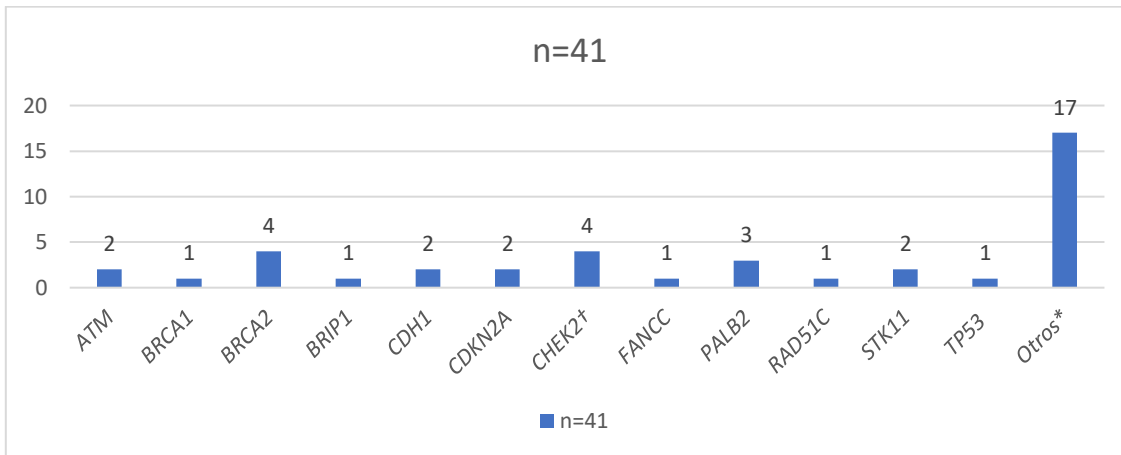
**Gráfico 7.** Frecuencia de variante fundadora delección exones 9-12 en el gen *BRCA1*



## Resultado con VUS

En el estudio molecular de ocho pacientes se encontraron dos variantes de significado incierto (n=40); solamente en una paciente se encontró en genes de alto (*STK11*) y moderado riesgo (*CHEK2*); en una paciente se encontró en un gen de alto riesgo (*CDH1*) y en un gen sin información suficiente para establecer riesgo para cáncer de mama; en seis pacientes, las dos variantes encontradas fueron en genes sin información suficiente para establecer riesgo para cáncer de mama. En el estudio molecular de dos pacientes se encontraron tres variantes: una paciente con una variante de significado incierto en un gen de alto riesgo para cáncer de mama (*BRCA2*) y las otras dos variantes en genes sin información suficiente para establecer riesgo para cáncer de mama y en una paciente las tres variantes fueron en genes sin información suficiente para establecer riesgo para cáncer de mama.

**Gráfico 8.** Genes con variante de significado incierto encontrada en estudio molecular.



\*Variante de significado incierto en genes donde no se cuenta con suficiente información para establecer riesgo de cáncer de mama: *ALK, APC, AXIN2, BAP1, BLM, MUTYH, NBN, NTHL1, PMS2, POLE, RECQL4, RET, VHL, EGFR*

† En una paciente se encontraron dos variantes de significado incierto en genes de alto y moderado riesgo (*STK11* y *CHEK2*); se consideran las dos ya que son de relevancia para el seguimiento.

## Resultados características clínicas

En las pacientes con resultado positivo, el 64% tenía antecedentes familiares de cáncer. En 14.6% se diagnosticó un cáncer bilateral, de los cuales el 71.4% fue metacrónico; la edad media de presentación del primer tumor fue a los 39.7 años, siendo el tipo histológico más frecuente el ductal infiltrante (81.3%) y el 47.9% con inmunofenotipo triple negativo. La edad media de diagnóstico del segundo tumor contralateral fue a los 45.2 años, siendo también más frecuente el tipo histológico ductal infiltrante (74.1%) y el 42.9% con inmunofenotipo triple negativo. Lo antes descrito, podemos observarlo en las **tablas 11 y 12**.

**Tabla 11.** Características clínicas de las pacientes con resultado molecular positivo.

<i>Variable</i>	<i>Frecuencia y porcentaje n=48</i>
<i>Antecedentes familiares de cáncer</i>	
<i>Con antecedentes</i>	31 (64.6%)
<i>Sin antecedentes</i>	17 (35.4%)
<i>Tabaquismo</i>	
<i>Positivo</i>	2 (4.2%)
<i>Negativo</i>	46 (95.8%)
<i>Número de gesta</i>	
<i>Nulípara</i>	6 (12.5%)
<i>1 gesta</i>	9 (18.8%)
<i>2 gestas</i>	16 (33.3%)
<i>3 o más gestas</i>	17 (35.4%)
<i>Uso de anticonceptivos orales</i>	
<i>Positivo</i>	12 (25.0%)
<i>Negativo</i>	36 (75.0%)
<i>Bilateralidad</i>	
<i>Sí</i>	7 (14.6%)
<i>No</i>	41 (85.4%)
<i>Tiempo entre segundo primario de mama*</i>	
<i>Sincrónico</i>	2 (28.6%)
<i>Metacrónico</i>	5 (71.4%)

\* Para la variable tiempo entre segundo primario de mama, solamente se consideran las 7 pacientes que tuvieron cáncer de mama bilateral.

**Tabla 12.** Características sociodemográficas y clinicopatológicas de las pacientes con cáncer de mama, de acuerdo con primer y segundo primario con resultado molecular positivo.

Variable	Primer Tumor n=48	Segundo Tumor n=7
<i>Edad al diagnóstico</i>	39.7 ( $\pm$ 8.8)	45.2 ( $\pm$ 9.9)
<i>Localización</i>		
Izquierda	30 (62.5%)	4 (57.1%)
Derecha	18 (37.5%)	3 (42.9%)
<i>Estadio clínico</i>		
0	2 (4.2%)	1 (14.3%)
I	3 (6.3%)	3 (42.9%)
II	18 (37.5%)	2 (28.6%)
III	25 (52.1%)	1 (14.3%)
IV	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<i>Tipo Histológico</i>		
Ductal In Situ	2 (4.2%)	1 (14.3%)
Ductal infiltrante	39 (81.3%)	5 (71.4%)
Lobulillar	1 (2.1%)	0 (0.0%)
Medular	1 (2.1%)	1 (14.3%)
Mixto	3 (6.3%)	0 (0.0%)
Otro	2 (4.2%)	0 (0.0%)
<i>Receptor De Estrógenos</i>		
Negativo	25 (52.1%)	5 (71.4%)
Positivo	22 (45.8%)	2 (28.6%)
Sin información	1 (2.1%)	0 (0.0%)
<i>Receptor de progesterona</i>		
Negativo	28 (58.3%)	5 (71.4%)
Positivo	19 (39.6%)	2 (28.6%)
Sin información	1 (2.1%)	0 (0.0%)
<i>HER2</i>		
Negativo	45 (93.8%)	5 (71.4%)
Positivo	2 (4.2%)	2 (28.6%)
Sin información	1 (2.1%)	0 (0.0%)
<i>Subtipo Molecular</i>		
Luminal A	17 (35.4%)	2 (28.6%)
Luminal B	5 (10.4%)	0 (0.0%)
Sobreexpresión de HER2	1 (2.1%)	2 (28.6%)
Triple positivo	1 (2.1%)	0 (0.0%)
Triple negativo	23 (47.9%)	3 (42.9%)
Sin información	1 (2.1%)	0 (0.0%)

En pacientes con resultado molecular positivo:

- En seis pacientes se ha diagnosticado cáncer de ovario con una edad media de presentación de 48.5 años ( $\pm$ 8.6) en estas pacientes el resultado fue una variante patogénica en los genes *BRCA1* y *BRCA2*.
- En dos pacientes se ha diagnosticado melanoma a los 36 y 45 años respectivamente; en las pacientes el resultado fue una variante patogénica en el gen *ATM*.

- En cinco pacientes se ha diagnosticado otro cáncer que no se considera dentro del espectro reportado de manera clásica en el síndrome de cáncer de mama ovario hereditario; con una edad mediana de presentación de 46 años (28-66) †. La localización del cáncer es la siguiente: colon (*MSH2*), endometrio (*PTEN*), renal (*BRCA2*), tiroides (*CHEK2*) y estómago (*BRCA2*).

De las pacientes con variantes de significado incierto, 55% tenían antecedentes familiares de cáncer y la edad promedio al momento del diagnóstico de cáncer en ellas fue de 35 años. En cuanto a las características de los tumores en estas pacientes, 12.5% fueron bilaterales, de los cuales el 60% se diagnosticaron de forma sincrónica; el 75% fue de tipo histológico ductal infiltrante y la mayoría (57.5%) tuvieron inmunofenotipo Luminal A. La mediana de edad del segundo tumor fue 45 años; el 60% de estos tumores eran de tipo histológico ductal infiltrante y el 80% con inmunofenotipo Luminal A. **Ver tablas 13 y 14.**

**Tabla 13.** Características clínicas de las pacientes con resultado molecular Variante de significado incierto.

<i>Variable</i>	<i>Frecuencia y porcentaje n=40</i>
<i>Antecedentes familiares de cáncer</i>	
<i>Con Antecedentes</i>	22 (55.0%)
<i>Sin Antecedentes</i>	18 (45.0%)
<i>Tabaquismo</i>	
<i>Positivo</i>	0 (0.0%)
<i>Negativo</i>	40 (100.0%)
<i>Número de gesta</i>	
<i>Nulípara</i>	11 (27.5%)
<i>1 gesta</i>	8 (20.0%)
<i>2 gestas</i>	12 (30.0%)
<i>3 o más gestas</i>	19 (22.5%)
<i>Uso de anticonceptivos orales</i>	
<i>Positivo</i>	12 (30.0%)
<i>Negativo</i>	28 (70.0%)
<i>Bilateralidad</i>	
<i>Sí</i>	5 (12.5%)
<i>No</i>	35 (87.5%)
<i>Tiempo entre segundo primario de mama*</i>	
<i>Sincrónico</i>	3 (60.0%)
<i>Metacrónico</i>	2 (40.0%)

\* Para la variable tiempo entre segundo primario de mama, solamente se consideran las 5 pacientes que tuvieron cáncer de mama bilateral.



