

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA**



**“ANÁLISIS DE MUTACIONES GENÉTICAS ASOCIADAS A
SÍNDROME DE CÁNCER HEREDITARIO DE MAMA Y OVARIO
MEDIANTE PANEL GENÉTICO: PRIMER SECUENCIACIÓN
MASIVA EN EL NORTE DE MÉXICO.”**

Por

DR. FERNANDO JAVIER PEÑA GONZÁLEZ

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

NOVIEMBRE, 2023

**“ANÁLISIS DE MUTACIONES GENÉTICAS ASOCIADAS A
SÍNDROME DE CÁNCER HEREDITARIO DE MAMA Y OVARIO
MEDIANTE PANEL GENÉTICO: PRIMER SECUENCIACIÓN
MASIVA EN EL NORTE DE MÉXICO.”**


Aprobación de la tesis:



Dra. María Fernanda Noriega Iriondo
Directora de la tesis



Dr. Víctor Manuel Oyervides Juárez
Codirector de la tesis



Dra. Daneli Ruiz Sánchez
Coordinadora de Enseñanza



Dra. María Fernanda Noriega Iriondo
Coordinadora de Investigación



Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez
Jefe del Servicio de Oncología



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A Janeth, mi esposa, ejemplo de madre, hija y la más brillante ginecóloga que he conocido. Por ser y estar siempre, mi apoyo incondicional.

A Sofía Fernanda, mi primer hija, motivo e inspiración de todas mis acciones.

A mis padres, María Guadalupe y Francisco Javier, por su ejemplo de perseverancia, superación, y amor incondicional.

A mi hermano, Luis Edoardo, que de una u otra manera me ha inspirado a través de sus éxitos.

A mis maestros residentes, Yuri, Abraham, Alan, Janday, Eduardo y Abraham, quienes fueron ejemplo e inspiración. A mis hermanos residentes, Javier y Roberto, con quienes compartí el día a día durante estos años, y a mis residentes Paco, Christopher, Esquivel, Estefanía, Magda y Gerson. Gracias a todos por más que ser sólo colegas, me han ofrecido su amistad.

A mi directora de tesis, Dra. Fernanda Noriega, en conjunto con mis grandes maestros de Oncología: Dr. José Luis González Vela, Dr. David Hernández, Dr. Juan Francisco González, Dra. Jackeline Lara, Dr. Omar Zayas, Dr. Alejandro de León, Dr. Alan Burguete, Dr. Edio Llerena, Dr. Víctor Oyervides, Dra. Daneli Ruiz, Dr. Carlos Salazar y Dr. Oscar Vidal, por su paciencia, apoyo y guía.

Finalmente, a todas las personas que en su enfermedad han confiado en mí su salud y tratamiento haciendo posible mi formación como oncólogo en mi casa, el Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

ÍNDICE

RESUMEN	8
MARCO TEÓRICO	10
ANTECEDENTES	22
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	23
Magnitud.-	23
Trascendencia.-	23
Vulnerabilidad.-	23
JUSTIFICACIÓN	24
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	25
OBJETIVOS	25
Objetivo general.-.....	25
Objetivos específicos.-	25
MATERIALES Y MÉTODOS	26
Diseño del estudio.....	26
Lugar de realización	26
Población	26
Criterios de selección.....	27
Metodología de reclutamiento y obtención de consentimiento informado	27
Cálculo de muestra	29
Procesamiento y almacenamiento de las muestras.....	29
Captura de la información y confidencialidad	30
CONSIDERACIONES ÉTICAS	33
RESULTADOS	34
DISCUSIÓN	45
CONCLUSIONES	48
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	52

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Categorización de las variables.....	31
Tabla 2.- Agrupación por edades.	37
Tabla 3.- Interpretación del coeficiente de correlación de Spearman.	40
Tabla 4.- Coeficientes de correlación de Spearman.	40
Tabla 5.- Correlación de Spearman para el status menopáusico..	41
Tabla 6.- Correlación de Spearman para los grupos de edad.....	41
Tabla 7.- Correlación de Spearman para el grado histológico.....	41
Tabla 8.- Correlación de Spearman para la inmunohistoquímica.....	42
Tabla 9.- Correlación del grado histológico con la inmunohistoquímica.	42
Tabla 10.- Correlación del grado histológico con las variantes patogénicas....	43
Tabla 11.- Correlación de inmunohistoquímica con variantes patogénicas.....	43

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.- Proporción de genes con variantes patogénicas.....	34
Figura 2.- Detalle de variantes en BRCA1.....	35
Figura 3.- Detalle de variantes en BRCA2.....	35
Figura 4.- Detalle de variantes en PALB2.....	36
Figura 5.- Agrupación por edades.....	37
Figura 6.- Porcentaje de premenopáusicas al Dx en Mama.....	37
Figura 7.- Porcentaje de premenopáusicas al Dx en Ovario.....	37
Figura 8.- Presentación bilateral de cáncer de mama y ovario.....	38
Figura 9.- Proporción de grados histológicos.....	38
Figura 10.- Proporción de tumores por inmunohistoquímica.....	39

LISTADO DE ABREVIATURAS

SCHMO: Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

ASCO: American Society of Clinical Oncology

PARP: Poli ADP ribosa polimerasa

HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

NGS: Next-generation sequencing

RMN: Resonancia magnética nuclear

MMG: Mamografía

UANL: Universidad Autónoma de Nuevo León

AJCC: American Joint Committee on Cancer

IHQ: Inmunohistoquímica

Dx: Diagnóstico

RESUMEN

“ANÁLISIS DE MUTACIONES GENÉTICAS ASOCIADAS A SÍNDROME DE CÁNCER HEREDITARIO DE MAMA Y OVARIO MEDIANTE PANEL GENÉTICO: PRIMER SECUENCIACIÓN MASIVA EN EL NORTE DE MÉXICO.”

Antecedentes.

El cáncer de mama es la neoplasia maligna con mayor incidencia en mujeres con más de 2 millones de casos nuevos en todo el mundo que se corresponden a más de 30,000 en México. 5 a 10% se relacionan a síndromes de cáncer hereditario, en los cuales se presentan variantes genéticas que confieren susceptibilidad a desarrollar la enfermedad.

En el caso específico del Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario (SCHMO), se han identificado mutaciones en genes como BRCA1 y BRCA2, entre otros, que pueden conferir un incremento del 60 al 80% en el riesgo de padecer cáncer de mama, ovario, y menos frecuentemente páncreas, vía biliar, colon, estómago, próstata, endometrio y melanoma. Identificar a las pacientes con susceptibilidad genética al cáncer es primordial para enfocar los esfuerzos de prevención y vigilancia, sin embargo, existe una deficiencia importante de información específica en nuestra población.

Materiales y métodos.

Se llevó a cabo un análisis observacional, longitudinal y ambispectivo del 01 de enero de 2020 al 31 de octubre de 2023 involucrando a pacientes mayores de edad con criterios para estudio genético con el objetivo de determinar las mutaciones genéticas asociadas a SCHMO y correlacionarlas con sus variables tanto clínicas como patológicas. Para la fase prospectiva se invitó a las pacientes a la realización de una prueba molecular enfocada a identificar variantes génicas patogénicas y la fase retrospectiva consistió en la revisión de

las bases de datos del estudio madre “BÚSQUEDA DE BIOMARCADORES EN BIOPSIA LÍQUIDA PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DEL CÁNCER” ON18-00015.

Resultados.

Se obtuvo información de un total de 77 tumores presentados de forma metacrónica o sincrónica en 60 pacientes identificando 86 variantes patogénicas. Las más frecuentes se ubicaron en el gen BRCA 1 (38.3%) seguido de BRCA2 (22%) y PALB2 (16.2%).

La edad media de presentación fue de 41.7 años con un rango de 24 a 64 años; 68.7% fueron diagnosticadas antes de los 46 años y 91% antes de los 56 años. 65.3% de las pacientes no habían alcanzado la menopausia al momento de su diagnóstico.

El 77.9% de los tumores se originaron en mama, mientras que el 14.3% tuvieron su origen en ovario, 2.6% en endometrio y 5.2% en sitios como páncreas, colon, recto y paladar. Entre los tumores analizados predominó el grado 3 histológico en un 58.8%.

Respecto a la inmunohistoquímica de los tumores de mama, se encontró un 48.2% de tumores triple negativos.

Utilizando el coeficiente de correlación de Spearman se identificó correlación estadísticamente significativa entre la identificación de variantes patogénicas en BRCA1, el grado 3 histológico y la inmunohistoquímica triple negativa.

Conclusiones

Diferentes factores como los hábitos, la alimentación, la exposición a factores de riesgo y la carga genética influyen en la presentación del cáncer. La presente investigación determinó las variantes patogénicas más frecuentemente asociadas a SCHMO y las correlacionó con factores de mal pronóstico como el alto grado histológico y la inmunohistoquímica triple negativa, estableciendo un precedente para instaurar medidas individualizadas de tamizaje, diagnóstico y tratamiento a dichos pacientes.

MARCO TEÓRICO

Hoy en día, la genética intrínseca al cáncer se considera un componente esencial en la práctica de la oncología¹. Su utilidad en el cáncer reside desde la diferenciación de las características histológicas, inmunohistoquímicas y moleculares, hasta el conocimiento de la penetrancia de las mutaciones genéticas asociadas, para con ello, poder establecer estrategias de prevención y vigilancia¹.

Con respecto a la posibilidad de que el cáncer sea una enfermedad hereditaria, actualmente se considera que sólo entre el 5 y 10% de los pacientes que padecen un cáncer portan una mutación genética heredada tributaria de susceptibilidad a ciertos tipos de malignidad^{1,2}.

El cáncer de mama representa hoy en día el primer lugar en incidencia de nuevos cánceres en el mundo con más de 2 millones de casos diagnosticados por año: casi 12% del total de los nuevos cánceres²⁷. En México, representa igualmente el primer lugar en incidencia, pero con cifras aún más alarmantes: casi 30,000 casos nuevos por año que corresponden a más del 15% del total de nuevos cánceres en ambos sexos, o bien, más del 28% de los cánceres en mujeres²⁸. Como aspecto a destacar, vale la pena mencionar que en nuestro país, alrededor del 20% de los pacientes con cáncer de mama tienen familiares de primer o segundo grado con antecedente de la misma malignidad, lo cual se considera una presentación familiar de cáncer³.

En el caso específico de cáncer de mama, se han descrito varios genes, tales como BRCA1 y BRCA2, entre otros², cuyas variantes patogénicas se relacionan con la presentación hereditaria de esta malignidad conformando el Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario (SCHMO)³, con una prevalencia que ronda entre 1 de cada 300 a 800 individuos. A diferencia de la

presentación esporádica, entre las pacientes con presentación posiblemente hereditaria de cáncer de mama, 25 a 40% son menores de 35 años de edad³.

