

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**“FRECUENCIA DE SEGUNDOS TUMORES PRIMARIOS EN PACIENTES  
CON SÍNDROME DE CÁNCER HEREDITARIO MAMA Y OVARIO EN EL  
NORESTE DE MÉXICO”**

**Por**

**Dr. Miguel Ángel Esquivel Juárez**

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

**DICIEMBRE, 2024**

**“FRECUENCIA DE SEGUNDOS TUMORES PRIMARIOS EN PACIENTES  
CON SÍNDROME DE CÁNCER HEREDITARIO MAMA Y OVARIO EN EL  
NORESTE DE MÉXICO”**

**Aprobación de la tesis:**

---

**Dra. María Fernanda Noriega Iriundo  
Director de la Tesis**

---

**Dr. Carlos Horacio Burciaga Flores  
Co-Director de la tesis**

---

**Dra. Daneli Ruiz Sánchez  
Coordinadora de Enseñanza**

---

**Dra. María Fernanda Noriega Iriundo  
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/O AGRADECIMIENTOS

Dedico esta tesis a mis padres, apoyo incondicional y sacrificio han sido la base de mi formación y crecimiento personal. A ustedes, que me enseñaron el valor del esfuerzo y la perseverancia, les agradezco profundamente cada enseñanza y cada palabra de aliento en este camino.

A Ashley, mis amigos y seres queridos que siempre estuvieron a mi lado brindándome ánimo y apoyo, gracias por su paciencia y comprensión en los momentos difíciles.

Finalmente, dedico este trabajo a todas aquellas personas que luchan contra el cáncer, con la esperanza de que esta investigación pueda contribuir, aunque sea modestamente, a mejorar su calidad de vida.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi asesor de tesis, Dra. María Fernanda Noriega Iriondo, por su orientación, paciencia y compromiso en cada etapa de esta investigación. Su experiencia y conocimientos fueron fundamentales para la realización de este trabajo, y su apoyo constante fue una fuente invaluable de motivación.

Agradezco al equipo de la consulta de prevención del Centro Universitario contra el Cáncer y al Dr. Carlos Burciaga cuyo trabajo incansable y disposición para colaborar hicieron posible la recolección de los datos necesarios para esta investigación. Su dedicación y compromiso con la atención a los pacientes son un verdadero ejemplo de vocación.

También, quiero dar las gracias a mis compañeros de estudio y colegas, quienes compartieron conmigo largas jornadas de esfuerzo y dedicación. Su compañía y apoyo hicieron de este proceso una experiencia enriquecedora y significativa.

Finalmente, agradezco a mi familia por su amor y confianza, por creer en mí y en mis capacidades, y por ser mi motor en los momentos de duda. Sin ustedes, este logro no habría sido posible.

# TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN. ....	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN. ....	3
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS. ....	7
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS. ....	8
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS. ....	9
Capítulo VI	
6. RESULTADOS. ....	12
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN. ....	19
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN. ....	25
Capítulo IX	
9. BIBLIOGRAFÍA. ....	26
Capítulo X	
10. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO. ....	29
Capítulo XI	
11. INDICE DE TABLAS. ....	31

## Capítulo I

### 1. RESÚMEN

El presente estudio investiga la frecuencia de segundos tumores primarios en pacientes mexicanos con síndrome de cáncer hereditario de mama y ovario (SCHMO) atendidos en el Centro Universitario Contra el Cáncer en el noreste de México. Dado que la información sobre la incidencia de estos tumores secundarios en la población mexicana es limitada, este análisis retrospectivo y descriptivo proporciona una base para mejorar la vigilancia y el manejo de estos pacientes.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado de SCHMO y pruebas genéticas positivas para mutaciones patogénicas, principalmente en los genes BRCA1 y BRCA2. Las variables evaluadas incluyen la frecuencia y localización de los segundos tumores primarios, el tiempo transcurrido hasta su aparición y la correlación entre mutaciones específicas y la predisposición a desarrollar nuevos tumores.

Los resultados mostraron que la prevalencia de segundos tumores primarios en esta cohorte fue del 13%, con mayor incidencia de cáncer de mama, seguido por cánceres de ovario, endometrio y colon. El tiempo mediano para la aparición de un segundo tumor fue de cuatro meses. Además, se observó un 3.7% de prevalencia de terceros tumores primarios, predominantemente en ovario. El análisis genético destacó que las mutaciones en BRCA1 fueron las más frecuentes en esta población, lo que sugiere una asociación con la aparición de tumores adicionales.

Este estudio enfatiza la necesidad de una vigilancia continua y un seguimiento especializado en pacientes mexicanos con SCHMO, aportando datos significativos que podrían guiar estrategias de prevención y manejo personalizado en esta población.

## Capítulo II

### 2. INTRODUCCIÓN

El síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario, se refiere a una condición genética en la que una persona hereda mutaciones específicas en los genes BRCA1 o BRCA2. Estos genes son responsables de la producción de proteínas que ayudan a suprimir el crecimiento anormal de células y reparar el ADN dañado. Cuando existen mutaciones en estos genes, el riesgo de desarrollar cáncer de mama y ovario aumenta significativamente.[1]

De acuerdo a la definición del "National Cancer Institute" el SCHMO se define como: "Trastorno hereditario en el que el riesgo de cáncer de mama (especialmente antes de los 50 años) y cáncer de ovario es más alto de lo normal. " [2]

El SCHMO se transmite de padres a hijos de manera autosómica dominante, lo que significa que una sola copia mutada del gen es suficiente para aumentar el riesgo de cáncer. Las personas que heredan una mutación de BRCA1 o BRCA2 tienen un riesgo estimado de por vida de hasta un 70% de desarrollar cáncer de mama y un riesgo de hasta un 40% de desarrollar cáncer de ovario. [3]

Además del cáncer de mama y ovario, estas mutaciones también se han asociado con un mayor riesgo de otros tipos de cáncer, como el cáncer de próstata, peritoneo, melanoma, cáncer de páncreas y cáncer de colon. [4]

Las mutaciones en BRCA 1/2 son la causa más frecuente de alta penetrancia entre pacientes con SCHMO y afecta a todos los grupos étnicos

y razas, con una frecuencia estimada en la población general de 1 en 400-500. [5]

Es importante tomar en cuenta, al tener un familiar en donde se tiene identificado la mutación genética de BRCA1 o BRCA2, la probabilidad de heredar la variante patógena es del 50%, es decir, hay un 50% de padecer SCHMO. [4]

El tamizaje SCHMO, se realiza especialmente al grupo de personas en que tienen un familiar con cáncer de mama y ovario que se desarrolló menor a los 50 años, por lo que se recomienda hacerse su estudio 10 años antes de la edad del diagnóstico de cáncer del familiar. Además se recomienda en personas con antecedentes familiares de primer o segundo grado SCHMO, cáncer de colon, cáncer de o páncreas, melanoma, mutaciones conocidas en BRCA 1 o BRCA 2 [6]