**Tabla 14.** Características sociodemográficas y clinicopatológicas de las pacientes con cáncer de mama, de acuerdo con primer y segundo primario con resultado molecular de variante de significado incierto.

Variable	Primer tumor n=40	Segundo tumor n=5
Edad al diagnóstico	35 (26-65)†	45 (38-65)†
Localización		
Izquierda	19 (47.5%)	3 (40.0%)
Derecha	21 (52.5%)	2 (60.0%)
Estadio clínico		
0	1 (2.5%)	1 (20.0%)
I	10 (25.0%)	0 (0.0%)
II	14 (35.0%)	0 (0.0%)
III	13 (32.5%)	4 (80.0%)
IV	2 (5.0%)	0 (0.0%)
Tipo histológico		
Ductal In Situ	2 (5.0%)	0 (0.0%)
Ductal infiltrante	30 (75.0%)	3 (60.0%)
Lobulillar	4 (10.0%)	0 (0.0%)
Medular	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Mixto	3 (7.5%)	1 (20.0%)
Otro	1 (2.5%)	1 (20.0%)
Receptor de estrógenos		
Negativo	8 (20.0%)	0 (0.0%)
Positivo	32 (80.0%)	5 (100.0%)
Receptor de progesterona		
Negativo	9 (22.5%)	0 (0.0%)
Positivo	31 (77.5%)	5 (100.0%)
HER2		
Negativo	28 (70.0%)	2 (40.0%)
Indeterminado	1 (2.5%)	2 (40.0%)
Positivo	11 (27.5%)	1 (20.0%)
Subtipo molecular		
Luminal A	23 (57.5%)	4 (80.0%)
Luminal B	5 (12.5%)	1 (20.0%)
Sobreexpresión de HER2	2 (5.0%)	0 (0.0%)
Triple positivo	5 (12.5%)	0 (0.0%)
Triple negativo	5 (12.5%)	0 (0.0%)

†Se describe la mediana y la edad mínima y máxima de presentación.

En pacientes con resultado molecular variante de significado incierto:

- Solamente una paciente con diagnóstico de cáncer de ovario a los 62 años, con una variante de significado incierto en *BRCA2*.
- Una paciente con diagnóstico de melanoma a los 38 años, con una variante de significado incierto en el gen *RET*, el cual no cuenta con información suficiente para establecer riesgo para cáncer de mama u algún otro cáncer dentro del espectro clásico de síndrome de mama-ovario hereditario.
- Una paciente con diagnóstico de cáncer renal a los 58 años el cual se considera dentro del espectro reportado de manera clásica en el síndrome de cáncer de mama ovario hereditario; la variante de significado incierto fue en el gen *BRCA2*.

En cuanto a las pacientes con resultado molecular negativo, el 59.6% tenía antecedentes familiares. La mediana de edad al momento del diagnóstico del primer tumor fue de 36 años. En relación con las características del tumor en estas pacientes, solamente el 6.4% fueron bilaterales y a diferencia de lo observado en las pacientes con resultado positivo o de significado incierto, la mayoría se diagnosticaron de forma metacrónica (66.7%); el 80.9% tenían tipo histológico ductal infiltrante y el 42.6% fueron Luminal A. La mediana de edad al diagnóstico del segundo tumor fue de 47 años, siendo la mayoría de tipo histológico ductal infiltrante (66.7%). En cuanto al inmunofenotipo de estos segundo tumores primarios, se observó el mismo porcentaje tanto para los luminal A, como para los triple negativo y los que sobreexpresaban HER2, siendo para todos de 33%. **Tablas 15 y 16.**

**Tabla 15.** Características clínicas de las pacientes con resultado molecular negativo.

<i>Variable</i>	<i>Frecuencia y porcentaje n=47</i>
<i>Antecedentes familiares de cáncer</i>	
<i>Con antecedentes</i>	28 (59.6%)
<i>Sin antecedentes</i>	19 (40.4%)
<i>Tabaquismo</i>	
<i>Positivo</i>	2 (4.3%)
<i>Negativo</i>	45 (95.7%)
<i>Número de gesta</i>	
<i>Nulípara</i>	20 (42.6%)
<i>1 gesta</i>	9 (19.1%)
<i>2 gestas</i>	8 (17.0%)
<i>3 o más gestas</i>	10 (21.3%)
<i>Uso de anticonceptivos orales</i>	
<i>Positivo</i>	12 (25.5%)
<i>Negativo</i>	35 (74.5%)
<i>Bilateralidad</i>	
<i>Sí</i>	3 (6.4%)
<i>No</i>	44 (93.6%)
<i>Tiempo entre segundo primario de mama*</i>	
<i>Sincrónico</i>	1 (33.3%)
<i>Metacrónico</i>	2 (66.7%)

\* Para la variable tiempo entre segundo primario de mama, solamente se consideran las 3 pacientes que tuvieron cáncer de mama bilateral.

**Tabla 16.** Características sociodemográficas y clinicopatológicas de las pacientes con cáncer de mama, de acuerdo con primer y segundo primario con resultado molecular negativo.

<i>Variable</i>	<i>Primer tumor n=47</i>	<i>Segundo tumor n=3</i>
<i>Edad al diagnóstico</i>	36 (25-72)†	47 (37-54)†
<i>Localización</i>		
<i>Izquierda</i>	25 (53.2%)	1 (33.3%)
<i>Derecha</i>	22 (46.8%)	2 (66.7%)
<i>Estadio clínico</i>		
<i>0</i>	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<i>I</i>	8 (17.0%)	0 (0.0%)
<i>II</i>	19 (40.4%)	2 (66.7%)
<i>III</i>	17 (36.2%)	0 (0.0%)
<i>IV</i>	2 (4.3%)	1 (33.3%)
<i>Sin información</i>	1 (2.1%)	0 (0.0%)
<i>Tipo histológico</i>		
<i>Ductal in situ</i>	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<i>Ductal infiltrante</i>	38 (80.9%)	2 (66.7%)
<i>Lobulillar</i>	1 (2.1%)	1 (33.3%)
<i>Medular</i>	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<i>Mixto</i>	4 (8.5%)	0 (0.0%)
<i>Otro</i>	3 (6.4%)	0 (0.0%)
<i>Sin información</i>	1 (2.1%)	0 (0.0%)
<i>Receptor de estrógenos</i>		
<i>Negativo</i>	15 (31.9%)	2 (66.7%)
<i>Positivo</i>	30 (63.8%)	1 (33.3%)
<i>Sin información</i>	2 (4.3%)	0 (0.0%)
<i>Receptor de progesterona</i>		
<i>Negativo</i>	19 (40.4%)	3 (100.0%)
<i>Positivo</i>	26 (55.3%)	0 (0.0%)
<i>Sin información</i>	2 (4.3%)	0 (0.0%)
<i>HER2</i>		
<i>Negativo</i>	45 (93.8%)	2 (66.7%)
<i>Positivo</i>	2 (4.2%)	1 (33.3%)
<i>Sin información</i>	1 (2.1%)	0 (0.0%)
<i>Subtipo molecular</i>		
<i>Luminal A</i>	20 (42.6%)	1 (33.3%)
<i>Luminal B</i>	5 (10.6%)	0 (0.0%)
<i>Sobreexpresión de HER2</i>	3 (6.4%)	1 (33.3%)
<i>Triple positivo</i>	5 (10.6%)	0 (0.0%)
<i>Triple negativo</i>	12 (25.5%)	1 (33.3%)
<i>Sin información</i>	2 (4.3%)	0 (0.0%)

†Se describe la mediana y la edad mínima y máxima de presentación.

En pacientes con resultado molecular negativo:

- En dos pacientes se ha realizado el diagnóstico de cáncer de ovario a los 33 y 37 años respectivamente.
- Una paciente con diagnóstico de melanoma a los 53 años.
- Una paciente con diagnóstico de cáncer de colon a los 68 años el cual no se considera dentro del espectro reportado de manera clásica en el síndrome de cáncer de mama ovario hereditario.

## DISCUSIÓN

El cáncer de mama como parte de un síndrome de predisposición a cáncer, sigue siendo un reto diagnóstico debido a la heterogeneidad en su presentación; lo cual condiciona que la unificación de criterios de referencia hacia el servicio de genética por parte de los servicios tratantes sea complicado.

En el servicio se han atendido 605 pacientes que han presentado cáncer de mama o cuentan con antecedentes familiares en quienes se sospechó un síndrome de predisposición a cáncer, siendo este el principal motivo de atención en el servicio, seguido de cáncer de colon, ovario y renal, entre otros.