Las alteraciones en el funcionamiento de BRCA1 y BRCA2, que se consideran indispensables en los mecanismos de reparación asociados a daño sobre el rompimiento de la doble hélice de DNA mediante un mecanismo de recombinación homóloga² se asocian a cáncer de mama debido a que durante el metabolismo estrogénico es común que se generen especies altamente reactivas las cuales son capaces de formar estructuras aberrantes en el DNA (aductos); estos productos se encuentran con mayor frecuencia en los órganos que responden a estrógenos, tales como las glándulas mamarias y los ovarios, por lo que, cuando existen variantes o mutaciones patogénicas en los genes de BRCA1 o BRCA2, los mecanismos para la detección y reparación del daño genético se alteran, permitiendo la acumulación de mutaciones¹.

La prevalencia de variantes o mutaciones patogénicas de BRCA1 y BRCA2 en la población general es del 0.1 al 0.2%³, no obstante, estos genes se reconocen como responsables del 3 al 8% de los cánceres de mama y explican hasta el 60% de las presentaciones hereditarias³, exhibiendo un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta²¹. En este sentido, es posible dividir a los genes relacionados con cáncer de mama como aquellos de alta, moderada y baja susceptibilidad. Destacan entre los de alta susceptibilidad (>50% de relación con cáncer de mama) tanto BRCA1 como BRCA2, CDH1, NF1, PTEN, TP53, STK11³.

BRCA1 presenta mutaciones patogénicas entre el 15 y 20% de las mujeres con historia familiar de cáncer de mama, y entre 60 y 80% de las mujeres con historia familiar de cáncer de mama y ovario². Inicialmente, sólo 8 mutaciones de las 1600 variantes de este gen fueron asociadas al Síndrome de Cáncer Hereditario de mama y ovario, pero esta lista se ha incrementado¹. Si bien, las mutaciones patogénicas más frecuentemente reportadas son de tipo

“*frameshift*” o corrimiento en el marco de lectura, también se han reportado mutaciones tipo “*missense*” (sin sentido) e incluso deleciones intrónicas, pero es relevante mencionar que no se han identificado “*hot spots*” (puntos calientes) salvo en la población específica de judías Ashkenazi¹, de forma que el origen étnico puede orientar respecto a la existencia de mutaciones fundadoras²¹. Por lo tanto, contar con una mutación o variante patogénica en BRCA1 confiere un riesgo acumulado de cáncer de mama a los 80 años de 72% (IC 95%: 65 a 79)⁴ así como de un 44% para cáncer de ovario (IC 95%: 36 a 53)^{3, 4}, representando un incremento entre el 60 y 80% del riesgo de padecer cáncer de mama frente a las mujeres sin alteraciones en este gen¹.

Por otro lado, encontrar una mutación o variante patogénica en BRCA2 confiere a la paciente un riesgo acumulado de cáncer de mama a los 80 años de 69% (IC 95%: 61 a 77)⁴ así como un 17 a 27% de cáncer de ovario^{3,4}. Es así que, las mutaciones patogénicas en BRCA2 se consideran responsables del 35% de los casos familiares de cáncer de mama en mujeres, con especial asociación a cáncer de ovario, próstata, páncreas y cáncer de mama en varones¹. Este aspecto es relevante, pues las mutaciones en BRCA1 como BRCA2 se han asociado a otros tipos de cáncer como el pancreático, de la vía biliar, colon, estómago, próstata, endometrio y melanoma³, y de forma particularmente importante, con cáncer de mama contralateral, representando a 20 años del diagnóstico del primer cáncer de mama, un riesgo de 40% en el caso de mutaciones de BRCA1 y un 26% en el caso de mutaciones patogénicas en BRCA2⁴ de presentar un segundo primario en la mama que originalmente no fue afectada.

Identificar a las pacientes con susceptibilidad genética al cáncer es primordial para poder enfocar los esfuerzos en su prevención y vigilancia, pues se ha comprobado que las mujeres con cáncer de mama en quienes se han encontrado mutaciones patogénicas en el gen BRCA1 tienen, de forma independiente a cualquier otro factor, peor supervivencia global y menor supervivencia

libre de enfermedad que aquellas sin la mutación⁵, salvo en el caso de cáncer de mama triple negativo, en quienes no hay diferencia en el pronóstico⁶, lo cual es de particular importancia pues la mutación en dicho gen (BRCA1) confiere un fenotipo triple negativo (“*basal-like*”) a más del 75% de los cánceres de mama asociados⁷. Si bien, este grupo actualmente clasificado como “triple negativo” por la ausencia de positividad para receptores de estrógenos, progesterona y HER2neu es heterogéneo, el análisis de mutaciones genéticas mediante paneles moleculares ha detectado hasta un 11.2% de mutaciones en BRCA y hasta un 3.7% de mutaciones en otros genes asociados tales como PALB2, BARD1, RAD51D, RAD51C y BRIP1⁸.

De forma opuesta al fenotipo primordialmente triple negativo acaecido en cánceres con mutaciones en BRCA1, los cánceres de mama con mutaciones en BRCA2 son en su mayoría positivos a receptores hormonales, con una incidencia de triples negativos de sólo el 16%⁹.

Es de notar que, contrario a lo que sucede en cáncer de mama, escenario en el que las mutaciones de BRCA confieren un peor pronóstico⁵, cuando se trata de carcinomas de ovario serosos de alto grado, la presencia de mutaciones patogénicas en BRCA se asocia a una mejor sobrevida libre de enfermedad tras el tratamiento oncológico¹⁰, principalmente debido a mayor quimiosensibilidad¹¹.

De forma paralela, existen síndromes genéticos con predisposición a cáncer de mama tales como el Síndrome de Cowden, Síndrome de Li-Fraumeni, Síndrome de Ataxia-Telangiectasia, Síndrome de Bloom, Síndrome de Peutz-Jeghers y Síndrome de Werner, los cuales, aunque representan menos del 1% de los casos de cáncer de mama, condicionan una predisposición importante para éste² fortaleciendo las recomendaciones de tamizaje en los pacientes con dichos síndromes. Se han identificado también genes de moderada susceptibilidad (asociación de 20 a 50% de los casos con

cáncer de mama hereditario) entre los que destacan ATM, BRIP1, CHEK2, PALB2, RAD50, NBS1, mientras que los que se han reconocido como de baja susceptibilidad (< 20% de asociación) son FGFR2, LSP1, MAP3K1, TGFB1, TOX3³.

En el caso del Síndrome de Cowden, diversos genes pueden encontrarse mutados siendo el más frecuente PTEN., cuyas mutaciones patogénicas confieren un riesgo de 85% de desarrollar cáncer de mama¹² con una menor edad de presentación que usualmente se ubica entre los 36 y 46 años¹³, y confieren además un riesgo de 29% de padecer un segundo primario en mama a los 10 años del diagnóstico del primer cáncer¹⁴.

Otro de los síndromes hereditarios asociados a cáncer de mama es el Síndrome de Li-Fraumeni, en el que dicho cáncer representa la malignidad más común en mujeres. Las mutaciones patogénicas en TP53 presentes en este síndrome se asocian a diferentes tipos de cáncer entre los que además de mama sobresalen los sarcomas de tejidos blandos y osteosarcomas, así como los tumores cerebrales, renales y carcinomas adrenocorticales¹⁵. Desde una perspectiva clínica, es importante conocer que los tumores malignos de mama en el contexto de Síndrome de Li-Fraumeni fenotípicamente presentan positividad para receptores de estrógenos en un 44% y para HER2neu en un 60%, caracterizándose como tumores ductales, de alto grado, con atipia nuclear marcada y un índice mitótico alto¹⁶.

Es importante mencionar también al síndrome de cáncer hereditario gástrico difuso, el cual se asocia a mutaciones patogénicas en CDH1, CTNNA1 y PALB2¹⁷, confirmando un 42% de probabilidad de cáncer de mama lobulillar¹⁸.

Como se ha venido señalando, identificar ese 5 a 10% de los individuos cuyo cáncer tiene un posible patrón hereditario¹ es crucial para poder enfocar los esfuerzos en la prevención y vigilancia del cáncer hereditario. Al respecto

existen guías internacionales como las de la *National Comprehensive Cancer Network* (Red Nacional Integral del Cáncer, NCCN por sus siglas en inglés)²⁰ que marcan diferentes pautas para la identificación de pacientes con alto riesgo de cáncer hereditario, siendo el primer criterio de selección el hecho de considerar poder obtener un impacto en el manejo del riesgo y/o del tratamiento del paciente y/o de su familia acorde a los resultados del examen genético; colocando de esta forma al paciente en el centro del estudio²⁰.

Dicha entidad define las siguientes indicaciones para llevar a cabo un test genético relacionado con cáncer hereditario de mama y ovario, las cuales coinciden con las emitidas por la *American Society of Clinical Oncology* (Sociedad Americana de Oncología Clínica, ASCO por sus siglas en inglés)^{20,21}, complementadas por el Consenso Mexicano de Colima sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario³:

- Individuos con cualquier familiar portador de una variante patogénica o probablemente patogénica de un gen de susceptibilidad a cáncer, o la identificación de una mutación en un test genómico de tumor que tendría implicaciones clínicas si se identifica en la línea germinal (BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN y TP53).
- Cáncer de mama:
 - De presentación bilateral o multifocal, o la presencia de 2 o más tumores primarios.
 - Diagnosticado antes de los 40³ a 45^{20,21} años y por lo menos uno de los siguientes:
 - Antecedentes heredofamiliares del mismo tipo de neoplasia.
 - Antecedentes heredofamiliares de una neoplasia relacionada (ovario, páncreas y vía biliar, colon, gástrico, próstata, endometrio y piel [melanoma]) en 2 o más familiares de primero o segundo grado.
 - Diagnosticado entre los 46 y 50 años con historia familiar de al menos un cáncer de mama, ovario, páncreas o próstata a cualquier

- edad, o bien, múltiples primarios de mama (sincrónicos o metacrónicos).
- Edad al diagnóstico ≥ 51 años con historia familiar de al menos un cáncer de mama con edad al diagnóstico ≤ 50 años, cáncer de mama en hombres de cualquier edad, cáncer de ovario o páncreas a cualquier edad, cáncer de próstata metastásico, o de alto o muy alto riesgo a cualquier edad.
 - 3 o más familiares con cáncer de mama
 - 2 o más familiares con cáncer de mama o próstata a cualquier edad.
- Individuos que pertenezcan a grupos considerados de alto riesgo:
 - Pacientes con ancestros de etnia judía Ashkenazi
 - Cáncer de mama en hombres, o bien, al menos un familiar hombre con cáncer de mama.
 - Pacientes con cáncer de mama lobulillar con historia personal o familiar de cáncer gástrico difuso
 - Pacientes con cáncer de mama triple negativo ≤ 60 años con expresión de citoqueratina 5/6 (por su mayor probabilidad de mutación en BRCA1)^{7,21}.
 - Individuos en quienes el test puede ayudar en la toma de decisiones acerca de cirugía o tratamiento sistémico:
 - Posible tratamiento con inhibidores de PARP en cáncer de mama metastásico.
 - Posible uso de Olaparib en cáncer de mama de alto riesgo HER2 negativo.
 - Pacientes con cáncer de mama triple negativo.
 - Individuos con cáncer de mama e historia de cáncer de ovario: Historia personal o familiar en primero o segundo grado de cáncer de ovario epitelial a cualquier edad, incluyendo cáncer de trompa de Falopio y peritoneal.
 - Individuos con criterios para Síndrome de Li-Fraumeni:
 - Individuos con una variante patogénica o probablemente patogénica en TP53.