Es importante tener en cuenta que no todas las mutaciones genéticas de BRCA tienen el mismo impacto en el riesgo de cáncer, el riesgo de desarrollar cáncer depende si este síndrome es causado por una variante patogénica de BRCA1 o BRCA2, aunado a los factores genéticos y ambientales adicionales pueden influir en la probabilidad de desarrollar la enfermedad. [4]

El diagnóstico del síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario se realiza mediante pruebas genéticas específicas que identifican las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. Estas pruebas son recomendadas para personas con antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario tempranos, múltiples casos de cáncer en la familia, cáncer de mama bilateral y hombres con cáncer de mama. [7]



Mientras que La prevalencia de variantes patogénicas de BRCA en población con diagnóstico de cáncer de mama y ovario, no seleccionados por sus factores de riesgo familiares, ha sido reportada de 9.3%-25.7% entre los diferentes países, en población latino americana esto es del 1.2-15.6%, y en población mexicana esto es del 15-28%. Mientras que en un estudio realizado por Ossa Gómez et, al. Se encontró una prevalencia de variantes patogénicas de BRCA del 17% en población de riesgo. [8]

El conocimiento de la predisposición genética a través de las pruebas genéticas puede permitir a los individuos tomar decisiones informadas sobre su atención médica, como la vigilancia y las estrategias preventivas. Además de esto, puede influir en la atención y manejo de un paciente con diagnóstico de cáncer como la cirugía profiláctica o la terapia farmacológica. También es importante contar con un asesoramiento genético y psico-oncológico adecuado para comprender las implicaciones emocionales, familiares y de salud relacionadas con el síndrome. [9]

Puesto que el diagnóstico precoz y el asesoramiento genético adecuado son fundamentales para la gestión y prevención de esta condición.

La vigilancia de un paciente con síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario es fundamental para detectar tempranamente cualquier signo de cáncer y tomar medidas preventivas o de tratamiento adecuadas tanto en pacientes y familiares predispuestos a la enfermedad. Las pautas de vigilancia pueden variar dependiendo de las recomendaciones médicas y las características específicas del paciente, por lo que es importante un programa de seguimiento multidisciplinario, en el cual el seguimiento médico regular son esenciales, personalizado y adaptado a las necesidades

individuales de cada paciente con síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario. [10]

En el Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio Gonzalez" de la UANL. Se cuenta con un programa de prevención, vigilancia y asesoramiento genético en pacientes con cáncer, especialmente para aquellos con diagnóstico de SCHMO, con el cual junto con un equipo multidisciplinario se realizan medidas de diagnóstico y manejo integral de la población.

Sin embargo, se desconoce el riesgo y la incidencia de presentar segundos primarios en pacientes mexicanos con diagnóstico confirmado de SCHMO los cuales se encuentran en tratamiento activo de su padecimiento de cáncer.

Es importante conocer la estadística en la población del noreste de México de la frecuencia de segundos tumores primarios en pacientes con SCHMO para poder brindar una mejor vigilancia en estos pacientes que impacte en su supervivencia. Sin embargo, se desconoce esta frecuencia en nuestra población

## Capítulo III

### 3. HIPÓTESIS

Hipótesis 1: La incidencia de segundos primarios en pacientes con SCHMO serán los mismos que en población Americana y Europea.

Hipótesis 0: La incidencia de segundos primarios en pacientes con SCHMO no será la misma que en población Americana y Europea.

## Capítulo IV

### 4. OBJETIVOS

#### Objetivo Primario:

- Investigar retrospectivamente la frecuencia de segundos tumores primarios en pacientes con SCHMO y prueba genética positiva para la mutación

#### Objetivos secundarios:

- Determinar el tiempo transcurrido al desarrollo de un segundo tumor primario
- Determinar la localización de aparición de los nuevos tumores
- Correlacionar la mutación patogénica analizada y el riesgo de desarrollar una neoplasia maligna primaria en con pacientes con SCHMO

## Capítulo V

### 5. MATERIAL Y MÉTODOS

#### Diseño de estudio y población:

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo

#### Pacientes y Métodos:

En el periodo comprendido entre Noviembre 2024 a Enero 2025. Se recabó de los expedientes clínicos y de la base de datos del Departamento de Oncología del Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, los datos clínicos de pacientes con diagnóstico de SCHMO que contaban con una prueba genética y valoración en el Servicio de Oncología y medicina preventiva del CUCC.

#### Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años.
- Cuenten valoración en el CUCC del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”  
Pacientes con diagnóstico de SCHMO confirmados con prueba genética con o sin presencia de Cáncer que cuenten con un mínimo de seguimiento de 1 año.
- Pacientes que cuenten con un diagnóstico genético realizado durante el periodo de Enero 2016 a Diciembre de 2023.

#### Criterios de exclusión

- Datos insuficientes dentro del expediente clínico
- No localización del expediente clínico

## Métodos

Se recolectaron los datos clínicos de sujetos con síndrome de cáncer de mama y ovario que fueron atendidos en la consulta de prevención del Centro universitario contra el cáncer. Las variables a estudiar fueron Edad (cuantitativa continua), sexo (cualitativa nominal). Variables Clínicas: Diagnóstico principal y secundarios (cualitativa nominal), comorbilidades (cualitativa nominal), duración de la enfermedad (cuantitativa continua), tipo de mutación genética específica (cualitativa nominal; categorías: BRCA1, BRCA2, otras) y presencia de mutación (cualitativa dicotómica; categorías: presente/ausente para cada gen analizado). Variables de Tratamiento: Tipo de tratamiento (cualitativa nominal), dosis de medicamento (cuantitativa continua) y adherencia al tratamiento (cualitativa ordinal). Variables de Resultado: Mortalidad (cualitativa nominal), complicaciones (cualitativa nominal), tiempo de hospitalización (cuantitativa continua) y mejoría clínica (cualitativa ordinal). Variables de Control: IMC (cuantitativa continua), presión arterial (cuantitativa continua) y nivel de glucosa (cuantitativa continua).

Se capturaron en formato creado en Excel los datos como: Edad, Sexo, Antecedentes Personales No patológicos y patológicos: Diabetes Mellitus, Tabaquismo, Historial de Cáncer.

Se creó una lista de todos los pacientes atendieron en el periodo señalado y se recabaron datos del expediente clínico.

## Muestra:

Se realizó el cálculo de muestra por conveniencia que incluye todos los sujetos con Síndrome Hereditario de Mama y Ovario con mutación conocidas, que fueron sido diagnosticados con Cáncer durante su seguimiento.

### Estadística:

Se analizó la normalidad con la Prueba de Kolmoroff Smirnof. Se usó estadística descriptiva. Las variables continuas se describieron en medias y desviación estándar. Variables no continuas o categóricas se expresaron en números, porcentajes, medianas y rangos intercuartiles. Los pacientes se clasificaron en categorías de acuerdo al tipo de cáncer desarrollado durante el seguimiento. El análisis estadístico completo se realizó con SPSS versión 21 (IBM, NY, USA).