El año de mayor atención de pacientes fue en el 2019, lo cual refleja que en ese año el servicio de genética tuvo una mayor difusión dentro del Hospital de Oncología; en el año 2020 y 2021 disminuyó la cantidad de pacientes de primera vez atendidos, esto en relación con que esos años fueron los años críticos de la pandemia por COVID-19; en 2017 y 2022 el número de pacientes atendidos que se reporta en este estudio es menor que en los otros años antes mencionados, debido a que no se consideró el año completo de atención.

El estudio molecular en estas pacientes está enfocado en identificar mutaciones en línea germinal, y en la mayoría de los casos, la muestra se obtiene en sangre periférica, pero se puede obtener de otro tejido, como mucosa; cuando un resultado es positivo, se identifica en todas las células del paciente una función inadecuada en los genes analizados, lo que predispone al desarrollo de ciertos tipos de tumores, mientras que el análisis de una mutación a nivel somático en los mismos genes se traduce como una función inadecuada en el tejido analizado, y que en este caso está en relación con el desarrollo del tumor, pero posiblemente las células de otros tejidos no presentan esta mutación. Establecer esta diferencia entre una mutación en línea germinal y a nivel somático, es fundamental, y tiene implicaciones para el manejo del paciente, ya que como lo refiere Andrikopoulou y colaboradores (52), la identificación de mutaciones somáticas en pacientes con cáncer de mama podría optimizar el tratamiento específico, mientras que la identificación de mutaciones a nivel germinal permiten establecer un plan de seguimiento para la prevención de una segunda neoplasia maligna y otorgar el asesoramiento genético para los miembros restantes de la familia.

En pacientes en quienes se sospecha un síndrome de predisposición a cáncer se han establecido criterios para indicar estudio molecular, mismos que se han basado en los diversos estudios descriptivos que se han realizado y se han modificado a lo largo de los

años. En el servicio de genética, los criterios que se han utilizado son los propuestos por NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, según las actualizaciones que han sufrido dichos criterios de 2017 a la fecha. En nuestro estudio encontramos que 13% de los pacientes no cumplían con criterios para la realización de estudio molecular de acuerdo con la actualización de la guía revisada para este protocolo (Version 1.2022), lo cual es menor con lo reportado por Alberty-Oller y colaboradores en 2021 (53), quienes encontraron que el 47% de 393 pacientes no cumplían con criterios NCCN (versión 2.2015) para realización de estudio molecular y lo observado por Beitsch y colaboradores en 2018 (54), donde el 50.05% de 959 pacientes no cumplían con los criterios NCCN (Versión 2.2017) para la realización de estudio molecular.

Este porcentaje observado en nuestro estudio podría estar en relación con los cambios en los criterios que se han realizado en las actualizaciones desde el 2017 (año de inicio de funciones del servicio de genética) hasta la fecha. Por ejemplo, uno de los cambios más notables es la edad mínima para considerar realizar estudio molecular, ya que ésta disminuyó a 45 años, mientras que en versiones anteriores se consideraba los 50 años de edad, y de acuerdo a lo descrito por Tsaousis y colaboradores en 2022 (55) aproximadamente el 10 % de los individuos con una variante patogénica en línea germinal para un síndrome de predisposición a cáncer se pasan por alto si se aplican los criterios de selección de manera estricta de acuerdo a las guías, e incluso se menciona por estos autores que los criterios de selección basados en información de antecedentes personales y familiares funcionan mejor en la identificación de variantes patogénicas en los genes *BRCA1 / 2* y otros genes de alto riesgo, en comparación con las personas con variantes patogénicas en genes de riesgo moderado y bajo. Es necesario mencionar que en 8 de nuestras pacientes no se pudo establecer si cumplían con criterios para realización de estudio molecular, esto debido a falta de información de los antecedentes familiares oncológicos por desconocimiento de los pacientes o debido a que, por motivos desconocidos, el paciente perdió seguimiento en el servicio y no pudo completar el abordaje adecuado.

Entre los factores identificados que pudieran estar en relación con el porcentaje de resultados positivos o negativos, está el tipo de estudio molecular realizado en los pacientes, ya que en las pacientes que contaban con estudio molecular, aproximadamente el 94% contaba con un panel multigenes mediante análisis con secuenciación de nueva generación (NGS), que incluyó genes de alto, moderado y bajo riesgo para cáncer de mama y otros relacionados con otros tipos de cáncer; sin embargo, en el 6% de las pacientes el

estudio realizado solo analizó los genes *BRCA1* y *BRCA2*, lo cual, de acuerdo a las características clínicas de las pacientes no necesariamente implica que se haya descartado por completo un síndrome de cáncer hereditario, ya que cuando se obtiene un resultado negativo en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, se deberían de considerar otros genes de predisposición a cáncer de mama. Es todavía más importante hacer notar que en las pacientes en las que solo se estudió *BRCA1* y *BRCA2* mediante estudio molecular, en 4 de ellas el análisis solo fue por MLPA, y mediante esta técnica solo es posible detectar grandes rearrreglos de los exones, dependiendo de las sondas utilizadas, el cual comprende hasta el 15% de las variantes en estos dos genes y no permite la detección de SNV (28), por lo que pudiera implicar que si la paciente tuviera una variante de tipo puntual, esta no haya sido identificada, lo que nos lleva a considerar que el estudio molecular está incompleto.

La elección adecuada del estudio molecular debe de ser enfocada conociendo los mecanismos moleculares y los alcances de cada prueba, ya que al elegir un estudio inadecuado nuestro abordaje con los pacientes se podría quedar incompleto, actualmente se menciona que los paneles que incluyen diversos genes relacionados con síndromes de predisposición a cáncer los que cuentan con mayor rendimiento diagnóstico, sin embargo, un aspecto importante que se debe de considerar es la selección del laboratorio que va a realizar el análisis, ya sea que se indique el análisis de un solo gen o un gran panel multigénico, es fundamental considerar las capacidades y la experiencia del laboratorio que realiza la prueba, ya que se debe de conocer la tecnología que utilizan, la cobertura de sus pruebas, como la inclusión de variantes intrónicas profundas, análisis de reordenamientos o regiones pseudogénicas, ya que todo esto puede variar y afectar significativamente las tasas de detección de variantes (56)

La indicación de realizar un panel multigenes también involucra un reto diagnóstico al incluir diversos genes que no pudieran estar relacionados con la presentación clínica en los pacientes y el reporte de VUS, en donde esta variante no se define si está o no relacionada con la presentación del cáncer en las pacientes, por lo que la vigilancia que se establece en los pacientes se debe de basar de acuerdo con el gen en el que se encontró la variante, los antecedentes familiares y las características clínicas; incluso con la realización de estos estudios, se debe de otorgar el asesoramiento genético del estado de portador de entidades con un modelo de herencia autosómico recesivo, como son los síndromes de inestabilidad cromosómica (2,43).

También puede ser un desafío interpretar la importancia de una variante patogénica en un gen menos caracterizado, porque los riesgos de cáncer pueden no estar claramente delimitados y pueden faltar pautas de manejo consensuadas para el seguimiento. Además, cuando se utilizan pruebas de panel multigenes, surge un desafío cuando se encuentran variantes patogénicas en genes considerados de alta penetrancia, como *TP53*, para pacientes sin antecedentes personales o familiares sugestivos (57). Estos hallazgos desafían las estimaciones de penetrancia y las decisiones con respecto al manejo médico apropiado.

Por todo lo anterior, es importante que sea el especialista en genética médica quien indique la realización de estos estudios, ya que se debe de considerar cuál es el estudio ideal en el paciente, la correcta interpretación de los resultados y otorgar el asesoramiento genético de acuerdo con los resultados obtenidos. De igual manera, los pacientes podrían acudir con estudios indicados por otros médicos especialistas, donde se debe de realizar la correcta interpretación de los resultados obtenidos, ya que pudiera realizarse estudios, como el exoma, donde existe la posibilidad de analizar otros genes que nos pudieran causar otras condiciones que no estén relacionadas con el cáncer, e incluso, que tengan presentación fenotípica en edades más avanzadas.

El asesoramiento genético en pacientes con síndromes de predisposición a cáncer incluyen diversos aspectos, tanto establecer un plan de seguimiento en los pacientes para la detección oportuna de otro tumor, ayudar a entender por qué se desarrolló el cáncer, identificar otros posibles miembros afectados en la familia, hablar de riesgos de recurrencia para la descendencia, el apoyo emocional para el paciente y la familia, e incluso poder ofrecer pruebas pregestacionales o prenatales, todo esto para poder ofrecer un apoyo multidisciplinario en los pacientes y las familias. (57)

Entre los resultados obtenidos de las pacientes que cuentan con estudio molecular, la proporción de resultados positivos, VUS y resultados negativos es similar a lo reportado previamente en un estudio realizado por Su y colaboradores en 2021 (58) en la Universidad de Fudan en Shanghai, China, el cual mostró que el 29.6% de los pacientes incluidos en el estudio tenía una variante patogénica o probablemente patogénica en el estudio molecular. En el estudio realizado por Tsaousis y colaboradores en 2019 (59), en donde analizaron 1197 individuos provenientes de Grecia, Rumania y Turquía, en quienes se sospechó un síndrome de predisposición a cáncer con presentación de cáncer de mama y ovario principalmente, se obtuvo un resultado positivo en el 22.1% de los sujetos, mientras que se identificó una variante de significado incierto (VUS) en el 34.8% de los casos, y se obtuvo

un resultado negativo en el 43.1%; en comparación con lo que se encontró en nuestro estudio que fue del 35.6% para un resultado positivo, 29.6% para una variante de significado incierto, y 34.8% con un resultado negativo; podemos plantear que las diferencias encontradas son debido a que la población analizada fue diferente, sin embargo, de acuerdo a lo reportado por Hall y colaboradores en 2009 (60), la proporción de variantes patogénicas es similar entre las mujeres que se someten a pruebas moleculares, independientemente de su origen étnico, por lo que la explicación a estas diferencias en los resultados comparados con otros reportados previamente en la literatura, también podrían estar en relación con los criterios para indicación de estudio molecular empleados en cada estudio, los cuales han sido diferentes según se han ido actualizando con el paso del tiempo.

