



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA.

HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA.



***“GENES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE CÁNCER DE MAMA EN
MUJERES MENORES DE 40 AÑOS”***

**TESIS PRESENTADA PARA OBTENER LA
ESPECIALIDAD EN:**

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA: CYNTHIA VIVEROS CABALLERO

ASESOR EXPERTO: DRA AIDÉ IRASEMA MANNY ZITTE

ASESOR METODOLÓGICO: DRA. FÁTIMA SIERRA PINEDA.

PUEBLA, PUEBLA FEBRERO 2024

SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA.

HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA.

JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

AUTORIZACIÓN DE TESIS.

El presente trabajo con el título: “Genes asociados a la presencia de cáncer de mama en mujeres menores de 40 años” fue realizado en el Hospital de la Mujer Puebla por la Dra. Cynthia Viveros Caballero bajo la dirección de la Dra. Fátima Sierra Pineda y la Dra. Aidé Irasema Manny Zitle. Siendo el mismo un estudio descriptivo, transversal, observacional y prospectivo que fue realizado en el periodo comprendido entre agosto 2021 a diciembre 2022. Se hace constar por medio del presente que se ha revisado el contenido científico y la estructura metodológica, por lo que se autoriza su impresión.

Dra. Fátima Sierra Pineda

Asesor metodológico.

Médico genetista

Dra. Aidé Irasema Manny Zitle

Asesor experto.

Médico gineco-oncólogo.

Bióloga María de Lourdes Hurtado Hernández

Coordinadora de investigación.

Dr. Felipe Octavio Gamiño Márquez

Jefe de enseñanza e investigación.

AGRADECIMIENTOS.

A mis padres: Gracias por su apoyo y amor incondicional. Mamá, eres mi mejor amiga y confidente, gracias por ser mi paño de lágrimas cada vez que lo necesité, por nunca soltar mi mano y hacerme creer que todo es posible. Papá: gracias por tus valiosos consejos y por llevarme en todo momento por el camino de la rectitud e inculcarme los valores que me rigen hasta el día de hoy. Gracias además, por acompañarme en este largo, difícil y hermoso camino que ha sido la medicina, sin ustedes, mis mayores ejemplos a seguir, no hubiera sido posible. A pesar de la distancia los tengo presentes más que nunca.

A Emmanuel: Gracias por siempre estar, por ser mi fortaleza en aquellos días de postguardia en los que el ánimo decaía, por siempre ayudarme a ver lo mejor de cada situación y por toda la paciencia que se requirió para consolarme en mis peores momentos de ansiedad o frustración. Eres mi hogar hoy y siempre. Este logro es nuestro, mi esposo.

También expreso mi gratitud a mi hermano y familiares que siempre estuvieron ahí para escucharme y animarme. Me siento muy bendecida por estar rodeada de tantas personas que me quieren y se preocupan por mí.

A mis asesores, su experiencia, comprensión y paciencia contribuyeron a mi experiencia en el complejo camino de la investigación. Su guía constante me motivó a mejorar mi desempeño. Gracias por el empeño y confianza puestos en mí.

Al hermoso Hospital de la Mujer Puebla que a lo largo de estos años tantas sonrisas me sacó, a todos los doctores que influyeron de forma positiva en mi formación, no quisiera nombrarlos por miedo a que me falte alguno, pero ustedes saben quiénes son. Y por supuesto a mis compañeros, que se hicieron mi familia no elegida. Solo nosotros sabemos cuánto nos costó.

Y, por último pero no menos importante, a Dios, por permitirme llegar hasta aquí con salud y acompañada de mis seres queridos, y por rodear mi vida de tantas bendiciones y amor.

INDICE

| | |
|---|----|
| 1. RESUMEN..... | 5 |
| 2. INTRODUCCIÓN | 6 |
| 3. ANTECEDENTES..... | 8 |
| 1.1 ANTECEDENTES GENERALES | 8 |
| 1.2 ANTECEDENTES ESPECIFICOS | 14 |
| 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 21 |
| 5. OBJETIVOS | 21 |
| 5.1 OBJETIVO GENERAL | 21 |
| 5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS | 21 |
| 6. MATERIAL Y METODO..... | 22 |
| 6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO | 22 |
| 6.2 UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL | 22 |
| 6.3 ESTRATEGIA DE TRABAJO | 22 |
| 6.4 MUESTREO | 22 |
| 6.4.1. DEFINICIÓN DE LA UNIDAD DE POBLACIÓN | 22 |
| 6.4.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO..... | 22 |
| 6.4.2.1. CRITERIOS DE INCLUSION..... | 22 |
| 6.4.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN..... | 23 |
| 6.4.2.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN | 23 |
| 6.5 TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS..... | 23 |
| 6.6 DISEÑO ESTADISTICO | 24 |
| 7. RESULTADOS | 25 |
| 8. DISCUSIÓN..... | 36 |
| 9. CONCLUSIÓN. | 38 |
| 10. BIOÉTICA | 39 |
| 11. BIBLIOGRAFIA | 40 |

1. RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es uno de los tipos de cáncer más frecuente a nivel mundial, se estima que una de cada 12 mujeres presenta cáncer de mamá siendo el tipo de cáncer más frecuente durante el 2020, actualmente se considera un problema de salud pública afectando directamente a la población en edad productiva, se han descrito más de 30 genes asociados al cáncer de mama. **Objetivo:** Identificar los genes asociados a la presencia de cáncer de mama en mujeres menores de 40 años. **Metodología:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, analítico y transversal. Se identificaron pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama menores a 40 años. Se enviaron al servicio de Genética para consejería así como para realizar panel de secuenciación de 84 genes relacionados con cáncer familiar. **Resultados:** Un total de 17 pacientes se realizó el análisis de secuenciación de 84 genes, de las cuales 14 pacientes (82.3%) presentaron alguna variante. 8 pacientes (47.1%) mostraron una variante patogénica en los genes BRCA-1, BRCA-2, CDKN2A, TP53, NTHL1, CHEK 2, que se encuentran estrechamente relacionados con tumores del tipo familiares. El BRCA2 fue el más común con 3 casos (17.6 %). 6 pacientes (35.2 %) presentaron una variante de tipo incierto en los siguientes genes: MSH6, PDGFRA, MET, MUTYH, NF2, POLE, RET, BMPR1A, TMEM 127, PMS2. En 3 pacientes no se reportó ningún tipo de variante pese a que presentaron cáncer de mama (17.6%). **Discusión:** El 17.6% de pacientes no presentaron alguna variante genética, siendo hasta el 47% relacionados con genes relevantes clínicamente: asociados a cáncer mama-ovario, síndrome de Cowden, síndrome Li-fraumeni. 35.2% mostraron variantes genéticas que a pesar de ser de significado incierto, pueden relacionarse con otras patologías y peor pronóstico. **Conclusión:** Realizando de manera oportuna estudios de secuenciación genética se podría ejercer una terapéutica diferente, profiláctica, e incluso con esto se podría buscar el diagnóstico en diferentes líneas familiares de una manera oportuna para evitar diagnosticar el cáncer de mama (u otro tipo de cánceres) en un estadio avanzado.

2. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las patologías multisistémicas que afecta a nivel mundial en la actualidad, el cáncer de mama es considerado como una de las neoplasias más frecuentes en la población femenina ocupando los primeros lugares año con año. México es uno de los países en donde el cáncer de mama es de las neoplasias más frecuentes en el sexo femenino en edad reproductiva. (1)

En México, la presencia del cáncer de mama ha presentado un acrecentamiento incesante, tanto en su incidencia, como en su mortalidad, en los pasados 30 años. De acuerdo al informe del Departamento de Epidemiología de la Secretaría de Salud, la incidencia aumentó entre los años 2000 a 2013, de 10.76 casos por cada 100,000 habitantes, a 26.1 por cada 100,000 féminas con edad mayor de 25 años, calculando 23,873 casos recientes en 2013. (6)

De acuerdo a informes proporcionados por el INEGI, en México durante 2019 se reportaron 15286 nuevos casos de neoplasia maligna de mama en la población de 20 años y más. De los cuales, 167 atañen a hombres y 15 119 a mujeres. La tasa de incidencia de cáncer de mama en el país, es de 18.55 casos nuevos por cada 100 mil habitantes de 20 años en adelante. (1)

Las mujeres menores de 40 años de edad presentan un pronóstico más sombrío en supervivencia global y en periodo libre de enfermedad. La edad está directamente relacionada con mayor afección de ganglios linfáticos: encontrándose hasta en el 37% en mujeres menores de 40 años a diferencia del 25% que pueden mostrarlo mujeres mayores de 40 años. Siendo la cepa también más agresiva, describiéndose en estas pacientes la composición inmunohistoquímica triple negativa (que se caracteriza por mostrar receptores hormonales de progesterona y receptores hormonales de estrógeno negativos, así como no contar con la sobre-exposición de Her 2 Neu) de manera más habitual que en otro tipo de edades. (2)

Además, en México, la neoplasia maligna de mama en mujeres menores de 40 años, es más común (13.3%) que en población foránea (como la norteamericana o europea). (3)

La importancia de este estudio radica en que, al estar cobrando mayor importancia el cáncer de mama en mujeres menores de 40 años, se deben buscar detonantes para el aumento en la incidencia de este. De esta manera, se busca encontrar genes implicados en la aparición de

cáncer de mama y que puedan estar o no relacionados con otro tipo de cáncer familiar: como los genes BRCA-1, BRCA-2 asociados, genes TP53, CHEK-2 que se relacionan a su vez con síndromes de cáncer familiares como síndrome de Li –Fraumeni y Síndrome de Cowden, etc.

