



SERVICIOS DE SALUD
IMSS-BIENESTAR

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA IMSS-BIENESTAR

**“Características inmunohitoquímicas y su correlación con variantes genéticas
como factor pronóstico en cáncer de mama”**

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en Ginecología y Obstetricia

Presenta:

Reyna Alejandra Valdez González

Asesor Experto:

Dra. Irais Fátima Sierra Pineda

Asesor Metodológico:

Dra. Alma Carolina Flores Hernández



H. Puebla de Z. Agosto 2024

DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN



SERVICIOS DE SALUD

IMSS-BIENESTAR



HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA

IMSS BIENESTAR

JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Este trabajo fue realizado en el Hospital de la Mujer Puebla perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social para el Bienestar (IMSS-BIENESTAR), con el título:

“CARACTERÍSTICAS INMUNOHISTOQUÍMICAS Y SU CORRELACIÓN CON VARIANTES GÉNICAS COMO FACTOR PRONÓSTICO EN CÁNCER DE MAMA” por la Dra. Reyna Alejandra Valdez González, bajo la dirección de la Dra. Irais Fátima Sierra Pineda y la Dra. Alma Carolina Flores Hernández. Se hace constar que el contenido científico y la estructura metodológica han sido revisados de acuerdo con los lineamientos establecidos, por lo que se autoriza su impresión.

Dra. Irais Fátima Sierra Pineda
Asesor experto
Medico Adscrito del Hospital de la Mujer
Puebla

Dra. Alma Carolina Flores Hernández
Asesor Metodológico
Médico adscrito de Ginecología y
Obstetricia

Dr. Octavio Felipe Gamiño Márquez
Jefe de Enseñanza e Investigación
Hospital de la Mujer Puebla

Dra. Alma Carolina Flores Hernández
Coordinadora de Investigación
Hospital de la Mujer Puebla

AGRADECIMIENTOS

A mis amados padres Eduardo y Reyna: Por su amor incondicional y su apoyo infinito para lograrar este gran paso en mi vida, sin ustedes no habría llegado hasta aquí. Gracias por ser el mejor ejemplo de trabajo y esfuerzo y por no dejar que me rindiera nunca.

A mis adorados hijos Pablo y Eduardo: por ser mi motor y por confiar en mí siempre, sin su amor y apoyo para permanecer en contacto desde lejos, hubiera sido más difícil este camino. Espero que estén orgullosos de mi.

A mi compañero de vida Higinio: por acompañarme a lo largo este camino, agradezo la paciencia, así como los conocimientos y las habilidades quirúrgicas compartidas conmigo porque además de ser mi esposo fuiste mi maestro, por siempre motivarme y apoyarme en todos los momentos de desesperación y tristeza y sobre todo, por nunca dudar que podía lograrlo.

A mis asesoras la dra Fátima y la dra Carolina: por su apoyo, tiempo y dedicación para lograr el presente trabajo. Gracias infinitas.

A mis maestros, en especial a la dra. Magda, dr Ramos, dr Ezequías, dr Mauricio, dra Alma, dra Karen, dr Morales, dr Castilla, dra Lara que me brindaron su paciencia y motivación. Les agradezco las oportunidades y los conocimientos que compartieron conmigo a lo largo de mi formación.

A mis compañeros co-Rs: por que sin duda este camino no hubiera sido mejor sin ustedes, gracias por todos los bellos momentos y las risas compartidas dentro y fuera del hospital.

Y sobre todo, agradezco a Dios por brindarme salud y paciencia, y por no abandonarme en ningun momento de mi vida.

INDICE

1.	RESUMEN	5
2.	INTRODUCCION	6
3.	ANTECEDENTES	7
2.1	ANTECEDENTES GENERALES	7
3.2	ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	15
4.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	33
5.	OBJETIVOS:	34
5.1	OBJETIVO GENERAL	34
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
6.	MATERIAL Y MÉTODOS	34
6.1	TIPO DE ESTUDIO:	34
6.2	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	34
6.3	UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL:	35
6.4	GRUPO DE POBLACIÓN	35
6.5	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	35
6.6	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	35
7.	RESULTADOS	35
8.	DISCUSIÓN	41
9.	CONCLUSIÓN	42
10.	BIBLIOGRAFIA	43

1. RESUMEN

Antecedentes: El cáncer de mama hoy en día es un problema de Salud pública, considerado el más frecuente con una tasa de mortalidad elevada que ha incremento en los últimos años. **Objetivo:** Identificar las características inmunohistoquímicas de las pacientes menores de 40 años, así como las variantes génicas encontradas en el panel de secuenciación de genes de cáncer familiar y correlacionar su pronóstico. **Metodología:** Se realizó un estudio observacional, en el Hospital de la Mujer Puebla perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social para el Bienestar, de enero de 2022 a diciembre de 2023, incluyendo pacientes menores de 40 años con diagnóstico confirmado, resultado de inmunohistoquímica y de panel de secuenciación de 84 genes. **Resultados:** Se analizaron 17 expedientes de pacientes con cáncer de mama, la edad media fue de 33 años. 82.3% presentaron alguna variante oncogenica siendo BRCA1, BRCA2, CDKN2A, TP53, NTHL1, CHEK 2 el 57.1% se encontró estrechamente relacionados con tumores familiares tanto para cáncer de mama, BRCA2 que fue el gen más reportado (21.4%), se presentó mayor asociación entre genes BRCA2, TP53, NTHL, CHEK2, PDGFRA Y RET con resultado inmunohistoquímica luminal B, seguido de resultado triple negativo asociado con los genes BRCA1, MSH6, MET, NF2, BRCA2, triple positivo asociado a CDKN2A y TNEM127, y luminal A sin asociación genética. Inmunohistoquímica de Luminal A presentó mejor pronóstico que Luminal B y triple negativo presentó mayor recurrencia. **Conclusión:** Actualmente este cáncer es muy frecuente en mujeres jóvenes lo que hace que su calidad de vida se vea afectada al someterse a cirugía, quimioterapias y radioterapias. Es esencial realizar la búsqueda de las variantes patogénicas en los genes relacionados ya que las recomendaciones terapéuticas y el pronóstico van en función a dicha correlación y así establecer estrategias de seguimiento para mejorar la calidad de vida estableciendo riesgos de recurrencia y posibilidad de heredar.

Palabras clave: cáncer de mama, inmunohistoquímica, análisis de secuencialización, pronóstico.

2. INTRODUCCION

Actualmente el cáncer de mama es un problema de salud pública y es considerado uno de los tipos de cáncer más frecuente, no solo a nivel mundial, sino en países de latino américa. El diagnóstico oportuno a través del tamizaje nos permite poder identificar de manera temprana el cáncer, así como para establecer una terapéutica adecuada.(1)

Según el informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2020 se registró un incremento del 50% en la incidencia de cáncer de mama, lo que se tradujo en 15 millones de nuevos casos a nivel mundial, de los cuales aproximadamente 20,000 correspondieron a México. esta situación resalta la importancia de aplicar técnicas inmunohistoquímica que nos permitan estudiar diversas variables de manera más específica. Entre los factores que tienen valor pronóstico y predictivo en la respuesta a un tratamiento determinado, se destaca el índice de proliferación tumoral, el cual se determina a través de la expresión de compuestos como el MIB-1 (ki67), así como la presencia de receptores hormonales y del receptor Her2neu en las células tumorales. (2,3)

Gracias a los avances tecnológicos, los estudios de biología molecular con microarrays descifran el código de expresión de determinados genes (genómica) o de proteínas reflejo de aquéllos (proteómica), permitiendo relacionar el patrón de expresión con formas tumorales de diferente pronóstico. Ésta técnica de microarrays da la oportunidad de estudiar las diferencias que se presentan en la expresión de genes y permite realizar una comparación con tejido sano. Así pues, de acuerdo a las diferencias pronósticas observadas, se ha propuesto la clasificación de subgrupos de tumores con un comportamiento distinto que permite aplicar distintas terapéuticas. Dicho así, dividimos al cáncer de mama en dos grandes grupos; en el primer grupo se encuentran todos aquellos con expresión de genes relacionados con los receptores hormonales incluyendo los de tipo luminal, que pueden subdividirse en luminal A y B en función del grado de expresión de

estos genes y del p53 y por el otro lado, englobamos los tipos que no expresan estos genes, los cuales son los de tipo Her2neu, con sobreexpresión de Her2neu, y tipo basal, que no sobre-expresan este gen y que tienen sobreexpresión de p53 y EGFR1. (3)

3. ANTECEDENTES

2.1 ANTECEDENTES GENERALES.

El cáncer surge cuando las células anormales se reproducen de forma descontrolada, las cuales eventualmente pueden superar en número a las células sanas, ésto hace que al cuerpo le resulte difícil funcionar de la manera correcta ocasionando daño y disfunción en cualquier tejido(1). En el año de 1838 se refirió al cáncer como un tejido conformado por células con morfología alterada (3) y que la extensión de la multiplicación rápida que se presenta de éstas células de algún órgano o sistema del cuerpo ocasiona metástasis siendo ésta la principal causa de muerte. (2)

Existen dos tipos de cancer: los primeros son los hematológicos, los cuales afectan a las células hematopoyéticas, como es el caso de la leucemia, el linfoma y el mieloma múltiple. Los segundos son los tumores sólidos que son aquellos tipos que se desarrollan en cualquier órgano, tejido o parte del cuerpo, siendo los más comunes el de seno, próstata, pulmón y el colorrectal. (1) La división descontrolada que presentan las células forma agregados que crecen dañando tejidos vecinos, los cuales se nutren del organismo y alteran su fisiología natural. (3)

De acuerdo a los registros del INEGI, en 2021 se registraron 1 122 249 defunciones en el país, de las cuales 8 % (90 123) se debió a tumores malignos. La tasa de defunciones por tumores malignos aumentó de 6.09 defunciones por cada 10 mil personas en 2010, a 7.06 en 2021. (2)

En 2021, las entidades con la tasa de defunción por tumores malignos más alta del país fueron: Ciudad de México, Colima, Veracruz de Ignacio de la Llave, Sonora, Chihuahua y Morelos. (2)

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), debido a la acumulación de factores de riesgo y a la pérdida de eficacia de los mecanismos de reparación celular que suele ocurrir con el proceso del envejecimiento, la presencia de esta enfermedad se incrementa con la edad. (2)

A través de la introducción de estrategias para realizar una detección precoz y las mejoras en la terapia contra el cáncer aplicados en países desarrollados, se ha observado una disminución en la incidencia de cáncer y además una mejora en la sobrevivencia de los pacientes afectados.(3) Siendo así, que el análisis de las células cancerosas en sus dimensiones celular, molecular, genética y metabólica ha facilitado un avance considerable en la gestión de los diversos aspectos clínicos de esta enfermedad, incluyendo el crecimiento tumoral, la invasión y la metástasis, lo cual ha favorecido determinar antecedentes que permitan predecir la sensibilidad a distintos tipos de terapia para un tratamiento individualizado y dirigido. (3)

Así pues, se han presentado mejoras en la prevención, diagnóstico, terapéutica y pronóstico para los pacientes afectados o en riesgo de cáncer gracias a la aplicación de los conocimientos básicos de fisiopatología celular (4).