- Combinación de un individuo con diagnóstico de sarcoma antes de los 45 años y un familiar en primer grado con cáncer y otro familiar en primero o segundo grado con cáncer diagnosticado antes de los 45 años, o sarcoma a cualquier edad.
- Combinación de un individuo con tumores del espectro de Síndrome de Li-Fraumeni (sarcoma de tejidos blandos, osteosarcoma, tumores del sistema nervioso central, cáncer de mama o carcinoma adrenocortical) antes de los 46 años y al menos un familiar en primero o segundo grado con esos tipos de cánceres antes de los 56 años, o múltiples primarios a cualquier edad.
- Combinación de individuos con múltiples tumores (excepto mama) de los cuales al menos 2 pertenezcan al espectro de Síndrome de Li-Fraumeni antes de los 46 años.
- Combinación de carcinoma adrenocortical, carcinoma de plexos coroideos o rhabdomyosarcoma embrionario anaplásico.
- Cáncer de mama antes de los 31 años.
- Individuos con criterios clínicos para Síndrome de Cowden, o con una variante patogénica o probablemente patogénica para PTEN.
- Individuos con diagnóstico de Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba.

Los criterios anteriores son expuestos por la NCCN bajo la premisa de que la probabilidad de variantes patogénicas en cáncer de mama sin ninguno de estos factores es < 2.5% si la paciente tiene más de 60 años, e igual a 2.5% si es menor a dicha edad²⁰. Sin embargo, es importante señalar que la existencia de varios casos de cáncer en la familia no necesariamente representa un riesgo incrementado de cáncer hereditario cuando se presentan a edades esperadas o no se relacionan entre sí, pudiendo existir además factores ambientales que contribuyan a su desarrollo²¹.

Un criterio adicional a tomar en cuenta es la recomendación de no ofrecer las pruebas genéticas a menores de edad, pues cada individuo debe

ser capaz de decidir informadamente si desea realizarse o no una prueba, para lo cual deberá educarse al paciente al respecto y corroborar la autorización con la firma de un consentimiento informado²¹.

La misma NCCN emite recomendaciones específicas a llevar a cabo antes de realizar las pruebas genéticas en el contexto de un posible síndrome de cáncer hereditario²⁰:

- Evaluar el conocimiento que tiene el paciente acerca de las pruebas genéticas para cáncer incluyendo los beneficios, riesgos y limitaciones, así como los objetivos de estas.
- Recolectar a detalle la historia familiar en primero, segundo y tercer grado particularmente alrededor de los individuos con diagnóstico de cáncer.
- Definir de los tipos de cáncer, su bilateralidad, edad al diagnóstico, subtipo y reporte de confirmación patología.
- Definición étnica, particularmente con ancestros judíos Ashkenazi.
- Historia clínica: Pruebas genéticas previas en el individuo o en la familia, historia personal de cáncer con su edad, histología y lateralidad, historia personal de lesiones benignas, exposición a carcinógenos incluyendo radiación, historia reproductiva y uso de anticonceptivos hormonales, historia de cirugías reductoras de riesgo.
- Examen físico dirigido.
- Explicación de diagnósticos diferenciales, educación en patrones de herencia, concepto de penetrancia, expresividad variable y posibilidad de heterogeneidad genética.
- Preparación para los posibles resultados del test.
- Consentimiento informado.
- Discusión del plan posible en caso de resultados positivos para disminución de riesgos, así como información a familiares.
- Discusión de los costos y legislación.

Acorde a los resultados de las pruebas, se deberá llevar a cabo un asesoramiento genético que explique a profundidad las implicaciones en la salud de la paciente y su familia. Este asesoramiento deberá suceder aún cuando la prueba molecular no sea informativa en el caso de se trate de una paciente con alto riesgo clínicamente identificado²¹.

En lo que respecta a la realización de estas pruebas, la introducción de paneles multigénicos para formas hereditarias de cáncer ha cambiado rápidamente el abordaje de los pacientes y sus familias²⁰ debido a que representan una opción eficiente en cuanto al costo-beneficio para el diagnóstico de síndromes de cáncer hereditario como en la determinación de la predisposición genética al cáncer²³.

Estos paneles consisten en pruebas que analizan simultáneamente, mediante *Next-generation sequencing* (secuenciación de próxima generación, NGS por sus siglas en inglés) un conjunto de genes asociados a uno o múltiples genotipos asociados a síndromes de cáncer familiar²⁰. En el sentido específico relacionado al cáncer de mama, el uso de estos paneles multigénicos ha logrado detectar hasta un 10.2% de mutaciones patogénicas en mujeres caucásicas luego de haberse excluido mutaciones comúnmente relacionadas a síndromes de cáncer hereditario (BRCA1, BRCA2, CDH1, TP53 y PTEN)¹⁹ facilitando la identificación de estas pacientes susceptibles y, por tanto, permitiendo enfocar los esfuerzos en la prevención y vigilancia del cáncer hereditario.

En la actualidad se disponen de recomendaciones emitidas por autoridades científicas²⁰ con respecto a la conducta médica para con las pacientes identificadas como genéticamente susceptibles para cáncer de mama y ovario, entre las que destacan:

- Tamizaje para cáncer de mama y ovario acorde a la edad^{20,26}:
 - A partir de los 18 años: Autoexploración

- A partir de los 25 años: Examen clínico cada 6 a 12 meses
- De los 25 a los 29 años: Resonancia magnética nuclear (RMN) contrastada de mama anual, o mamografía (MMG) si no hay RMN disponible. Complementar el estudio con ultrasonido (US) de mama incrementa la sensibilidad a 98%²⁴
- Entre los 30 y 75 años: RMN de mama y MMG anualmente, y US vaginal con determinación del marcador tumoral Ca-125 semestralmente²⁴ en quienes no se haya llevado a cabo salpingooforectomía.
- A partir de los 75 años: RMN de mama bajo criterio médico.
- Cirugías reductoras de riesgo:
 - Mastectomía reductora de riesgo: Se recomienda discutir la posibilidad, opciones de reconstrucción, riesgos y aspectos psicosociales y de calidad de vida relacionados²⁰ especialmente en casos de mamas difíciles de examinar o que cuenten con biopsias que demuestren atipia²⁶ pues tanto en portadoras de mutaciones patogénicas en BRCA1 como en BRCA2 la mastectomía profiláctica reduce la mortalidad²⁴.
 - Se recomienda realizar una salpingooforectomía reductora de riesgo entre los 35 y los 40 años, una vez que se tenga paridad satisfecha^{20,26}. En el caso de mutaciones patogénicas en BRCA1 es razonable retrasar la cirugía hasta los 40 a 45 años²⁰.
- Profilaxis farmacológica:
 - Con moduladores de receptores de estrógenos para la reducción de la probabilidad de presentar cáncer de mama²⁶.
 - Con anticonceptivos orales que contengan una combinación de estrógenos y altas dosis de progestinas, constituyendo una medida protectora efectiva pero tiempo-dependiente frente al cáncer de ovario²⁶.

En el caso específico de diagnóstico de Síndrome de Li-Fraumeni, las recomendaciones son más estrictas²⁰:

- Examen físico completo cada 6 meses
- A partir de los 18 años: Autoexploración de mama.
- A partir de los 20 años: Exploración clínica semestral.
- De los 20 a los 75 años: RMN de las mamas anualmente.
- Considerar mastectomía reductora de riesgo.
- Advertir de riesgo de segundos primarios >40%
- Evitar siempre que sea posible la radioterapia por el riesgo de 33% que implica para segundos primarios^{20,26}.

Semejantes a las recomendaciones para otros síndromes hereditarios asociados a cáncer de mama:

- Síndrome de Cowden:
 - Tamizaje para cáncer de mama similar al Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario^{25,28}
 - Exploración física anual a partir de los 18 años incluyendo tamizaje con ultrasonido para lesiones tiroideas²⁵.
 - Tamizaje para cáncer endometrial a los 35 años²⁵.
- Síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario:
 - Dada su asociación a carcinomas lobulillares de mama, se recomienda el tamizaje a partir de los 30 años con RMN de mama²⁶.
 - Esofagoduodenoscopia anual con biopsias dirigidas, ultrasonido endoscópico o cromoendoscopia²⁶.

ANTECEDENTES

En México, 20% de las pacientes con cáncer de mama tienen familiares de primer o segundo grado con antecedente del mismo cáncer, lo cual se considera una presentación familiar de cáncer³, no obstante, sólo entre el 5 y 10% de las pacientes que padecen un cáncer son consideradas portadoras de una mutación genética hereditaria que confiera susceptibilidad a cáncer^{1,2}.

Aunque existen publicaciones nacionales, tales como el Consenso Mexicano de Colima sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario²² sustentadas en múltiples estudios internacionales que han determinado la prevalencia y la caracterización de las mutaciones genéticas asociadas a este cáncer^{4,5,7,8,9}, la literatura al respecto de la caracterización de mutaciones genéticas asociadas al Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario en nuestro país es escasa y no concluyente.

Cabe mencionar, por ejemplo, el estudio publicado por Ulloa-Miranda (2020) en el que se evaluó de forma transversal y observacional a una muestra de 39 pacientes del Hospital Ángeles México con cáncer de mama y al menos 1 familiar de primer grado con cáncer de mama u ovario utilizando una técnica de rearreglos en placas *RT2 Profiler* para *Master-Mix Quantinova probe PCR kit* con el fin de determinar las mutaciones presentes en 94 genes, y correlacionar los hallazgos con el grado nuclear de los cánceres, siendo el estudio negativo para dicho objetivo, pero encontrando mutaciones de BRCA1 en 11.6% y BRCA2 en 9.3% de las pacientes, y correlacionando el mayor grado histológico con la menor edad de presentación²⁴.