Encontrando estos genes asociados se podría ejercer una terapéutica diferente, profiláctica e incluso con esto se podría buscar el diagnóstico en diferentes líneas familiares de una manera oportuna para evitar diagnosticar el cáncer de mama en un estadio avanzado, tomando en cuenta la mayor agresividad del mismo en este rango de edad.

3. ANTECEDENTES

1.1 ANTECEDENTES GENERALES.

El cáncer se define como la pérdida de la regulación celular, que puede afectar cualquier fenotipo celular, este se presenta al transformarse células normales en células tumorales por medio de diversos procesos que son progresivos y que ocurren por la interacción entre factores genéticos y agentes externos como los agentes físicos, los químicos y los biológicos. (1)

Es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, ocasionando 10 millones de defunciones durante el 2020, por lo que se considera que uno de cada 6 individuos lo ha presentado (o presentará). Los tipos de neoplasia maligna más frecuentes son los de mama, pulmón, colorrectal y próstata. (2)

Hay diversos factores de riesgo relacionados con la presentación de esta enfermedad; por lo que la incidencia aumenta de manera directamente proporcional a la edad, por la acumulación de estos factores a través de los años. A esto se agrega la disminución de la eficacia de los mecanismos necesarios para reparación celular que va disminuyendo con la edad. (1)

El cáncer de mama se caracteriza por la proliferación acelerada e incontrolada de células del epitelio de dicha glándula, y que a su vez pueden extenderse a otras partes del organismo (metástasis) a través de vasos sanguíneos y/o linfáticos. (1)

El cáncer de mama es una enfermedad frecuente y potencialmente mortal. Manteniéndose como la principal causa de defunción por neoplasia maligna que no es prevenible. (2)

Epidemiológicamente hablando, es importante saber que esta patología se presenta con más frecuencia en mujeres entre 40 a 75 años de edad. Hablando de nuestro país, en México, en este momento el cáncer de mama constituye del 20 al 25% de casos de cáncer en la mujer y contribuye con un 15 a 20% del total de defunciones por tumores malignos. (3):(4),(5).

Se ha observado globalmente un aumento en la incidencia de cáncer de mama que se podría explicar por el envejecimiento de la población y la implementación de campañas de diagnóstico precoz (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) manifestó, desde el año 2000, que la principal tendencia era el aumento de casos de cáncer de mama en América Latina. En el año 2008, la Organización Panamericana Sanitaria (OPS) reportó que justamente en esa zona geográfica, se tenía conocimiento de 320,000 casos y se estimó que para 2030 habrá un incremento de hasta el 60%, esto último influenciado por la inversión de la pirámide poblacional, condicionando mayor envejecimiento en los pobladores. (6)

A esto se agrega que en México, la media de edad para el diagnóstico de cáncer de mama es a los 52.5 años y es hasta un 13.3% más frecuente en edades tempranas (menos de 40 años) comparado con América del Norte y algunos países de Europa Occidental que la edad de presentación de la enfermedad suele ser hasta 10 años después. (6)

Las mujeres que pertenecen a países con nivel socioeconómico alto presentan un mayor riesgo de presentar la enfermedad; sin embargo, el riesgo de defunción aumenta en mujeres que habitan en países pobres, pues suelen contar con un precario acceso a servicios de salud para realizar una detección oportuna y a su vez tratamiento adecuado y seguimiento. (7)

Existen múltiples factores asociados a la presencia de cáncer de mama, pero en el 50% de los casos no se identifica ninguno. La presencia de implantes mamarios, como tal no tiene relación con el aumento del riesgo de cáncer de mama, sin embargo, pueden contribuir a una disminución en la efectividad de la mastografía como método diagnóstico. (8)

El riesgo de cáncer de mama aumenta de manera proporcional a la edad a la que la mujer tiene su primer hijo de término (a partir de los 30 años) y posterior al nacimiento, este riesgo aumenta de manera transitoria (aproximadamente hasta 3 años) pero transcurrido este tiempo, el riesgo disminuye de por vida, y puede ser que la gonadotropina coriónica humana contribuya a la diferenciación protectora de las células de la mama. (8)

Se cree que el aumento de embarazos a una edad más avanzada y el menor número de hijos, han influido en gran parte al aumento en la incidencia de cáncer de mama observada en los últimos años. El embarazo aumenta el riesgo de manera transitoria. (9), (10), (11)

En cuanto a la ingesta de alcohol como factor de riesgo, se tiene la teoría de que el alcohol ejerce un efecto (ya sea directo o indirecto) sobre el metabolismo estrogénico. De acuerdo a varios estudios, se ha concluido que la ingesta de 2 bebidas alcohólicas de cualquier tipo todos los días, eleva el riesgo de presentar cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos, hasta en un 20%. (11)

Otro factor de riesgo es la carga genética, que puede llegar a ser muy importante, pues en algunas ocasiones ante alguna variación genética, el riesgo para presentar la enfermedad puede ser cercano al 90%. El colectivo más estudiado es el de los judíos Azkenazi, una población bien identificada que presenta una muy alta incidencia de cáncer de mama y con unas mutaciones germinales características del gen BRCA-1 (5).

Hablando propiamente de la clasificación histológica del cáncer de mama, la OMS divide primeramente en 2 grandes grupos (dependiendo el tipo de degeneración neoplásica que se presente): tumores epiteliales y mesenquimales. Los primeros, también llamados carcinomas, son los más frecuentes. (12) Y, de estos los principales son: ductal (79%), lobulillar (10%), tubular (6%), mucinoso (2%), medular (2%), papilar (1%) y metaplásico (1%). (8)

Además de la clasificación previamente comentada, hay una de tipo molecular mediante la utilización de inmunohistoquímica y que cataloga de acuerdo a la presencia de receptores hormonales que median procesos de transcripción celular en la glándula mamaria como son el receptor estrógeno y progesterona, del ki-67, que es un anticuerpo monoclonal que señala un antígeno nuclear presente en células en las fases proliferativas del ciclo celular y del oncogén Her-2. De esta manera el cáncer de mama se clasifica en: **luminal A** (receptor estrógeno y receptor progesterona positivo), **luminal B** (receptor estrógeno, receptor progesterona y Her-2 positivo con el marcador de proliferación celular Ki-67 mayor al 14%), **Her-2 positivo** y **triple negativo** (basal-like). Esta clasificación tiene un valor pronóstico y predictivo; ya que, de acuerdo a diversos estudios publicados, la presencia de receptor de estrógeno y de progesterona, se asocian a mayor supervivencia libre de enfermedad y mayor supervivencia global. (13)

Las características clínicas que presenta el cáncer de mama son: telorrea, hiperemia, hipersensibilidad, inversión del pezón, engrosamiento de la piel, asimetría, presencia de tumor con bordes irregulares, adherida a planos profundos. El sitio topográfico más frecuente de dicho tumor es el cuadrante superior externo, donde en proporción hay mayor cantidad de tejido

mamario. Hay que tomar en cuenta que muchas veces los hallazgos clínicos pueden variar, lo que dificulta la sospecha clínica por parte de la paciente. (14)

En nuestro país, México, hasta el 70% de las pacientes son diagnosticadas al presentar cambios correspondientes a tumores localmente avanzados, como son: edema, úlceras, cutánides y afectación de ganglios linfáticos supra e infraclaviculares. (14)

Para realizar el diagnóstico se puede emplear el “triple test” que se basa en examen físico mamario, estudios de imagen (mastografía, ultrasonido) e histopatológico a través de biopsia para confirmación. Con estos tres parámetros se puede determinar el diagnóstico inicial en un 95% de los casos y evitar excéresis de lesiones benignas. (10) Incluso, se ha demostrado que cuando la combinación de mastografía y ultrasonido tiene resultados negativos, la probabilidad de cáncer se ubica entre el 0.1 y el 4%. (15)

La mastografía se realiza con 2 fines: tamizaje y diagnóstico. Para el diagnóstico en una paciente sintomática, se utilizan proyecciones oblicuas mediolaterales, craneocaudales, tangencial localiza en el lugar sospechoso, utilizando un marcador metálico en dicha zona. De igual manera se pueden tomar proyecciones con compresión focal (inmovilizando la zona sospecha por, valga la redundancia, compresión de la misma) en ciertos casos: evaluar regiones cuestionables en las que haya densidad, asimetría, distorsión; evaluar lesiones cuando el tejido circundante oscurece los bordes; incorporar tejido posterior, axilar, del cuadrante superior interno, cuando hay exposición focal insuficiente. Otras proyecciones que pueden utilizarse en las mastografías de manera complementaria son: magnificadas, rotadas o con cambio de ángulo, tangenciales, del valle intermamario, laterales y lateraomediales a 90 grados, con triangulación, entre otras. (2)