Siendo así que el conocimiento sobre carcinogénesis que se refiere como tal al proceso por el cual las células normales se transforman en cancerosas, se pudo lograr principalmente por el desarrollo de técnicas de estudio genético, mediante las cuales se estableció que las alteraciones en el material genético, mutaciones; son el origen de la transformación progresiva de células normales a malignas (5), las cuales le confieren a una célula la capacidad de dividirse a una tasa mayor que su cohorte y así poder generar una descendencia que conserve esta mutación a las cuales se les llama clones. En seguida, las células hijas acumulan subsecuentes y diversas mutaciones que permite generar un clon neoplásico persistente el cual se refiere a un clon con mayor capacidad de sobrevivencia y crecimiento, además de ventajas proliferativas respecto de su contraparte normal.(5) Dentro del proceso de

inmunovigilancia tumoral , normalmente, las células del sistema inmune tienen la capacidad de poder eliminar a estas células tumorales; sin embargo, hay algunos clones que pueden llegar a tener nuevas capacidades que les permiten evadir estos mecanismos de control previamente comentados logrando desarrollar una neoplasia (6).

En células humanas normales hay genes los cuales se relacionan con el crecimiento y proliferación de las células normales, denominándolos protooncogenes y que cuando se encuentran mutados se denominan oncogenes, dicha mutación es de tipo dominante, por lo cual unicamente se necesita que uno de los alelos sufra una mutación para que la proteína que codifica gane funcionalidad produciendo un aumento de supervivencia y proliferación (7), presentándose un mecanismo por el cual se pierde la copia normal del gen que se denomina como pérdida de heterocigosis o LOH (*Loss Of Heterozygosity*) que es la principal manera de silenciamiento de los genes supresores de tumor. Las mutaciones que explican la pérdida de heterocigosis (LOH) casi siempre alteran segmentos cromosómicos mayores, los cuales se pueden identificar mediante técnicas moleculares para identificar la pérdida de marcadores cromosómicos del gen de interés, en especial de microsatélites. En general, un tumor con mal pronóstico se relaciona con una alta incidencia de pérdida de heterocigosis. (8)

Existen aproximadamente 153 genes que participan directamente en la reparación del ADN, los cuales incluyen dentro de sus principales mecanismos, la reparación de emparejamiento incorrecto, la reparación por escisión de bases o nucleótidos, la unión de extremos no homólogos y la recombinación homóloga son procesos fundamentales en la reparación del ADN. Ejemplos de genes implicados en estos mecanismos son BRCA1 y BRCA2, que están estrechamente asociados con el cáncer de mama y de ovario, así como MSH2, MLH1 y MSH6, que se relacionan con el cáncer colorrectal hereditario no poliposo. La presencia de mutaciones en estos genes provoca una disfunción en las proteínas que codifican, lo que incrementa la sensibilidad de las células a agentes que dañan el ADN y favorece la

adquisición y acumulación de nuevas mutaciones, contribuyendo así a la carcinogénesis. Por lo tanto, las personas portadoras de mutaciones en estos genes, se asocia a una mayor susceptibilidad de desarrollar diversas modalidades de cáncer(10). Las mutaciones de los genes responsables de la carcinogenesis se dividen en dos grupos: los primeros son de carácter herencia y los segundos son adquiridos de novo (los cualesn engloban a las mutaciones somáticas) generalmente producto de la exposición a carcinógenos (sustancias del ambiente) o virus oncogénicos (agentes biológicos) o ser heredadas.(7) Éstas mutaciones iniciadoras o promotoras de tumores deben pasar por dos eventos fundamentales para lograr persistir en una célula y dar origen a un clon tumoral. Los eventos incluyen la inestabilidad genómica para que favorezca la adquisición de mutaciones y la inflamación tumorigénica que deben presentarse a nivel de la célula y su microambiente.

La inestabilidad genómica y mutaciones

Una característica que presenta la mayoría de los tumores es un estado de inestabilidad genómica en sus células, lo que ocasiona la acumulación acelerada de cambios genéticos. Generalmente, la inestabilidad genómica se manifiesta a través de importantes errores cromosómicos que ocurren en las etapas iniciales de la transformación maligna. Esta inestabilidad no solo favorece la adquisición de características que promueven el progreso del tumor, sino que también puede manifestarse en cambios en la ploidía. Además, se pueden observar ligeras variaciones a nivel de nucleótidos, que incluyen inserciones, deleciones o sustituciones.(11) Las células que no presentan mutaciones poseen varios mecanismos que regulan la acumulación de mutaciones que pueden surgir de forma espontánea. Estos mecanismos incluyen la detención del ciclo celular, la reparación del ADN y, en última instancia, la eliminación de células gravemente dañadas a través de la apoptosis. En este proceso, intervienen las proteínas codificadas por los genes responsables de la reparación del ADN, así como los genes supresores de tumores, destacando especialmente la función crucial de la proteína p53 (guardián genómico). En otras palabras, las células tumorales tienden

a acumular un número mayor de mutaciones. Esto se debe a su mayor sensibilidad a agentes mutagénicos, así como a posibles fallas en los mecanismos que controlan la integridad genética. Estas fallas pueden ser el resultado de mutaciones en genes que normalmente suprimen tumores o que se encargan de la reparación del ADN. Como consecuencia, la célula defectuosa no logra ser llevada a la senescencia o a la apoptosis. (12).

La Inflamación tumorigénica

Las células del sistema inmune son fundamentales en la inmunovigilancia tumoral y en la erradicación de los clones tumorales. Sin embargo, este proceso conlleva la generación de un estado de inflamación crónica, impulsado principalmente por macrófagos y mastocitos que infiltran el tumor. Estos componentes del sistema inmune producen factores que favorecen el desarrollo tumoral en todas sus etapas. Esta inflamación, al inducir un estrés genotóxico, facilita no solo la iniciación tumoral al promover la aparición de nuevas mutaciones, sino que también contribuye a la promoción del tumor al estimular su proliferación.(12,13) Además, la inflamación favorece la progresión tumoral al incrementar la angiogénesis circundante y facilitar la invasión tisular mediante la extravasación celular, lo que potencialmente favorece el desarrollo de metástasis. Por otro lado, los factores proangiogénicos, las proteínas de crecimiento y las enzimas que modifican la matriz extracelular, generados por las células inmunes, se perfilan como posibles blancos terapéuticos al poseer la capacidad de activar las funciones de las células tumorales(13).

Las Capacidades comunes de las células tumorales : Entender para vencer

Se pueden identificar ciertas características comunes de las células tumorales (pesar de las diversas entidades clínicas agrupadas como cáncer) que permiten comprender la patología y el desarrollo de estrategias innovadoras clínicas para su manejo.(12)

Hanahan y Weinberg identificaron 6 características que son compartidas por las células tumorales, en el año 2000; las cuales son la independencia de señales de crecimiento, insensibilidad a estímulos que inhiben el crecimiento, invasividad,

metástasis, potencial ilimitado de replicación y la angiogenesis interrumpida. (13)
Dichas características son adquiridas en distintos mecanismos y eventos durante el proceso carcinogénico, por los tipos celulares.(13)

El cáncer mamario hoy en día es un problema de Salud pública, de acuerdo al INEGI es la principal causa de muerte por tumores malignos entre mujeres, con una tasa de mortalidad elevada. (14,15)

De acuerdo al Consenso Mexicano de cancer mamario; en México , el cáncer de mama es diagnosticado a una edad media de 52.5 años, una década inferior a la población de América del Norte y Europa occidental; en nuestra población, el cáncer de mama en mujeres menores de 40 años ha aumentado a un 13.3% en comparacion a la población norteamericana o europea.(16)

Alrededor de 1.38 millones de casos nuevos se reportan al año, y medio millón de defunciones en el mundo derivadas de esta entidad. En nuestro país, se observa un constante incremento (incidencia calculada de 38.4 por 100,000 mujeres y mortalidad estandarizada de 16.8 muertes por 100,000 mujeres), siendo resultado una disponibilidad baja de instrumentos de tamizaje y métodos de registro del cáncer.(16)

El cáncer de mama fue mencionado por primera vez en el Papiro Edwin Smith, que data de entre 3000 y 2500 a. C. Avanzando en el tiempo, en 1882, William Halsted llevó a cabo la primera mastectomía. A partir de ahí, se sucedieron importantes hitos en el tratamiento de esta enfermedad: en 1901, Handley realizó el vaciamiento ganglionar del cuello y mediastino anterior; en 1949, Margotini y Bucalossi llevaron a cabo la linfadenectomía; y en 1924, Hirsch y Keynes introdujeron el uso de la radioterapia, lo que contribuyó a aumentar la supervivencia de las pacientes. Durante la segunda mitad del siglo XX, se incorporaron quimioterapéuticos y, en los años 80, el tamoxifeno. Al final del siglo, se sumaron los anticuerpos monoclonales y el descubrimiento de los genes BRCA1, BRCA2 y HER2, entre 1984 y 1995. Todos estos avances impulsaron la implementación de nuevas terapias para el cáncer de mama y mejoraron significativamente el pronóstico de las pacientes. (19)

El cáncer de mama se origina en el epitelio (células del revestimiento de los conductos) en un 85% y se origina en los lóbulos del tejido glandular de los senos en un 15%; por lo cual al comienzo, el tumor canceroso está confinado en el conducto o lóbulo , refiriendonos a un cancer *in situ*, en donde generalmente es asintomático y tiene un escaso poder de metástasis. (16) A través del tiempo , este tipo de cáncer *in situ* (estadio 0) puede progresar e invadir el tejido mamario circundante (cáncer de mama invasivo), y posteriormente invadir ganglios linfáticos cercanos (metástasis regional) o invadir otros órganos del organismo creando una metástasis distante. (16)

En México, el cáncer de mama es la primera causa de muerte en la población femenina por patología oncológica y la segunda causa de muerte en general en dicha población, sólo 10% de los casos se detectan en etapa I y el resto generalmente corresponde a etapas III y IV. Siendo en nuestro medio, el 70% de los casos las etapas III al momento del diagnóstico.(19)