### Ética:

El presente protocolo de investigación se alinea con los principios éticos de la Declaración de Helsinki, asegurando el respeto por la dignidad humana, la confidencialidad y la protección de datos personales. Los datos fueron anonimizados y procesados con medidas de seguridad para garantizar que solo el personal autorizado tuviera acceso. El protocolo ha sido revisado y aprobado por el **Comité de Ética en Investigación** y el **Comité de Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”** y se solicitó una exención de consentimiento informado por tratarse de un estudio retrospectivo, sin riesgo y de tipo observacional, sin intervenciones adicionales a la práctica clínica estándar.

## 6. RESULTADOS

### Características de la población total incluida en el estudio

Se analizaron 54 mujeres con diagnóstico de SCHMO. La edad mediana al diagnóstico clínico fue de 38 años (rango: 22-60 años), mientras que la mediana de edad al diagnóstico molecular fue de 41 años (rango: 25-64 años). La neoplasia primaria más frecuente fue el cáncer de mama, observado en el 85.2% de los casos, seguido por el cáncer de ovario en el 9.3% y otras combinaciones menos comunes, como mama y cáncer cervical (1.9%) y endometrio (1.9%) (Tabla 1). En términos de lateralidad, el cáncer primario se presentó en la mama derecha en el 52.8% de las pacientes, en la mama izquierda en el 34.0%, y en ambas mamas (bilateral) en el 13.2%. Las etapas clínicas más frecuentes del tumor primario al diagnóstico fueron IIA (29.8%) y IIB (27.7%), mientras que el 10.6% de los casos se diagnosticaron en etapas avanzadas, como IIIC y IV (Tabla 1).

La prevalencia de segundos tumores primarios en esta cohorte fue del 13.0% (n=7). La mediana de tiempo para el desarrollo de un segundo tumor primario desde el diagnóstico inicial fue de 4 meses (rango: 0-13 meses), mientras que el tiempo de seguimiento desde el diagnóstico del segundo tumor primario hasta la última consulta fue de 48 meses (rango: 0-60 meses). Entre estos segundos tumores primarios, el 42.9% correspondió nuevamente a cáncer de mama, seguido por cáncer de ovario (28.6%), endometrio (14.3%) y colon (14.3%). En cuanto a la clasificación de los segundos primarios por etapa clínica, se observó una distribución en etapas tempranas y avanzadas, destacando las etapas IA (28.6%) e IIB (28.6%) (Tabla 1).



La prevalencia de terceros tumores primarios fue del 3.7% (n=2), ambos localizados en el ovario. La etapa clínica de estos terceros primarios incluyó estadio I e IA en un caso cada uno (Tabla 1). En los casos de tercer tumor primario, la mediana de tiempo para su aparición fue de 6 meses (rango: 0-12 meses) desde el diagnóstico del segundo tumor primario (Tabla 1).

El análisis genético reveló que el panel más comúnmente utilizado fue el de 84 genes, aplicado en el 51.9% de las pacientes, seguido del panel de 30 genes en el 35.2%. Adicionalmente, se documentó que la mediana de consultas médicas fue de 28 (rango: 2-74). La mayoría de las pacientes (70.4%) presentó una única mutación genética identificada, mientras que el 24.1% mostró dos genes mutados y un 5.5% restante presentó entre tres y cinco genes mutados. El gen más frecuentemente alterado fue BRCA1 (57.4%), seguido por BRCA2 (18.5%) y PALB2 (11.1%). Otros genes mutados, como RAD51C, CDH1, BARD1, CHECK2 y CDKN2A, representaron el 1.9% cada uno (Tabla 2). Entre las pacientes con dos mutaciones genéticas (n=15), los genes más comúnmente afectados fueron Check2, PALB2, TP53, ATM, POLE, MSH6, MUTYH, RECQL4, CTNNA1, BMPR1A, TERT, RAD50, BRCA2, HOXB13 y APC, con un 6.7% de prevalencia cada uno. En los casos con tres mutaciones (n=3), se observó mutación en BRCA2, TERT y RAD51C en igual proporción (33.3% cada uno). Los casos con cuatro y cinco mutaciones fueron raros, afectando a CDKN2A, WRN y EGFR en una paciente cada uno (Tabla 2). La gran mayoría de las mutaciones detectadas en el primer gen fueron patogénicas (83.3%), mientras que el 9.3% fueron probablemente patogénicas y el 7.4% tuvieron un significado incierto. En los segundos genes mutados (n=15), todas las mutaciones se categorizaron como de significado incierto (100.0%) (Tabla 2).

En cuanto al seguimiento, el 59.3% de las pacientes tuvo un seguimiento menor a dos años, mientras que el 40.7% fue seguido por un periodo superior a dos años. Solamente el 5.6% de las pacientes había recibido cirugía reductora de riesgo, mientras que el 94.4% no optó por esta intervención (Tabla 2). Finalmente, la tasa de pérdida de seguimiento fue del 42.9%, mientras que el 57.1% de las pacientes permaneció bajo monitoreo durante el periodo de estudio (Tabla 2).

### Características del subgrupo de pacientes con segundo primario

En el grupo de pacientes con SCHMO y segundo tumor primario (n=7), la mediana de edad al diagnóstico del tumor primario fue de 42 años (rango: 24-52 años), y la mediana de edad al diagnóstico molecular fue de 46 años (rango: 25-64 años). El número mediano de citas de seguimiento fue de 30 (rango: 11-74). Todas las pacientes fueron de sexo femenino (Tabla 3).

El cáncer primario más común fue el cáncer de mama, presente en el 85.7% de los casos, mientras que el 14.3% correspondió a cáncer de endometrio. La lateralidad del cáncer de mama se distribuyó equitativamente entre derecha, izquierda y bilateral, con un 33.3% en cada categoría. Las histologías predominantes del cáncer de mama primario incluyeron carcinoma ductal infiltrante (RE+, RP+, HER2-), carcinoma ductal infiltrante triple negativo y otros tipos como el carcinoma endometriode y carcinoma infiltrante no special type, cada uno con una frecuencia del 20% (Tabla 3).

La etapa clínica del cáncer primario en mama se concentró en estadios intermedios, con un 50.0% en IIB, un 33.3% en IIA y un 16.7% en IIIC. En cuanto al origen del segundo tumor primario, el 42.9% se localizó

nuevamente en la mama, seguido por el ovario (28.6%), y un caso cada uno en endometrio y colon (14.3% cada uno) (Tabla 3).

Las histologías del segundo tumor primario fueron variadas, incluyendo adenocarcinoma NOS, adenocarcinoma ductal in situ, adenocarcinoma seroso papilar de alto grado, carcinoma endometriode, y otros subtipos de carcinomas infiltrantes con diferentes perfiles hormonales y HER2, cada uno con una prevalencia del 14.3% (Tabla 3).

La etapa clínica del segundo tumor primario fue heterogénea, distribuyéndose en estadios IA (28.6%), IIB (28.6%), y otros estadios como IC, IIC y IIIA (14.3% cada uno). El 28.6% de las pacientes desarrollaron un tercer tumor primario, todos localizados en el ovario, con una distribución en los estadios I e IA (14.3% cada uno). Las histologías del tercer tumor incluyeron carcinoma endometriode y carcinoma seroso (14.3% cada uno) (Tabla 3).