Para el ultrasonido se utiliza un transductor lineal de frecuencia superior a 7 MHz, es más útil en mujeres jóvenes debido a la densidad del tejido mamario, para diferenciar lesiones quísticas de sólidas, para caracterización de la matriz de masas detectadas en mastografía o a la palpación, evaluar hallazgos mamarios inespecíficos, estudiar tejido o lesiones que pudieron haber quedado fuera de las imágenes mastográficas convencionales (cuadrantes superointernos, tejido axilar), estudio de mujeres que presentan síntomas de inflamación a fin de determinar si se trata de una mastitis, absceso o carcinoma inflamatorio. (1, 2)

Otro estudio utilizado es la resonancia magnética, que tiene como indicación principal la detección de multifocalidad y además es empleada para el control de las cicatrices en caso de tratamientos conservadores y en pacientes con prótesis mamarias. (8)

Entre los estudios utilizados también se encuentra la biopsia por aspiración con aguja fina (BAFF), sin embargo, no es de gran utilidad para realizar un diagnóstico de neoplasia maligna de mama para ningún tipo histológico. Su principal uso, es para detectar la presencia de extensión tumoral (metástasis) a ganglios linfáticos. (6)

Para realizar el diagnóstico definitivo de cáncer de mama, se necesita un reporte histopatológico. Este se obtiene por medio de toma de biopsias, las cuales pueden realizarse de manera manual guiada por estudios de imagen como ultrasonido o mastografía o bien, de manera clínica (trucut). (1)

Existen otros estudios para realizar el diagnóstico de la patología, sin embargo, no son utilizados de manera rutinaria. Sirven entre otras cosas, para valorar extensión tumoral e incrementar la sospecha diagnóstica en pacientes con mamas densas, en las que el diagnóstico pudiera dificultarse, estos estudios son: resonancia magnética, tomografía, tomografía con emisión de positrones combinado con tomografía con contraste, mastografía espectral. (1)

Una vez realizado el diagnóstico, se deben estudiar las laminillas utilizadas en el estudio histopatológico para realización de una clasificación inmunohistoquímica, para de esta manera determinar el tipo de cáncer de acuerdo a su categorización molecular, como ya se mencionó previamente. Además se debe dar consejo genético en pacientes de alto riesgo de neoplasia maligna de mama y de esta manera determinar el estadio de la patología utilizando el sistema tumor- ganglios- metástasis (TNM) del American Joint Committee on Cancer. El sistema TNM permite determinar la estadificación clínica y anatomopatológica tras la cirugía. (4)

Entre los cambios más importantes para la estadificación de la AJCC en su octava edición, fue la delección del carcinoma lobulillar in situ, esto debido a que no corresponde a una lesión maligna, y solo es un marcador de riesgo. Es importante mencionar, además, que este sistema de clasificación no se utiliza en algunas variedades histológicas del cáncer de mama, como son: sarcomas de mama, tumores phyllodes, linfomas de mama. (6)

Se pueden considerar ciertos estudios de extensión para la estadificación inicial como la resonancia magnética, tomografía computarizada de abdomen o tórax (dependiendo los datos clínicos del paciente), gammagrama óseo, PET (en etapas IIA en adelante). (6)

El tratamiento integral del cáncer de mama es multidisciplinario, a través de psicoterapia, orientación genética, cirugía (conservadora o no), radioterapia en cualquiera de sus tres modalidades (neoadyuvante, adyuvante y paliativa) y el tratamiento sistémico que incluye la quimioterapia, la terapia endocrina y la terapia dirigida a blancos moleculares. (1)

Las modificaciones hormonales con tamoxifeno o con inhibidores de la aromatasasa, solos o combinados con una pauta citotóxica, son beneficiosas para algunos grupos específicos de mujeres. El tamoxifeno, un análogo de estrógenos, ofrece importantes beneficios tanto en mujeres premenopáusicas como en postmenopáusicas. Reduciendo el riesgo anual de recurrencia en un 50% y el riesgo anual de muerte en un 25%. Estos beneficios se producen en mujeres cuyo cáncer es positivo a receptores estrogénicos, con independencia del tratamiento con quimioterapia.(4)

1.2 ANTECEDENTES ESPECIFICOS

Se define a la mujer “joven” con neoplasia maligna de mama, a la que se encuentra cursando una edad de 40 años o menos. Esta delimitación se basa tomando en cuenta diversos factores: tanto de riesgo como características del tumor y clínicos, así como calidad de vida, paridad, imagen y objetivos personales, etc. (6)

Si se estudiaran a las mujeres con antecedentes familiares para cáncer de mama, se descubriría que hasta el 20-30% los tienen. Aun así, este porcentaje no representa un riesgo con una significancia estadística cuando fue diagnosticado en años posteriores a la menopausia (sin importar si el afectado fue un familiar de primer grado o no). Sin embargo, si esta enfermedad fue presentada en una familiar de línea directa (dícese de hermana, madre, etc.) a una edad premenopáusicas (en México, antes de los 50 años), el riesgo durante toda la vida de presentar la enfermedad será cercano al 30%, y si, este cáncer de mama fue bilateral, el riesgo asciende al 40-50%. Muy probablemente debido a la herencia de variantes genéticas patógenas y relacionadas con el cáncer de mama familiar. (4)

El riesgo de presentar cáncer de mama, va aumentando conforme transcurre la edad, por ejemplo, la Sociedad Americana del Cáncer en Estados Unidos, la patología se presenta en 1 de cada 206 mujeres hasta los 39 años de edad, y este riesgo va aumentando paulatinamente, hasta ser presentado en 1 de cada 27 personas de los 40 a 59 años de edad, o de 1 en cada 29 personas de los 60 a los 69 años de edad, etc. Presentando a lo largo de toda la vida un riesgo global de 12.08% (equivalente a 1 de cada 8 mujeres). (15)

Además, la sociedad americana de cáncer (ACS) estima que en 2019 hubo aproximadamente 11870 casos recién diagnosticados de tumores malignos de mama y 1180 casos nuevos de carcinoma ductal in situ (CDIS) en mujeres con una edad menor a 40 años. Con una incidencia de 64.4 casos por 100,00 mujeres en el grupo de edad de 35 a 39 años. (16)

La edad, según han indicado diversos estudios, es un parámetro sombrío. Principalmente, cuando se habla de mujeres con una edad menor a 35 años. Puesto que hay más probabilidades de que la enfermedad esté relacionado con otros factores negativos para la sobrevida, pronóstico, etc. (17)

En el país, el diagnóstico de la enfermedad suele hacerse en etapas clínicas avanzadas (únicamente el 10% se detectan en la etapa clínica I), usualmente en la III o IV, hasta en el 70% de los casos. (18)

Los principales genes asociados al aumento de la incidencia de cáncer de mama en mujeres menores de 40 años son:

El gen BRCA-1 y el BRCA-2. Ambos genes codifican proteínas que participan en la reparación del ADN, completando pérdidas de bases nitrogenadas. Suelen tener un fenotipo triple negativo de alto grado histológico, con un comportamiento muy agresivo.

El oncogen BRCA1, que se ubica en el brazo largo del cromosoma 17 es causante de hasta el 20% de los casos de cáncer de mama familiar y está involucrado en aproximadamente el 80% de las familias que presentan cáncer de mama antes de los 40 años y cáncer de ovario. Tienen una herencia autosómica dominante ya sea por parte de la madre o del padre; cuando es por parte del padre, estos tienen más riesgo de ser portadores de cáncer de colon y de próstata. (11,15). Cuando una mujer presenta variación patógena en este gen, el riesgo de desarrollar cáncer de mama es del 60-85%, y a su vez conlleva un riesgo de cáncer de mama en el lado contralateral, a 10 años, del 25 al 31%. (1)

En cuanto a su morfología, el gen BRCA1 es una fosfoproteína nuclear de 220 KDa, que contiene regiones con la capacidad de tener interacción con proteínas, estas llevan el nombre dominios tipo RING. Además, cuenta con segmentos que se ha observado tiene una función coactivadora transcripcional y de unión de proteínas como el ARN pol II y la helicasa A. (19)

El gen BRCA1, además es capaz de interactuar con la proteína p53 en sitios múltiples, estimulando así la actividad transcripcional de esta proteína, con una menor sobre-expresión de Her2-neu, por lo que suelen tener un comportamiento muy agresivo. Sin embargo, estos tumores responden muy bien a la quimioterapia. (5, 19)

El gen BRCA2, ubicado en el cromosoma 13q12-q13, explica hasta el 35% de las familias con cáncer de mama precoz. Entre sus características morfológicas se tiene que posee 26 exones que se encuentran distribuidos en 70 Kb de su ADN genómico. (19) (11)

BRCA1 Y BRCA2 son genes esenciales en el proceso de remodelado de la cromatina cuando se forma el sinaptonema durante la reparación del daño del DNA (recombinación homóloga),

lo logran cuando se unen a la proteína RAD51 siendo esta la homóloga estructural y funcional en mamíferos. Este gen se localiza con más frecuencia en órganos como el timo, ovario, bazo pero más importante en la mama. Las variaciones en estos genes, pueden ser causa del 80% de las familias con alto riesgo de cáncer de mama en mujeres menores de 40 años (19) (11)