Es de esta forma como, dada la escasez de información a nivel nacional y particularmente a nivel regional, se dificulta el establecimiento eficaz de medidas enfocadas a la prevención y tratamiento de cánceres en esta población especialmente susceptible.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Magnitud.-

El cáncer de mama representa el primer lugar mundial en incidencia con más de 2 millones de casos diagnosticados, correspondiendo a más de 30,000 casos nuevos en México^{31,32}. Sabemos que alrededor de 20% de estas pacientes tienen una presentación familiar de la enfermedad³, y que 5 a 10% de los casos son portadoras de mutaciones que confieren una susceptibilidad a cáncer^{1,2}. Extrapolando estas cifras, nos encontramos frente a 1500 a 3000 casos nuevos por año en nuestro país que posiblemente se asocian a síndromes de cáncer hereditario y por tanto, son susceptibles al establecimiento de medidas de prevención y tratamiento específicas que pueden corresponderse con una mejor calidad y esperanza de vida.

Trascendencia.-

Al momento de la concepción del presente estudio, existe una deficiencia importante de información específica en nuestra población con respecto a las mutaciones más frecuentemente asociadas a cáncer de mama, así como su incidencia y prevalencia, con pocas publicaciones a nivel nacional que exploren dicha cuestión²⁴.

Vulnerabilidad.-

En el Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León es atendida una gran población de pacientes con cáncer de mama, pues de forma adicional a la población abierta que se recibe día a día, constituimos un centro de referencia para el Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad y para la Unidad de Especialidades Médicas (UNEME), ambas pertenecientes a la Secretaría de Salud de Nuevo León. Por estas razones consideramos a nuestra población de pacientes como vulnerable para el estudio de las mutaciones asociadas a Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario.

JUSTIFICACIÓN

A pesar de que hoy en día se considera que la genética intrínseca al cáncer es un componente esencial en la práctica de la oncología, y que sabemos que contar con mutaciones patogénicas, por ejemplo, en BRCA1 incrementa entre el 60 y 80% del riesgo de padecer cáncer de mama frente a las mujeres sin mutaciones en este gen¹ o que las mutaciones en BRCA1 como BRCA2 se asocian a mayor frecuencia de otros tipos de cáncer como el pancreático, de la vía biliar, colon, estómago, próstata, endometrio y melanoma³, no contamos con estudios adecuados que esclarezcan la incidencia y prevalencia real de mutaciones asociadas al Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario (SCHMO) en nuestra población, encontrándose en la literatura actual sólo un estudio que explora esta interrogante²⁴ y que lo hace de forma no concluyente, en una región diferente a la nuestra.

Si no podemos identificar a estas pacientes, difícilmente podremos aplicar las múltiples recomendaciones establecidas por autoridades científicas con respecto a la prevención y manejo del cáncer en esta población^{20,21,22}.

La gran cantidad de pacientes con cáncer de mama atendida en el Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la UANL, hace factible determinar una población significativa con mutaciones asociadas a SCHMO de la que además se pueda obtener información clínica documental. La presente investigación busca no sólo ser pionera en la determinación de las mutaciones más frecuentemente asociadas a SCHMO mediante secuenciación masiva en nuestra región, sino correlacionar variables clínicas y patológicas para obtener conclusiones que permitan establecer medidas de prevención y tratamiento específicas estableciendo un precedente para la medicina personalizada que permita un mejor acercamiento terapéutico al cáncer de nuestras pacientes, de forma que podamos incidir realmente tanto en su calidad como en su esperanza de vida.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las mutaciones genéticas asociadas al Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario más frecuentes en el norte de México?

OBJETIVOS

Objetivo general.-

- Determinar cuáles son las mutaciones genéticas asociadas al Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario (SCHMO) más frecuentes en el norte de México.

Objetivos específicos.-

- Describir estadísticamente las variables clínicas y patológicas de las pacientes con Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario.
- Correlacionar la presencia de mutaciones genéticas asociadas a SCHMO con las variables clínicas de las pacientes: Edad de presentación del cáncer, estado menopáusico, multifocalidad, presencia de enfermedad metastásica y recurrencia.
- Correlacionar la presencia de mutaciones genéticas asociadas a SCHMO con las variables patológicas de los cánceres de las pacientes: Tipo histológico, grado histológico, receptores de estrógenos, receptores de progesterona, sobreexpresión de HER2neu.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

- Analítico, observacional, longitudinal y ambispectivo, de un solo centro, en una línea del tiempo comprendida desde el 01 de enero de 2020 hasta el 31 de octubre de 2023.
- El presente estudio se encuentra ligado al estudio madre “BÚSQUEDA DE BIOMARCADORES EN BIOPSIA LÍQUIDA PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DEL CÁNCER” aprobado en 2018 (ON18-00015).

Lugar de realización

- Servicio de Oncología del Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León.

Población

- Pacientes con edad mayor o igual a 18 años, con criterios para estudio genético de mutaciones asociadas a Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario, atendidos previamente por parte de un médico tratante del Servicio de Oncología del Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, con aceptación para participar en el estudio de forma prospectiva mediante firma de consentimiento informado, o con determinación previa de mutaciones genéticas como parte del estudio madre “BÚSQUEDA DE BIOMARCADORES EN BIOPSIA LÍQUIDA PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DEL CÁNCER” (ON18-00015), en una línea de tiempo comprendida desde el 01 de enero de 2020 hasta el 31 de octubre de 2023.

Criterios de selección

Inclusión.-

- Tener una edad mayor o igual a 18 años
- Disposición para participar en el estudio y a donar muestras biológicas al Laboratorio de Investigación Básica-Clínica (LIBAC) de la Universidad Autónoma de Nuevo León.
- Haber sido atendido previamente por parte de un médico tratante del Servicio de Oncología del Centro Universitario Contra el Cáncer.
- Contar con criterios para estudio genético de mutaciones asociadas a Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario.

Exclusión.-

- Tener una edad menor de 18 años
- Negación para participar en el estudio y/o a donar muestras biológicas al Laboratorio de Investigación Básica-Clínica (LIBAC) de la Universidad Autónoma de Nuevo León.
- No haber sido atendido previamente por parte de un médico tratante del Servicio de Oncología del Centro Universitario Contra el Cáncer

Eliminación.-

- Deseo por parte del paciente de terminar su participación en el estudio.

Metodología de reclutamiento y obtención de consentimiento informado

- Una vez autorizado por los Comités de Investigación y de Ética en la Investigación, se analizaron de forma retrospectiva las bases de datos de pacientes atendidos en el Centro Universitario contra el Cáncer por diagnóstico de cáncer de mama u ovario desde el 01 de enero de 2020 en busca de aquellas que cumplan con los criterios de inclusión. Dado que el presente estudio se encuentra ligado al estudio madre “BÚSQUEDA DE BIOMARCADORES EN BIOPSIA LÍQUIDA PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DEL CÁNCER” aprobado en 2018, también se analizó la base de datos de dicha investigación (fase retrospectiva).

- Igualmente, a partir del momento de aprobación se buscaron intencionadamente pacientes nuevos con los criterios de inclusión, cerrando el reclutamiento el 31 de octubre de 2023 para un total de 34 meses (fase prospectiva).
- Se invitó a participar a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión explicando las posibles consecuencias, riesgos y beneficios, y corroborando su autorización mediante la firma de un consentimiento informado a través del siguiente proceso:
 - Se explicó a los posibles sujetos de estudio que el documento por escrito que se les entrega (Consentimiento Informado) es un instrumento que tiene por objetivo obtener su autorización para recabar muestras biológicas (sangre), las cuales serán almacenadas durante los 30 años de duración del estudio madre “BÚSQUEDA DE BIOMARCADORES EN BIOPSIA LÍQUIDA PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DEL CÁNCER” aprobado en 2018, y procesadas con el objetivo de identificar factores genéticos que puedan o no correlacionarse con síndromes de cáncer hereditario.
 - Se especificó que con los resultados obtenidos se espera que los investigadores identifiquen factores relacionados con el riesgo de aparición de cáncer.
 - Se mencionó que no se administraría ningún tipo de producto o medicamento durante el transcurso de la investigación, y que su participación en el estudio radicaría en donar muestras sanguíneas que serían obtenidas mediante punción venosa.
 - Se aclaró que las muestras obtenidas no serán utilizadas con fines comerciales en ningún momento ni tampoco para generar líneas celulares o productos para uso comercial.
 - Se resolvieron dudas y se solicitó su firma por escrito, resguardando los Consentimientos Informados en la carpeta del estudio ON23-00004.

Cálculo de muestra

Se calculó una n de 73 para un nivel de seguridad de 95% a través de la siguiente fórmula para el cálculo probabilístico de tamaño de muestra:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \times p \times q}{d^2}$$

En donde:

Z_{α} = nivel de confianza (95% con coeficiente de 1.96)

p = probabilidad de éxito (5% = 0.05)

q = probabilidad de fracaso ($1-p = 0.95$)

d = precisión (5% = 0.05)

Por lo que:

$$n = \frac{(1.96)^2(0.05)(0.95)}{(0.05)^2}$$

$$n = \frac{(3.8416)(0.0475)}{(0.0025)}$$

$$n = \frac{(0.182476)}{(0.0025)}$$

$$n = 72.9904$$

Procesamiento y almacenamiento de las muestras

- Las muestras de sangre obtenidas fueron analizadas mediante secuenciación de próxima generación utilizando diferentes tipos de ensayos: la mayoría de las muestras (78%) fueron sometidas al panel de 84 genes (*Invitae Multi-Cancer Panel de Invitae Corporation®*) o bien, al panel de 30 genes (*Onco Life test de Life in Genomics®*, 19.5%), el resto fueron analizadas mediante secuenciación del exoma utilizando la plataforma *Illumina®* y dos casos fueron analizados solamente con prueba para BRCA1/2 debido al tipo de apoyo financiero obtenido.

- La información acerca de las variantes o mutaciones genéticas encontradas fue revisada y analizada por el Dr. Horacio Burciaga, especialista en Genética Médica, para su validación.
- Las muestras y la información asociada a las mismas se almacenaron bajo custodia del Laboratorio de Investigación Básica-Clínica (LIBAC) del Servicio de Oncología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León por 30 años o menos, pudiendo ser utilizadas en un futuro para fines de investigaciones biomédicas a nivel nacional e internacional, acerca de la misma línea de investigación o enfermedades afines, siendo el LIBAC el único con acceso a la información personal de los pacientes.
- Las muestras no serán utilizadas irrestrictamente para ninguna otra enfermedad ni tampoco para secuenciación del genoma completo.
- Las muestras no serán utilizadas con fines comerciales en ningún momento, ni tampoco para generar líneas celulares para uso comercial.

Captura de la información y confidencialidad

- Previo a la obtención y transcripción de la información, con el objetivo de mantener la confidencialidad de los sujetos de investigación, se creó una base de datos segura a la cual nadie que no esté autorizado por el investigador principal puede acceder.
- Una vez establecido el total de pacientes participantes, se codificó la información correspondiente a las muestras y sus registros médicos para su seguimiento y con el fin de mantener la confidencialidad de los datos personales, de modo que el nombre del paciente no aparece en ningún lugar de la base de datos. Solamente un reducido grupo de investigadores y médicos autorizados, que se comprometieron a proteger los datos de los participantes del estudio, tuvieron acceso a la base de datos.
- Se recolectó la información correspondiente a las variables:
 - Dependiente: Mutaciones patogénicas encontradas.