Respecto al análisis genético, la mayoría de las pacientes (57.1%) fueron evaluadas con un panel de 30 genes, el 28.6% con un panel de 84 genes y el 14.3% mediante exoma. El tiempo mediano para el desarrollo del segundo tumor primario fue de 4 meses (rango: 0-13 meses), mientras que el tiempo de seguimiento desde el diagnóstico del segundo tumor primario fue de 48 meses (rango: 0-60 meses). En los casos con un tercer tumor, el tiempo mediano hasta su aparición fue de 6 meses (rango: 0-12 meses) (Tabla 3).

Entre las pacientes con un segundo tumor primario (n=7), la mayoría presentó una única mutación genética (71.4%), mientras que el 14.3% tenía dos o cuatro genes mutados. Los genes más comúnmente afectados fueron

BRCA1 y BRCA2, ambos presentes en el 42.9% de los casos, seguido por PALB2 en el 14.3%. En los casos con múltiples mutaciones, se identificaron alteraciones adicionales en MSH6 y BMPR1A (50% cada uno en el segundo gen mutado), TERT (100% en el tercer gen), WRN (100% en el cuarto gen) y EGFR (100% en el quinto gen) (Tabla 4).

El análisis de la patogenicidad reveló que todas las mutaciones en el primer gen fueron patogénicas (100%), mientras que las mutaciones en el segundo gen, presentes en dos pacientes, se clasificaron como variantes de significado incierto (VUS) en el 100% de los casos. Una paciente portadora presentó una mutación fundadora de origen Judío Ashkenazi (Tabla 4).

El seguimiento de todas las pacientes fue mayor a dos años. En cuanto a la detección del segundo tumor primario, el 71.4% fue diagnosticado a partir de la manifestación de síntomas, mientras que el 28.6% fue detectado mediante tamizaje (Tabla 4).

Los métodos diagnósticos para el segundo tumor primario fueron variados, incluyendo ultrasonido (US) de mama y pélvico, mamografía, y tomografía computarizada (TAC) en diferentes combinaciones. La modalidad más frecuente fue la combinación de US de mama y mamografía, utilizada en el 42.9% de los casos. Para el diagnóstico de un tercer tumor primario, los métodos empleados fueron US pélvico y la combinación de US de mama y mamografía, cada uno en el 14.3% de los casos (Tabla 4).

En la comparación entre pacientes con y sin una segunda neoplasia primaria, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de genes mutados ( $p=0.119$ ). La distribución del primer gen mutado, que incluye genes como BRCA1, BRCA2, RAD51C, PALB2, y

otros, fue similar en ambos grupos ( $p=0.782$ ). Tampoco se observaron diferencias significativas en los genes mutados en segunda posición, incluyendo Check2, PALB2, TP53, ATM, entre otros ( $p=0.378$ ) (Tabla 5).

La presencia de mutaciones en el tercer gen, tales como BRCA2, TERT y RAD51C, no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ( $p=0.223$ ). Asimismo, las mutaciones en los genes CDKN2A y WRN en cuarta posición tampoco fueron significativamente diferentes ( $p=0.157$ ). La proporción de pacientes probandos y familiares no mostró diferencias entre los grupos ( $p=0.697$ ).

La patogenicidad del primer gen mutado, clasificada como patogénica, probable patogénica, o de significado incierto, tampoco presentó una diferencia significativa entre los grupos ( $p=0.447$ ).

La tabla 1 de suplementos muestra la distribución detallada de las mutaciones genéticas primarias en una cohorte de 54 pacientes, abarcando múltiples variantes de los genes BRCA1, BRCA2, PALB2, y otros genes menos frecuentes como BARD1, CDH1, y CHEK2. Las mutaciones en el gen BRCA1 fueron las más prevalentes, con variantes recurrentes como c.2433delC y c.5123C>A. En los genes BRCA2 y PALB2 también se observaron diversas mutaciones, mientras que el 70.4% de los pacientes no presentaron mutaciones adicionales en otros genes.

Finalmente, la tabla 2 de suplementos muestra la diversidad histológica de los tumores en 54 pacientes con SCHMO. En los tumores primarios, las histologías más frecuentes fueron carcinoma ductal infiltrante RE+ RP+ HER2- (16.7%) y carcinoma ductal infiltrante triple negativo (8.3%). Para los segundos primarios ( $n=7$ ), se observó una distribución equitativa en

diferentes subtipos, incluyendo adenocarcinoma NOS, adenocarcinoma ductal in situ, y carcinoma seroso de alto grado, cada uno con una frecuencia del 14.3%. En los terceros primarios (n=2), el carcinoma endometriode y el carcinoma seroso estuvieron representados al 50% cada uno.

### 7. DISCUSIÓN

Este estudio describe la prevalencia de segundos y terceros tumores primarios en pacientes con Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario (SCHMO) en el noreste de México, proporcionando un análisis detallado sobre el tiempo de aparición, localización y características genéticas de estos tumores secundarios. La prevalencia de segundos tumores primarios fue del 13%, mientras que la de terceros tumores primarios fue del 3.7%. Entre los segundos primarios, el cáncer de mama fue el más común, seguido por cáncer de ovario, endometrio y colon. Estos hallazgos subrayan la importancia de los genes BRCA1 y BRCA2 en la predisposición genética, ya que las mutaciones en estos genes parecen ser factores determinantes en el riesgo de desarrollar tumores adicionales en el seguimiento. Este análisis contribuye al entendimiento de la evolución clínica y la vigilancia de pacientes con SCHMO en una población mexicana, donde la información genética sobre el cáncer de mama y tumores secundarios es escasa y representa un área de investigación en crecimiento.

Nuestros hallazgos sobre la prevalencia de segundos tumores primarios en pacientes con SCHMO en México coinciden con estudios realizados en otras poblaciones, aunque presentan algunas variaciones específicas que podrían estar relacionadas con factores genéticos y ambientales locales. En nuestra cohorte, la prevalencia de segundos tumores primarios fue del 13%, con una mayor incidencia de cáncer de mama como segundo tumor, seguido por cáncer de ovario, endometrio y colon. En contraste, Molina-Montes et al. (2013), en un estudio de base poblacional en Granada,

España, reportaron un aumento del 39% en el riesgo de desarrollar un segundo cáncer en mujeres con cáncer de mama, destacando una incidencia particularmente alta de cáncer de endometrio en mujeres mayores de 50 años y cáncer de ovario en mujeres menores de 50 años (11). Estas diferencias en la incidencia y tipo de tumores secundarios podrían estar relacionadas con factores de tratamiento, como la terapia hormonal adyuvante, y variaciones genéticas que pueden influir en la susceptibilidad al cáncer en diferentes sitios.

Por otro lado, el estudio de Chen et al. (2024) en Estados Unidos mostró que el 24.8% de las mujeres con cáncer de mama desarrollaron un segundo tumor primario, con una media de aparición a los 8.9 años, lo cual difiere significativamente de nuestra mediana de tiempo hasta el segundo tumor, que fue de solo 4 meses (12). Este contraste podría reflejar diferencias en los patrones de seguimiento y acceso a la atención médica entre ambos países, así como el impacto de factores genéticos específicos de la población mexicana, que podrían predisponer a un desarrollo más temprano de tumores adicionales. En términos de tipo de segundo tumor, Chen et al. encontraron que, además del cáncer de mama, los tumores más comunes fueron el melanoma (17.8%) y los tumores ginecológicos (14.1%). Sin embargo, en nuestra cohorte los segundos tumores ginecológicos, como el de ovario y endometrio, fueron más prevalentes. Esta discrepancia podría explicarse por la mayor frecuencia de mutaciones BRCA en nuestras pacientes, las cuales están asociadas con mayores riesgos de tumores ginecológicos.