El gasto en promedio al año por cada paciente con diagnóstico con cáncer de mama es de \$110,500.00 pesos, siendo el diagnóstico tardío una de las causas principales de la elevación de este costo. (19). Las repercusiones se reflejan en el sector económico, emocional, social, psicológico y laboral de la paciente y de sus familiares. Debido a esto, ha incrementado la necesidad de actualización del personal de salud sobre la epidemiología, clínica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico del cáncer de mama; además de la necesidad de implementar inicialmente y oportunamente el tamizaje para detección oportuna y así lograr una disminución en el impacto económico, con un aumento en la sobrevivencia y una promoción en la cultura de prevención en los primeros niveles de atención de salud.(19)

Se considera a la paciente joven con cáncer de mama, a aquella con edad igual o menor de 40 años, esto basado en la comparación realizada entre los factores de riesgo, las características tumorales y los desenlaces clínicos, aunado a los intereses particulares para este grupo de edad, tales como la conservación de la

fertilidad, la autoimagen, la calidad de vida y objetivos personales de cada paciente. (19)

En un estimado, del 20 al 30% de las mujeres que desarrollan cáncer de mama, tienen antecedentes familiares de esta enfermedad. A pesar, de que cualquier antecedente familiar de cáncer de mama incrementa el riesgo relativo general, no tiene mayor peso si la enfermedad se diagnosticó en la postmenopausia en un familiar de primer grado o más lejano. En una mujer cuya familiar en línea directa, como madre o hermana tenga un cáncer de mama premenopaúsico unilateral, el riesgo de desarrollar esta enfermedad se acerca a 30%, mientras que si el cáncer fue bilateral, el riesgo será al menos del 40 al 50%. El aumento en la incidencia en estas mujeres es probable que se deba a los oncogenes heredados. (19,20)

Tal como lo reporta la Sociedad Americana del Cáncer de Estados Unidos, el riesgo de cáncer de mama invasor aumenta con la edad, presentándose en 1 caso por cada 206 mujeres, tomando como rango de edad desde el nacimiento hasta los 39 años, de 1 caso en 27 mujeres en un rango de edad de los 40 a 59 años, de 1 caso en 29 mujeres, en un rango de edad de los 60 a 69 años y de 1 caso en 15 mujeres de los 70 años en adelante; con un riesgo global de 12.08% durante toda la vida , representando 1 caso de cada 8 mujeres. (20)

Así pues, la sociedad americana de cáncer (ACS) valora que en 2019 hubo aproximadamente 11870 nuevos casos de cáncer de mama y 1180 nuevos casos de carcinoma ductal in situ (CDIS) en mujeres menores de 40 años. Presentando una incidencia de 64.4 casos por 100,00 mujeres en el grupo de edad de 35 a 39 años. (20)

En los análisis multivariantes se ha confirmado que la edad es un indicador pronóstico desfavorable por lo cual, diversos estudios sugieren que las mujeres jóvenes con cáncer de mama, en especial mujeres menores de 35 años, tienen más probabilidades de que su enfermedad se le asocie factores pronósticos negativos. (20)

Cuando el cáncer de mama se detecta temprano, el tratamiento puede ser muy eficaz, a menudo, consiste en una combinación de extirpación quirúrgica, radioterapia y medicación ya sea terapia hormonal, quimioterapia con o sin terapia biológica dirigida para tratar el cáncer microscópico que se ha propagado del tumor mamario a través de la sangre. (16)

El avance de los estudios moleculares que se ha presentado en el cáncer de mama ha permitido establecer subclasificaciones que son significativas tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico, Esto facilita la aplicación de terapias personalizadas para los pacientes al ofrecer una categorización más precisa del tipo de neoplasia. La inmunohistoquímica se presenta como una herramienta eficaz que contribuye a la subclasificación de estas neoplasias en diversas categorías, con lo cual se logra establecer parámetros necesarios en el diagnóstico y pronóstico(17) ; así mismo, estudio genómico del cáncer de mama ha facilitado la creación de nuevas herramientas para determinar el riesgo y evaluar la respuesta al tratamiento en esta patología, ocasionando así, una mejor clasificación de los tumores con la identificación del subgrupo tumoral.(18)

3.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.

Etiología del cancer de mama

Su origen yace en la interacción de factores genéticos, como factores ambientales y el estilo de vida de cada paciente; basándonos en su origen, existe la siguiente clasificación: (19, 20)

Esporádico: es aquel que se presenta en pacientes sin antecedentes familiares. Es responsable de 70-80% de los casos.

Familiar: es aquel que se encuentra en pacientes con antecedentes familiares de riesgo, atribuible a la mutación de diversos genes, englobando una herencia multifactorial. Es responsable de 15-20% de los casos.

Hereditario: es aquel que deriva de la mutación de un solo gen, en el ámbito de línea germinal, por lo cual se habla de una herencia monogénica. Responsable de 5-10% de los casos de los cuales 40% son derivados de mutaciones en el gen BRCA1 y BRCA2. (20)

Fisiopatología de cáncer de mama

En la patogénesis, intervienen diversas vías, entre las cuales destacan la vía de la fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K/AKT) y la ruta Ras-Raf-MEK-ERK (RAS/MEK/ERK). Estas vías desempeñan un papel crucial en la protección de las células contra la muerte celular programada; sin embargo, si se presenta alguna mutación en los genes que codifican para estas vías, el mecanismo de apoptosis pierde su funcionalidad, pudiéndose demostrar que dichas mutaciones son generadas por la exposición constante a estrógenos, aunado a la sobreexpresión de leptina la cual es asociada a obesidad, ya que ocasiona un aumento de la proliferación celular promoviendo la formación de cáncer en tejido adiposo mamario. (19)

Existen mutaciones que provocan apoptosis descontrolada, inhibición de apoptosis y metástasis a órganos distantes asociadas con el guardián del genoma (p53) y del gen asociado a cáncer de mama como BRCA 1 y BRCA 2.(20)

Se ha establecido y demostrado el impacto estimulante de los estrógenos en los tumores que presentan receptores hormonales positivos, que se clasifican en los subtipos luminal A y luminal B ocupando un porcentaje de dos tercios de los casos de cáncer de mama, los tipos con receptores hormonales positivos. Las modificaciones en los genes responsables de la carcinogénesis se dividen en dos categorías. La primera vía consiste en la activación de la señalización mediante el receptor de estrógeno (ER), lo cual modifica la expresión de los genes, provocando un aumento en la proliferación y por tanto un aumento en la probabilidad de mutaciones. La segunda vía se refiere al metabolismo oxidativo del estrógeno, que da lugar a metabolitos de quinona. Estos metabolitos tienen la capacidad de formar

aductos depurinantes en el ADN o de ser oxidados y reducidos a catecoles, lo que genera especies reactivas de oxígeno y provoca daño oxidativo en el ADN. (21)

Factores de riesgo

De acuerdo al consenso de cancer de mama 2021(16); los factores de riesgo conocidos para el desarrollo del cáncer de mama son los siguientes:

- **Biológicos** : género femenino, edad avanzada, antecedentes personales o familiares de cáncer de mama (en parientes de primer grado). Antecedentes de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada y carcinoma lobulillar *in situ*, Vida menstrual superior a 40 años con menarquia antes de los 12 años y menopausia posterior a los 52 años. A mayor densidad mamaria, mayor riesgo. Ser portador/a de mutaciones en genes de susceptibilidad a cáncer de mama.
- **Asociados al manejo de enfermedades anteriores**: exposición a radiación ionizante terapéutica en el tórax especialmente durante el desarrollo o el crecimiento.
- **Reproductivos**: Nuligesta, sin lactancia, primer embarazo a término después de los 30 años de edad, tratamiento hormonal con estrógeno y progesterona combinados, en la perimenopausia o postmenopausia por más de cinco años.
- **Relacionados con el estilo de vida**: obesidad (factor de riesgo más importante relacionado con el estilo de vida), sedentarismo, consumo de alcohol, tabaquismo.

Las mujeres postmenopáusicas con índice de masa corporal elevado tienen mas riesgo de padecer cáncer de mama, en comparación con las mujeres con circunferencia de cintura menor de 80 centímetros, lo cual provoca niveles altos de estrógenos circulantes. Aunado a esto, existe más riesgo de recurrencia o de segundos tumores primarios en mujeres con obesidad. (16)

Subtipos de cáncer de mama

El carcinoma ductal in situ (CDIS) es una categoría heterogénea de neoplasias malignas no invasivas y no infiltrantes que se localizan en los conductos mamarios, se subclasifica según su morfología, ubicación y características citológicas. (22)

El carcinoma lobulillar in situ (LCIS) es menos común que el CDIS, se presenta bilateralmente. Tanto el DCIS como el LCIS suelen ser receptores de hormonas positivos y HER-2 negativos. IDC es el tipo más común de cáncer de mama. Aproximadamente el 70% de las mujeres con IDC serán receptores de hormonas positivo y HER-2 negativo. (22)

Los carcinomas lobulillares infiltrantes (CLI) son más comunes entre las mujeres posmenopáusicas y tienen un mayor riesgo de incidencia bilateral. Casi siempre son positivos para los receptores de estrógeno y progesterona.

El cáncer de mama medular es más común en mujeres más jóvenes que portan una mutación BRCA 1. El cáncer de mama inflamatorio es menos común pero más agresivo y tiene un peor pronóstico que otros cánceres de mama.

La enfermedad de Paget mamaria es un adenocarcinoma que afecta el pezón y la areola. Los cánceres de mama tubular, papilar y mucinoso y los tumores Phylloides son cánceres menos comunes. (22)

Estadificación

El American Joint Committee on Cancer (AJCC) en 1977, publicó un sistema de para estadificar a los tumores en base a los hallazgos anatómicos, tales como el tamaño del tumor (T), afección ganglionar (N) y metástasis (M), el cual incluye un amplio espectro de tumores y además presenta actualizaciones para que así haya nueva información y resultados en medicina para decisiones sobre el manejo y tratamiento en diversos tumores de malignidad. Este sistema de estadificación se ha basado de manera similar en la clasificación TNM a pesar de que, los médicos a lo largo de la historia han hecho uso de un grupo de factores biológicos en la

práctica para describir la enfermedad del paciente, así como los resultados y la terapia adecuada. La octava edición de la estadificación AJCC para el cáncer de mama incorpora factores biológicos contemporáneos (biomarcadores) en el sistema de estadificación anatómica tradicional por lo cual se considera una desviación radical de las ediciones anteriores. Dichos biomarcadores resultan en una modificación del estadio TNM. Los diferentes factores que abarcan son el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), el receptor de estrógeno (RE), el receptor de progesterona (PR), grado y ensayos multigénicos se utilizan ampliamente en la práctica para definir el pronóstico y determinar la terapia. (23,24)

En el cáncer de mama, la estadificación se realiza según el sistema de clasificación TNM el cual divide los tumores en estadio 0 al 4 según la progresión del tumor. El estadio 0 es el cáncer no invasor, tales como el carcinoma ductal in situ y el carcinoma lobulillar in situ. Los estadios 1 al 3 sin metástasis a distancia, mientras que en el cáncer de mama en estadio 4 se encuentran metástasis a distancia.