Las alteraciones en su función se explican porque durante los procesos metabólicos de los productos derivados de los estrógenos, se forman especies altamente reactivas de oxígeno que forman estructuras anormales de ADN. Los órganos más alterados durante estos procesos son la mama y el ovario. (19)

Otros de los genes involucrados son: TP53 y CHEK-2, ambos asociados al síndrome de Li-Fraumeni y Síndrome de Cowden. (11)

El síndrome de Cowden, altera primordialmente al TP53 y aumenta el riesgo de padecer cánceres de mama, tiroides y hamartoma múltiple. (19)

La fosfoproteína nuclear p53 se localiza en el cromosoma 17p13.1, descubierta durante trabajos de investigación derivados de la infección por SV40. Posteriormente se encontró alterada cuando se asocia con la proteína E1b del adenovirus tipo 5 y con la proteína E6 de los papilomavirus tipo 18 y 16; esto derivó en la conclusión que estos virus ADN tenían como objetivo común en la célula la proteína p53. ^(20, 21)

La proteína p53 tiene una vida media corta de 20 minutos por lo que no es detectable en células sanas, su contraparte mutada tiene una vida media cercana a las 24 horas. La ubicación de la proteína p 53 es cambiante acorde a las fases del ciclo: durante la fase G1 se encuentra en el citoplasma, entra en el núcleo en la transición G1/S y se mantiene ahí al final de la fase G2/M. Comúnmente en células anormales, la proteína p53 es obligadamente nuclear, sin embargo se han encontrado algunas excepciones. (21)

La p53 es la guardiana del genoma (Lane 1992) y su principal función es evitar la proliferación de células con daño en el ADN, siendo la detención de la división celular su mecanismo de acción, esto para dar tiempo a la célula y reparar el daño del ADN. (21)

El cáncer de mama asociado a mutación del p53 está asociado a un alto riesgo de presentarse de forma agresiva en la paciente, generando un mal pronóstico para la vida, conocer estas alteraciones influyen en el abordaje diagnóstico y terapéutico de las pacientes. (21)

El síndrome Li-fraumeni predispone especialmente a padecer cánceres de tipo sarcomatoso, que tienen un comportamiento muy agresivo y una elevada mortalidad y con un riesgo de padecer cáncer de mama cercano al 90%. Hasta el 80% de los casos ocurren en pacientes menores de 45 años. Otro tipo de tumores asociados a pacientes con afección de este gen son: leucemia, tumores cerebrales y de glándula suprarrenal. Además, varios informes de casos han sugerido, que los cánceres inducidos por radiación son más comunes en pacientes con síndrome Li-Fraumeni. En estos pacientes, el segundo alelo de p53 se encuentra mutado somáticamente o eliminado, lo que deja células sin un producto genético funcional. (20, 21)

La edad media para diagnóstico de cáncer de mama en mujeres con síndrome Li-fraumeni es de 33 años. (22) El riesgo de cáncer de mama contralateral en portadoras de TP53 diagnosticadas antes de los 40 años es de aproximadamente 4 al 7% anual, el doble que las portadoras de BRCA. (23) Además, el tener una alteración en P53 hace significativamente más probable que el tipo de cáncer de mama presentado tenga una expresión positiva de HER2. (24)

El gen supresor de tumores homólogo de fosfatasa y serina (PTEN) se relaciona con el síndrome de Cowden. Las pacientes portadoras de alguna variante anómala de PTEN tienen un riesgo elevado de presentar cáncer de mama, endometrio y tiroides. En pacientes con síndrome de Cowden, el riesgo estimado a desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida fue del 85% y se diagnostican usualmente entre los 38-46 años (antes de la menopausia). Siendo el riesgo absoluto de presentar cáncer de mama entre el 40-60%. (25)

CHEK2 es un gen ubicado en el cromosoma 22. Desde el 2002 se descubrió que la mutación de este gen está asociado al cáncer de mama y que este aumenta el riesgo de padecerlo hasta del 37%. Este riesgo aumentado no solo se limita a mujeres, se ha reportado que aumenta hasta 10 veces la probabilidad de que hombres presenten cáncer de mama, en ambos sexos se habla de un riesgo aumentado de presentar cáncer de mama de inicio temprano. (26)

Otro síndrome raro con herencia autosómica dominante, que predispone a padecer cáncer de colon, endometrio y con menor frecuencia de mama, es el de Lynch (5).

Otro gen asociado es LKB1 ligado al síndrome de Peutz-Jeghers y que se caracteriza por la presencia de lesiones pigmentadas mucocutáneas, además de pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal, siendo este el signo más evidente de la enfermedad. Está involucrado en

cáncer de colon, recto, estómago, intestino delgado y páncreas, así como cánceres de mama y ovario (mujeres de 37 años) con un riesgo del 32-54%. (27)

Se recomienda que mujeres con alguna expresión de estos oncogenes positiva, se realicen autoexploración mamaria todos los meses a partir de los 18 años de edad, y que acudan para una evaluación física a partir de los 25 años. (10)

Los abordajes de tamizaje y diagnóstico deben seguir los protocolos estándares, siguiendo la recomendación en mujeres jóvenes de usar el ultrasonido debido a la densidad mamaria aumentada, sin descartar la utilidad de la tomografía, y la resonancia magnética en caso individualizados.(6)

La American Society of Clinical Oncology (ASCO) tiene criterios de inclusión bien establecidos para el estudio molecular de las pacientes siendo: 1. La paciente tiene antecedentes heredofamiliares que sugieran predisposición al cáncer de cualquier tipo 2. La prueba puede ser realizada e interpretada adecuadamente 3. El resultado de la prueba ayudara de forma efectiva en el plan terapéutico y mejorara el pronóstico de las pacientes en riesgo de cáncer hereditario. (19)

El estado ganglionar (número de ganglios afectados, carga metastásica y extensión extracapsular), es el principal condicionante del pronóstico (malo) y en relación a la edad, las mujeres menores de 40 años tienen peor pronóstico en supervivencia global y en periodo de remisión de enfermedad ^(16, 17)

Las pacientes que presentan cáncer de mama y que tienen menos de 40 años tienen un riesgo relativo de mortalidad de hasta el 1.8. (16)

De acuerdo a diversos estudios en mujeres menores de 40 años diagnosticadas con cáncer, estas desarrollan subtipos más agresivos del mismo que las pacientes con mayor edad: mayor porcentaje de triple negativo, Ki-67 elevado y son diagnosticadas con al menos un estadio 3 de la enfermedad. (17, 28)

De los pocos factores protectores con significado estadístico son el embarazo y la lactancia (29)

Otros factores de riesgo modificables pueden diferir entre mujeres jóvenes o adultas menores de 40 años, contra mujeres mayores, como es el caso de la obesidad. Ésta aumenta el riesgo de

cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas, y, de acuerdo a numerosos estudios epidemiológicos, se reporta que el cáncer de mama que se presenta en mujeres jóvenes, es más frecuente con un índice de masa corporal bajo o normal, comparando con aquellas con uno elevado. Otros estudios sugieren que el índice de cintura- cadera es un mejor predictor que el índice de masa corporal. (30)

Para decidir que pacientes ameritan un abordaje de los genes asociados al cáncer de mama se ha descrito que deben cumplir los siguientes criterios: Pacientes con dos o más familiares de primer grado con cáncer de mama, que alguno recibiera el diagnóstico antes de los 50 años; una combinación de 3 o más familiares de primer o segundo grado con cáncer de mama y ovario entre familiares de primer y segundo grado; un familiar de primer grado con cáncer de mama bilateral; una combinación de 2 o más familiares de primer o segundo grado con cáncer de mama bilateral o cáncer de ovario con independencia de la edad del diagnóstico. (4)

Posterior a realizar el estudio genético y encontrar alguna alteración, se recomienda iniciar la prevención (enfocada a cáncer de mama) con autoexploración mensual desde los 18- 20 años y diagnóstico por imagen iniciando entre los 20-25 años. Se suele preferir la resonancia magnética, sin embargo la mastografía también está indicada. (31)

La resonancia magnética es un complemento valioso para el estudio de tumores en mama en mujeres jóvenes, esto debido a que suelen tener tejido mamario más denso que las mujeres mayores, se sugiere solicitarlo al momento de la detección, pues, como ya se mencionó previamente, las mujeres jóvenes suelen ser diagnosticadas en una etapa clínica avanzada. Además, al momento de su diagnóstico, se deben enviar a un centro de atención de tercer nivel, para continuar con protocolo de estudio y tratamiento. (6)

Se ha observado con el tamoxifeno una reducción de hasta 62% de padecer cáncer de mama, claramente esto se relaciona con pacientes portadoras del BRCA2 (tumores positivos a receptores estrogénicos) sin embargo no se han hecho estudios aleatorios sobre el efecto de la quimioprevención con tamoxifeno o inhibidores de la aromataasa entre las portadoras de las mutaciones BRCA. (11)

A pesar de haber una menor proporción de mujeres menores de 40 años con diagnóstico de cáncer de mama en comparación con las mujeres mayores a esta edad, no se ha logrado reducir

su impacto en la salud pública, debido a su agresividad y pobre supervivencia, secundario a los factores mencionados previamente; sin embargo, el estudio genético está cobrando cada vez mayor importancia dados los indicios de que la cirugía profiláctica (mastectomía) puede prevenir nuevos casos de cáncer y prolongar la supervivencia en algunos casos. (4, 32)

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

México es considerado un país en vías de desarrollo en donde la patología mamaria ha presentado un incremento significativo, durante el 2019 se reportaron cerca de 15286 casos nuevos de cáncer de la glándula mamaria por lo que se considera un gran problema de salud pública, aunado a los factores ambientales o multifactoriales se encuentra el factor genético por lo que se decide realizar la siguiente pregunta de investigación:

¿Qué genes se asocian a la presencia de cáncer de mama en mujeres menores de 40 años en la unidad de oncología de los Servicios de Salud de Puebla?