En cuanto a la mortalidad asociada a los segundos tumores primarios, Gonçalves et al. (2024) en Portugal observaron un aumento significativo en la mortalidad entre las pacientes con un segundo tumor primario en



comparación con aquellas con solo un cáncer de mama inicial. En este estudio, los riesgos de mortalidad fueron particularmente altos en pacientes con tumores sincrónicos de pulmón, estómago y linfoma no Hodgkin, y en aquellos con tumores metacrónicos en el hígado, colon y útero (13). Estos hallazgos resaltan la importancia de una vigilancia intensiva en nuestra cohorte mexicana, especialmente porque las tasas de mortalidad podrían estar influenciadas por la aparición de segundos tumores de tipo ginecológico y gastrointestinal. A pesar de que nuestro estudio no abordó directamente la mortalidad, los resultados sugieren que una estrategia de seguimiento proactivo podría mejorar los desenlaces en pacientes con SCHMO al facilitar el diagnóstico temprano de tumores adicionales.

Finalmente, un estudio realizado por Lowry et al. (2023) en Estados Unidos reveló que el riesgo de un segundo cáncer de mama es mayor en los primeros cinco años tras el diagnóstico inicial, especialmente en mujeres con tumores negativos para el receptor de estrógeno (14). Esta observación subraya la importancia de una vigilancia diferenciada basada en el perfil hormonal del tumor primario, un enfoque que podría ser aplicable a nuestra población para identificar a las pacientes con mayor riesgo de recurrencia temprana. En nuestra cohorte, no se evaluó específicamente el estado de receptores hormonales en los segundos tumores de mama, pero esta información podría ser relevante para futuras investigaciones, dado que el perfil hormonal podría influir en el tiempo hasta la aparición de un nuevo tumor.

En el contexto de la población latinoamericana, varios estudios refuerzan la importancia de las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 en pacientes con SCHMO. Herzog et al. (2021), en un estudio que evaluó la prevalencia de variantes patogénicas de BRCA1 y BRCA2 en América Latina, encontró que

estas mutaciones son comunes en la región, con una frecuencia del 17% en México. Este hallazgo coincide con nuestra muestra, donde BRCA1 y BRCA2 fueron los genes más frecuentemente alterados, lo cual sugiere una susceptibilidad genética significativa en esta población (6). La presencia de variantes específicas de BRCA en México, como la delección en los exones 9 a 12 de BRCA1, que ha sido documentada por Fragoso-Ontiveros et al. (2019), es particularmente relevante. Esta mutación, que fue identificada en el 5% de pacientes con HBOC en el país, tiene una fuerte asociación con el cáncer de mama triple negativo y el cáncer de ovario (15). En nuestro estudio, las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 también fueron prevalentes, y su asociación con tumores ginecológicos sugiere que estas características genéticas específicas de la población mexicana podrían estar relacionadas con un riesgo elevado de desarrollar tumores secundarios en sitios ginecológicos, como se observó en nuestra cohorte.

Además, Ziv (2011) subrayó la importancia de otros loci de susceptibilidad de riesgo moderado en la población mexicana, sugiriendo que el avance en tecnología genética podría transformar la forma en que se entiende el riesgo de cáncer de mama en México. En nuestra cohorte, la implementación de paneles genéticos amplios permitió la identificación de mutaciones adicionales en genes como PALB2 y CHEK2, los cuales podrían contribuir al riesgo de segundos tumores (16). Este hallazgo destaca la necesidad de una evaluación genética más amplia y específica para identificar variantes adicionales que puedan influir en la aparición de tumores secundarios en esta población.

Finalmente, el estudio de Vidal-Millan et al. (2005) en pacientes mexicanas con cáncer de mama indicó que un 5.6% de estas mujeres desarrollaron una segunda neoplasia, siendo el cáncer de mama contralateral el más

común, seguido por cánceres de tiroides, ovario y endometrio (17). Aunque esta prevalencia es menor que la observada en nuestra cohorte, el estudio confirma la tendencia de segundos tumores en sitios ginecológicos y tiroides, consistente con nuestras observaciones. Este patrón apoya la importancia de una vigilancia continua en esta población de alto riesgo y podría justificar un enfoque diferenciado en el seguimiento para mejorar la detección temprana y el tratamiento oportuno de los tumores adicionales.

En conjunto, estos hallazgos refuerzan la singularidad genética de la población mexicana y su importancia en el desarrollo de estrategias de manejo específicas. La combinación de variantes genéticas específicas, como la deleción en los exones 9 a 12 de BRCA1, y la alta prevalencia de mutaciones patogénicas en genes clave, sugiere que el contexto genético debe considerarse en el seguimiento de pacientes con SCHMO en México. En comparación con otras poblaciones, estas características genéticas específicas podrían explicar la mayor frecuencia de segundos tumores en sitios ginecológicos y la aparición temprana de estos tumores en algunas pacientes de nuestra cohorte.

### **Limitaciones del estudio**

Una de las principales limitaciones de este estudio es su carácter retrospectivo y su diseño observacional, lo que restringe la capacidad de establecer relaciones causales entre las mutaciones genéticas y la aparición de segundos tumores primarios. Además, el tamaño de la muestra, aunque representativo de la población atendida en el centro, es limitado y podría no reflejar adecuadamente la diversidad genética de toda la población mexicana con SCHMO. Otra limitación es la falta de un análisis comparativo con cohortes internacionales, lo que dificulta evaluar la generalizabilidad de

los hallazgos en un contexto más amplio. Finalmente, los datos dependen de los registros clínicos disponibles, lo que podría introducir sesgos en la información recolectada.

### 8. CONCLUSIÓN

Este estudio resalta la importancia de la vigilancia activa y el seguimiento en pacientes con SCHMO en México, evidenciando que existe una significativa prevalencia de segundos y terceros tumores primarios en esta población. La información genética y epidemiológica sobre el SCHMO en México es limitada, especialmente en relación con la incidencia de segundos tumores primarios, lo que subraya la necesidad de continuar investigando en este campo para optimizar las estrategias de prevención y manejo. Este trabajo aporta datos relevantes para la creación de políticas de salud y protocolos de seguimiento, mejorando el conocimiento genético del cáncer de mama y otros tumores asociados en pacientes mexicanos, lo cual es crucial para una medicina personalizada y adaptada a las características de la población local.