Se describe que la supervivencia a 5 años en mujeres con presencia de tumores menores de 1 cm, es del 99%. Sin embargo, las mujeres con tumores de 3 a 5 cm presentan el 86% de supervivencia a 5 años con menos tiempo para que se presenten metástasis a distancia. (23)

Subtipos moleculares intrínsecos

En base a los ensayos de expresión de proteínas los cuales son independientes de las características morfológicas del tumor, se toman las decisiones sobre el tratamiento. El análisis inmunohistoquímica de secciones de parafina se hace para la evaluación del estado del receptor de progesterona (PR), receptor de estrógeno (ER) y de Her-2 / neu (HER2). Dentro de este estudio se presentan marcadores tumorales histológicos los cuales se encuentran con limite por una variación intratumoral significativa, incluso dentro de una sola muestra de biopsia, a pesar de que se utilizan ampliamente para predecir respuestas a agentes dirigidos.

De la misma manera el ARN y el ADN pueden ser analizados en muestras de tejido de rutina que han sido incluidas en parafina. Además, la hibridación in situ es capaz de identificar la amplificación de HER2, sirviendo como una prueba de confirmación para la inmunohistoquímica o como un ensayo independiente.

Los ensayos de “reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa de alto rendimiento para múltiples genes y los microarrays de ADN” se pueden usar para determinar el pronóstico de los cánceres de mama. Los estudios genéticos se usan para determinar el riesgo de recurrencia a distancia hablando de un estadio temprano y así poder establecer una terapéutica adecuada; por medio de la evaluación de receptores estrogénicos y la valoración de genes asociados a la proliferación, como el Ki-67, ha sustituido en gran medida la utilización de otros marcadores individuales de riesgo en el ámbito médico. Sin embargo, la expresión de receptores estrogénicos y receptores de progesterona puede ser heterogénea y puede presentarse de diversa manera dentro de un solo tumor el estado de proliferación celular; en base a que, algunos espécimenes de biopsia pueden estar expuestos a errores de muestreo. Existen reportes de “otros biomarcadores de cáncer y anomalías genéticas moleculares oncogénicas” los cuales aún no totalmente utilizables. (25)

En base a estos marcadores, los tumores de origen mamario se agrupan en cuatro subgrupos, los cuales incluyen: (ER+ PR+) más HER2- (tumores con positividad para receptores estrogénicos o receptores progesterona y negatividad para HER2), (ER+ PR+) más HER2 + (tumores con positividad para receptores estrogénicos o receptores de progesterona , y positividad para HER2), ER- PR- HER2 + (tumores con receptores estrogénicos y receptores progesterona negativos, y HER2 positivo, también llamado HER2 positivo), ER-PR-HER2- (tumores con receptores estrogénicos tanto receptores progesterona y HER2 negativos, también llamado triple negativo). En general, los tumores ER-PR- (tumores con negatividad tanto para ER como para RP) tienen un pronóstico más sombrío en comparación con los cánceres con receptores estrogénicos y receptores de progesterona (tumores con positividad para ER o PR). (25, 28)

Estos subtipos pueden aproximarse clínicamente usando la determinación inmunohistoquímica (IHC) del estado del receptor de la siguiente manera: luminal A se aproxima a receptores de estrógeno y / o receptores de progesterona positivo, y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, luminal B se aproxima a receptores de estógeno y / o receptor de progesterona positivo, y HER2 positivo, enriquecido con HER2 se aproxima a receptores de estógenos y receptores de progesterona negativo y positivo para HER2; y BLBC(basal like breast cancer) se aproxima a TNBC que es un cáncer de mama que se caracteriza por no tener la expresión del receptor de estrógeno, receptor de progesterona y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. Aunque la designación clínica por inmunohistoquímica se usa para describir estos subtipos, no siempre encajan en la designación inmunohistoquímica; un ejemplo de esto se ve en un estudio de Parker, et al. El cual demostró que el 73% de las muestras que dieron positivo para receptores de estrógeno, eran de tipo luminales, el 11% eran positivos para HER2, el 5% eran de tipo basal y el 12% eran de tipo normal; estos tipos se asocian con diversos pronósticos, resultando los tipos luminal A con el mejor pronóstico y los pacientes con BLBC presentando peor pronóstico. Además, demostró que se pueden establecer diferentes terapéuticas de acuerdo a los subtipos, siendo que los subtipos luminal A y luminal B, así como aquellos enriquecidos en HER2, son susceptibles a tratamientos específicos. En contraste, los pacientes con carcinoma basocelular triple negativo (BLBC) disponen únicamente de la quimioterapia como alternativa terapéutica. (25)

Luminal A

Constan principalmente de tumores receptor estrogénico + (87%), son de bajo riesgo de recaída, con un patrón de expresión de genes asociado a la proliferación génica del subtipo Luminal B. La frecuencia de presentación es de 30% a 40% de todos los cánceres de mama invasivos. (26)

Dentro de su morfología se clasifica en grado 1 y grado 2; los cuales abarcan carcinomas bien diferenciados de tipo no especial (NST), carcinomas lobulillares, carcinomas tubulares, mucinosos, neuroendocrinos y cribiformes.

Su perfil inmunohistoquímico (IHC) es receptores estrógenos positivo, receptores de progesterona de alta expresión (20%), HER2 negativo y bajo Ki-67. Diversos estudios mostraron que el punto de corte para separar los subtipos luminal A de luminal B era un Ki-67 del 14%. Posteriormente, este límite se cambió a 20%. (28) En conclusión, son de mejor pronóstico y presentan retención de actividad de las proteínas supresoras de tumores RB1 y P53 (producto del gen TP53/p53).

Luminal B (Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano: negativo)

Su frecuencia oscila entre 20% a 30% de todos los cánceres de mama invasivos. Dentro de su morfología se clasifica en grado 2 y grado 3; cánceres que tengan menor diferenciación, abarcando mayoritariamente carcinomas ductales invasivos NST y también algunos carcinomas micropapilares invasivos. Su perfil de inmunohistoquímica es receptores estrogénicos positivo, menor expresión de receptores de progesterona (<20%), HER2 negativo y mayor nivel de índice de marcaje Ki67 (> 14% o 20%). La correlación con los resultados del oncotipo se presentan con una puntuación con mayor recurrencia que sugiere un subtipo tipo luminal B. Incluso, vemos que los cánceres de mama con subtipo luminal A y luminal B tienen material genético específicos que llevan a desarrollar una proliferación oncogénica, sobre una base molecular. Por tales motivos, se considera que los tumores de tipo luminal B expresan menores niveles del receptores estrogénicos y bajos niveles o nula expresión del receptor de progesterona, por lo que muestran una menor sensibilidad al tratamiento endócrino y mas alta sensibilidad a la quimioterapia esto debido a su alta proliferación. Por otro lado, debido a la posibilidad de que expresen el receptor HER2 que los harían blanco sobre el manejo con terapia dirigida contra este receptor, podría presentarse la oportunidad para mejorar de manera importante la sobrevivencia de pacientes con estos marcadores. (28)

Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

La frecuencia con la que se presenta este subtipo es del 12% a 20% de todos los cánceres de mama invasivos. El perfil de expresión génica GEP engloba mutaciones de PIK3CA, amplificación de HER2, mutaciones de TP53, alta expresión de FGFR4, alta expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), mutaciones de APOBEC, amplificación de ciclina D1, alta inestabilidad genómica. Su morfología se clasifica en grado 2 o grado 3; carcinoma infiltrante NST, carcinomas lobulillares apocrinos y pleomórficos.

En el estudio de Fountzilas y colegas, se demostró que la supervivencia, la diseminación metastásica y la respuesta del cáncer de mama respecto a la terapéutica se ve afectada por el estado de los receptores hormonales. Por lo tanto, en inmunohistoquímica, los tumores HER2 positivos se pueden dividir en 2 subtipos: subtipo enriquecido en HER2 (receptor de estrógeno negativo y / o receptor de progesterona negativo / HER2 positivo) y subtipo luminal HER2 (receptor de estrógeno positivo y / o receptor de progesterona positivo, HER2-positivo); y dividido en 2 fenotipos basados en la expresión de receptor de progesterona incluyendo receptor de estrógeno positivo, receptor de progesterona positivo, HER2 positivo y receptor de estrógeno positivo, receptor de progesterona negativo, HER2 positivo. Histológicamente encontramos que los tumores del subtipo molecular enriquecidos en HER2 pueden correlacionar con la sobreexpresión de la proteína o gen del HER2 y que sean receptores de estrógeno negativos y receptores de progesterona negativos. (25) También se sugiere la existencia del subtipo luminal B, HER2 positivo, el cual sería receptor estrogénico positivo y/o receptor de progesterona positivo con cualquier grado de Ki-67 y que sobreexpresen HER2 o que este se encuentre amplificado, por consiguiente en dichos casos se podría instruir un tratamiento endócrino además del manejo anti-HER2. (28)

Cáncer de mama triple negativo

El cáncer de mama triple negativo (TNBC), es responsable del 15% al 20% de todos los cánceres de mama invasivos, (27) se caracteriza por la falta de expresión de receptores estrogénicos, receptores de progesterona y de HER2. Es considerada una categoría de cáncer de mama que presenta heterogeneidad morfológica, genética y clínica. En su mayoría, se manifiestan como carcinoma ductal invasivo NST; sin embargo, también se encuentran dentro de estos subtipos variantes como carcinoma metaplásico, carcinoma con características apócrinas, carcinoma con características medulares, carcinoma adenoide quístico y carcinoma secretor (antes conocido como cáncer de mama juvenil). (28)

Se ha logrado la subdivisión de estos cánceres en diversos subtipos con de acuerdo a su pronóstico; algunos de ellos, debido al perfil de expresión génica se correlacionan con una variante patológica particular. Los subtipos moleculares más prevalentes y mejor estudiados del cáncer de mama triple negativo incluyen basal-like 1 (BL1), basal-like 2 (BL2), inmunomodulador (IM), mesenquimatoso (M), mesenquimatoso tipo tallo (MSL) y receptor de andrógenos luminal (LAR). Los cánceres de mama clasificados como basal-like 1 se presentan tanto clínica como patológicamente como carcinoma ductal invasivo NST y además presentan índices altos de proliferación Ki67, y su perfil de expresión se encuentra con una presencia de genes asociados con genes de citoqueratina basal (incluido KRT5), ciclo celular y replicación del ADN, y vías de respuesta al daño del ADN. Los tumores basal-like 2 también se presentan como carcinoma ductal invasivo NST y muestran un aumento en la expresión génica de citoqueratina basal, TP63, así como en la señalización de factores de crecimiento, como el EGF y el receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina. (28)

El subtipo molecular del cáncer de mama invasivo tiene su origen en los genes que expresan las células cancerosas, los cuales controlan su comportamiento. La necesidad de clasificar al cancer de mama por subtipos moleculares es para desarrollar estándares terapéuticos de atención y para crear nuevos tratamientos.