Cuando se obtiene un resultado con una variante de significado incierto, significa un reto al establecer un plan de seguimiento y poder establecer una significancia clínica en los pacientes. En nuestro estudio reportamos 24 VUS en 11 genes de alto, moderado y bajo riesgo para cáncer de mama; al realizar una búsqueda intencionada en las bases de datos de libre acceso para revisar el estatus de cada una de dichas variantes, en ninguna se encontró cambios con respecto al reporte del laboratorio. De igual forma, se reportaron 17 VUS en 14 genes para los cuales aún no se cuenta con suficiente información sobre su relación con riesgo incrementado de cáncer de mama; en estas pacientes se debe de individualizar el plan de seguimiento que se realizará tanto de tamizaje en la detección oportuna de cáncer, tanto para la detección de otro tumor en mama, como la detección de algún tumor descrito en el espectro de la variante encontrada, y el seguimiento se debe de individualizar, tomando en cuenta las recomendaciones por las guías, los antecedentes familiares, las manifestaciones clínicas, entre otros aspectos, también se debe de realizar seguimiento en la búsqueda de reclasificar la variante encontrada en las diversas bases de datos. En cuanto a la paciente con una variante de significado incierto en el gen *CDH1*, para el cual se ha estimado un riesgo entre el 42 % al 55 % de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida (61); variantes patogénicas en este gen se han asociado con el tipo histológico lobulillar, el cual difiere del diagnóstico histológico en esta paciente, por lo que el seguimiento en la paciente va encaminado a la detección oportuna de cáncer, principalmente cáncer gástrico difuso y/o cáncer de mama del tipo histológico lobulillar, lo que podrían ser de utilidad para establecer una implicación clínica directa en la paciente y poder establecer un diagnóstico de un síndrome de predisposición a cáncer . La estrategia ideal para poder reclasificar estas variantes de significado incierto es el análisis de



familiares afectados en búsqueda de la misma variante o la realización de estudios funcionales *in vitro* en modelos apropiados; desafortunadamente, a nivel institucional no es posible la realización de este análisis debido a que en la mayoría de los casos los familiares que serían ideales para el estudio ya fallecieron y la realización de estudios funcionales no es posible debido al alto costo que pueden llegar a tener y que no se cuenta con la infraestructura necesaria, por lo que el seguimiento deberá realizarse de acuerdo a lo propuesto en las guías. Por ejemplo, en una paciente se obtuvo en el resultado molecular una VUS en el gen *TP53*, el cual se asocia con el síndrome de Li Fraumeni, las características clínicas observadas en la paciente al igual que la historia familiar son similares en lo descrito en este síndrome; no obstante, tanto el análisis realizado por el laboratorio como la búsqueda dirigida en las bases de datos de acceso libre se describe como VUS e incluso se menciona conflictos de interpretación de patogenicidad. A esta paciente el seguimiento se realiza como si fuera un resultado positivo para una variante patogénica o probablemente patogénica. Estos casos ejemplificados pueden ser de utilidad para contribuir a establecer un significado clínico-molecular en la patogenicidad de esta variante.

En cuanto a los antecedentes de las pacientes que cuentan con resultado molecular no existe diferencia entre los tres tipos de resultados (positivo, VUS, negativo) en relación con la presencia o no de antecedentes familiares de cáncer, ya que más de la mitad de las pacientes en los tres grupos tenía algún familiar en primer o segundo grado con el diagnóstico de algún cáncer; esto era un resultado esperado ya que la historia familiar es uno de los principales motivos de referencia al servicio. En las pacientes con resultado negativo o una VUS en genes que no se conoce hasta el momento que se relacione con un riesgo incrementado de cáncer de mama, se puede considerar que la presentación del cáncer corresponde a agregación familiar, en donde la presentación del cáncer en múltiples individuos en una familia se puede explicar por compartir múltiples variantes en genes de riesgo bajo y por la exposición compartida a factores ambientales y estilo de vida; en estas pacientes es difícil establecer un riesgo de recurrencia de otro tumor primario.

En pacientes con resultado molecular positivo, los principales genes reportados con una variante patogénica o probablemente patogénica fueron genes de riesgo alto para cáncer de mama; los genes que se encontraron en mayor proporción en nuestro estudio fueron *BRCA1* y *BRCA2* (77%), difiriendo estos porcentajes de lo reportado por Su y colaboradores en 2021 (58), donde también encontraron que la mayor proporción de variantes patogénicas o probablemente patogénicas fue en esos dos genes, aunque en su estudio representaron

solamente el 64% de los casos. En contraste con lo identificado en el estudio ya mencionado (53), donde un porcentaje importante de variantes patogénicas o probablemente patogénicas se identificó en genes no *BRCA* (36%), en nuestro estudio solamente el 23% fue en genes no *BRCA*. Esas diferencias observadas se pueden relacionar con el menor tamaño de muestra en nuestro estudio, así como que en algunas pacientes el tipo de análisis realizado no incluía a otros genes como se describió previamente. Aunque el porcentaje de genes que no son *BRCA* que se encontró es menor a lo que se ha reportado, es un porcentaje que se debe de considerar al momento de elegir el estudio molecular, donde se debe de incluir el análisis de genes de alto, moderado y bajo riesgo para cáncer de mama y que el análisis debe de incluir variantes de un solo nucleótido y búsqueda de deleciones o duplicaciones.

En las pacientes con reporte de una variante patogénica o probablemente patogénica en el gen *BRCA1*, se encontró que 39% de las pacientes eran portadoras de la deleción de los exones 9-12, la cual previamente se ha identificado como una variante con un efecto fundador en población mexicana. Ontiveros y colaboradores reportaron en 2019 (32) que esta variante se ha reportado en pacientes con cáncer de mama triple negativo y cáncer de ovario seroso papilar de alto grado. La proporción de esta variante en los diferentes estudios realizados difiere considerablemente; en 2014, Torres- Mejía y colaboradores(62) realizaron un análisis molecular de mutaciones recurrentes en *BRCA1/2* en 810 pacientes con cáncer de mama, que eran residentes de tres ciudades mexicanas (Ciudad de México, Veracruz y Monterrey), encontrando que la deleción de los exones 9-12 estuvo presente en el 22% de los casos; en 2014 Villarreal-Garza y colaboradores (63) reportaron la deleción de los exones 9-12 en el 29% de los pacientes con cáncer de mama estudiadas, sin embargo, en este estudio solo se describen los casos que presentaban inmunohistoquímica triple negativo; en 2019, Fragoso-Ontiveros y colaboradores (28) reportaron una frecuencia del 5 % de la deleción de los exones 9-12 de *BRCA1* cuando su búsqueda dirigida se aplicaba como la primera estrategia de diagnóstico molecular a un grupo de 637 pacientes. En nuestro estudio el porcentaje de esta deleción es mayor, probablemente debido a que en nuestra población se incluyó a 4 pacientes que pertenecían a la misma familia, ya que comparten entre ellos la misma variante, e incluso puede existir un sesgo poblacional ya que el Hospital de Oncología de CMN SXXI es lugar de referencia del centro-sur del país, y que, de acuerdo con lo reportado previamente, esta variante con efecto fundador se originó en el estado de Puebla.

En pacientes con un síndrome de predisposición a cáncer, la presentación de un tumor se sigue considerando de etiología multifactorial, esto debido a que se ha observado que un porcentaje de sujetos con una variante patogénica en línea germinal en alguno de los genes relacionados con estos síndromes de predisposición no desarrolla cáncer, por lo que se han realizado diversos estudios que han identificado que el estilo de vida puede modificar la penetrancia en los portadores de mutaciones en estos genes; sin embargo, no se han podido definir con exactitud estos factores de riesgo y el impacto que podrían llegar a tener en el desarrollo de cáncer de mama (62,64). Se tomaron en cuenta para este estudio aquellos factores ambientales que se han descrito y que se pueden obtener directamente de la historia clínica realizada a las pacientes, el grado de obesidad no se pudo obtener debido a que las condiciones en las cuales se otorga la atención a las pacientes y su referencia a tercer nivel ya tienen una evolución avanzada lo cual modifica su masa corporal. En cuanto al tabaquismo y al uso de anticonceptivos orales, en los tres grupos (resultado positivo, VUS y resultado negativo), la mayoría de las pacientes según el expediente clínico no tenían antecedente de tabaquismo y tampoco habían usado anticonceptivos hormonales; sin embargo, se debe de tomar en cuenta que al ser un interrogatorio a las pacientes la forma en que se obtuvo esa información para el expediente clínico, sobre todo con el tabaquismo, puede haber sesgo de información (no recuerdan exactamente el tiempo o la cantidad de cigarrillos consumidos) y por lo tanto, no es una medición objetiva. Otro factor que se ha relacionado es el antecedente de embarazo; de acuerdo con lo reportado en la literatura, un embarazo precoz antes de los 20 años reduce la probabilidad de desarrollar cáncer de mama en un 50 % en comparación con las mujeres nulíparas, y se ha descrito que embarazos posteriores amplían la protección contra el cáncer de mama en un 10% (65). En nuestro estudio, la mayoría de las pacientes con estudio molecular positivo había tenido 3 o más embarazos, en comparación con las pacientes con resultado negativo quienes en mayor porcentaje eran nulíparas; esta diferencia pudiera deberse a que en las pacientes con una variante patogénica o probablemente patogénica en línea germinal en alguno de los genes que causan los síndromes de predisposición, la contribución de estos factores de riesgo ambientales adicionales podría ser menor. El diseño del estudio al ser descriptivo no permite comparar grupos para poder calcular riesgos relativos, no obstante, los resultados obtenidos pueden ser de utilidad para plantear estudios comparativos posteriores.