- Independientes:
 - Clínicas: Sexo, edad al diagnóstico, sitio tumoral, multifocalidad, status menopáusico al diagnóstico, estadio clínico, presencia de metástasis a distancia, recurrencia.
 - Patológicas: Histología, grado histológico, status de receptores de estrógenos y progesterona, status de sobreexpresión de HER2.

Tabla 1.- Categorización de las variables.

Variable	Definición operacional	Valores posibles	Tipo
Mutación	Gen en el cual se encontró una mutación patogénica	BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD50, RAD51C, RAD51D, CHEK2, BARD1, MUTYH, CDH1, MSH6, POLE, CDKN2A, ATM	Cualitativa nominal
Sexo	Género biológico del paciente al nacimiento	Femenino, Masculino	Cualitativa dicotómica
Edad al diagnóstico	Periodo cronológico de vida cumplido al diagnóstico del cáncer	0-100 años	Cuantitativa continua
Sitio tumoral	Órgano o tejido en el que se originó el cáncer	Mama, ovario, endometrio, recto, colon, páncreas, paladar	Cualitativa nominal
Multifocalidad	Presencia de 2 focos tumorales sincrónicos	Si = 1 No = 0	Cualitativa dicotómica
Status menopáusico	Haber transcurrido al menos 1 año desde la última menstruación para el momento del diagnóstico	Si = 1 No = 0	Cualitativa dicotómica
Estadio clínico	Estadio de la enfermedad acorde a AJCC 8	IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV	Cualitativa politómica
Metástasis	Presencia de enfermedad a distancia al momento del diagnóstico	Si = 1 No = 0	Cualitativa dicotómica
Recurrencia	Presencia de enfermedad recurrente al diagnóstico o durante el seguimiento	Si = 1 No = 0	Cualitativa dicotómica

Histología	Estirpe histológica reportada en biopsia	Ductal, lobulillar, seroso, endometrioides, otros	Cualitativa nominal
Grado histológico	Nivel de diferenciación de las células tumorales	Grado I = 1 Grado II = 2 Grado III = 3	Cuantitativa discreta
Status receptores estrógenos	Positividad de receptores de estrógenos por IHQ	Si = 1 No = 0	Cualitativa dicotómica
Status receptores estrógenos	Positividad de receptores de progesterona por IHQ	Si = 1 No = 0	Cualitativa dicotómica
Status de HER2	Sobreexpresión de HER2neu por IHQ	Si = 1 No = 0	Cualitativa dicotómica

Procesamiento y análisis estadístico de la información.-

Se procesaron los datos cualitativos de forma nominal, ordinal o dicotómica (codificado a binario) según correspondiera a cada variable, y se crearon través de tablas de contingencia en una hoja de cálculo de MS Excel® y en IBM SPSS® v.25 con el objetivo de obtener los estadísticos descriptivos asociados (incidencia, prevalencia, valores mínimos y máximos, media, mediana, desviación estándar) y determinar la correlación entre los hallazgos y las variables clínicas y patológicas.

Se obtuvieron los coeficientes de correlación de Pearson (paramétrico) y de Spearman (no paramétrico) entre las variables, de encontrarse significancia se procesaron las variables mediante regresión logística para determinar el nivel de asociación.

Para la determinación de la significancia estadística se utilizaron las pruebas de χ^2 cuadrada para las variables categóricas y la prueba de t de Student para variables numéricas, o bien, la U de Mann-Whitney dependiendo de su distribución. Se evaluó el resultado de la prueba de Shapiro-Wilk considerando el análisis estadísticamente significativo si el valor de $p \leq 0.05$.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se declara que la presente investigación se llevó a cabo previa autorización y aprobación por los Comités de Investigación y Ética en Investigación, siendo registrada con la clave: **ON23-00004**, de acuerdo con los principios acordados sobre las investigaciones en seres humanos en la declaración de Helsinki y sus modificaciones posteriores, así como de acuerdo con la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

El estudio fue realizado por personal capacitado, sin fines de lucro y con la participación de médicos especialistas. Los procedimientos que se efectuaron son de uso común. De acuerdo con la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la Salud, Artículo 17, este estudio representó un riesgo mínimo para la salud de los sujetos de investigación.

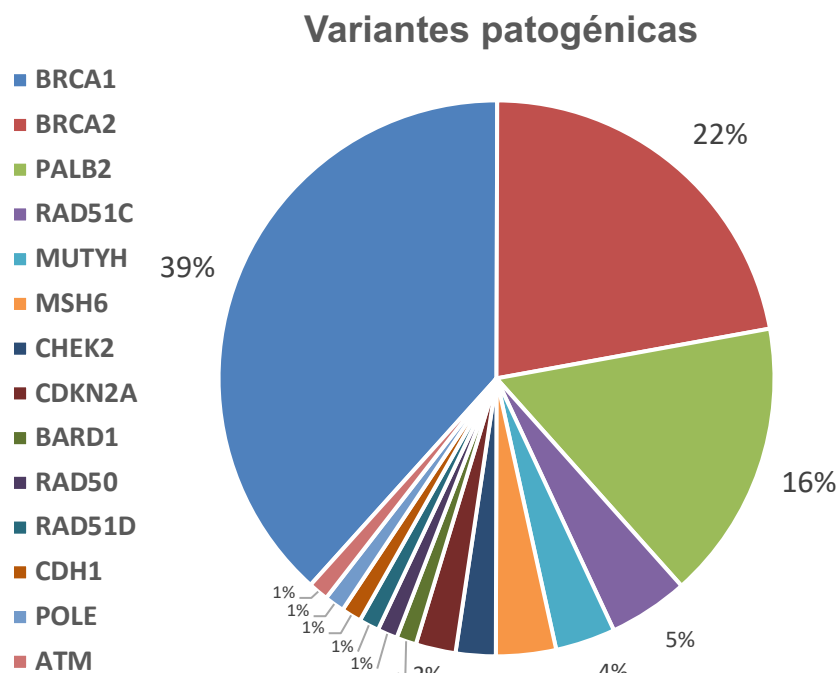
Con el fin de respetar la confidencialidad, la privacidad y el anonimato de la información de los pacientes a incluir en este estudio, la información obtenida fue vaciada en una base de datos segura previa codificación de las muestras obtenidas y los registros médicos correspondientes, de modo que el nombre del paciente no aparece en ninguno de los registros. Los datos y las muestras obtenidas del presente estudio serán sujetos de resguardo para los fines únicamente del presente estudio y del estudio madre "BÚSQUEDA DE BIOMARCADORES EN BIOPSIA LÍQUIDA PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DEL CÁNCER" en el LIBAC durante los 30 años de duración del estudio madre aprobado en 2018, período después del cual serán destruidas mediante incineración. Los datos codificados del expediente clínico estarán disponibles solamente para los investigadores. Ni los datos ni las muestras serán utilizados en el presente o en el futuro con fines comerciales.

RESULTADOS

Se obtuvo información de un total de 77 tumores superando la n mínima estimada en 73 para un nivel de seguridad de 95%. Estos 77 tumores, presentados de forma metacrónica o sincrónica en 60 pacientes, permitieron la identificación de 86 variantes patogénicas relacionadas al Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario.

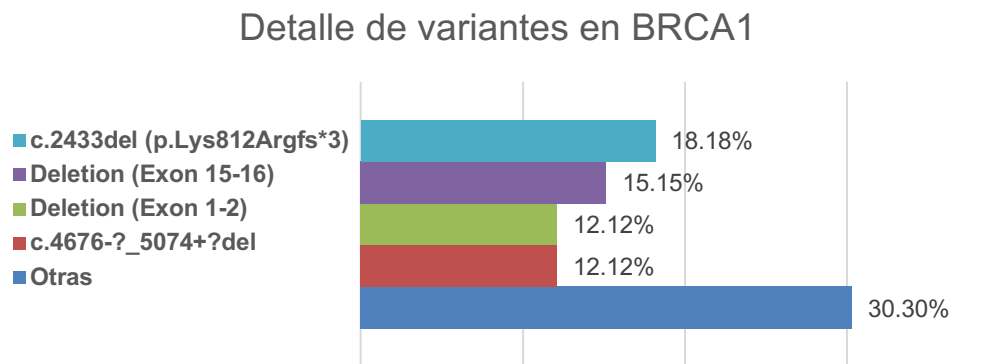
Las variantes patogénicas más frecuentemente encontradas fueron en BRCA1 ($n = 33$, 38.37%) seguida de BRCA 2 ($n = 19$, 22.09%) y PALB2 ($n = 14$, 16.28%) constituyendo estos 3 genes más de tres cuartas partes (76.74%) de las alteraciones encontradas. El resto de los genes con variantes patogénicas relacionadas a síndromes de cáncer hereditario fueron, en orden descendente de frecuencia, RAD51C, MSH6, MUTYH, CHEK2, CDKN2A, RAD 50, RAD51D, BARD1, CDH1, POLE y ATM.

Figura 1.- Proporción de genes con variantes patogénicas



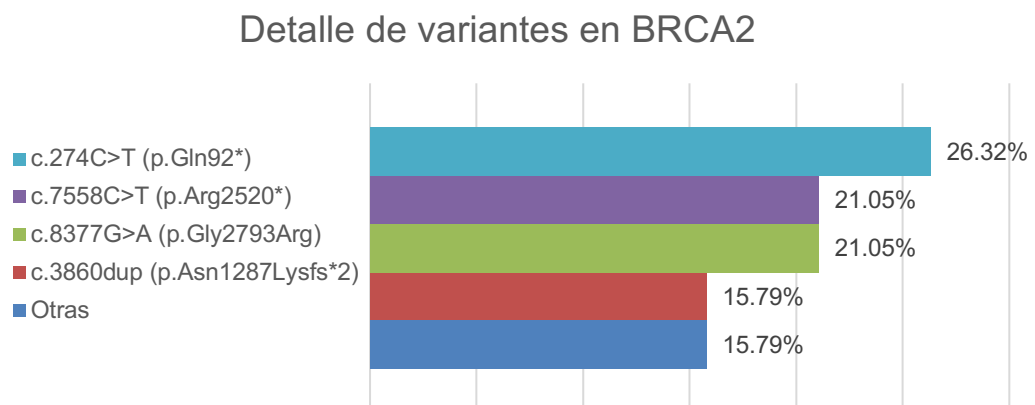
Se encontró gran heterogeneidad en las alteraciones específicas por gen, entre los 3 genes más frecuentemente alterados, para BRCA1 se detectaron 14 variantes distintas, siendo las más frecuentes c.2433del (p.Lys812Argfs*3) con 18.18%, deletion (Exon 15-16) con 15.15%, deletion (Exon 1-2) con 12.12% y c.4676-?_5074+?del con 12.12%. El resto de variantes representaron el otro 30%.