Inmunohistoquímica

Las técnicas de inmunohistoquímica nos permiten reconocer 4 subtipos moleculares, esto de acorde a la presencia o ausencia de receptores de estrógeno, progesterona y expresión de HER2/neu. Cuando existe más de 1% de expresión nuclear, los receptores de estrógeno se consideran positivos; al estar estos positivos significa que se obtendrá una mejor respuesta al manejo hormonal con tamoxifeno o inhibidores de aromatasas; por lo tanto, este tipo tiene buen pronóstico cuando se asocia con tumores de bajo grado nuclear. Por otra parte, el crecimiento tumoral en pacientes con receptores de progesterona positivos es en base a la progesterona. Y por último, HER2/neu es una proteína transmembrana de la familia de receptores de crecimiento epitelial que favorece el desarrollo celular (29).

La utilización de técnicas de inmunohistoquímica facilita el análisis de diversas variables que pueden contribuir a una mayor especificidad en esta indicación. Otros factores con valor pronóstico y predictivo de la respuesta a una terapéutica específica empleada son el índice de proliferación tumoral se establece a través de la expresión de moléculas como el MIB-1 (Ki67), así como por la presencia de receptores hormonales o del receptor Her2neu en las células neoplásicas.(29, 30)

La clasificación de los subtipos de cáncer de mama, basada en la expresión de receptores hormonales (RH) y la inmunohistoquímica (IHQ) del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), es fundamental para determinar el tratamiento adecuado que se debe administrar. Puesto que, se ha observado que los subtipos con receptores hormonales positivos por inmunohistoquímica son los más frecuentes presentando un mejor pronóstico de vida en comparación con las pacientes triple negativo. (30) Se considera a la inmunohistoquímica como una de las alternativas utilizadas para clasificar a las pacientes en los subtipos intrínsecos, lo cual permite detectar los receptores de estrógenos, receptores de progesterona, HER2 y Ki-67, y definir de a los subtipos moleculares presentes y relevantes para el tratamiento dirigido: receptores estrogénicos positivos, HER2+ y TN.(31) Se han demostrado algunas opciones de tratamiento en tumores positivos a receptores hormonales (RE/RPg) que son diferentes en su mayoría tratando de evitar la

quimioterapia cuando no es necesaria. Por otra parte, se han reportado diferencias importantes entre las pruebas tradicionales y las moleculares en el caso del cáncer de mama HER2+, llegando a la conclusión de que hay la necesidad de desarrollar pruebas más sensibles y específicas que permitan seleccionar a las mujeres con diagnóstico que obtendrán beneficios de un tratamiento dirigido anti-HER2. (31)

Actualmente, en países desarrollados, se ha reportado una disminución en la mortalidad por cáncer de mama, especialmente en los subtipos con receptores estrogénicos positivos (RE+) y HER2+, no obstante, los tumores triple negativos continúan representado el mayor porcentaje de peor pronóstico por su número de presentación de metástasis y muertes por cáncer de mama(32), además presenta una alta probabilidad de recurrencia y respuesta no tan favorable a tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. Así pues, encontramos la necesidad de identificar biomarcadores específicos en cáncer de mama con triple negativo y para cada uno de los subtipos que lo conforman, para así poder otorgar un tratamiento con mejores resultados en el pronóstico de las pacientes.

Variantes oncogénicas en cáncer de mama

Las variantes oncogénicas asociada al cáncer de mama más frecuentes son BRCA1 y BRCA2, sin embargo se cuenta con otras variantes, los cuales se relacionan a una historia familiar (33).

Se han presentado investigaciones en donde describen evidencias sobre nuevos genes relacionados con la enfermedad los cuales son *LZTR1*, *ATR*, *BARD1*, *CDKN2A* y *MAP3K1*, además de describir variantes genéticas relacionadas con el cáncer de mama en genes de susceptibilidad ya conocidos previamente, tales como *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* y *PALB2*. (34)

Actualmente se conocen setenta y dos nuevas variantes genéticas que exacerbaban el riesgo de desarrollar cáncer de mama las cuales, han sido identificadas en un estudio internacional divulgado por la revista Nature. El estudio concluye que, de todas las pacientes analizadas, 65 presentan variantes "comunes" que aumentan

el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Además, se identificaron otras 7 variantes que se relacionan específicamente con el cáncer de mama negativo para el receptor de estrógeno, un grupo de casos que no responde a terapias hormonales, como el medicamento tamoxifeno. (34)

Los genes más relevantes que se relacionan con un aumento en la incidencia de cáncer de mama en mujeres menores de 40 años son BRCA 1 y BRCA 2. Estas secuencias genéticas producen proteínas que desempeñan un papel crucial en la reparación del ADN, facilitando la recuperación de pérdidas de bases nitrogenadas, en su mayoría presentan un fenotipo triple negativo de alto grado histológico, con un comportamiento muy agresivo.(33). BRCA1 es una fosfoproteína nuclear de 220 KDa, cuya región amino terminal presenta dominios tipo RING completos, los cuales están asociados a su capacidad de interactuar físicamente con otras proteínas. Además, posee una región ácida en su extremo carboxilo, caracterizada por incluir dominios de co-activación transcripcional. Se ha evidenciado que BRCA1 puede unirse a proteínas que integran la maquinaria basal de transcripción, tales como la RNA polimerasa II y la helicasa A. (33.34)

El oncogen del cáncer de mama y de ovario BRCA1, se encuentra en el brazo largo del cromosoma 17, localizado en 17q12-q21. El 20% de casos de cáncer de mama familiar y el 80% de las familias con cáncer precoz de mama y ovario lo conforman las alteraciones en este gen. Mientras muestran una herencia autosómica dominante que puede ser materna o paterna (los hombres portadores presentan mayor riesgo de cáncer de colon y próstata). El riesgo es del 60-85%, para que se pueda desarrollar cáncer de mama mientras haya una mutación de este gen, con un riesgo actuarial del 25-31% para desarrollar cáncer contralateral a 10 años. Además, en diferentes sitios tiene la capacidad de interactuar con la proteína p53, lo que a su vez estimula la actividad transcripcional de dicha proteína, al tiempo que se observa una menor sobreexpresión de Her2-neu, he ahí su comportamiento muy agresivo; a pesar de eso, responden muy bien a la quimioterapia. (33)

El gen BRCA2, es un gen con 26 exones distribuidos en 70 Kb de DNA genómico que codifica una proteína de 3418 aminoácidos con un marco de lectura de 10.3

kb, el cual se encuentra localizado en el cromosoma 13q12-q13 y abarca hasta el 35% de las familias con cáncer de mama precoz. Se ha observado una asociación entre BRCA2 y procesos vinculados al remodelado de la cromatina durante la formación del sinaptonema en la recombinación homóloga, especialmente en contextos de daño en el ADN. Este mecanismo se considera crucial para la reparación, como es el caso de la persistencia de cadenas sencillas debido a la detención de la horquilla de replicación provocada por la formación de fotoaductos a causa de la radiación ultravioleta. Los órganos en donde se observan niveles más altos de expresión de este gen son mama, timo y en menor grado en pulmón, ovario y bazo. (33)

En conjunto, BRCA1 y BRCA2, representan el 80% de las familias con cáncer de mama en mujeres jóvenes, (34)

Partiendo de que el 80% de las familias con cáncer de mama en mujeres jóvenes son portadoras de BRCA1 y BRCA2, se explica el por qué es precisamente en cáncer de mama en donde se han asociado alteraciones en la función de dichos genes, siendo secundario a que durante el metabolismo estrogénico se generan especies altamente reactivas que tienen la capacidad para formar estructuras aberrantes en el DNA. Es por ello que se encuentran en más cantidad en aquellos órganos que responden fuertemente a estrógenos como la mama y el ovario. Cuando hay mutaciones germinales en BRCA1 y BRCA2, los mecanismos para detectar y reparar el daño están alterados, lo cual ocasiona mutaciones asociadas a la formación de estos aductos. (34)

Otros de los genes involucrados son: TP53 y CHEK-2, los cuales se asocian al síndrome de Li-Fraumeni y Síndrome de Cowden. El síndrome de Cowden, afecta principalmente al TP53 y predispone a los cánceres de mama, tiroides y hamartoma múltiple. (35)

p53 es una fosfoproteína que se localiza en el cromosoma 17p13.1. Su descubrimiento se produjo a través de investigaciones en células transformadas por la infección con SV40, donde se observó la precipitación del antígeno T grande, formando un complejo con una proteína celular de 53 kDa. Además, se ha

identificado que p53 se asocia con la proteína E1b del adenovirus tipo 5 y con la proteína E6 de los papilomavirus tipos 16 y 18, los cuales también están relacionados con p53, lo que sugiere que estos virus de ADN tienen como objetivo común la proteína p53 en las células.(35)

En células normales, p53 no se detecta debido a su corta vida media la cual es de 20 minutos; por otra parte, la p53 mutada tiene una vida media de 24 horas y su localización celular varía durante el ciclo celular, presentandose de la siguiente manera: durante la fase G1 se encuentra en el citoplasma, luego entra en el núcleo en la transición G1/S allí permanece hasta el final de la fase G2/M. La proteína p53 es estrictamente nuclear en células transformadas o tumorales, pero se han observado algunas excepciones. (35,36)

Además, la p53 al actuar como un "semáforo" que introduciría una detención de la división celular para así dar tiempo a la célula para que pueda reparar el daño del ADN, ayuda a preservar la integridad genética de la célula. Por esta cualidad, fue descrita en 1992, por Lane, como el guardián del genoma humano; además si la célula no es capaz de reparar el daño del ADN se supone que la p53 induciría la muerte celular por apoptosis; por lo cual, las células anormales o tumorales que tienen una mutación en p53 no tienen la capacidad para mantener su integridad genética, ya que no les llega la señal de detención de la división celular, resultando así una célula con un genoma inestable con capacidad de almacenar diversas mutaciones produciendo clones con mayor malignidad. (36)