En cuanto a la bilateralidad del cáncer de mama, el 14.6% de las pacientes con resultado molecular positivo tuvieron cáncer en mama contralateral, mientras que en las pacientes

que tuvieron un resultado molecular negativo, el porcentaje fue menor. También es importante resaltar que en la mayoría de los casos el diagnóstico fue metacrónico, y de acuerdo con estudios previos en los cuales se ha visto que el riesgo acumulado a 10 años de presentar otro tumor primario en la mama contralateral es del 16.6% (66), podemos comentar que nuestros resultados son similares a lo reportado en dichos estudios. En las pacientes con resultado molecular negativo, aunque el porcentaje de cáncer bilateral fue menor (6.4%) que en las pacientes con estudio molecular positivo, este se siguió observando, lo cual tiene su explicación en que los casos esporádicos sigue existiendo un riesgo de presentar un segundo primario; en el estudio realizado por Giannakeas y colaboradores en 2021 (67), donde se identificaron 812,851 mujeres con cáncer de mama unilateral diagnosticado entre 1990 y 2015 en una base de datos y realizaron seguimiento longitudinal para detectar cáncer de mama contralateral durante un máximo de 25 años, en sus resultados encontraron un riesgo acumulado de cáncer de mama contralateral del 0.4 % anual. Los resultados encontrados en nuestro estudio y lo reportado previamente debe de ser tomando en cuenta para el diagnóstico y seguimiento que se realiza en los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, tanto si la presentación forma parte de un síndrome de predisposición a cáncer o multifactorial.

La edad de presentación del primer tumor en pacientes con resultado positivo tuvo una media menor a los 40 años de edad, lo que coincide con lo descrito previamente en población mexicana, donde la edad de presentación es menor si se compara con lo descrito en población caucásica; en cuanto a las pacientes que cuentan con resultado negativo o VUS, la mediana de la edad de presentación es menor a los 40 años de edad , sin embargo, el rango de presentación de la edad mínima y máxima es muy amplio. La edad de presentación de un segundo tumor primario tuvo un comportamiento similar en los tres tipos de resultados, tanto en la media y mediana de presentación, como en los rangos descritos en la edad del primer tumor. Con estos resultados, podríamos considerar que en pacientes mayores a 50 años sin antecedentes familiares o cuyo tumor no es alguno de los descritos de manera clásica en los síndromes de predisposición, la probabilidad de tener un resultado positivo disminuye. La edad sigue siendo la principal variable epidemiológica o clínica asociada con la presencia de un síndrome de predisposición a cáncer en pacientes con cáncer de mama, lo que apoyaría los criterios del NCCN para la indicación de realización de estudio molecular; no obstante, con los resultados observados en este estudio, la edad de presentación por sí sola no es indicativo de que la presentación del cáncer de mama

sea parte de una entidad sindrómica, por lo que hay que tomar en cuenta otros antecedentes y aspectos clínicos. (2)

El estadio clínico en el momento del diagnóstico del primer tumor primario en las pacientes con resultado molecular positivo fue en su mayoría un estadio III, mientras que en las pacientes con resultado negativo o VUS la mayoría se diagnosticaron en los estadios clínicos II y III; esto coincide con lo descrito previamente en población hispana, donde se ha reportado que el diagnóstico se realiza en estadios clínicos más avanzados comparándolo con población caucásica. Lo que llama la atención es que el diagnóstico histopatológico de un segundo tumor contralateral se realizó en estadios más tempranos en pacientes con resultado positivo en comparación con un resultado negativo o VUS; sin embargo, no se encuentra una causa clara del por qué se observó esta tendencia, ya que aunque en pacientes en quienes se sospecha un síndrome de predisposición a cáncer el tamizaje realizado pudiera detectar de manera más temprana la presencia de un segundo tumor, en muchas de las pacientes el diagnóstico molecular se hizo incluso cuando ya habían presentado el segundo tumor primario. El tipo histológico que se observó con mayor frecuencia en todas las pacientes, tanto en el primer tumor como en el segundo, fue el carcinoma ductal infiltrante, por lo que el tipo histológico no es un determinante para considerar la presentación del cáncer, ya que se comporta de manera similar en una presentación esporádica como en una presentación sindrómica. (18)

La principal diferencia observada en las características clínicas tumorales en las pacientes fue el subtipo molecular establecido mediante inmunohistoquímica, ya que en pacientes con resultado positivo la mayoría de los tumores fue triple negativo (47.9%), mientras que en quienes tuvieron resultado negativo y VUS, el subtipo molecular que se presentó con mayor porcentaje fue el Luminal A, con una inmunohistoquímica positiva para receptores hormonales. Esta información es de relevancia no solo para sospechar un síndrome de predisposición a cáncer, sino también para el tratamiento de elección, ya que, con estos resultados, en pacientes con un síndrome de predisposición a cáncer el tratamiento estándar farmacológico se limita, y el pronóstico se vuelve más desfavorable. (68,69)

En las pacientes con resultado molecular positivo y quienes presentaron un segundo tumor primario, las características clínicas tumorales fueron en su mayoría similares entre los dos tumores, solo es de resaltar los cambios en el tipo histológico en una paciente (CDI/carcinoma medular) y el subtipo molecular en otra paciente (Triple negativo/Luminal B).

El desarrollo de otro tumor primario fuera de la mama en pacientes con resultado positivo fue principalmente en ovario, presentándose en promedio 10 años después del diagnóstico del tumor en mama, y en pacientes con variantes patogénicas o probablemente patogénicas en los genes *BRCA1* y *BRCA2*; este era un resultado esperado debido al riesgo que se ha descrito (2), sobre todo del tipo seroso papilar de alto grado, por lo que este dato se debe de tomar en cuenta al momento de realizar el seguimiento en las pacientes.

El diagnóstico de melanoma se realizó en dos pacientes, ambas con una variante patogénica o probablemente patogénica en el gen *ATM*; este es un hallazgo interesante, ya que se ha descrito recientemente que dentro del espectro de tumores relacionados con *ATM* se incluye al melanoma. En estudios previos se había hipotetizado la relación de este gen con el desarrollo de melanoma, debido a que la proteína ATM es una serina/treonina cinasa implicada en el censo y respuesta al daño al DNA, la cual se activa tras roturas de doble cadena causadas por la radiación ionizante, el estrés oxidativo (ROS) e, indirectamente, por el daño al DNA causado por la radiación UV, entre otras funciones. En el estudio realizado por Dalmasso y colaboradores en 2021 (70), muestran en sus resultados que individuos heterocigotos para variantes patogénicas sin sentido en el gen *ATM* es frecuente que desarrollen melanoma, lo que aparentemente confiere un riesgo moderado, apoyando a *ATM* como un gen de predisposición al melanoma.

Una paciente presentó cáncer de endometrio además del cáncer de mama, lo cual corresponde con el espectro de manifestaciones clínicas descrito en el síndrome de Cowden, y en ella se pudo confirmar con el estudio molecular la presencia de una variante en el gen *PTEN*. En una paciente con cáncer de colon como segundo primario, la variante encontrada fue en el gen *MSH2*, lo cual se relaciona con lo descrito en el síndrome de Lynch; aunque el gen *MSH2* se ha descrito como de riesgo bajo para el desarrollo de cáncer de mama, la información hasta el momento es limitada, por lo que el seguimiento que se debe de realizar en la paciente es lo recomendado en el síndrome de Lynch. Otra paciente tuvo además del cáncer de mama el diagnóstico de cáncer de tiroides y una variante patogénica en el gen *CHEK2*; sin embargo, aunque hay diversos reportes en la literatura donde se ha propuesto que las variantes patogénicas en *CHEK2* podrían incrementar el riesgo de cáncer de tiroides (71), en un estudio reciente se reporta que la asociación entre este tipo de cáncer y las mutaciones en *CHEK2* es débil y por lo tanto, no hay evidencia suficiente que sustente la vigilancia para cáncer de tiroides en portadores de variante patogénicas en *CHEK2*, hasta el momento (72). En una última paciente se tuvo como segundo primario el diagnóstico de cáncer gástrico y en el estudio molecular se encontró

una variante patogénica en el gen *BRCA2*; lo cual es acorde con la reciente descripción de una posible asociación entre el desarrollo de cáncer gastrointestinal y variantes en este gen, ya que en esta reciente descripción García-Pelaéz y colaboradores describieron en un artículo publicado en 2021 a cinco pacientes con el diagnóstico de cáncer gástrico en quienes se encontraron variantes patogénicas o probablemente patogénicas en *BRCA2*, y en tres de ellos además se contaba con el antecedente familiar y/o personal de cáncer de mama (73); por lo que estos autores proponen la posible asociación entre el desarrollo de cáncer gástrico y tener una variante patogénica o probablemente patogénica en este gen. Al encontrarse este tipo de resultados y lo descrito en otros estudios, se puede ampliar el espectro tumoral asociado a variantes germinales en genes de predisposición a cáncer de mama más allá de lo descrito de manera clásica y establecer nuevas estrategias de seguimiento.