## Capítulo X

### 10. BIBLIOGRAFÍA

1. El Ansari FZ, Jouali F, Marchoudi N, Bennani MM, Ghailani NN, Barakat A, et al. Screening of BRCA1/2 genes mutations and copy number variations in patients with high risk for hereditary breast and ovarian cancer syndrome (HBOC). *BMC Cancer* [Internet]. 2020;20(1):747. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-020-07250-0>
2. NCI dictionary of Cancer Terms [Internet]. National Cancer Institute. 2011 [cited 2023 Jul 7]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/hereditary-breast-and-ovarian-cancer-syndrome>
3. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom M-J, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jul 28];317(23):2402–16. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2632503>.
4. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-associated hereditary breast and ovarian cancer. University of Washington, Seattle; 2022.
5. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, ¿treatment, and prognosis. *Breast Cancer* [Internet]. 2021;28(6):1167–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12282-020-01148-2>
6. Herzog JS, Chavarri-Guerra Y, Castillo D, Abugattas J, Villarreal-Garza C, Sand S, et al. Genetic epidemiology of BRCA1- and BRCA2-associated cancer across Latin America. *NPJ Breast Cancer*

[Internet]. 2021;7(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41523-021-00317-6>

7. Frey MK, Finch A, Kulkarni A, Akbari MR, Chapman-Davis E. Genetic testing for all: Overcoming disparities in ovarian cancer genetic testing. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* [Internet]. 2022;42(42):1–12. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1200/EDBK\\_350292](http://dx.doi.org/10.1200/EDBK_350292)
8. Ossa Gomez CA, Achatz MI, Hurtado M, Sanabria-Salas MC, Sullcahuaman Y, Chávarri-Guerra Y, et al. Germline pathogenic variant prevalence among Latin American and US Hispanic individuals undergoing testing for hereditary breast and ovarian cancer: A cross-sectional study. *JCO Glob Oncol* [Internet]. 2022;8:e2200104. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/GO.22.00104>
9. Frey MK, Finch A, Kulkarni A, Akbari MR, Chapman-Davis E. Genetic testing for all: Overcoming disparities in ovarian cancer genetic testing. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* [Internet]. 2022;42(42):1–12. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1200/EDBK\\_350292](http://dx.doi.org/10.1200/EDBK_350292)
10. Achatz MI, Caleffi M, Guindalini R, Marques RM, Nogueira-Rodrigues A, Ashton-Prolla P. Recommendations for advancing the diagnosis and management of hereditary breast and ovarian cancer in Brazil. *JCO Glob Oncol* [Internet]. 2020;6(6):439–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JGO.19.00170>
11. Molina-Montes E, Pollán M, Payer T, Molina E, Dávila-Arias C, Sánchez MJ. Risk of second primary cancer among women with breast cancer: a population-based study in Granada (Spain). *Gynecol Oncol*. 2013;130(2):340–345. doi:10.1016/j.ygyno.2013.04.057
12. Chen C, Tseng J, Amersi F, Silberman AW. Second primary malignancies in women with breast cancer. *J Surg Oncol*. 2024;130(3):355–359. doi:10.1002/jso.27785

13. Gonçalves E, Fontes F, Rodrigues JR, Calisto R, Bento MJ, Lunet N, Morais S. The contribution of second primary cancers to the mortality of patients with a first primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2024;207(2):323–330. doi:10.1007/s10549-024-07361-3
14. Lowry KP, Ichikawa L, Hubbard RA, Buist DSM, Bowles EJA, Henderson LM, et al. Variation in second breast cancer risk after primary invasive cancer by time since primary cancer diagnosis and estrogen receptor status. *Cancer.* 2023;129(8):1173–1182. doi:10.1002/cncr.34679
15. Fragoso-Ontiveros V, Velázquez-Aragón JA, Nuñez-Martínez PM, de la Luz Mejía-Aguayo M, Vidal-Millán S, Pedroza-Torres A, et al. Mexican BRCA1 founder mutation: Shortening the gap in genetic assessment for hereditary breast and ovarian cancer patients. *PLoS One.* 2019;14(9). doi:10.1371/journal.pone.0222709
16. Ziv E. Genetics of breast cancer: applications to the Mexican population. *Salud Publica Mex.* 2011;53(5):415–419.
17. Vidal-Millan S, Zeichner-Gancz I, Flores-Estrada D, Vela-Rodríguez BE, Vazquez-López MI, Robles-Vidal CD, et al. A descriptive study of second primary malignancies associated to breast cancer in a Mexican Hispanic population. *Med Oncol.* 2005;22(1):17–22. doi:10.1385/MO:22:1:017



## Capítulo XI

### 11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Nací el 2 de septiembre de 1992 en Monterrey, Nuevo León, México, y desde temprana edad mostré interés por el ámbito de la salud y el bienestar de las personas. Mi formación académica comenzó en el Instituto Fray Margil de Jesús, donde cursé tanto la primaria como la secundaria. Posteriormente, continué mis estudios de nivel medio superior en el Centro de Investigación y Desarrollo de Educación Bilingüe, institución que me brindó una base sólida en ciencias y me preparó para la siguiente etapa de mi vida profesional.

En 2010, ingresé a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL) para estudiar la carrera de Médico Cirujano y Partero. Durante los seis años de formación, adquirí conocimientos y habilidades en diversas áreas de la medicina, fortaleciendo mi compromiso con el bienestar y la salud pública. Me gradué en 2017 y decidí llevar a cabo mi servicio social en el Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. En esta etapa, tuve la oportunidad de participar en la atención directa de pacientes y colaborar en investigaciones clínicas enfocadas en la artritis reumatoide, experiencia que se extendió a una comunidad en Chiapas y que enriqueció tanto mis conocimientos médicos como mi sensibilidad social.

En 2018, impulsado por mi deseo de profundizar mis conocimientos clínicos, inicié mi formación en la especialidad de Medicina Interna en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, uno de los centros de atención médica más reconocidos del país. Durante cuatro años, me formé en el

manejo integral de pacientes con condiciones complejas, desarrollando habilidades diagnósticas, de tratamiento y de gestión en diversos contextos clínicos. Mi especialización concluyó en 2022, consolidando mi compromiso con la medicina interna y la atención especializada.

A lo largo de mi trayectoria, he mantenido un interés constante en la investigación médica, participando en proyectos que buscan mejorar la calidad de vida de los pacientes y contribuir al avance del conocimiento en el campo de la salud. Mi experiencia en investigación y atención clínica, tanto en zonas urbanas como en comunidades, me ha permitido comprender mejor las diversas realidades de los pacientes, fortaleciendo mi convicción de que el ejercicio de la medicina debe ser integral, ético y empático.