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

- Identificar los genes cuya modificación ya sea con variante patogénica o no patogénica se encuentren presentes en las mujeres menores de 40 años que manifiesten cáncer de mama valoradas en la unidad de oncología de los Servicios de Salud de Puebla.

5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Verificar la presencia de antecedentes heredofamiliares de algún tipo de cáncer
- Identificar la variante génica reportada por el panel de secuenciación de cáncer familiar de 84 genes relacionada con el cáncer de mama.
- Revisar la etapa clínica de diagnóstico del cáncer de mama en pacientes menores de 40 años que se realizan estudio genético.
- Corroborar el tratamiento establecido en las pacientes menores de 40 años con cáncer de mama, que se realizarán estudio genético.

6. MATERIAL Y METODO

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional, descriptivo, prospectivo y transversal.

6.2 UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL

Unidad de oncología de los estudios de salud del estado de Puebla durante agosto 2021 a diciembre 2022.

6.3 ESTRATEGIA DE TRABAJO

Se identificaron pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama con una edad menor a 40 años, una vez hecho esto, cada paciente fue enviada al servicio de Genética para consejería, de esta misma unidad hospitalaria (Hospital de la Mujer Puebla) así como para toma de muestra y realización de panel de secuenciación de 84 genes relacionados con cáncer familiar con obtención de genes asociados a la presencia de cáncer de mama, misma información que será vaciada en una unidad de recolección de datos por medio de programa Excel 2010.

6.4 MUESTREO

6.4.1. DEFINICIÓN DE LA UNIDAD DE POBLACIÓN

Mujeres menores de 40 años con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama que acudan a la Unidad de Oncología de los Servicios de Salud de Puebla.

6.4.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO

6.4.2.1. CRITERIOS DE INCLUSION

Mujeres menores de 40 años de edad con diagnóstico de cáncer de glándula mamaria que aceptaron realizar panel de secuenciación, delección/duplicación de 84 genes relacionados con cáncer de tipo familiar.

6.4.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Mujeres cuyo manejo haya ocurrido en la unidad de oncología del hospital de la mujer pero que no haya aceptado realizarse panel de secuenciación.

6.4.2.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes sometidas a consejería genética, que cumplan criterios de inclusión, y que posteriormente no acudan a toma de muestra para realización de estudio genético.

6.5 TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Método para el envío de la muestra:

1. Se toma la muestra de sangre periférica para obtener ADN genómico
2. Se da de alta a la paciente en el laboratorio de referencia
3. Acude un mensajero para recolección de muestra
4. Se envía la muestra para su procesamiento
5. El ADN genómico obtenido de la muestra enviada se enriquece en regiones específicas mediante un protocolo basado en hibridación y se secuencian utilizando Tecnología iluminada. A menos que se indique lo contrario, todas las regiones objetivo se secuencian con una profundidad $\geq 50x$ o se complementan con análisis adicionales.

Las lecturas se alinean con una secuencia de referencia (GRCh37) y los cambios de secuencia se identifican e interpretan en el contexto de una única secuencia clínica, transcripción relevante, indicada en la tabla Genes analizados. Los promotores, las regiones no traducidas y otras regiones no codificantes no se interrogan de otro modo. Para algunos genes sólo se analizan los loci específicos. Las eliminaciones y duplicaciones exónicas se realizan mediante un algoritmo interno que determina el número de copias en cada objetivo comparando la lectura y la profundidad de lectura obtenida de un conjunto de muestras clínicas. La secuenciación se realiza mediante Corporación Invitae (1400 16th Street, San Francisco, CA 94103, #05D2040778). La secuenciación confirmatoria la realiza Invitae Corporation.(1400 Calle 16, San Francisco, CA 94103, #05D2040778). La secuenciación de ARN la realiza Invitae Corporation (1400 16th Street, San Francisco, CA 94103, #05D2040778).

Cada paciente fue registrada en una base de datos con los antecedentes antes mencionados para su evaluación

6.6 DISEÑO ESTADISTICO

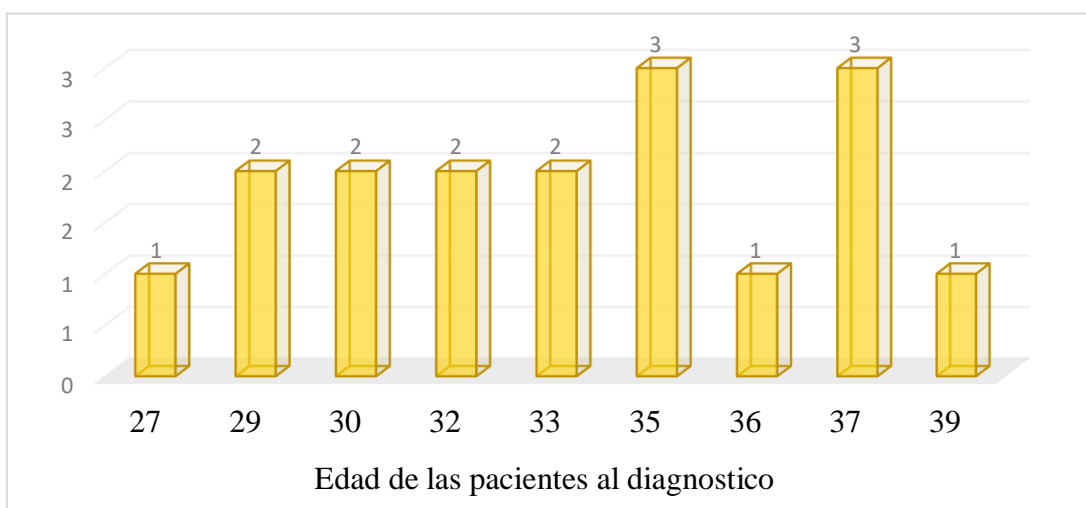
Observacional, descriptivo, prospectivo y transversal.

Estadística: Chi cuadrada para las variables “genes oncogénicos” y “etapas clínicas del cáncer de mama”, para las variables “tratamiento”, “etapa clínica” y “genes oncogénicos” y por último, también se utilizó en las variables “tipo histológico de cáncer de mama” y “genes oncogénicos”.

7. RESULTADOS

En el año 2022 se atendió a una población de 3737 mujeres con diagnóstico de cáncer de glándula mamaria, de agosto 2021 a diciembre 2022 se realizó panel de secuenciación a 17 pacientes.

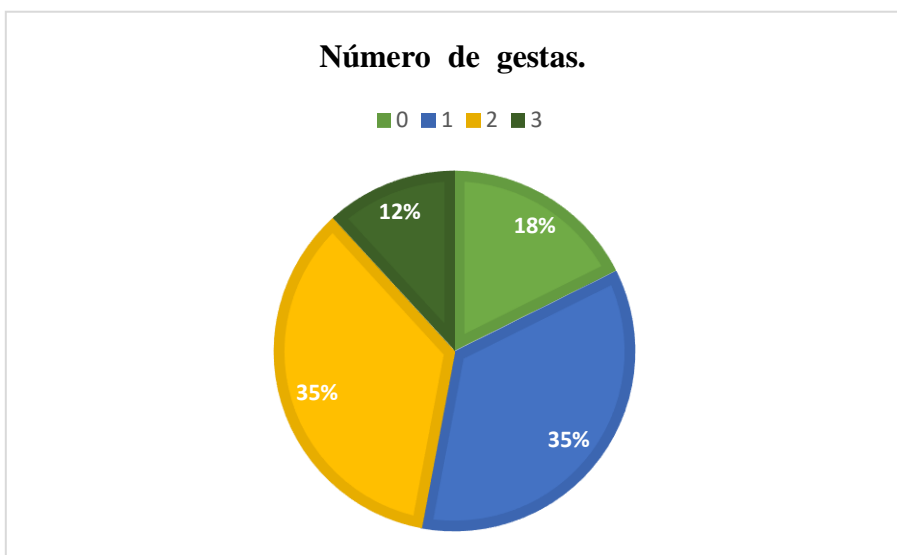
De acuerdo a la edad en la que se detectó el cáncer, se encontró que las edades presentadas con mayor frecuencia fueron los 35 y 37 años con ocupando el 17.6% cada una, siendo la paciente más joven de 27 años y la mayor de 39 años. El promedio de edad fue de 33.2 años de edad.