## CONCLUSIONES

- El cáncer de mama es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial; en el servicio de genética es la principal causa de atención en pacientes con sospecha de un síndrome hereditario de predisposición a cáncer.
- Existe falta de accesibilidad en los sistemas de salud públicos a la realización de estudios moleculares, los cuales son fundamentales para el diagnóstico de los síndromes de predisposición a cáncer.
- Es importante contar con la atención de médicos especialistas en genética médica para poder elegir cuál es el mejor estudio que se pueden realizar los pacientes, así como para otorgar el asesoramiento genético pre y post prueba.
- En pacientes que cuentan con estudio molecular, el resultado obtenido es similar a lo reportado en los diversos estudios que se han realizado a nivel mundial.
- En las pacientes con resultado molecular positivo, la mayoría de las variantes patogénicas encontradas son en genes de riesgo alto para cáncer de mama.
- Es importante realizar el seguimiento en aquellas pacientes en las que el estudio molecular realizado solo analizó los genes *BRCA1/2*, ya que en ellas no se puede descartar un síndrome de predisposición a cáncer tanto en otros genes de alto riesgo, como en genes de moderado y bajo riesgo.
- En pacientes en cuyo resultado molecular se obtuvo una variante de significado incierto es necesario un seguimiento longitudinal, tanto clínico para evaluar el posible involucro que pudiera tener esta variante con las manifestaciones clínicas

de los pacientes, así como seguimiento de la variante en estudios publicados o en las bases de datos para tratar de reclasificarla.

- No se encontró diferencia en los antecedentes personales y familiares de las pacientes que contaban con resultado molecular, no obstante, esta información podría resultar de utilidad para estudios posteriores comparando con población general donde el cáncer tenga una presentación multifactorial.
- La edad de presentación en las pacientes que contaban con estudio molecular, si bien fue menor a lo reportado en población general, no es el único parámetro que se debe de considerar para considerar un síndrome de predisposición a cáncer, donde también se deben de tomar en cuenta los antecedentes familiares y las características clínicas de las pacientes.
- La principal característica observada en las pacientes con resultado molecular positivo es el resultado de inmunohistoquímica triple negativo, el cual coincide con lo reportado en la literatura, y podría ser uno de los principales elementos a tomar en cuenta en pacientes que se sospecha un síndrome de predisposición a cáncer.
- En pacientes con resultado molecular positivo el riesgo de otro tumor primario es mayor, tanto en la mama contralateral como en otros órganos, el cual es el principal motivo de seguimiento en las pacientes por el servicio de genética, y en dicho seguimiento es importante considerar la expansión del fenotipo que se ha descrito clásicamente en estos síndromes.

## **LIMITACIONES**

La principal limitación que presenta este estudio es el tamaño de la muestra. No se realizó un cálculo de tamaño de muestra, ya que se incluyeron mediante muestreo no probabilístico por conveniencia a todas las pacientes atendidas en el servicio de Genética que cumplían con los criterios de inclusión, pero dado que el acceso a los estudios moleculares es limitado, al final la cantidad de pacientes incluidas con cáncer de mama con sospecha de un síndrome de predisposición a cáncer de mama que contaban con estudio molecular, puede que no sean del todo representativas de la población total. Otra limitación es el tipo de recolección de los datos, ya que este fue retrolectivo, y se tuvieron que excluir a pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión, por no contar con información completa.



## PERSPECTIVAS A FUTURO

La realización de este estudio podría servir de base para otros proyectos, tanto para describir el comportamiento de otros tipos de tumores en población mexicana, e incluso podría ser de utilidad para la realización de estudios para poder identificar factores de riesgo o factores protectores el desarrollo de tumores en pacientes con un síndrome de predisposición a cáncer. También se espera que, con los datos obtenidos, se logre concientizar acerca de la participación del especialista en genética médica en la atención de pacientes con cáncer, tanto para poder identificar si se trata de una presentación esporádica, familiar o hereditaria; así como para el seguimiento en el paciente y su familia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Álvarez Gómez RM, Vidal Millán S, Núñez Martínez P, Wegman Ostrosky T. Manual de Asesoramiento Genético en Oncología . México : PERMANYER MÉXICO; 2017. 1–65 p.
2. Samadder NJ, Giridhar K v., Baffy N, Riegert-Johnson D, Couch FJ. Hereditary Cancer Syndromes—A Primer on Diagnosis and Management. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019 Jun;94(6).
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021 Feb 4;
4. Información Estadística Cáncer de Mama.  
<https://www.gob.mx/salud/cnegsr/acciones-y-programas/informacion-estadistica-cancer-de-mama>.
5. Instituto Nacional De Geografía Y Estadística. Estadísticas A Propósito Del Día Mundial De La Lucha Contra El Cáncer De Mama.  
<https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2020/Cancermama20.pdf>. 2020.
6. Oliver J, Quezada Urban R, Franco Cortés CA, Díaz Velásquez CE, Montealegre Paez AL, Pacheco-Orozco RA, et al. Latin American Study of Hereditary Breast and Ovarian Cancer LACAM: A Genomic Epidemiology Approach. *Frontiers in Oncology*. 2019 Dec 20;9.
7. Coughlin SS. Epidemiology of Breast Cancer in Women. In 2019.
8. Kong X, Liu Z, Cheng R, Sun L, Huang S, Fang Y, et al. Variation in Breast Cancer Subtype Incidence and Distribution by Race/Ethnicity in the United States From 2010 to 2015. *JAMA Network Open*. 2020 Oct 19;3(10).
9. Ahmad A. Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance. Ahmad A, editor. Vol. 1152. Cham: Springer International Publishing; 2019.

10. Álvarez Hernández C, Vich Pérez P, Brusint B, Cuadrado Rouco C, Díaz García N, Robles Díaz L. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (III/V). SEMERGEN - Medicina de Familia. 2014 Nov;40(8).
11. Cserni G. Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time. Pathologica. 2020 Mar;112(01).
12. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. Histopathology. 2020 Aug 29;77(2).
13. Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. Virchows Archiv. 2018 May 27;472(5).
14. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2017 Jul 8;67(4).
15. Vuong D, Simpson PT, Green B, Cummings MC, Lakhani SR. Molecular classification of breast cancer. Virchows Archiv. 2014 Jul 31;465(1).
16. Heikkinen SMM, Madanat-Harjuoja L, Seppä KJM, Rantanen ME, Hirvonen EM, Malila NK, et al. Familial aggregation of early-onset cancers. International Journal of Cancer. 2020 Apr 27;146(7).
17. Mahdavi M, Nassiri M, Kooshyar MM, Vakili-Azghandi M, Avan A, Sandry R, et al. Hereditary breast cancer; Genetic penetrance and current status with BRCA. Journal of Cellular Physiology. 2018 Dec 14;
18. Quezada Urban R, Díaz Velásquez C, Gitler R, Rojo Castillo M, Sirota Toporek M, Figueroa Morales A, et al. Comprehensive Analysis of Germline Variants in Mexican Patients with Hereditary Breast and Ovarian Cancer Susceptibility. Cancers (Basel). 2018 Sep 27;10(10).
19. Hawsawi YM, Al-Numair NS, Sobahy TM, Al-Ajmi AM, Al-Harbi RM, Baghdadi MA, et al. The role of *BRCA1/2* in hereditary and familial breast and ovarian cancers. Molecular Genetics & Genomic Medicine. 2019 Sep 17;7(9).
20. Mersch J, Jackson MA, Park M, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. Cancer. 2015 Jan 15;121(2).
21. Moran A, O'Hara C, Khan S, Shack L, Woodward E, Maher ER, et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. Familial Cancer. 2012 Jun 21;11(2).
22. Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M, Saunders E, Dadaev T, Castro E, et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. British Journal of Cancer. 2012 May 19;106(10).
23. Iqbal J, Ragone A, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Ghadirian P, et al. The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. British Journal of Cancer. 2012 Dec 25;107(12).
24. van der Kolk DM, de Bock GH, Leegte BK, Schaapveld M, Mourits MJE, de Vries J, et al. Penetrance of breast cancer, ovarian cancer and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 families: high cancer incidence at older age. Breast Cancer Research and Treatment. 2010 Dec 4;124(3).
25. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, Domchek SM, Eccles D, Nevanlinna H, et al. Pathology of Breast and Ovarian Cancers among *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers: Results from the Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1 / 2* (CIMBA). Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2012 Jan;21(1).

26. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast Cancer Risk Among Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2007 Dec 5;99(23).
27. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2014 Jun;106(6).
28. Fragoso-Ontiveros V, Velázquez-Aragón JA, Nuñez-Martínez PM, de la Luz Mejía-Aguayo M, Vidal-Millán S, Pedroza-Torres A, et al. Mexican BRCA1 founder mutation: Shortening the gap in genetic assessment for hereditary breast and ovarian cancer patients. *PLOS ONE*. 2019 Sep 23;14(9).
29. Lammert J, Grill S, Kiechle M. Modifiable Lifestyle Factors: Opportunities for (Hereditary) Breast Cancer Prevention - a Narrative Review. *Breast Care*. 2018;13(2).
30. NCCN Guidelines. Version 1.2022. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. 2021 Nov. Report No.: Version 2.2021.
31. Villarreal-Garza C, Alvarez-Gómez RM, Pérez-Plasencia C, Herrera LA, Herzog J, Castillo D, et al. Significant clinical impact of recurrent *BRCA1* and *BRCA2* mutations in Mexico. *Cancer*. 2015 Feb 1;121(3).
32. Fragoso-Ontiveros V, Velázquez-Aragón JA, Nuñez-Martínez PM, de la Luz Mejía-Aguayo M, Vidal-Millán S, Pedroza-Torres A, et al. Mexican BRCA1 founder mutation: Shortening the gap in genetic assessment for hereditary breast and ovarian cancer patients. *PLOS ONE*. 2019 Sep 23;14(9).
33. McBride KA, Ballinger ML, Killick E, Kirk J, Tattersall MHN, Eeles RA, et al. Li-Fraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2014 May 18;11(5).
34. Scalia-Wilbur J, Colins BL, Penson RT, Dizon DS. Breast Cancer Risk Assessment: Moving Beyond BRCA 1 and 2. *Seminars in Radiation Oncology*. 2016 Jan;26(1).
35. Packwood K, Martland G, Sommerlad M, Shaw E, Moutasim K, Thomas G, et al. Breast cancer in patients with germline *TP53* pathogenic variants have typical tumour characteristics: the Cohort study of *TP53* carrier early onset breast cancer (COPE study). *The Journal of Pathology: Clinical Research*. 2019 Jul 23;5(3).
36. Guha T, Malkin D. Inherited *TP53* Mutations and the Li-Fraumeni Syndrome. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2017 Apr;7(4).
37. Correa H. Li-Fraumeni Syndrome. *Journal of Pediatric Genetics*. 2016 Apr 13;05(02).
38. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *American Journal of Gastroenterology*. 2015 Feb;110(2).
39. Lipsa A, Kowtal P, Sarin R. Novel germline *STK11* variants and breast cancer phenotype identified in an Indian cohort of Peutz-Jeghers syndrome. *Human Molecular Genetics*. 2019 Jun 1;28(11).
40. Heald B, Mester J, Rybicki L, Orloff MS, Burke CA, Eng C. Frequent Gastrointestinal Polyps and Colorectal Adenocarcinomas in a Prospective Series of *PTEN* Mutation Carriers. *Gastroenterology*. 2010 Dec;139(6).
41. Smerdel MP, Skytte AB, Jelsig AM, Ebbelhøj E, Stochholm K. Revised Danish guidelines for the cancer surveillance of patients with Cowden Syndrome. *European Journal of Medical Genetics*. 2020 May;63(5).
42. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime Cancer Risks in Individuals with Germline *PTEN* Mutations. *Clinical Cancer Research*. 2012 Jan 15;18(2).

43. Moghadasi S, Eccles DM, Devilee P, Vreeswijk MPG, van Asperen CJ. Classification and Clinical Management of Variants of Uncertain Significance in High Penetrance Cancer Predisposition Genes. *Human Mutation*. 2016 Apr;37(4).
44. Piccinin C, Panchal S, Watkins N, Kim RH. An update on genetic risk assessment and prevention: the role of genetic testing panels in breast cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2019 Sep 2;19(9).
45. Oxford English Dictionary.
46. National Cancer Institute. Diccionario de cáncer del NCI.
47. Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015 Nov 6;154(2).
48. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Apr 20;38(12).
49. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 Jul 10;36(20).
50. Thomssen C, Balic M, Harbeck N, Gnant M. St. Gallen/Vienna 2021: A Brief Summary of the Consensus Discussion on Customizing Therapies for Women with Early Breast Cancer. *Breast Care*. 2021;16(2).
51. Mejdahl MK, Wohlfahrt J, Holm M, Knoop AS, Tjønneland A, Melbye M, et al. Synchronous bilateral breast cancer: a nationwide study on histopathology and etiology. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020 Jul 21;182(1).
52. Andrikopoulou A, Chatzinikolaou S, Kyriopoulos I, Bletsas G, Kaparelou M, Liontos M, et al. The Mutational Landscape of Early-Onset Breast Cancer: A Next-Generation Sequencing Analysis. *Frontiers in Oncology*. 2022 Jan 21;11.
53. Alberty-Oller JJ, Weltz S, Santos A, Pisapati K, Ru M, Weltz C, et al. Adherence to NCCN Guidelines for Genetic Testing in Breast Cancer Patients: Who Are We Missing? *Annals of Surgical Oncology*. 2021 Jan 11;28(1):281–6.
54. Beitsch PD, Whitworth PW, Hughes K, Patel R, Rosen B, Compagnoni G, et al. Underdiagnosis of Hereditary Breast Cancer: Are Genetic Testing Guidelines a Tool or an Obstacle? *Journal of Clinical Oncology*. 2019 Feb 20;37(6):453–60.
55. TSAOUSIS GN, PAPADOPOULOU E, AGIANNITOPOULOS K, PEPE G, TSOULOS N, BOUKOVINAS I, et al. Revisiting the Implications of Positive Germline Testing Results Using Multi-gene Panels in Breast Cancer Patients. *Cancer Genomics - Proteomics*. 2022 Dec 23;19(1):60–78.
56. Kamps R, Brandão R, Bosch B, Paulussen A, Xanthoulea S, Blok M, et al. Next-Generation Sequencing in Oncology: Genetic Diagnosis, Risk Prediction and Cancer Classification. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017 Jan 31;18(2):308.
57. Schienda J, Stopfer J. Cancer Genetic Counseling—Current Practice and Future Challenges. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2020 Jun;10(6):a036541.
58. Su Y, Yao Q, Xu Y, Yu C, Zhang J, Wang Q, et al. Characteristics of Germline Non-BRCA Mutation Status of High-Risk Breast Cancer Patients in China and Correlation with High-Risk Factors and Multigene Testing Suggestions. *Frontiers in Genetics*. 2021 Nov 30;12.
59. Tsaousis GN, Papadopoulou E, Apeessos A, Agiannitopoulos K, Pepe G, Kampouri S, et al. Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: novel and multiple pathogenic mutations. *BMC Cancer*. 2019 Dec 3;19(1):535.

60. Hall MJ, Reid JE, Burbidge LA, Pruss D, Deffenbaugh AM, Frye C, et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutations in women of different ethnicities undergoing testing for hereditary breast-ovarian cancer. *Cancer*. 2009 May 15;115(10):2222–33.
61. Gamble LA, Heller T, Davis JL. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome and the Role of *CDH1*. *JAMA Surgery*. 2021 Apr 1;156(4):387.
62. Torres-Mejía G, Royer R, Llacuachaqui M, Akbari MR, Giuliano AR, Martínez-Matsushita L, et al. Recurrent *BRCA1* and *BRCA2* Mutations in Mexican Women with Breast Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2015 Mar;24(3):498–505.
63. Villarreal-Garza C, Alvarez-Gómez RM, Pérez-Plasencia C, Herrera LA, Herzog J, Castillo D, et al. Significant clinical impact of recurrent *BRCA1* and *BRCA2* mutations in Mexico. *Cancer*. 2015 Feb 1;121(3):372–8.
64. Lammert J, Grill S, Kiechle M. Modifiable Lifestyle Factors: Opportunities for (Hereditary) Breast Cancer Prevention - a Narrative Review. *Breast Care*. 2018;13(2):108–13.
65. Slepicka PF, Cyrill SL, dos Santos CO. Pregnancy and Breast Cancer: Pathways to Understand Risk and Prevention. *Trends in Molecular Medicine*. 2019 Oct;25(10):866–81.
66. Graeser MK, Engel C, Rhiem K, Gadzicki D, Bick U, Kast K, et al. Contralateral Breast Cancer Risk in *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Dec 10;27(35):5887–92.
67. Giannakeas V, Lim DW, Narod SA. The risk of contralateral breast cancer: a SEER-based analysis. *British Journal of Cancer*. 2021 Aug 17;125(4):601–10.
68. Shimelis H, LaDuca H, Hu C, Hart SN, Na J, Thomas A, et al. Triple-Negative Breast Cancer Risk Genes Identified by Multigene Hereditary Cancer Panel Testing. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018 Aug 1;110(8):855–62.
69. Hodgson A, Turashvili G. Pathology of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Frontiers in Oncology*. 2020 Sep 29;10.
70. Dalmaso B, Pastorino L, Nathan V, Shah NN, Palmer JM, Howlie M, et al. Germline ATM variants predispose to melanoma: a joint analysis across the GenoMEL and MelaNostrum consortia. *Genetics in Medicine*. 2021 Nov;23(11):2087–95.
71. Koen K, Robin DP, Eline N. CHEK2 mutations and papillary thyroid cancer: correlation or coincidence? *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2022 Dec 31;20(1):5.
72. Garcia-Pelaez J, Barbosa-Matos R, São José C, Sousa S, Gullo I, Hoogerbrugge N, et al. Gastric cancer genetic predisposition and clinical presentations: Established heritable causes and potential candidate genes. *European Journal of Medical Genetics*. 2022 Jan;65(1):104401.