Lemoine en 1994, publicó que la presencia de una mutación de la p53 tiene una alta asociación con cáncer de mama agresivo, con un mal pronóstico tanto en los casos con ganglios axilares positivos o negativos, por lo que es posible correlacionar las alteraciones del gen p53 con parámetros diagnósticos o pronósticos y así aplicarlos para poder establecer un plan terapéutico. Los casos de cáncer de mama con ausencia de p53 mutada (p53 negativa) tienen mejor pronóstico. Y en contraparte, la presencia de proteína mutada esta representada por la presencia de p53 positiva, la cual se sobreexpresa acumulada en los tejidos por tener una vida media más larga que la natural. (35)

Las pacientes portadoras de TP53 con diagnóstico de cáncer de mama antes de los 40 años tienen el riesgo de cáncer de mama contralateral y es de aproximadamente 4 al 7% anual, el doble que las portadoras de BRCA. (35) Además, el portar una mutación en P53 provoca mayor probabilidad de que el tipo de cáncer de mama presentado tenga una expresión positiva de HER2. (36)

El gen supresor de tumores homólogo de fosfatasa y serina (PTEN) se relaciona con el síndrome de Cowden, por lo cual éstas pacientes portadoras de alguna variante anómala de PTEN presentan más riesgo de desarrollar cáncer de mama, tiroides y endometrio. Se ha demostrado que los pacientes con síndrome de Cowden presentan un riesgo del 85% para desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida siendo el diagnóstico a una edad promedio de 38 a 46 años de edad (antes de la menopausia); por lo cual el 40-60% es el riesgo absoluto de presentar cáncer de mama. (37)

El CHEK2 es un gen situado en el cromosoma 22 y se caracteriza por su baja penetrancia. Desde el año 2002, se ha establecido que la mutación germinal de este gen está asociada con el desarrollo del cáncer de mama. Esta mutación confiere un riesgo estimado de padecer cáncer de mama del 37%. Se ha estudiado que mutaciones en este gen elevan 2 a 3 veces el riesgo de cáncer de mama en las mujeres y un aumento de 10 veces en los hombres. La evidencia indica que existe una relación más significativa entre las familias que presentan casos de cáncer de mama de inicio temprano en comparación con aquellas que tienen casos de cáncer de mama de inicio tardío. (37)

Otro gen asociado es STK11 (o LKB1) que se asocia al síndrome de Peutz-Jeghers y que se caracteriza por la presencia de lesiones pigmentadas mucocutáneas hasta en el 95% de los pacientes afectados, además de pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal, que es el signo patognomónico. Está relacionado, por lo tanto, a cáncer gastrointestinal (colon, recto, estómago, intestino delgado y páncreas) así como cánceres de mama y ovario. La media de presentación de cáncer de mama en estas pacientes es de 37 años. Siendo el riesgo absoluto de cáncer de mama del 32-54%. (38)

Se recomienda la realización de autoexploración mamaria todos los meses a partir de los 18 años de edad, especialmente en mujeres que presenten alguna expresión de estos oncogenes positiva, y que además acudan para una evaluación médica a partir de los 25 años. (37) El diagnóstico, los estudios de imagen y la estadificación en mujeres jóvenes, deben seguir los algoritmos estándares consistentes con aquellos para mujeres mayores. En pacientes jóvenes, con tejido mamario extremadamente denso o con predisposición genética se debe considerar realizar la tomosíntesis, el ultrasonido y la resonancia magnética de mama. (38)

La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) sugiere que el diagnóstico molecular debe ser proporcionado en las siguientes circunstancias: 1. cuando el paciente presenta antecedentes personales o familiares que sugieren una predisposición genética al cáncer; 2. cuando la prueba molecular pueda ser interpretada de manera adecuada y 3. cuando los resultados de dicha prueba puedan contribuir al diagnóstico o afectar la gestión médica o quirúrgica del paciente o de sus familiares en riesgo de cáncer hereditario. (38)

En nuestro medio hospitalario no es posible realizar estudios moleculares por lo que se solicita de manera externa, el laboratorio en dondenálisis de secuencia y pruebas de eliminación/duplicación de los 84 genes enumerados en la sección Genes analizados. (38)

El factor más relevante para predecir el pronóstico es el estado de los ganglios linfáticos. Esto abarca aspectos como el número de ganglios afectados, la carga de metástasis y la extensión de la enfermedad más allá de la cápsula. En relación con la edad, se observa que las mujeres menores de 40 años presentan un pronóstico menos favorable en términos de supervivencia general y tiempo sin enfermedad. Además, existe un mayor riesgo de mortalidad por cáncer de mama cuando la enfermedad se detecta a una edad más temprana, con un riesgo relativo de 1.7 para las mujeres de entre 30 y 34 años y un riesgo relativo de 1.8 para aquellas menores de 30 años, tomando como referencia el grupo de 40 a 45 años. (38)

Diversas investigaciones han demostrado que las mujeres menores de 40 años diagnosticadas con cáncer tienden a presentar subtipos más agresivos en

comparación con aquellas de mayor edad. Estas pacientes muestran un porcentaje más alto de cáncer triple negativo, niveles elevados de Ki-67 y, además, son diagnosticadas con al menos un estadio 3 de la enfermedad. (38) En dicho grupo de edad menor de 40 años, un factor de riesgo modificable importante que se presenta a diferencia de las mujeres de mayor edad es la obesidad lo cual aumenta el riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopausicas. Algunas investigaciones indican que la relación cintura-cadera es un indicador más eficaz que el índice de masa corporal.(38)

Existen pruebas genéticas que deben considerarse si hay una alta probabilidad de que los resultados sean positivos y que serán utilizados para la toma de decisiones sobre el tratamiento clínico de estas pacientes y sus familiares. Se recomienda recibir asesoría genética en los siguientes casos: Pacientes con más de 2 familiares de primer grado con patología oncológica mamaria, uno de los cuales recibió el diagnóstico a una edad menor de 50 años; una combinación de tres o más parientes de primer o segundo grado diagnosticados con cáncer de mama y ovario; un pariente de primer grado con cáncer de mama bilateral; o una combinación de dos o más parientes de primer o segundo grado con cáncer de mama bilateral o cáncer de ovario, sin importar la edad al momento del diagnóstico. (38)

Se recomienda iniciar una prevención enfocada con autoexploración mensual desde los 18- 20 años así como pruebas de imagen entre los 20-25 años para realizar diagnóstico en pacientes con alguna alteración en su estudio genético. Se suele preferir la resonancia magnética, sin embargo la mastografía también está indicada. (38)

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Considerando que el cáncer de mama es el tipo de cáncer más común entre las mujeres y presenta una alta tasa de mortalidad, se ha convertido en un importante problema de salud pública. A nivel mundial, se reportan aproximadamente 1.38 millones de nuevos casos y alrededor de medio millón de muertes anualmente debido a esta enfermedad. En México, se observa una tendencia creciente, con una incidencia estimada de 38.4 por cada 100,000 mujeres y una mortalidad estandarizada de 16.8 muertes por cada 100,000 mujeres. Las consecuencias de esta situación no solo afectan el ámbito económico, sino que también impactan de manera significativa en los aspectos social, psicológico, laboral y emocional tanto de las pacientes como de sus familias. Con este estudio se pretende identificar las características inmunohistoquímicas de las pacientes con cáncer de mama en la Unidad de Oncología del Hospital de la mujer Puebla menores de 40 años, así como las variantes génicas encontradas en el panel de secuenciación de genes de cáncer familiar y correlacionar los resultados de la inmunohistoquímica con las variantes génicas encontradas, estos datos nos facilitará poder establecer un pronóstico e incluso las medidas terapéuticas a realizar de manera individualizada de cada paciente así como establecer estrategias de seguimiento.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Las características inmunohistoquímicas y las variantes génicas reportadas en las pacientes con cancer de mama se relacionan con el pronostico de la paciente?

5. OBJETIVOS:

5.1 OBJETIVO GENERAL.

Identificar las características inmunohistoquímicas y las variantes génicas en las pacientes con cancer de mama .

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar a las pacientes con diagnostico de cancer de mama que cuenten con estudio de inmunohistoquímica y panel de secuenciación.

Identificar la variante génica reportada por el panel de secuenciación de cáncer familiar de 84 genes relacionados con cancer de mama.

Identificar la respuesta al tratamiento establecido en las pacientes menores de 40 años con cáncer de mama que cuenten con estudios de inmunohistoquímica.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 TIPO DE ESTUDIO: Analítico

6.2 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:

De acuerdo a la intervención de la tesista: observacional.

En función al tiempo o planificación de la toma de datos: ambispectivo.

En relación al número de veces en que mide la variable de estudio: transversal.

Respecto al número de lugares o centros donde se recolectan los datos para la muestra: unicéntrico.

En cuanto al número de muestras o poblaciones: homodémico o de una sola muestra.

6.3 UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL:

Espacio: la delimitación geográfica del presente trabajo en donde se llevó a cabo fue el espacio institucional del Hospital de la Mujer Puebla, perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social para el Bienestar (IMSS-BIENESTAR).

Tiempo: durante el periodo de enero de 2022 a diciembre 2023.

6.4 GRUPO DE POBLACIÓN.

La población que se analizó abarca a las pacientes atendidas en la Unidad de oncología en el periodo enero 2022- diciembre 2023 que acudieron al hospital de la Mujer con diagnóstico de cáncer de mama y resultado de inmunohistoquímica y análisis de secuenciación de genes relacionados con cáncer de mama.