Figura 2.- Detalle de variantes en BRCA1



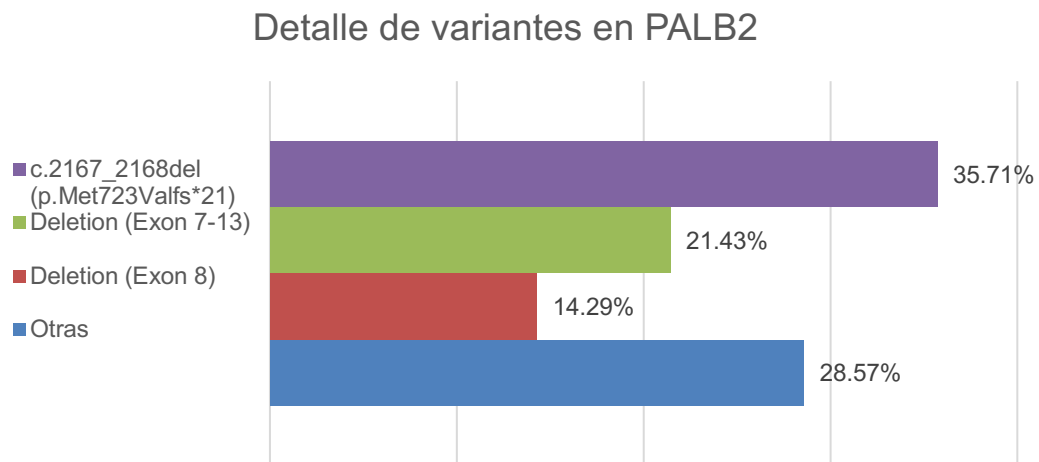
Para BRCA2 se detectaron 7 variantes patogénicas, la más frecuente de ellas fue c.274C>T (p.Gln92*) con 26.3%, c.8377G>A (p.Gly2793Arg) y c.7558C>T (p.Arg2520*) con 21% cada una.

Figura 3.- Detalle de variantes en BRCA2



Finalmente, para PALB2 se detectaron 8 variantes patogénicas, siendo las más frecuentes c.2167_2168del (p.Met723Valfs*21) con 35.7%, deletion (exón 7-13) con 21.4% y deletion (exón 8) con 14.2%

Figura 4.- Detalle de variantes en PALB2



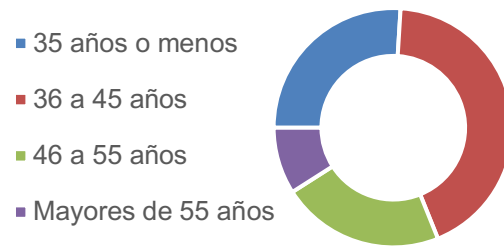
El 96.6% de los pacientes fueron asignados al sexo femenino al momento de su nacimiento. La edad media de presentación fue de 41.7 años, con un rango de 24 a 64 años, y una desviación estándar de 12.02 años.

Si limitamos este análisis a las pacientes en quienes su cáncer se originó en mama, la edad media de presentación fue de 40.3 años a diferencia de si limitamos el análisis a aquellas en quienes se presentó en ovario, las cuales tuvieron una edad media de presentación de 47.4 años, con un rango que inicia a los 37 años, mucho después de la menor de las pacientes en mama, que tenía 24 años a su diagnóstico.

Para facilitar el análisis estadístico y permitir la comparación las edades de nuestras pacientes con lo reportado en la literatura, se agruparon de la siguiente manera:

Tabla 2.- y Figura 5.- Agrupación por edades

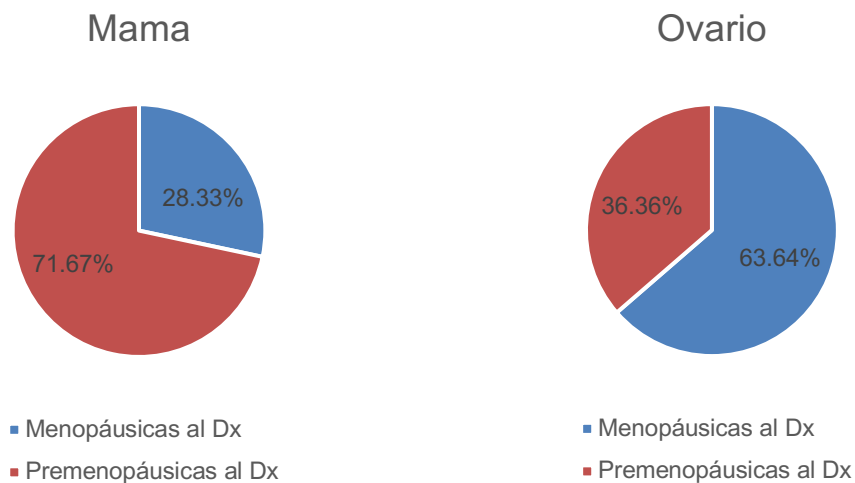
Grupo de edad	Porcentaje
35 años o menos	25.9%
36 a 45 años	42.8%
46 a 55 años	22%
Mayores de 55 años	9%



El 77.9% de los tumores se originaron en mama, mientras que el 14.3% tuvieron su origen en ovario, 2.6% en endometrio y 5.2% en otros sitios tales como páncreas, colon, recto y paladar.

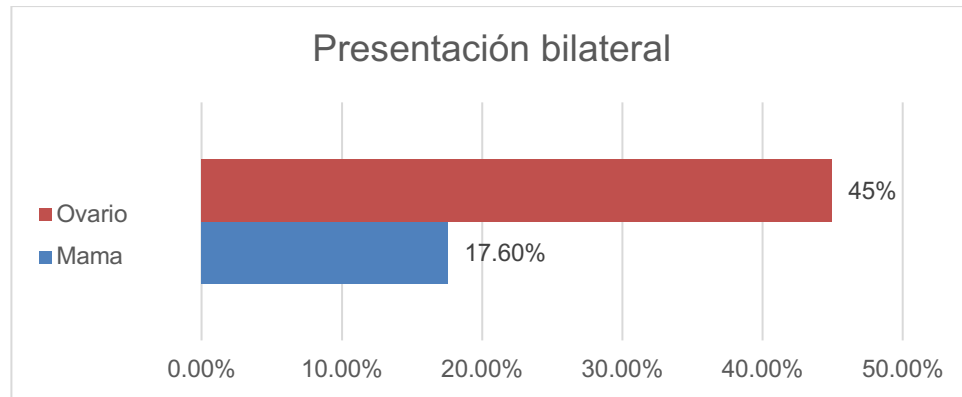
Entre el global de las pacientes analizadas, 65.3% aún no habían llegado a la menopausia cuando fueron diagnosticadas con cáncer, no obstante, es importante mencionar que esta cifra está determinada por el 71.6% de las pacientes premenopáusicas al diagnóstico de cáncer de mama, pues en el caso de haberse presentado con cáncer de ovario, solamente 36.3% no habían alcanzado la menopausia.

Figuras 6.- y 7.- Porcentaje de premenopáusicas al Dx en Mama y Ovario



Con respecto a la multifocalidad, se encontró solamente en el 6.7% de las pacientes, mientras que la bilateralidad se presentó en el 45% de las pacientes con cáncer de ovario y en el 17.6% de las pacientes con cáncer mama.

Figura 8.- Presentación bilateral de cáncer de mama y ovario

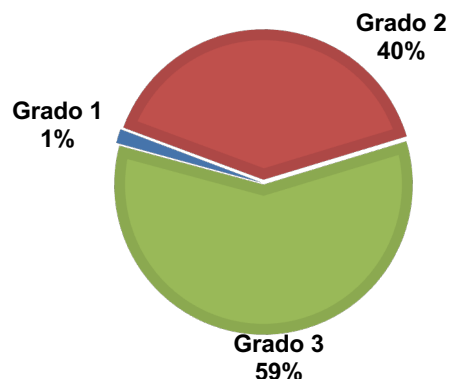


Se encontró que un 15.6% de las pacientes se presentaron como metastásicas, y un 10.4% recurrieron a lo largo de su seguimiento.

La histología más predominante en mama fue la ductal con hasta 85% de los casos, y la serosa en ovario, con el 72.3% de los tumores.

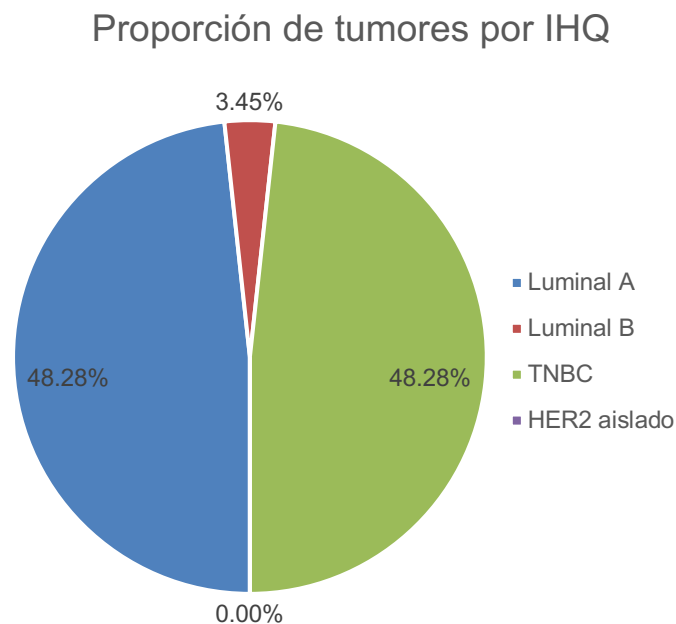
En todos los casos predominó el grado histológico 3, presente en un 58.8% de los tumores analizados, seguido por grado 2 en 40.2%.

Figura 9.- Proporción de grados histológicos



En lo que concierne a la IHQ de los tumores de mama, la positividad para receptores de estrógenos fue de 43.1%, para receptores de progesterona de 50% y para sobreexpresión de HER2 de 3.4%, pudiendo concluir, en ausencia de Ki67 (no determinado en la mayoría de las pacientes), un porcentaje de tumores Luminal A-like de 48.2% y de Luminal B-like de 3.45% sin encontrar una sola paciente con sobreexpresión de HER2 en ausencia de expresión de receptores hormonales. En este sentido es importante mencionar que 48.28% de los tumores de mama se catalogaron como triples negativos.

Figura 10.- Proporción de tumores por inmunohistoquímica



Mediante IBM SPSS® v.25 se calculó el coeficiente de correlación de Spearman (rho) dado que las variables no siguen una distribución normal; este coeficiente se interpretó en base a la Tabla 3.-, y se determinó la significancia a 2 colas mediante la prueba de Kruskal-Wallis, que es una extensión de la prueba de U de Mann-Whitney para 3 o más grupos.