FUENTE: ARCHIVO CLÍNICO DE LA UNIDAD DE ONCOLOGÍA DE LOS SERVICIOS DE SALUD DE PUEBLA.

Gráfica número 1: Distribución de las pacientes por edad al momento del diagnóstico.

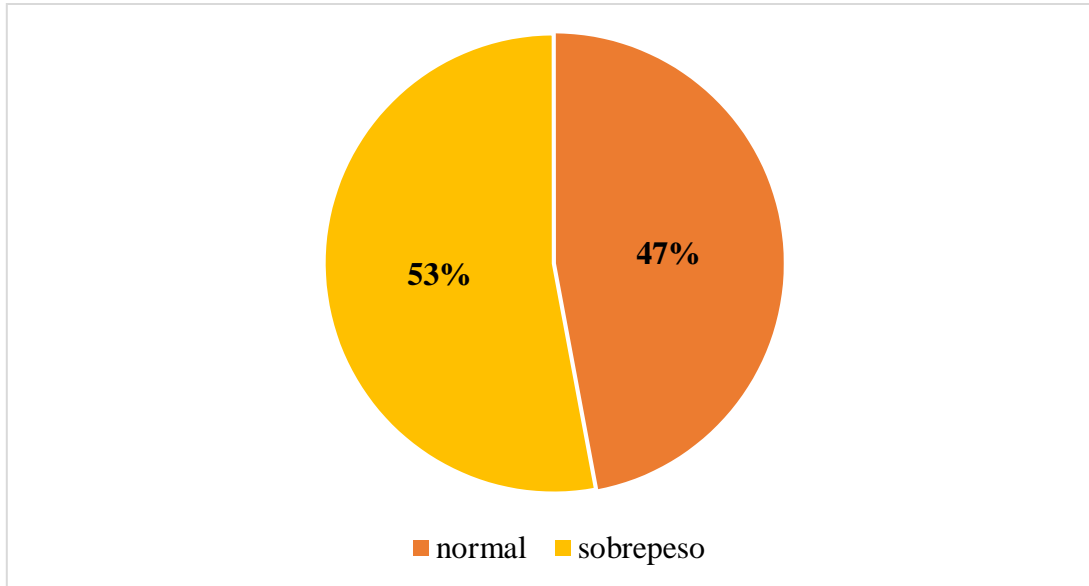
Considerando que el 100% se encontraba en edad reproductiva, el 35% se reportó que tenían de 1 a 2 gestas, el 18% tenía 3 gestas y solo el 12% aún no tenía ninguna gesta.



FUENTE: ARCHIVO CLÍNICO DE LA UNIDAD DE ONCOLOGÍA DE LOS SERVICIOS DE SALUD DE PUEBLA.

Gráfica número 2: Número de embarazos presentados en las pacientes al momento del diagnóstico.

En cuanto al estado nutricional de las pacientes se el 53% (9 pacientes) presentó sobrepeso y 8 pacientes (47%) se encontraba dentro de un índice de masa corporal catalogado como normal.



FUENTE: ARCHIVO CLÍNICO DE LA UNIDAD DE ONCOLOGÍA DE LOS SERVICIOS DE SALUD DE PUEBLA.

Gráfica número 3: Distribución de las pacientes por índice de masa corporal.

Tabla número 1: variantes genéticas encontradas en el panel de secuenciación de 84 genes.

| Genes | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------|-------------------|-------------------|
| BRCA1 | 1 | 5.9 |
| BRCA2 | 3 | 17.6 |
| TP53 | 1 | 5.9 |
| CHEK2 | 1 | 5.9 |
| CDKN2A | 1 | 5.9 |
| MSH6 | 1 | 5.9 |
| MET | 1 | 5.9 |
| NTHL1 | 1 | 5.9 |
| PDGFRA | 1 | 5.9 |
| RET | 1 | 5.9 |
| TMEM127 | 1 | 5.9 |
| PMS2 | 1 | 5.9 |
| NEGATIVO | 3 | 17.6 |
| Total | 17 | 100 |

FUENTE: DEPARTAMENTO DE GENÉTICA DEL HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA.

Un total de 17 pacientes se realizó el análisis de secuenciación de 84 genes, de las cuales 14 pacientes (82.3%) presentaron alguna variante.

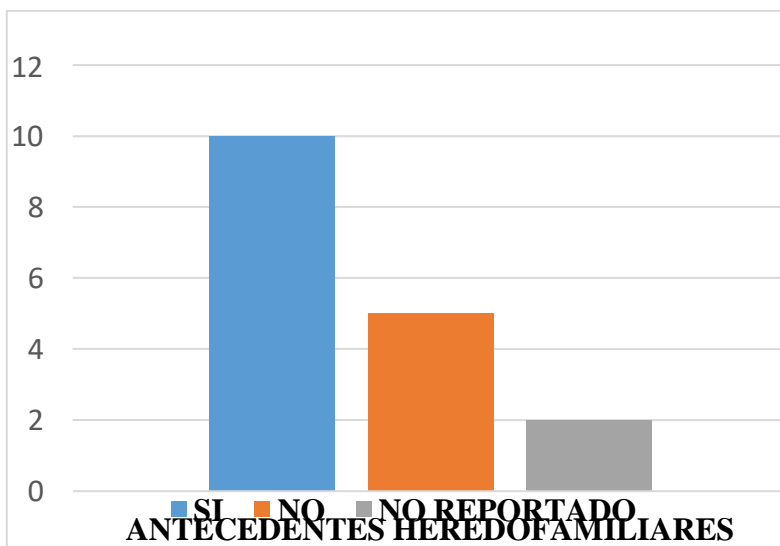
De esas 14 pacientes con resultado positivo, 8 pacientes (57.1%) mostraron una variante patogénica en los genes BRCA1, BRCA2 (3), CDKN2A, TP53, NTHL1, CHEK 2, que se encuentran estrechamente relacionados con tumores de tipo familiares tanto para cáncer de mama como de otras clases.

6 pacientes (35.2% del total n=17) presentaron una variante de tipo incierto en los siguientes genes: MSH6, PDGFRA, MET, MUTYH, NF2, POLE, RET, BMP1A, TMEM 127, PMS2.

En 3 pacientes no se reportó ningún tipo de variante pese a que presentaron cáncer de mama (17.6%).

Respecto al gen expresado, el BRCA-2 fue el más común con 3 casos (17.6 %), mientras que los menos frecuentes fueron los TP53, BRCA-1, MSH, NTHL1, NF2, PDGFRA, CDKN2A, PMS52, ALK, RET, TMEM127 con un solo caso (5.9%).

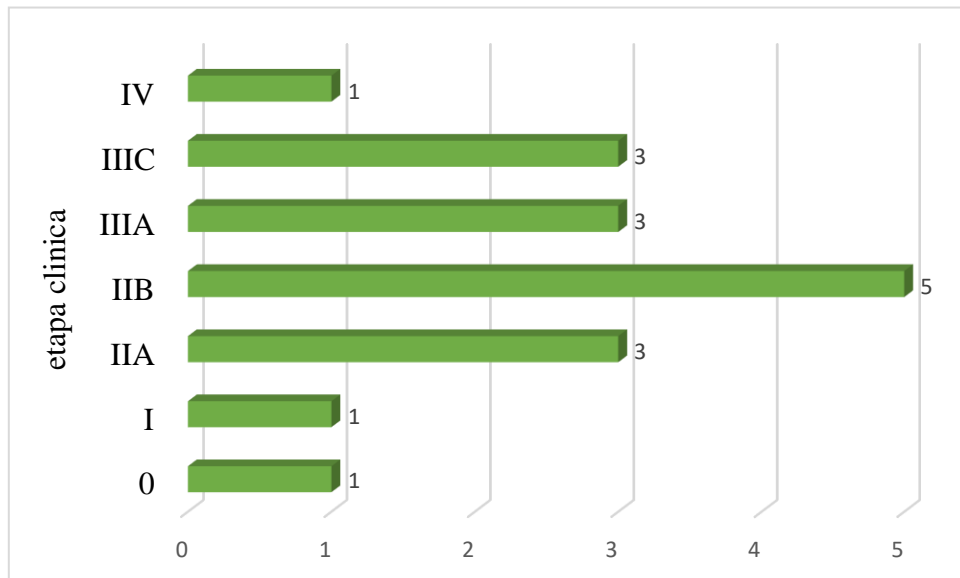
Respecto a los antecedentes heredofamiliares, en el 58.8% de los casos, se mencionó la presencia de los mismos, de manera directa con familiares de primera línea positivos a la presencia cáncer, más específicamente cáncer de mama, sin embargo en una paciente se encontró para melanoma.



FUENTE: ARCHIVO CLÍNICO DE LA UNIDAD DE ONCOLOGÍA DE LOS SERVICIOS DE SALUD DE PUEBLA.