## ANEXOS

### Anexo 1.

<i>Categoría</i>	<i>Criterio</i>
<i>TX</i>	El tumor primario no se puede evaluar
<i>T0</i>	Sin evidencia de tumor primario
<i>Tis (DCIS)</i>	Carcinoma ductal in situ (DCIS)
<i>Tis (Paget)</i>	Enfermedad de Paget del pezón NO asociada con carcinoma invasivo y / o carcinoma in situ (DCIS) en la mama subyacente
<i>T1</i> <i>T1mi</i>	Tumor ≤ 20 mm diámetro mayor ≤ 1 mm en su diámetro mayor

<i>T1a</i>	Tumor > 1 mm, pero ≤5 mm en su diámetro mayor
<i>T1b</i>	Tumor > 5 mm, pero ≤ 10 mm en su diámetro mayor
<i>T1c</i>	Tumor > 10 mm, pero ≤20 mm en su diámetro mayor
<i>T2</i>	Tumor > 20 mm, pero ≤ 50 mm en su diámetro mayor
<i>T3</i>	Tumor > 50 mm en su diámetro mayor
<i>T4</i>	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y / o la piel (ulceración o nódulos macroscópicos)
<i>T4a</i>	Extensión a la pared torácica; La invasión o adherencia al músculo pectoralis en ausencia de invasión de las estructuras de la pared torácica no califica como T4.
<i>T4b</i>	Ulceración y / o nódulos satélites macroscópicos ipsilaterales y / o edema de la piel que no cumple los criterios de carcinoma inflamatorio
<i>T4c</i>	Tanto T4a como T4b están presentes
<i>T4d</i>	Carcinoma inflamatorio

Tabla. Definición de tumor primario (T) de acuerdo al American Joint Committee on Cancer. [Traducida de Giuliano et al. 2017 (14)]

<i>Categoría</i>	<i>Criterio</i>
<i>NXb</i>	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (p. ej., extirpados previamente)
<i>N0</i>	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales (por imagen o examen clínico)
<i>N1</i> <i>N1mic</i>	Metástasis a ganglios linfáticos axilares móviles ipsilaterales de nivel I y II Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayores de 0,2 mm, pero ninguna mayor de 2,0 mm)
<i>N2</i> <i>N2a</i> <i>N2b</i>	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales de nivel I y II que están clínicamente fijos o enmarañados; o en los ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales de nivel I y II fijados entre sí (enmarañados) u otras estructuras Metástasis solo en los ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares
<i>N3</i> <i>N3a</i> <i>N3b</i> <i>N3c</i>	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (axilares de nivel III) ipsilaterales con o sin compromiso de los ganglios linfáticos axilares de nivel I y II; o en los ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales con metástasis en los ganglios linfáticos axilares de nivel I y II; o metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin compromiso de los ganglios linfáticos mamarios internos o axilares Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales y ganglios linfáticos axilares Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

Tabla. Definición clínica de los ganglios linfáticos regionales de acuerdo al American Joint Committee on Cancer. [Adaptada de Giuliano et al. 2017 (14)]

<i>CATEGORÍA</i>	<i>CRITERIO</i>
<i>M0</i>	Sin evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia
<i>M1</i>	Metástasis a distancia detectadas por medios clínicos y radiográficos (cM) y / o metástasis probadas histológicamente mayores de 0,2 mm (pM)

Tabla. Definición de metástasis a distancia (M) de acuerdo al American Joint Committee on Cancer. [Adaptada de Giuliano et al. 2017 (14)]

## Anexo 2.

Criterios para sospechar e indicar estudios moleculares para la búsqueda de variantes en genes de alta penetrancia para cáncer de mama en un síndrome hereditario de predisposición a cáncer (Traducida y adaptada de NCCN Guidelines Version 1.2022 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic)(30)

**TESTING CRITERIA FOR HIGH-PENETRANCE BREAST CANCER SUSCEPTIBILITY GENES**  
(Specifically *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN*, and *TP53*. See [GENE-A](#))<sup>a,d,e,f</sup>

Testing is clinically indicated in the following scenarios:

- See General Testing Criteria on [CRIT-1](#).
- Personal history of breast cancer with specific features:
  - ▶ **By Age at Diagnosis and Family History**
    - ◊ ≤45 y
      - Unknown or limited family history<sup>g</sup>
      - Multiple primary breast cancers (synchronous or metachronous)
      - ≥1 close blood relative<sup>h</sup> with breast, ovarian, pancreatic, or prostate cancer at any age
    - ◊ ≥46–50 y with ANY:
      - ≥1 close blood relative<sup>h</sup> with breast, ovarian, pancreatic, or prostate cancer at any age
    - ◊ ≥51 y
      - ≥1 close blood relative<sup>h</sup> with ANY:
        - breast cancer at age ≤50 y or male breast cancer at any age
        - ovarian cancer any age
        - pancreatic cancer any age
        - metastatic,<sup>i</sup> intraductal/cribriform histology, or high- or very-high risk group (see [NCCN Guidelines for Prostate Cancer](#)) prostate cancer any age
      - ≥3 total diagnoses of breast cancer in patient and/or close blood relatives
      - ≥2 close blood relatives<sup>h</sup> with either breast or prostate cancer (any grade) at any age
  - ▶ **By Ancestry**
    - ◊ Any Age
      - To aid in systemic treatment decisions using PARP inhibitors for breast cancer in the metastatic setting.<sup>j,k</sup> (See [NCCN Guidelines for Breast Cancer](#))
      - To aid in adjuvant treatment decisions with olaparib for high-risk,<sup>l</sup> HER-2 negative breast cancer<sup>l</sup>
      - Triple-negative breast cancer
      - Lobular breast cancer with personal or family history of diffuse gastric cancer. See [NCCN Guidelines for Gastric Cancer](#)
      - Male breast cancer
      - ≥1 close blood relative<sup>g</sup> with male breast cancer
    - ◊ Ashkenazi Jewish ancestry
- Family history of cancer only
  - ▶ An affected individual (not meeting testing criteria listed above) or unaffected individual with a first- or second-degree blood relative meeting any of the criteria listed above (except unaffected individuals whose relatives meet criteria only for systemic therapy decision-making).<sup>m</sup>
    - ◊ If the affected relative has pancreatic cancer or prostate cancer only first-degree relatives should be offered testing unless indicated based on additional family history.
  - ▶ An affected or unaffected individual who otherwise does not meet the criteria above but has a probability >5% of a *BRCA1/2* pathogenic variant based on prior probability models (eg, Tyrer-Cuzick, BRCAPro, CanRisk)<sup>n</sup>

Criteria met → [See GENE-1](#)

If testing criteria not met, consider testing for other hereditary syndromes

If criteria for other hereditary syndromes not met, then cancer screening as per [NCCN Screening Guidelines](#)

[Continued on CRIT-3](#)

[Footnotes on CRIT-2A](#)

NCCN recommendations have been developed to be inclusive of individuals of all sexual and gender identities to the greatest extent possible. On this page, the terms males and females refer to sex assigned at birth.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

**Anexo 3.**

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.**

**Características clínicas y moleculares en mujeres con cáncer de mama con sospecha de síndrome de predisposición a cáncer hereditario.**

Fecha de Evaluación: Día \_\_\_\_ Mes \_\_\_\_ Año \_\_\_\_ . Folio \_\_\_\_\_

---

Edad al momento del diagnóstico: \_\_\_\_\_ años

Variables			
<i>Historia Familiar de cáncer</i>	NO _____ SI _____	<i>Estado PR</i>	Negativo _____ Positivo _____
<i>Resultado Molecular</i>	Negativo _____ VUS _____ Positivo _____	<i>Estado HER2</i>	IHQ 0 _____ IHQ 1+ _____ IHQ 2+ _____ IHQ 3+ _____
<i>Tipo de Variante Reportada</i>	Delección _____ Sentido equivocado _____ Sin sentido _____ Corrimiento marco de lectura _____ INDEL _____ Describir Variante _____	<i>Subtipos Moleculares</i>	Luminal _____ Ki67% _____ Sobreexpresión de HER2 _____ Triple negativo _____ Triple Positivo _____
<i>Tabaquismo</i>	NO _____ SI _____	<i>Cáncer de mama contralateral</i>	NO _____ SI _____
<i>Antecedente de embarazo</i>	Nulípara _____ 1 embarazo _____ 2 embarazos _____ 3 o > embarazos _____	<i>Diagnóstico de cáncer de ovario</i>	NO _____ SI _____
<i>Uso de Anticonceptivos orales</i>	NO _____ SI _____	<i>Diagnóstico de cáncer de páncreas</i>	NO _____ SI _____
<i>Tipo Histológico</i>	DCIS _____ OTRO _____ LCIS _____ IDC _____ ILC _____ MC _____ MIXTO _____	<i>Diagnóstico de Melanoma</i>	NO _____ SI _____
<i>Estadio</i>	Estadio I _____ Estadio II _____ Estadio III _____ Estadio IV _____	<i>Diagnóstico de otro cáncer</i>	NO _____ SI _____  Especificar _____
<i>Estado ER</i>	Negativo _____ Positivo _____		



## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	2021											2022				
	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY
Elección del tema	■	■														
Revisión bibliográfica		■	■	■												
Elaboración del protocolo			■	■	■											
Solicitud de autorización						■	■	■	■	■	■	■				
Recopilación de la información													■	■		
Análisis de resultados															■	
Elaboración de la tesis															■	■