Tabla 3.- Interpretación del coeficiente de correlación de Spearman.

Valor de rho	Significado
-1	Correlación negativa perfecta
-0.9 a -0.99	Correlación negativa muy alta
-0.7 a -0.89	Correlación negativa alta
-0.4 a -0.69	Correlación negativa moderada
0.2 a -0.39	Correlación negativa baja
-0.01 a -0.19	Correlación negativa muy baja
0	Correlación nula
0.01 a 0.19	Correlación positiva muy baja
0.2 a 0.39	Correlación positiva baja
0.4 a 0.69	Correlación positiva moderada
0.7 a 0.89	Correlación positiva alta
0.9 a 0.99	Correlación positiva muy alta
1	Correlación positiva perfecta

*Martínez & Campos, 2015³³

Obteniendo los siguientes resultados:

Tabla 4.- Coeficientes de correlación de Spearman.

Spearman's rho		Menopausia al Dx	Grupo de edad	Grado histológico	IHQ	Mutaciones
Menopausia al Dx	Coeficiente	1.000	0.757	0.176	0.140	0.071
	Significancia a 2 colas	.	< 0.01	0.128	0.262	0.522
Grupo de edad	Coeficiente	0.757	1.000	0.135	0.223	0.098
	Significancia a 2 colas	< 0.01	.	0.243	.072	0.369
Grado histológico	Coeficiente	0.176	0.135	1.000	0.322	0.301
	Significancia a 2 colas	0.128	0.243	.	0.012	.008
IHQ	Coeficiente	0.140	0.223	0.322	1.000	0.248
	Significancia a 2 colas	0.262	0.072	0.012	.	0.045
Mutaciones	Coeficiente	0.071	0.098	0.301	0.248	1.000
	Significancia a 2 colas	0.522	0.369	0.008	0.045	0.86

Tabla 5.- Correlación de Spearman para el status menopáusico.

Spearman's rho		Grupo de edad	Grado histológico	IHQ	Mutaciones
Menopausia al Dx	Coeficiente	0.757	0.176	0.140	0.071
	Significancia a 2 colas	< 0.01	0.128	0.262	0.522

- Desglosando los resultados, tal como se observa en la Tabla 5.- con respecto al status menopáusico al diagnóstico, se encontró una correlación alta entre el grupo de edad y el status menopáusico al diagnóstico (Spearman 0.757, $p < 0.01$), lo cual es lógico y esperado.
- Sin embargo, no se encontró correlación significativa entre el status menopáusico al diagnóstico y el grado histológico, la IHQ o las variantes patogénicas.

Tabla 6.- Correlación de Spearman para los grupos de edad.

Spearman's rho		Grado histológico	IHQ	Mutaciones
Grupo de edad	Coeficiente	0.135	0.223	0.098
	Significancia a 2 colas	0.243	0.072	0.369

- Acorde a lo ilustrado en la Tabla 5.- no se encontró correlación significativa entre los grupos de edad y el grado histológico, la IHQ o las variantes patogénicas encontradas.

Tabla 7.- Correlación de Spearman para el grado histológico.

Spearman's rho		IHQ	Mutaciones
Grado histológico	Coeficiente	0.322	0.301
	Significancia a 2 colas	0.012	0.008

- Según lo presentado en la Tabla 7.- se encontró correlación baja entre el grado histológico y la IHQ de los tumores, así como con las variantes patogénicas, ambas alcanzando la significancia estadística con $p = 0.012$ y $p = 0.008$ respectivamente.

Tabla 8.- Correlación de Spearman para la IHQ

Spearman's rho		Mutaciones
IHQ	Coefficiente	0.248
	Significancia a 2 colas	0.045

- Finalmente, también se encontró correlación baja entre la IHQ de los tumores y las variantes patogénicas encontradas, con una $p = 0.045$.

Dados los resultados obtenidos que comprueban la correlación y su significancia estadística, decidimos profundizar en el análisis mediante la creación de nuevas tablas de contingencia que permitieran determinar la prevalencia de las distintas variables en los siguientes tres escenarios:

1. La correlación del grado histológico con la IHQ.
2. La correlación del grado histológico con las variantes patogénicas.
3. La correlación de la IHQ con las variantes patogénicas.

Tabla 9.- Correlación del grado histológico con la inmunohistoquímica

*Limitado a tumores de mama con información de grado histológico e inmunohistoquímica completa (n = 52)

Grado tumoral	Inmunohistoquímica			
	Luminal A-like	Luminal B-like	HER2 sobreexpresado	Triple negativo
1 (n = 0)	0	0	0	0
2 (n = 21)	n = 14, 66.6%	n = 1, 4.7%	0	n = 6, 28.5%
3 (n = 31)	n = 10, 32.2%	n = 1, 3.2%	0	n = 20, 64.5%

- Claramente es posible identificar que existe una mayor proporción de triples negativos en tumores G3 (64.5%) que en tumores G2 (28.5%).
- De forma inversa, la prevalencia de tumores Luminal A-like es mayor en aquellos Grado 2 (66.6%) que en los Grado 3 (32.2%).
- Se calculó el coeficiente de correlación de Spearman en 0.353 implicando una correlación baja pero estadísticamente significativa con $p = 0.010$

Tabla 10.- Correlación del grado histológico con las variantes patogénicas

*Limitado a tumores con información de grado histológico completa (n = 68)

Grado tumoral	Variantes patogénicas más frecuentes					
	BRCA1	BRCA2	PALB2	CHEK2	MUTYH	Otras
1 (n = 1)	0	0	1	0	0	0
2 (n = 27)	n = 6 22.2%	n = 6 22.2%	n = 8 29.6%	n = 1 3.7%	n = 1 3.7%	n = 5 18.5%
3 (n = 40)	n = 25 62.5%	n = 9 22.5%	n = 3 7.5%	n = 1 2.5%	n = 1 2.5%	n = 1 2.5%

- Es evidente que la variante patogénica más frecuente entre los tumores Grado 3 es BRCA1 con un 62.5% seguida de BRCA2 en un 22.5%
- Sin embargo, entre los tumores Grado 2 existe menor diferencia, con un 29.6% de PALB2, y 22.2% tanto para BRCA1 como para BRCA2.
- Se calculó el coeficiente de correlación de Spearman en 0.463 implicando una correlación moderada, estadísticamente significativa con $p < 0.001$

Tabla 11.- Correlación de la inmunohistoquímica con las variantes patogénicas

*Limitado a tumores de mama con información de IHQ completa (n = 58)

IHQ	Variantes patogénicas más frecuentes					
	BRCA1	BRCA2	PALB2	CHEK2	MUTYH	Otras
Luminal A-like (n = 28)	n = 7 25%	n = 10 35.7%	n = 7 25%	n = 1 3.5%	n = 1 3.5%	n = 2 7%
Luminal B-like (n = 2)	n = 1 50%	0	0	0	0	n = 1 50%
HER2 sobreexpresado (n = 0)	0	0	0	0	0	0
Triple negativo (n = 28)	n = 19 67.8%	n = 1 3.5%	n = 3 10.7%	n = 1 3.5%	n = 1 3.5%	n = 3 10.7%

- Al igual que en tumores Grado 3, en la IHQ triple negativo el gen con variantes patogénicas más frecuentemente encontrado fue BRCA1 con un 67.8%, seguido de PALB2 en un 10.7% y el resto en menos del 3.5%
- Con respecto a los tumores Luminal A-like, observamos que el gen con variantes patogénicas más frecuentemente encontrado fue BRCA2 en un 35.7% seguido tanto de BRCA1 como PALB2 ambos con 25%
- La pequeña cantidad de tumores tanto con IHQ Luminal B-like (n = 2, 3.4%) como de HER2 sobreexpresado (0%) no permite el sacar conclusiones estadísticamente significativas.
- Se calculó el coeficiente de correlación de Spearman en 0.276 implicando una correlación baja, estadísticamente significativa con $p = 0.036$.

DISCUSIÓN

El proyecto que está usted leyendo analizó las variables clínicas y patológicas, así como las variantes germinales patogénicas de 77 tumores presentados en pacientes con el Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario (SCHMO). Se identificaron 86 variantes patogénicas en 60 pacientes con una edad media de 41.7 años, de las cuales 25.9% tenían 35 años o menos, coincidiendo con la literatura que reporta el porcentaje de presentación antes de esta edad entre el 25 y 40%³ pero con la mayoría de nuestras pacientes diagnosticadas entre los 36 y 45 años (42.8%), grupo de edad que no se considera de forma clásica como propio de presentación de SCHMO³, ni tampoco de cáncer esporádico, que usualmente se identifica en edades mayores a 50 años²². De igual forma, vale la pena mencionar que el 91% de nuestras pacientes tenían 55 años o menos al diagnóstico.

Coincidiendo con lo reportado en la literatura^{13, 20}, la mayoría de nuestras pacientes (65.3%) no habían alcanzado la menopausia al momento de su diagnóstico, sin embargo es importante considerar que este número se determina por el 71.6% premenopáusicas al diagnóstico de cáncer de mama, contrastando con el 36.3% de aquellas diagnosticadas con cáncer de ovario, probablemente en relación con la menor probabilidad de sospecha de SCHMO cuando la presentación es un cáncer de ovario en lugar de mama.

Un punto importante que debemos considerar es el hecho de que la mayoría de las pacientes presentaron tumores Grado 3 (58.8%) seguidas por Grado 2 (40.2%), y que la mayor parte de estos tumores tuvieron inmunohistoquímica triple negativa (48.2%), considerada actualmente como la de peor pronóstico³. En este sentido es importante mencionar que el gen con mayor frecuencia de variantes patogénicas encontradas fue BRCA1 representando 39% de los casos, menor a la reportada en la literatura cuyo rango oscila del 60 al 80%².

El siguiente gen con mayor frecuencias de variantes patogénicas encontrado fue BRCA2, encontrándose asociado al 22% de los casos a diferencia del esperado 35% encontrado en otras series¹, coincidiendo el fenotipo Luminal-like como el más frecuente en variantes patogénicas de este gen, pero con menor probabilidad de triples negativos de tan sólo 3.5% en contraste con el 16% reportado⁹.

Estos porcentajes menores que los encontrados en la literatura mundial pudieran deberse a la relativamente alta incidencia de variantes patogénicas en PALB2, alcanzando el 16% en nuestra población pese a que se considera un gen de moderada susceptibilidad para estas neoplasias³.

Si bien, sólo se encontró un 15.6% de enfermedad metastásica y un 10.4% de recurrencias, es relevante señalar que la incidencia de bilateralidad, ya sea sincrónica o metacrónica, fue menor en nuestra población con sólo 17.6% que contrasta con el riesgo estimado de 26% reportado en caso de mutaciones patogénicas en BRCA2² y hasta el 40% en caso de mutaciones en BRCA¹ probablemente por el corto intervalo de seguimiento de nuestra población.