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
<b>1. Tabla 1.</b> Distribución de características clínicas, genéticas y evolución de tumores en pacientes con Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario (SCHMO) en el noreste de México.....	<b>32</b>
<b>2. Tabla 2.</b> Distribución de características genéticas y factores de seguimiento en pacientes con Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario (SCHMO).....	<b>34</b>
<b>3. Tabla 3.</b> Características clínicas, genéticas y evolutivas en pacientes con Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario (SCHMO) con desarrollo de segundo tumor primario.....	<b>36</b>
<b>4. Tabla 4.</b> Características genéticas, detección y métodos de diagnóstico en pacientes con Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario (SCHMO) con segundo tumor primario.....	<b>38</b>
<b>5. Tabla 5.</b> Comparación de características genéticas entre pacientes con y sin segunda neoplasia primaria.....	<b>40</b>
<b>6. Tabla de Suplemento 1.</b> Distribución de mutaciones genéticas primarias en pacientes con Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario (SCHMO).....	<b>42</b>
<b>7. Tabla de Suplemento 2.</b> Distribución histológica de tumores primarios, segundos primarios y terceros primarios en pacientes con Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario (SCHMO).....	<b>44</b>

**Tabla 1. Distribución de características clínicas, genéticas y evolución de tumores en pacientes con Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario (SCHMO) en el noreste de México**

	<b>n = 54</b>	<b>%</b>
<b>Edad del diagnóstico (mediana, rango)</b>	38	22-60
<b>Edad diagnóstico molecular (mediana, rango)</b>	41	25-64
<b>Origen cáncer primario</b>		
Mama	46	85.2%
Ovario	5	9.3%
Mama + Ovario	1	1.9%
Mama + CaCu	1	1.9%
Endometrio	1	1.9%
<b>Lateralidad del cáncer primario</b>		
Derecha	28	52.8%
Izquierda	18	34.0%
Bilateral	7	13.2%
<b>Etapa clínica del cáncer primario</b>		
IA	5	10.6%
IIA	14	29.8%
IIB	13	27.7%
IIIA	3	6.4%
IIIB	2	4.3%
IIIC	5	10.6%
IV	5	10.6%
<b>Segundo primario</b>		
No	47	87.0%
Si	7	13.0%
<b>Tiempo para segundo primario (mediana, rango)</b>	4	0-13
<b>Origen de segundo primario</b>		
Mama	3	42.9%
Ovario	2	28.6%
Endometrio	1	14.3%
Colon	1	14.3%
<b>Etapa clínica del segundo primario</b>		
IA	2	28.6%
IC	1	14.3%
IIB	2	28.6%
IIC	1	14.3%
IIIA	1	14.3%
<b>Tercer primario</b>	2	3.7%
<b>Localización de tercer primario</b>		
Ovario	2	3.7%
<b>Etapa clínica de tercer primario</b>		
I	1	1.9%
IA	1	1.9%
<b>Tipo de Panel genético</b>		

2 genes	1	1.9%
30 genes	19	35.2%
74 genes	1	1.9%
84 genes	28	51.9%
Exoma	4	7.4%
Sanger	1	1.9%
<b>Número de citas (mediana, rango)</b>	28	2-74
<b>Tiempo de seguimiento desde el segundo primario (meses) (mediana, rango)</b>	48	0-60
<b>Tiempo para tercer primario (meses) (mediana, rango)</b>	6	0-12

**Tabla 2. Distribución de características genéticas y factores de seguimiento en pacientes con Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario (SCHMO).**

	<b>n = 54</b>	<b>%</b>
<b>Número de genes mutados</b>		
1	38	70.4%
2	13	24.1%
3	1	1.9%
4	1	1.9%
5	1	1.9%
<b>Primer gen mutado (n = 54)</b>		
BRCA1	31	57.4%
BRCA2	10	18.5%
RAD51C	3	5.6%
PALB2	6	11.1%
CDH1	1	1.9%
BARD1	1	1.9%
CHECK2	1	1.9%
CDKN2A	1	1.9%
<b>Segundo gen mutado (n = 15)</b>		
Check2	1	6.7%
PALB2	1	6.7%
TP53	1	6.7%
ATM	1	6.7%
POLE	1	6.7%
MSH6	1	6.7%
MUTYH	1	6.7%
RECQL4	1	6.7%
CTNNA1	1	6.7%
BMPR1A	1	6.7%
TERT	1	6.7%
RAD50	1	6.7%
BRCA2	1	6.7%
HOXB13	1	6.7%
APC	1	6.7%
CDC73	0	0.0%
<b>Tercer gen mutado (n = 3)</b>		
BRCA2	1	33.3%
TERT	1	33.3%
RAD51C	1	33.3%
<b>Cuarto gen mutado (n = 2)</b>		
CDKN2A	1	50.0%
WRN	1	50.0%
<b>Quinto gen mutado (n = 1)</b>		
EGFR	1	100.0%

<b>Probando o familiar</b>		
Probando	53	98.1%
Familiar	1	1.9%
<b>Patogenicidad gen 1</b>		
Patogénica	45	83.3%
Probable patogénica	5	9.3%
Significado incierto	4	7.4%
<b>Patogenicidad gen 2 (n = 15)</b>		
Patogénica	0	0.0%
Probable patogénica	0	0.0%
Significado incierto	15	100.0%
<b>Síndrome</b>		
SCHMO	54	100.0%
<b>Años de seguimiento</b>		
<2 años	32	59.3%
>2 años	22	40.7%
<b>Cirugía reductora de riesgo</b>		
No	51	94.4%
Si	3	5.6%
<b>Pérdida de seguimiento</b>		
No	4	57.1%
Si	3	42.9%

**Tabla 3. Características clínicas, genéticas y evolutivas en pacientes con Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario (SCHMO) con desarrollo de segundo tumor primario.**

	<b>n = 7</b>	<b>%</b>
<b>Edad del diagnóstico (mediana, rango)</b>	42	24-52
<b>Edad diagnóstico molecular (mediana, rango)</b>	46	25-64
<b>Número de citas</b>	30	11-74
<b>Origen cáncer primario</b>		
Mama	6	85.70%
Endometrio	1	14.30%
<b>Lateralidad del cáncer primario de mama*</b>		
Derecha	2	33.30%
Izquierda	2	33.30%
Bilateral	2	33.30%
<b>Histología del primer primario (mama)*</b>		
Carcinoma ductal infiltrante RE+ RP+ HER2-	1	20.00%
Carcinoma ductal infiltrante RE+, RP+, HER2-	1	20.00%
Carcinoma ductal infiltrante triple negativo	1	20.00%
Carcinoma endometrioide	1	20.00%
Carcinoma infiltrante no special type triple negativo	1	20.00%
<b>Etapas clínicas del cáncer de mama primario*</b>		
IIA	2	33.30%
IIB	3	50.00%
IIIC	1	16.70%
<b>Origen de segundo primario</b>		
Mama	3	42.90%
Ovario	2	28.60%
Endometrio	1	14.30%
Colon	1	14.30%
<b>Histología del segundo primario</b>		
Adenocarcinoma NOS	1	14.30%
Adenocarcinoma ductal in situ	1	14.30%
Adenocarcinoma seroso papilar de alto grado	1	14.30%
Carcinoma endometrioide	1	14.30%
Carcinoma infiltrante no special type RE+ PR- HER2-	1	14.30%
Carcinoma infiltrante RE+ RP+ HER2-	1	14.30%
Carcinoma Seroso de alto grado	1	14.30%
<b>Etapas clínicas del segundo primario</b>		
IA	2	28.60%
IC	1	14.30%
IIB	2	28.60%
IIC	1	14.30%
IIIA	1	14.30%