Gráfica número 4: Presencia de antecedentes heredofamiliares positivos para cáncer.

La etapa clínica IIB fue la más frecuente con 5 casos (29,4%), mientras que las menos frecuentes fueron las etapas 0, I y IV con 1 sólo caso cada una (5,8 %).

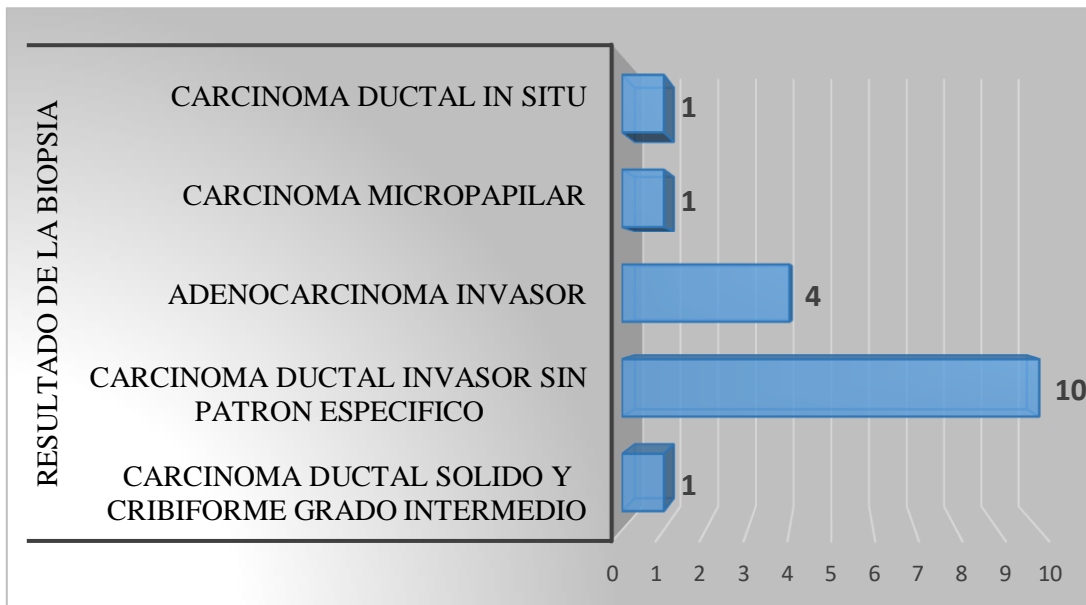


FUENTE: ARCHIVO CLÍNICO DE LA UNIDAD DE ONCOLOGÍA DE LOS SERVICIOS DE SALUD DE PUEBLA.

Gráfica número 5: Etapa clínica del cáncer de mama al momento de realizar el diagnóstico.

En cuanto al tipo histológico de cáncer más común fue el carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico (SPE) con 10 casos (58.8%), seguido del adenocarcinoma invasor con 4 casos (23.5%).

Por último, se encuentran el carcinoma ductal in situ, el carcinoma ductal sólido y cribiforme y carcinoma ductal micropapilar; estos últimos con 1 caso registrado cada uno (5.8%).



FUENTE: ARCHIVO CLÍNICO DE LA UNIDAD DE ONCOLOGÍA DE LOS SERVICIOS DE SALUD DE PUEBLA.

Gráfica número 6: Tipo Histológico de cáncer de mama.

Respecto a las características del tratamiento otorgado cabe destacar que el 94% de las pacientes estudiadas recibió tratamiento quirúrgico, siendo este el tipo de manejo más utilizado, en segundo lugar se encuentra el uso de quimioterapia, a la que se sometieron el 88.2%. El inicio del tipo de tratamiento varió dependiendo la etapa clínica al diagnóstico y las características del tumor.

Tabla número 2: distribución por tipo de tratamiento recibido.

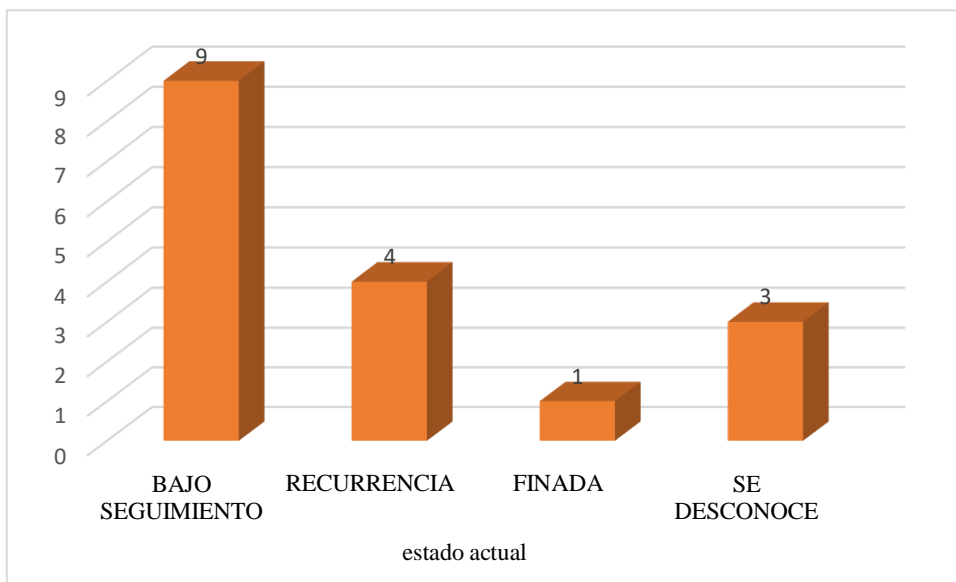
| Distribución por tratamientos recibidos | | |
|--|-----------|-----------|
| n=17 | SI | NO |
| Ablación ovárica | 1 | 16 |
| Tratamiento quirúrgico | 16 | 1 |
| Tratamiento conservador | 1 | 16 |
| Quimioterapia | 15 | 2 |
| Radioterapia | 8 | 9 |
| Hormonoterapia | 10 | 7 |
| Inmunomoduladores | 3 | 16 |

FUENTE: ARCHIVO CLÍNICO DE LA UNIDAD DE ONCOLOGÍA DE LOS SERVICIOS DE SALUD DE PUEBLA.

Tabla número 2: distribución por tipo de tratamiento recibido.

Respecto al estatus actual, el mayor porcentaje de las pacientes siguen con vida con un seguimiento por parte de oncología cada 6 meses (52.9%), 4 pacientes continúan en tratamiento posterior a recaída o recurrencia de la enfermedad (23.5%), 1 fallecida (5.8%) y de 3 de ellas permanecen en un estatus desconocido (17.6%).

Gráfica número 7: Estado actual de las pacientes.



FUENTE: ARCHIVO CLÍNICO DE LA UNIDAD DE ONCOLOGÍA DE LOS SERVICIOS DE SALUD DE PUEBLA.

Gráfica número 7: Estado actual de las pacientes.

En la tabla se muestra la relación existente entre la etapa clínica de cáncer de mama al momento de realizar el diagnóstico y la variante genética encontrada en el panel de secuenciación de 84 genes.

| | | Etapa Clínica | | | | | | | Total |
|--------------------------------------|----------|---------------|---|-----|-----|------|------|----|-------|
| | | 0 | I | IIA | IIB | IIIA | IIIC | IV | |
| Variante genética encontrada. | BRCA1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | BRCA2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 3 |
| | TP53 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | CHEK2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | CDKN2A | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | MSH6 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | MET | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | NTHL1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | PDGFRA | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | RET | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | TMEM127 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | PMS2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | NEGATIVO | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 |
| | TOTAL | 1 | 1 | 3 | 5 | 3 | 3 | 1 | 1 |

FUENTE: ARCHIVO CLÍNICO DE LA UNIDAD DE ONCOLOGÍA DE LOS SERVICIOS DE SALUD DE PUEBLA.

Tabla número 3: Relación entre etapa clínica y variante genética encontrada.

En la presente tabla se encuentran los resultados obtenidos en el panel de secuenciación de 84 genes comparando con el estado actual de cada paciente.

Tabla número 4: Relación entre variante genética encontrada y estado actual de las pacientes.

| | | Estado actual | | | | Total |
|--|----------|------------------|-------------|--------|--------------|-------|
| | | BAJO SEGUIMIENTO | RECURRENCIA | FINADA | SE DESCONOCE | |
| Genes asociados al cáncer de mama | BRCA1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | BRCA2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 3 |
| | TP53 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | CHEK2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | CDKN2A | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | MSH6 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | MET | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | NTHL1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | PDGFRA | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | RET | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | TMEM127 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | PMS2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | NEGATIVO | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| Total | 9 | 4 | 1 | 3 | 17 | |

FUENTE: ARCHIVO CLÍNICO DE LA UNIDAD DE ONCOLOGÍA DE LOS SERVICIOS DE SALUD DE PUEBLA.

Tabla número 4: Relación entre variante genética encontrada y estado actual de las pacientes.