En contraste con los antecedentes de la misma línea de investigación en nuestro país, por ejemplo, con respecto a lo publicado por Ulloa-Miranda (2020) en lo concerniente al análisis de correlación entre el grado nuclear de los cánceres y los genes con alteraciones patogénicas encontradas, nuestro estudio encontró correlaciones estadísticamente significativas entre distintas variables. Como era esperado, la mayor correlación encontrada fue entre el status menopáusico y el grupo de edad en que se encontraban las pacientes al momento de su diagnóstico, sin embargo, no se encontró ninguna correlación significativa entre el status menopáusico ni tampoco el grupo de edad con las variantes patogénicas encontradas, el grado histológico de los tumores o la

inmunohistoquímica de los mismos, pudiendo concluir que factores tales como el gen alterado, el alto grado tumoral o incluso los fenotipos agresivos como el triple negativo, son independientes de la edad a la cual la paciente fue diagnosticada con cáncer, o si se encontraba ya en la menopausia o no.

Dado que se encontró correlación significativa entre el grado histológico, la inmunohistoquímica y los genes con variantes patogénicas, se profundizó su análisis encontrando información valiosa tal como que la presencia de variantes en BRCA1 da lugar al 67.8% de tumores triples negativos ($\rho = 0.276$, $p = 0.036$), coincidiendo con el fenotipo triple negativo “*basal-like*” a más del 75% de los cánceres de mama asociados⁷, y se corresponde con un 62.5% de alto grado tumoral (Grado 3, $\rho = 0.463$, $p < 0.001$). Como era esperado, también se encontró correlación significativa entre el Grado 3 tumoral y el fenotipo triple negativo ($\rho = 0.353$, $p = 0.010$), pudiendo concluir que al menos en nuestra población, el gen con variantes patogénicas más frecuentemente encontrado es BRCA1 (39%) el cual da lugar a los tumores más desdiferenciados y con la inmunohistoquímica considerada como de peor pronóstico hoy día^{3, 6}.

Este estudio cuenta con diversas limitaciones entre las que destaca que no todas las pacientes atendidas en nuestro centro durante el periodo comprendido para esta investigación, aún contando con criterios para la búsqueda intencionada de variantes patogénicas, fueron sometidas a un estudio molecular por cuestiones de presupuesto, pudiendo sesgar o limitar los resultados de este estudio al no contar con la información correspondiente. Otra limitación es la heterogeneidad en las pruebas realizadas, pues, aunque la mayoría de los ensayos investigaron de 30 a 84 genes o incluso consistieron en la secuenciación completa del exoma, hubo estudios limitados a solamente 2 genes (BRCA1 y BRCA2, igualmente por cuestiones de patrocinadores), pudiendo de la misma manera omitir el diagnóstico de SCHMO en algunas de las pacientes, pues como pudimos observar en nuestra población, hasta el 39% de las variantes patogénicas se encontraron en genes diferentes a BRCA1/2.

CONCLUSIONES

En términos generales, los médicos asumimos que existen variantes en prácticamente todas las variables asociadas a la salud y la enfermedad entre las personas. Sabemos que diferentes cuestiones tales como los hábitos, la alimentación, la exposición a factores de riesgo y primordialmente, la carga genética, influyen en la posibilidad de presentar enfermedades y también en la forma en la que cada una de ellas se presenta. El cáncer no es la excepción.

El propósito de esta investigación consistió en determinar las mutaciones o variantes patogénicas más frecuentes en el Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario con el objetivo de caracterizar mejor esta enfermedad en nuestra población. Secundario a ello, fue posible contrastar los hallazgos con lo reportado en la literatura americana y europea, definiendo claramente diferencias propias de nuestra población.

No cabe dudas que hallazgos como la edad temprana de presentación que alcanzó incluso a una paciente de 24 años, la prevalencia mayoritaria de BRCA1 que se correlacionó significativamente con tumores de alto grado y con inmunohistoquímica de pronóstico desfavorable, y el encontrar que casi el 40% de los genes con variantes patogénicas relacionados a SCHMO fueron diferentes a BRCA1 y BRCA2, fungirán como precedente de la medicina personalizada que permita establecer medidas específicas de tamizaje, diagnóstico y tratamiento individualizadas a nuestra población, de forma que realmente incidamos en la calidad y esperanza de vida de nuestros pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garber, J. & Offit, K. (2005) Hereditary Cancer Predisposition Syndromes. *Journal of Clinical Oncology*. Vol. 23, N. 2. Pp 276-292.
2. Vidal, S. (2008) Cáncer de mama hereditario: Identificación y elección de pacientes para estudio molecular de los genes BRCA. *Cancerología*, 3: 51-61.
3. Cárdenas, J. et al. (2019) Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Octava revisión. Colima 2019.
4. Kuchenbaecker, K. et al. (2017). Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*, 317(23), 2402. doi:10.1001/jama.2017.7112
5. Huszno, J. et al. (2018). BRCA1 mutation in breast cancer patients: Analysis of prognostic factors and survival. *Oncology Letters*. doi:10.3892/ol.2018.9770
6. Pogoda, K., et al. (2020). Effects of BRCA Germline Mutations on Triple-Negative Breast Cancer Prognosis. *Journal of Oncology*, 2020, 1–10. doi:10.1155/2020/8545643
7. Rakha, E., Reis-Filho, J. & Ellis, I. O. (2008). Basal-Like Breast Cancer: A Critical Review. *Journal of Clinical Oncology*, 26(15), 2568–2581. doi:10.1200/jco.2007.13.1748
8. Couch, F. et al. (2015). Inherited Mutations in 17 Breast Cancer Susceptibility Genes Among a Large Triple-Negative Breast Cancer Cohort Unselected for Family History of Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 33(4), 304–311. doi:10.1200/jco.2014.57.1414
9. Mavaddat, N. et al. (2012) Patology of Breast and Ovarian Cancers among BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from the Consortium of Investigators Of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkes Prev*; 21(1).
10. Kim, M. et al. (2019) Effect of BRCA mutational status on survival outcome in advancer-stage high-grade serous ovarian cancer. *Journal of Ovarian Research*, 12:40. doi:10.1186/s13048-019-0511-7

11. Biglia, N. et al. (2016). Ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: analysis of prognostic factors and survival. *Ecancermedicalscience*, 10:39. doi:10.3332/ecancer.2016.639
12. Yehia, L. & Eng, C. (2018) One gene, many endocrine and metabolic syndromes: PTEN-opathies and precision medicine. *Endocrine-Related Cancer*. 25:8, T121-T140. doi:10.1530/ERC-18-0162
13. Nusbaum, R., Vogel, K. & Ready, K. (2007). Susceptibility to Breast Cancer: Hereditary Syndromes and Low Penetrance Genes. *Breast Disease*, 27(1), 21–50. doi:10.3233/bd-2007-27103.
14. Yehia, L., Keel, E. & Eng, C. (2019). The Clinical Spectrum of PTEN Mutations. *Annual Review of Medicine*, 71(1). doi:10.1146/annurev-med-052218-125823
15. Achatz, M., Hainaut, P. & Ashton-Prolla, P. (2009). Highly prevalent TP53 mutation predisposing to many cancers in the Brazilian population: a case for newborn screening? *The Lancet Oncology*, 10(9), 920–925. doi:10.1016/s1470-2045(09)70089-0
16. Kuba, M. et al. Histopathologic features of breast cancer in Li–Fraumeni syndrome. *Modern Pathology*. doi:10.1038/s41379-020-0610-4
17. Lott, P. & Carvajal-Carmona, L. (2018). Resolving gastric cancer aetiology: an update in genetic predisposition. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 3(12), 874–883. doi:10.1016/s2468-1253(18)30237-1
18. Van der Post, R. et al. (2015). Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *Journal of Medical Genetics*, 52(6), 361–374. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103094
19. Couch, F. et al. (2017). Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncology*, 3(9), 1190. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0424
20. NCCN (2022) Genetic / Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. National Comprehensive Cancer Network. Version 2.2022 – March 9, 2022.

21. LaDuca, H. et al. (2014). Utilization of multigene panels in hereditary cancer predisposition testing: analysis of more than 2,000 patients. *Genetics in Medicine*, 16(11), 830–837. doi:10.1038/gim.2014.40
22. Ulloa-Miranda, M. et al. (2020) Incidencia de mutaciones genéticas en pacientes con cáncer de mama y ovario con patrón de origen hereditario. *Ginecol Obstet Mex*; 88(2):92-97.
23. Invitae Corporation (2022) Invitae Multi-Cancer Panel Test code: 01101, 84 genes.
24. Heemskerk-Gerritsen, B. et al. (2019). Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Research and Treatment*. doi:10.1007/s10549-019-05345-2
25. Mester, J. & Eng, C. (2014). Cowden syndrome: Recognizing and managing a not-so-rare hereditary cancer syndrome. *Journal of Surgical Oncology*, 111(1), 125–130. doi:10.1002/jso.23735
26. Corso, G., et al. (2020). Hereditary Gastric and Breast Cancer Syndromes Related to CDH1 Germline Mutation: A Multidisciplinary Clinical Review. *Cancers*, 12(6), 1598. doi:10.3390/cancers12061598.
27. Globocan 2020. (2020) Breast. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization.
28. INEGI (2021) Estadísticas a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer de mama (19 de octubre). Comunicado de prensa núm. 571/21.
29. Martínez, R., & Campos, F. (2015). Correlación entre Actividades de Interacción Social Registradas con Nuevas Tecnologías y el grado de Aislamiento Social en los Adultos Mayores. *Revista Mexicana de ingeniería biomédica*, 181-191.

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Fernando Javier Peña González

Candidato al grado de Subespecialista en Oncología Médica.

Tema:

“ANÁLISIS DE MUTACIONES GENÉTICAS ASOCIADAS A SÍNDROME DE CÁNCER HEREDITARIO DE MAMA Y OVARIO MEDIANTE PANEL GENÉTICO: PRIMER SECUENCIACIÓN MASIVA EN EL NORTE DE MÉXICO.”

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

BIOGRAFÍA:

Datos Personales: Nacido en Monterrey, Nuevo León, el 30 de marzo de 1989, hijo de María Guadalupe González Sánchez y Francisco Javier Peña del Ángel. Casado con Sylvia Janeth Elizondo Guajardo desde agosto de 2019. Orgulloso padre de Sofía Fernanda Peña Elizondo, nacida el 20 de noviembre de 2021.

Educación:

Médico Cirujano y Partero por la Universidad de Monterrey, 2007-2014

Diplomado en Genética Médica por la Universitat de València, 2015-2016

Maestro en Administración de Negocios, Universidad Latinoamérica, 2016-2018

Especialista en Medicina Interna por la Universidad de Monterrey, 2017-2021

Posición Actual: Residente de tercer año de la Subespecialidad de Oncología Médica en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, 2021 – 2024.