6.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama
- Pacientes con resultado de inmunohistoquímica
- Pacientes con resultado de análisis de secuenciación

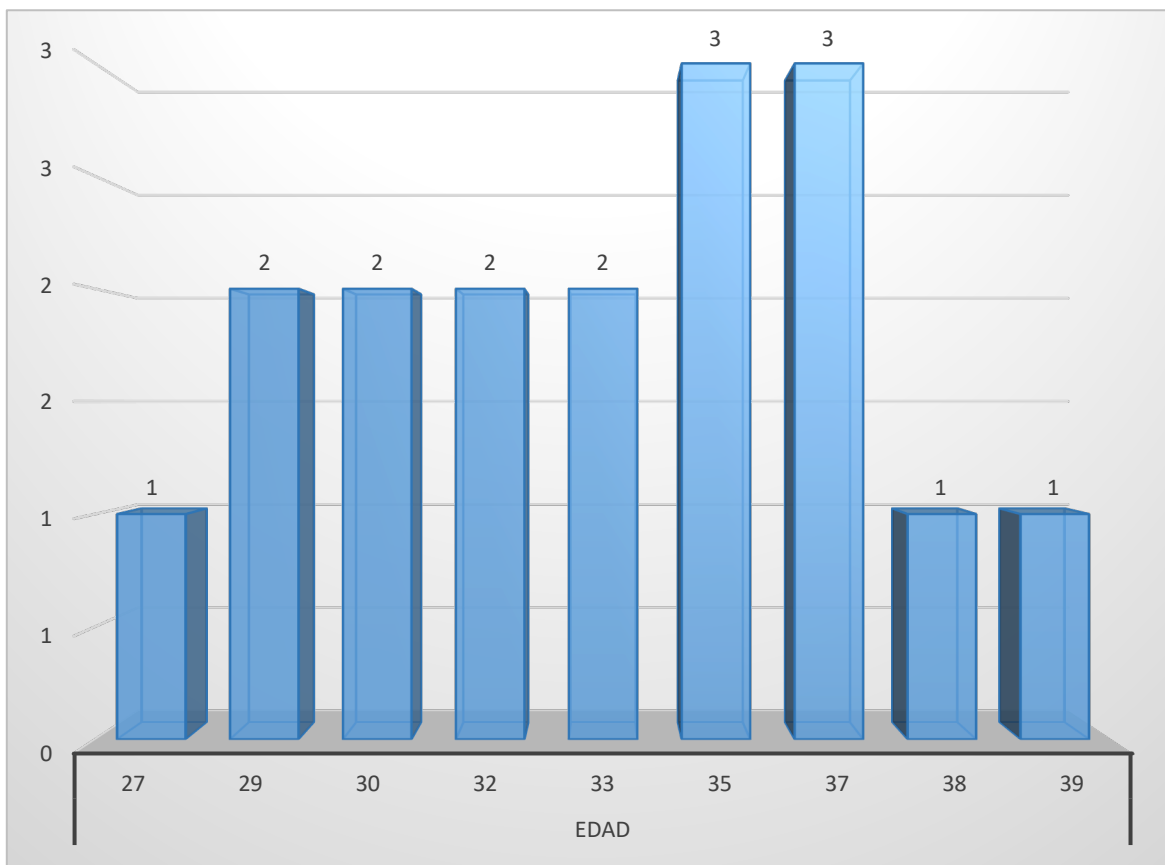
6.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes que no cuenten con resultado de inmunohistoquímica
- Pacientes que cuenten con resultado de inmunohistoquímica pero no panel de secuenciación génica

7. RESULTADOS

Se analizó un total de 17 expedientes de pacientes que cumplieron con los criterios de Inmunohistoquímica y análisis de secuenciación.

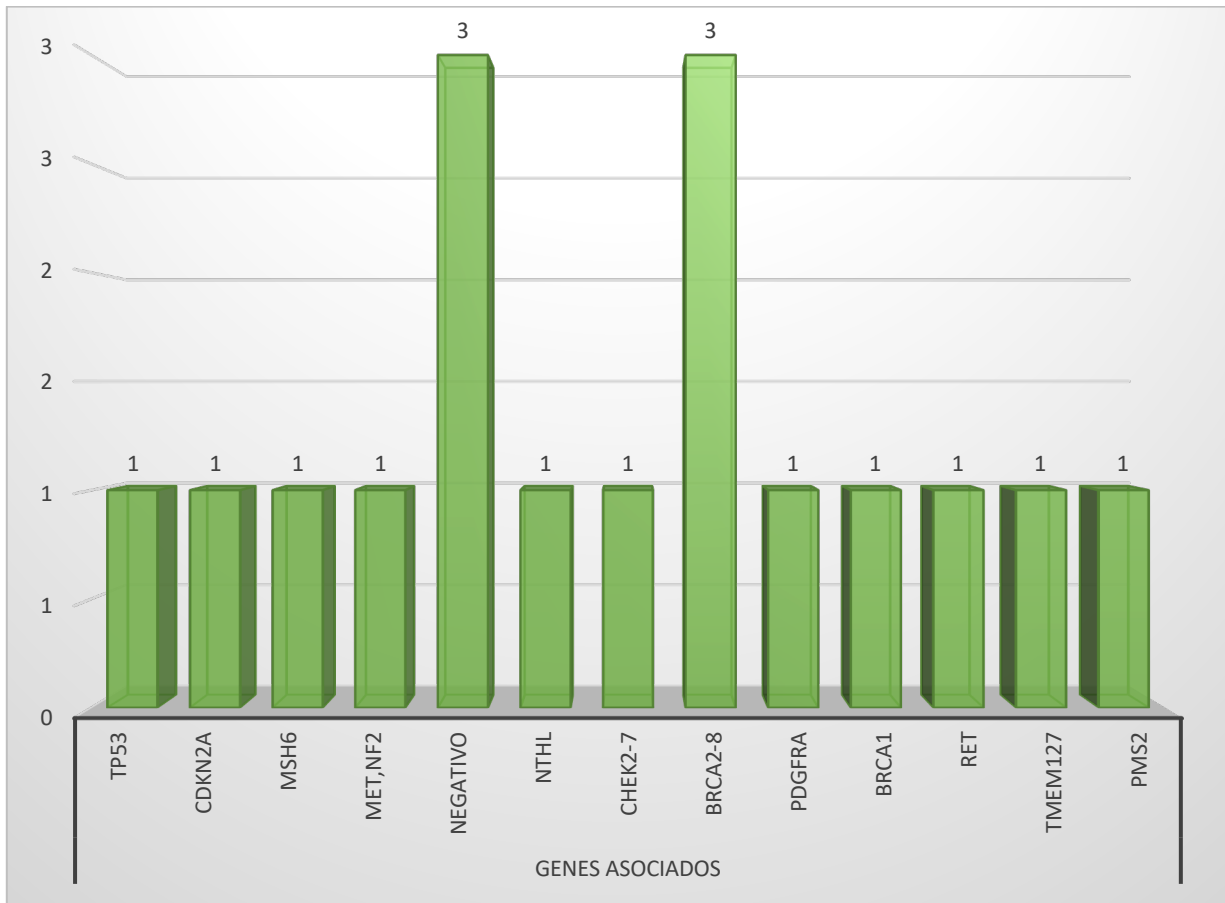
Grafica 1: Edad



Fuente: expedientes clínicos del hospital de la mujer perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social para el Bienestar (IMSS-BIENESTAR)

La edad promedio de presentación de cáncer de mama fue de 33 años, presentándose más frecuente entre las mujeres 35-37 años de edad.

Gráfica 2: Genes asociados



Fuente: expedientes clínicos del hospital de la mujer perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social para el Bienestar (IMSS-BIENESTAR)

Se observó que 14 pacientes (82.3%) presentaron alguna variante oncogénica del total de 17 pacientes que contaba con resultado del análisis de secuenciación de 84 genes.

Del total de pacientes con variantes oncogénicas identificadas, el 57.1% (8 pacientes) presentó una variante patogénica en los genes BRCA1, BRCA2 (3), CDKN2A, TP53, NTHL1 y CHEK2, los cuales están estrechamente vinculados a tumores de tipo familiar, tanto en cáncer de mama como en otras modalidades. Se observó que 6 pacientes (42%) tenían variantes de significado incierto en los genes MSH6, PDGFRA, MET, MUTYH, NF2, POLE, RET, BMPR1A, TMEM127 y PMS2. En 3 pacientes, que representaron el 17%, no se detectó ninguna variante, a pesar

de haber sido diagnosticadas con cáncer de mama. En cuanto a la expresión genética, el BRCA-2 fue el más prevalente, con 3 casos (21.4%), mientras que los genes menos comunes, como TP53, BRCA-1, MSH, NTHL1, NF2, PDGFRA, CDKN2A, PMS2, ALK, RET y TMEM127, se reportaron con un solo caso cada uno (7.1%).

Grafica 3: Relación entre los genes asociados e inmunohistoquímica

		Inmunohistoquímica					Total
		Luminal A	Luminal B	Triple +	Triple -	No reportado	
Genes asociados	TP53	0	1	0	0	0	1
	CDKN2 A	0	0	1	0	0	1
	MSH6	0	0	0	1	0	1
	MET,N F2	0	0	0	1	0	1
	NEGAT IVO	3	0	0	0	0	3
	NTHL	0	1	0	0	0	1
	CHEK2	0	1	0	0	0	1
	BRCA2	0	1	0	1	1	3
	PDGFR A	0	1	0	0	0	1
	BRCA1	0	0	0	1	0	1
	RET	0	1	0	0	0	1
	TMEM1 27	0	0	1	0	0	1
	PMS2	0	0	0	0	1	1
Total		3	6	2	4	2	17

Fuente: expedientes clínicos del hospital de la mujer perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social para el Bienestar (IMSS-BIENESTAR)

En esta tabla se observa mayor asociación entre los genes TP53, NTHL, CHEK2, BRCA2, PDGFRA Y RET con resultado inmunohistoquímica luminal B, seguido de resultado triple negativo asociado con los genes MSH6, MET, NF2, BRCA2, BRCA, triple positivo asociado a CDKN2A y TNEM127, y luminal A sin asociación genética.

Grafica 4: Resultado de inmunohistoquímica y pronóstico

		Inmunohistoquímica					Total
		Luminal A	LUMINAL B	TRIPLE +	TRIPLE -	NO REPORTADO	
Estado actual	recurrencia	0	3	0	1	0	4
	bajo seguimiento	3	2	2	2	0	9
	finada	0	0	0	1	0	1
	se desconoce	0	1	0	0	2	3
Total		3	6	2	4	2	17
		17.6%	35.3%	11.8%	23.5%	11.8%	100.0%

Fuente: expedientes clínicos del hospital de la mujer perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social para el Bienestar (IMSS-BIENESTAR)

En esta gráfica se observa que las pacientes con resultado de inmunohistoquímica de Luminal A presentaron mejor pronóstico y continúan en tratamiento (17.6% del total de las pacientes) y sin presentar recurrencia. Luminal B presentó mayor recurrencia (35.3% del total de las pacientes). Triple positivo continúa en seguimiento sin recurrencia (11.8% del total de las pacientes). Y por último, triple negativo reportó en 1 caso recurrencia, 1 paciente finada y 2 en seguimiento (formando el 11.8% del total de las pacientes).