8. DISCUSIÓN

De acuerdo a estudios realizados por Senkus E. et al en 2015, el riesgo presentar a lo largo de la vida una neoplasia maligna de mama cuando existe una variación patógena del gen BRCA1 es del 60-85%, con un riesgo a 10 años de cáncer en la mama contralateral que va del 25 al 31%. Mostrando, además, que alteraciones en este gen, son responsables del 20% de casos de cáncer de mama familiar y del 80% de las familias con cáncer de mama en mujeres menores a 40 años y ovario.

LaDuca et al en 2014, realizó paneles de secuenciación en la población general, encontrando que aproximadamente el 6% de los cánceres de mama hereditarios, son causados por variantes patogénicas de BRCA1 y BRCA2. En este estudio, se muestra la presencia de una variante patogénica en BRCA1 en el 5.9% de la población estudiada, mientras que el BRCA2 se encuentra en un 17.2%.

Además esto afecta al tipo de tratamiento que será otorgado, pues un estudio prospectivo de 4456 portadoras de BRCA-1 y 2 encontró un pequeño aumento en el riesgo de cáncer de endometrio tanto para las portadoras de BRCA- 1 (razón de incidencia estandarizada 1,91, IC 95 % 1,06-3,19) como de BRCA2 (1,75, IC 95 % 0,55-4,23), aunque el riesgo absoluto fue bajo. Se descubrió que el aumento del riesgo era atribuible principalmente al tamoxifeno. El riesgo acumulado a diez años entre las mujeres tratadas con tamoxifeno fue del 2 por ciento.

Otros genes asociados, que tienen una relación significativa con cáncer de mama fueron BRCA1, TP53, CHEK2, NTHL1, CDK2A presentados en un 7.1 %, que se encuentran a su vez asociados al síndrome de Cowden, síndrome Li-Fraumeni, etc. Que se han analizado en ocasiones previas como en el estudio realizado por el departamento de epidemiología en la Universidad de Harvard, en 1998, en la que se estudiaron 24 familias con alteración en el gen p53 y síndrome de Li-fraumeni así como el riesgo de presentar cáncer de mama en las personas con alteraciones en este gen (p53).

El gen CDK2A, por otra parte, se ha encontrado en un 20-40% casos de melanoma de tipo familiar, así como en casos de melanoma de aparición a edades tempranas y cáncer de páncreas, como ya valoró Leachman en 2007 y 2017 en estudios hechos sobre este gen.

Los genes de significado incierto encontrados fueron: NF2, RET, MSH6, PDGFRA, sin embargo, a pesar de no estar directamente relacionados con algún tipo de cáncer, no se descartan la presencia de polimorfismos y se debe tener una vigilancia estrecha.

9. CONCLUSIÓN.

La importancia de este estudio se debe a que en México la incidencia de cáncer de mama en mujeres jóvenes ha ido aumentando paulatinamente; y es justamente en esta población, en quienes se ha evidenciado presentan un pronóstico más sombrío y un menor periodo libre de enfermedad. Esto originado por diversos factores, entre ellos los genéticos.

Tomando como principal, al gen BRCA-2 que se encontró positivo en el 21% de las pacientes estudiadas pueden realizar, a partir de esto, estudios de secuenciación genética en familiares de primera línea de las pacientes, pues, a pesar de no presentar ningún dato de cáncer, el rango de riesgo de cáncer de mama a lo largo de la vida en portadoras de BRCA-1 está entre el 57 y el 72%, y entre el 45 y el 69% en portadoras de BRCA-2. Mientras que el riesgo de por vida de cáncer de ovario está entre el 39 y el 59% para las portadoras de BRCA-1 y entre el 11 y el 20% para las portadoras de BRCA-2.

Realizando de manera oportuna, estudios de secuenciación genética se podría ejercer una terapéutica diferente, profiláctica, e incluso con esto se podría buscar el diagnóstico en diferentes líneas familiares de una manera oportuna para evitar diagnosticar el cáncer de mama en un estadio avanzado, tomando en cuenta la mayor agresividad del mismo en este rango de edad.

10. BIOÉTICA

Este estudio de investigación se realizó de acuerdo con lo dispuesto de acuerdo a la declaración de Helsinki; que establece que al realizar una investigación médica, el profesional de salud tiene la obligación de salvaguardar la vida, integridad, confidencialidad y autodeterminación de la información personal de toda la población de pacientes que participen en dicho estudio. Así mismo este protocolo fue aprobado por el comité de ética de investigación del plantel correspondiente antes de darse por iniciado el estudio.

11. BIBLIOGRAFIA

1. CENETEC. Tratamiento del cáncer de mama en segundo y tercer nivel de atención. 2017.
2. Cardenosa G. Cáncer de mama: una perspectiva general 2009.
3. B Koppans D. epidemiología etiología factores de riesgo, supervivencia y prevención de cáncer de mama. Marban. 2007.
4. Berek JS, Berek DL, Martínez SES, González DJ, Muñoz BR, León MdPO. Berek y Novak ginecología: Wolters Kluwer; 2020.
5. Xercavins Montosa J. cáncer mama: epidemiología y factores de riesgo, prevención primaria, diagnóstico precoz, lesiones no palpables, clínica y desarrollo, clasificación TNM, biología del cáncer mamario. . panamericana, editor 2012.
6. Cárdenas-Sánchez J, Valle-Solís AAE, Arce-Salinas C, Bargalló-Rocha JE, Bautista-Piña V, Cervantes-Sánchez G, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Octava revisión. Colima 2019. 2019;18(3):141-231.
7. Cardenas Sanchez J. Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. Gaceta mexicana de oncología. 2013.
8. Espinosa Ramirez M. Cáncer de mama. Revista medica Sinergia. 2018.
9. Hoffman B. Mastopatías. : McGraw Hill; 2015.
10. Radecka B, Litwiniuk M. Breast cancer in young women. Ginekologia polska. 2016;87(9):659-63.
11. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 9 ed: lippincott Williams & wilkins; 2020.
12. Vernet Tomás M, Mercadal M. Cáncer de mama. En J González Merlo. 2015:595-635.
13. Navarro JM, Castro CSJM. Inmunohistoquímica en el cáncer de mama. Herramienta necesaria en la actualidad. 2018;16(1):209-13.
14. Arce C. Guía de Cáncer de Mama. INCAN. 2011.
15. Radiology Aco. BIRADS: sistema de informes y registro de datos de estudios por imágenes de la mama. Buenos aires. 2016.

16. Robles-Castillo J, Ruvalcaba-Limón E, Maffuz A, Rodríguez-Cuevas SJGOM. Cáncer de mama en mujeres mexicanas menores de 40 años. 2011;79(8):482-8.
17. Hu X, Myers KS, Oluyemi ET, Philip M, Azizi A, Ambinder EBJBCR, et al. Presentation and characteristics of breast cancer in young women under age 40. 2021;186:209-17.
18. Martínez Gomez E. cáncer de mama en mujeres muy jóvenes: nuestra experiencia. . revista clinica de investigacion en ginecologia y obstetricia. 2016:17-23.
19. Vidal S. Cáncer de mama hereditario: identificación y elección de paciente para estudio molecular de los genes BRCA. INCAN. 2008.
20. Fortuno C, Lee K, Olivier M, Pesaran T, Mai PL, de Andrade KC, et al. Specifications of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for germline TP53 variants. Human mutation. 2021;42(3):223-36.
21. Quintela Senra D, López Sáez J, Senra Varela AJRspm. La proteína p53 y el cáncer de mama. Revisión crítica. 2001:71-7.
22. Olivier M, Goldgar DE, Sodha N, Ohgaki H, Kleihues P, Hainaut P, et al. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. Cancer research. 2003;63(20):6643-50.
23. 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).
24. Wilson JR, Bateman AC, Hanson H, An Q, Evans G, Rahman N, et al. A novel HER2-positive breast cancer phenotype arising from germline TP53 mutations. Journal of medical genetics. 2010;47(11):771-4.
25. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2012;18(2):400-7.
26. Orozco-Hernández JP, Marín-Medina DS, Martínez-Muñoz MA, Martínez JWJRSU. Genes de predisposición al cáncer de mama. 2018;34(3):766-83.

27. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010;59(7):975-86.
28. 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.
29. Martínez-Cruz G, Juárez-Ramiro A, Pichardo-Cuevas M, Martín-Ordoñez AdJGMdO. Cáncer de mama en mujeres menores de 40 años. Una evolución desfavorable cada vez más frecuente en la práctica clínica. 2010;9(6):242-5.
30. Cathcart-Rake EJ, Ruddy KJ, Bleyer A, Johnson RH. Breast Cancer in Adolescent and Young Adult Women Under the Age of 40 Years. *JCO oncology practice*. 2021;17(6):305-13.
31. National Collaborating Centre for Primary C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Familial Breast Cancer: The Classification and Care of Women at Risk of Familial Breast Cancer in Primary, Secondary and Tertiary Care: Update. London: Royal College of General Practitioners (UK)

Copyright © 2006, National Collaborating Centre for Primary Care.; 2006.

32. Erić I, Petek Erić A, Kristek J, Koprivčić I, Babić MJAcC. Rak dojke u mladih žena: patološka i imunohistokemijska obilježja. 2018;57(3.):497-501.