Gráfica 5: Genes asociados y pronóstico

		Estado actual				Total
		Recurrencia	bajo seguimiento	finada	se desconoce	
Genes asociados	TP53	1	0	0	0	1
	CDKN2A	0	1	0	0	1
	MSH6	0	1	0	0	1
	MET,NF2	0	1	0	0	1
	NEGATIVO	0	3	0	0	3
	NTHL	1	0	0	0	1
	CHEK2	0	1	0	0	1
	BRCA2	1	0	1	1	3
	PDGFRA	0	1	0	0	1
	BRCA1	1	0	0	0	1
	RET	0	0	0	1	1
	TMEM127	0	1	0	0	1
	PMS2	0	0	0	1	1
	Total		4	9	1	3
		23.5%	52.9%	5.9%	17.6%	100.0%

Fuente: expedientes clínicos del hospital de la mujer perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social para el Bienestar (IMSS-BIENESTAR)

Los genes asociados a recurrencia fueron TP53, NTHL, BRCA1 y BRCA2. 1 paciente finada con BRCA2 (5.9) y el 52.9% del total de las pacientes continúan en seguimiento.

8. DISCUSIÓN

En un artículo basado en una revisión bibliográfica de 17 fuentes de información publicadas entre los años 2016 y 2020; comparando las características clínicas y patológicas de las mujeres que llevan o no mutación en los genes BRCA1 y BRCA2, el Dr. Gary Chavarria y cols concluyen que aquellas pacientes que portan una mutación BRCA tienden a desarrollar cáncer de mama a edades más tempranas y con alto grado histológico. Aquellos tumores relacionados específicamente al gen BRCA1 presentan un grado histológico alto y fenotipo triple negativo, mismo resultado encontrado en el presente estudio, mientras que los tumores asociados a mutación en el gen BRCA2 asocian más un fenotipo luminal, obteniendo resultado similar con presencia de asociación en el gen BRCA2 y luminal B y son en promedio de un grado histológico más alto en comparación con aquellos no asociados a una mutación. Por lo tanto, los principales rasgos de los tumores de mama asociados con mutación en los genes BRCA1 y BRCA2 presentan características tumorales más agresivas en relación con quienes no portan una mutación, lo que se relaciona a un peor pronóstico.

En este estudio se muestra la presencia de Luminal A en un 17.6% del total de pacientes (17 pacientes) sin asociación con genes y luminal B en un 35.2% mostrando asociación con TP53, NTHL, CHEK2, BRCA2, PDGFRA Y RET. Difiere a la información recogida por Blows y col. quienes en una recopilación de 12 estudios que comprenden más de 10 mil casos, refieren un total de 77% de casos luminales, repartidos en un 71% de casos luminal A y un 6% de luminal B. Así mismo con base en la información por Fernández y cols en donde de acuerdo a los resultados obtenidos del análisis inmunohistoquímico de RE, RP HER2, se observó que el fenotipo molecular predominante fue el luminal A, con el 34,5% (69 casos) y el luminal B representó el 19% (38 casos). Existen pocos estudios que demuestren el pronóstico de acuerdo a la correlación entre el resultado de inmunohistoquímica y la secuenciación génica, sin embargo los que hay exponen que la asociación con BRCA1, BRCA2 y triple negativo son de peor pronóstico, lo cual es similar a los resultados obtenidos.

9. CONCLUSIÓN

Actualmente el cáncer de mama es uno de los tipos de cáncer más frecuente en mujeres jóvenes lo que hace que su calidad de vida se vea afectada por todo lo que implica el someterse a cirugía, quimioterapias y radioterapias. Hoy en día no es suficiente tener un reporte de patología e inmunohistoquímica es necesario poder realizar la búsqueda de las variantes patogénicas en los genes que se encuentran relacionados con el cáncer de mama ya que las recomendaciones terapéuticas y el pronóstico va en función a poder realizar dicha correlación y así poder establecer estrategias de seguimiento para mejorar la calidad de vida de las pacientes así como poder establecer riesgos de recurrencia y posibilidad de heredar a la descendencia.

10. BIBLIOGRAFIA

1. American cancer society. ¿Que es el cancer?, actualizacion 20 noviembre 2020.
2. ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL CONTRA EL CÁNCER (4 DE FEBRERO) DATOS NACIONALES, COMUNICADO DE PRENSA NÚM. 77/23 2 DE FEBRERO DE 2023 PÁGINA 1/6, Organización Mundial de la Salud (2021)
3. N. Catherine Sánchez: knowing and understanding the cancer cell: Physiopathology of cancer. Elsevier, Vol. 24. Núm. 4. páginas 553-562 (Julio 2013)
4. C. López-Camarillo, E. Aréchaga-Ocampo. Chapter, Novel approaches in biomarkers discovery and therapeutic targets in cancer. InTech, (2013),
5. I. Mitrus, E. Bryndza, A. Sochanik, S. Szala. Evolving models of tumor origin and progression. Tumour Biol, 33 (2012), pp. 911-917
6. P. Valent, D. Bonnet, R. De Maria, *et al.* Cancer stem cell definitions and terminology: the devil is in the details. Nat Rev Cancer, 12 (2012), pp. 767-775
7. J.N. Weitzel, K.R. Blazer, D.J. Macdonald, J.O. Culver, K. Offit. Genetics, genomics, and cancer risk assessment: State of the Art and Future Directions in the Era of Personalized Medicine. CA Cancer J Clin, (2011),
8. W. Pepinski, I. Soltyszewski, M. Skawronska, *et al.* Loss of heterozygosity (LOH)- implications for human genetic identification. Folia Histochem Cytobiol, 47 (2009), pp. 105-110
9. L.A. Loeb. Human cancers express mutator phenotypes: origin, consequences and targeting. Nat Rev Cancer, 11 (2011), pp. 450-457
10. H.B. Forrester, J. Li, D. Hovan, A.N. Ivashkevich, C.N. Sprung. DNA repair genes: alternative transcription and gene expression at the exon level in response to the DNA damaging agent, ionizing radiation. PLoS One, 7 (2012), pp. e53358
11. P. Martinez, M.A. Blasco. Telomeric and extra-telomeric roles for telomerase and the telomere-binding proteins. Nat Rev Cancer, 11 (2011), pp. 161-176

12. D. Hanahan, R.A. Weinberg. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144 (2011), pp. 646-674
13. F. Pages, J. Galon, M.C. Dieu-Nosjean, *et al.* Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored. *Oncogene*, 29 (2010), pp. 1093-1102
14. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011 para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer de Mama, México, Secretaría de Salud.
15. Maycotte y cols. Diagnóstico molecular del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y terapéuticas. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, vol. 58, núm. 1, Sup., pp. 62-74, 2020
16. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Novena revisión. Colima 2021
17. Javier Martínez Navarro, Caridad Socorro Castro. Immunohistochemistry in breast cancer. Tool needed today. *Medisur* vol.16 no.1 Cienfuegos ene.-feb. 2018,
18. Manuel García-Redondo^{a,*}, Ángel Pareja López^a, Nuria López Ruiz y Juan Manuel Rodríguez Alonso. Cáncer de mama: nueva clasificación molecular. *Revista de Senología y Patología Mamaria* 36 (2021) 100352
19. Murillo R, Díaz S, Perry F, Poveda C, Piñeros M, Sánchez O et al. Increased breast cancer screening and downstaging in Colombian women: A randomized trial of opportunistic breast-screening. *Int J Cancer*. 2016; 138 (3): 705-713.
20. Bartlett JMS, SgROI DC, Treuner K, Zhang Y, Ahmed I, Piper T et al. Breast Cancer Index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen-To Offer More? (aTTom) trial. *Ann Oncol*. 2019; 30 (11): 1776-1783.
21. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS et al. Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380 (25): 2395-2405.

22. M.A. Arrechea Irigoyen. Molecular subtypes of breast cancer: prognostic implications and clinical and immunohistochemical characteristics. *Anales Sis San Navarra* vol.34 no.2 Pamplona ago. 2011
23. AJCC Cancer Staging Manual, octava edición (2017)
24. Giuliano A, Connolly J, et al. Breast Cancer—Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:290–303
25. Fallahpour S, Navaneelan T, et al. Breast cancer survival by molecular subtype: a populationbased analysis of cancer registry data. *CMAJ Open* 2017; 5(3):E734-E739
26. Tan P, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox S, Lakhani S et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. 2020;77(2):181-185. doi: 10.1111/his.14091.
27. Garpis N, Damaskos C, Garpis A, Nikolettos K, Dimitroulis D, Diamantis E, et al. Molecular Classification and Future Therapeutic Challenges of Triple-negative Breast Cancer. *In Vivo*. 2020 Jul-Aug;34(4):1715-1727. doi: 10.21873/invivo.11965.
28. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27(6):619-26. doi:10.1158/1055-9965.EPI-17-0627
29. Adriana Edith Pastén-Zapata, Characterization of immunohistochemical markers in surgical pathology of breast cancer in the north of Mexico. *Ginecol Obstet Mex*. 2019 noviembre;87(11):734-739.
30. Valle-Solís AE, Supervivencia en cáncer de mama por subtipo mediante inmunohistoquímica: Un estudio retrospectivo, *Gac Med Mex*. 2019;155(Suppl 1):S50-S55. doi: 10.24875/GMM.19005133.PMID: 31182881
31. 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 Cancer J Clin*. 2017;67(4):290-303. doi:10.3322/caac.21393

32. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011;121(7):2750-67. doi:10.1172/JCI45014
33. Dorling, Leila et al, 2021, "breast cancer risk genes-association Analysis in More than 113,000 Women", the New England journal of medicine 384(5): 428-39
34. Wilcox, N., Dumont, M., González-Neira, A. *et al.* Exome sequencing identifies breast cancer susceptibility genes and defines the contribution of coding variants to breast cancer risk. *Nat Genet* (2023).
35. Quintela Senra D, López Sáez J, Senra Varela AJRspm. La proteína p53 y el cáncer de mama. *Revisión crítica.* 2001:71-7.
36. Hyder Z, Harkness EF, Woodward ER, Bowers NL, Pereira M, Wallace AJ, et al. Risk of Contralateral Breast Cancer in Women with and without Pathogenic Variants in BRCA1, BRCA2, and TP53 Genes in Women with Very Early-Onset (<36 Years) Breast Cancer. *Cancers.* 2020;12(2)
37. Orozco-Hernández JP, Marín-Medina DS, Martínez-Muñoz MA, Martínez JWJRSU. Genes de predisposición al cáncer de mama. 2018;34(3):766-83.
38. Okazaki M, Bando H, Tohno E, Kujiraoka Y, Iguchi-Manaka A, Ichioka E, et al. Investigation of the significance of population-based breast cancer screening among women aged under 40 years. *Breast cancer (Tokyo, Japan).* 2021;28(1):75-81.