<b>Tercer primario</b>	2	28.60%
<b>Localización de tercer primario</b>		
Ovario	2	28.60%
<b>Etapa clínica de tercer primario</b>		
I	1	14.30%
IA	1	14.30%
<b>Histología del tercer primario</b>		
Carcinoma endometroide	1	14.30%
Carcinoma Seroso	1	14.30%
<b>Tipo de Panel genético</b>		
30	4	
84	2	28.60%
Exoma	1	14.30%
<b>Tiempo para segundo primario (mediana, rango)</b>	4	0-13
<b>Tiempo de seguimiento desde el segundo primario (meses) (mediana, rango)</b>	48	0-60
<b>Tiempo para tercer primario (meses) (mediana, rango)</b>	6	0-12

\*El cáncer de endometrio fue excluido del análisis

Tabla 4. Características genéticas, detección y métodos de diagnóstico en pacientes con Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario (SCHMO) con segundo tumor primario.

	n = 7	%
<b>Número de genes mutados</b>		
1	5	71.40%
2	1	14.30%
4	1	14.30%
<b>Primer gen mutado (n = 7)</b>		
BRCA1	3	42.90%
BRCA2	3	42.90%
PALB2	1	14.30%
<b>Segundo gen mutado (n = 2)</b>		
MSH6	1	50.00%
BMPR1A	1	50.00%
<b>Tercer gen mutado (n = 1)</b>		
TERT	1	100.00%
<b>Cuarto gen mutado (n = 1)</b>		
WRN	1	100.00%
<b>Quinto gen mutado (n = 1)</b>		
EGFR	1	100%
<b>Probando o familiar</b>		
Probando	7	100.00%
Familiar	0	0.00%
<b>Patogenicidad gen 1</b>		
Patogénica	7	100.00%
Probable patogénica	0	0.00%
VUS	0	0.00%
<b>Patogenicidad gen 2 (n = 2)</b>		
Patogénica	0	0.00%
Probable patogénica	0	0.00%
VUS	2	100.00%
<b>Tipo de variante</b>		
Mutación Fundadora Judía Ashkenazi	1	
<b>Años de seguimiento</b>		
>2 años de seguimiento	7	100.00%
<b>Detección de segundo primario</b>		
Síntomas	5	71.40%
Tamizaje	2	28.60%
<b>Diagnóstico del segundo primario</b>		
TAC	1	14.30%
US de mama y pélvico, mamografía y TAC	1	14.30%
US pélvico	1	14.30%

US pélvico y TAC	1	14.30%
US de mama y mamografía	3	
<b>Diagnóstico del tercer primario</b>		
US pélvico	1	14.30%
US de mama y mamografía	1	14.30%

Tabla 5. Comparación de características genéticas entre pacientes con y sin segunda neoplasia primaria.

	Sin segundo primario (n = 47)		Con segundo primario (n = 7)		p
	n	%	n	%	
<b>Número de genes mutados</b>					0.119
1	33	70.20%	5	71.40%	
2	12	25.50%	1	14.30%	
3	1	2.10%	0	0.00%	
4	0	0.00%	1	14.30%	
5	1	2.10%	0	0.00%	
<b>Primer gen mutado</b>					0.782
BRCA1	28	59.60%	3	42.90%	
BRCA2	7	14.90%	3	42.90%	
RAD51C	3	6.40%	0	0.00%	
PALB2	5	10.60%	1	14.30%	
CDH1	1	2.10%	0	0.00%	
BARD1	1	2.10%	0	0.00%	
CHECK2	1	2.10%	0	0.00%	
CDKN2A	1	2.10%	0	0.00%	
<b>Segundo gen mutado</b>					0.378
Check2	1	7.70%	0	0.00%	
PALB2	1	7.70%	0	0.00%	
TP53	1	7.70%	0	0.00%	
ATM	1	7.70%	0	0.00%	
POLE	1	7.70%	0	0.00%	
MSH6	0	0.00%	1	50.00%	
MUTYH	1	7.70%	0	0.00%	
RECQL4	1	7.70%	0	0.00%	
CTNNA1	1	7.70%	0	0.00%	
BMPR1A	0	0.00%	1	50.00%	
TERT	1	7.70%	0	0.00%	
RAD50	1	7.70%	0	0.00%	
BRCA2	1	7.70%	0	0.00%	
HOXB13	1	7.70%	0	0.00%	
APC	1	7.70%	0	0.00%	
CDC73	0	0.00%	0	0.00%	
<b>Tercer gen mutado</b>					0.223
BRCA2	1	50.00%	0	0.00%	
TERT	0	0.00%	1	100.00%	
RAD51C	1	50.00%	0	0.00%	
<b>Cuarto gen mutado</b>					0.157
CDKN2A	1	100.00%	0	0.00%	
WRN	0	0.00%	1	100.00%	

<b>Quinto gen mutado</b>					
EGFR	1	100.00%	0	0.00%	.
<b>Probando o familiar</b>					0.697
Probando	46	97.90%	7	100.00%	
Familiar	1	2.10%	0	0.00%	
<b>Patogenicidad (primer gen)</b>					0.447
Patogénica	38	80.90%	7	100.00%	
Probable patogénica	5	10.60%	0	0.00%	
Significado incierto	4	8.50%	0	0.00%	
<b>Patogenicidad (segundo gen)</b>					.
Patogénica	0	0.00%	0	0.00%	
Probable patogénica	0	0.00%	0	0.00%	
Significado incierto	13	100.00%	2	100.00%	

**Tabla de Suplemento 1. Distribución de mutaciones genéticas primarias en pacientes con Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario (SCHMO).**

<b>Mutación genética primaria (n = 54)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
BARD1 c.1409A>G	1	1.9%
BRCA1 c.3756_3759delGTCT (p.Ser1253Argfs)	1	1.9%
BRCA1 c.115T>A (p.Cys39Ser)	4	7.4%
BRCA1 c.1960A>T (p.Lys654Ter)	1	1.9%
BRCA1 c.211A>G p.(Arg71Gly)	1	1.9%
BRCA1 c.2433del (p.Lys812Argfs*3)	1	1.9%
BRCA1 c.2433delC (p.Lys812Argfs*3)	2	3.7%
BRCA1 c.3113A>C	2	3.7%
BRCA1 c.3770_3771_del (p.Glu1257fs*90)	1	1.9%
BRCA1 c.4065_4068_del (p.Asn1355fs*10)	1	1.9%
BRCA1 c.4676-?_5074+?del (del ex15-16)	2	3.7%
BRCA1 c.4676-?_5074+(del ex15-16)	1	1.9%
BRCA1 c.5123C>A (p.Ala1708Glu)	2	3.7%
BRCA1 c.5123C>A (p.Ala1780Glu)	1	1.9%
BRCA1 c.5123C>G (p.Ser428Trp)	1	1.9%
BRCA1 c.68_69delAG (p.Glu23Valfs*17)	1	1.9%
BRCA1 c.815_824dup (p.Thr276Alafs*14)	2	3.7%
BRCA1 c.815_825dup (p.Thr276AlaFS*14)	1	1.9%
BRCA1 Deleción del exón 8-11	2	3.7%
BRCA1 Deleción del exón 9-12	1	1.9%
BRCA1 Deletion (Exon 1-2)	1	1.9%
BRCA1 Deletion (Exon 15-16)	2	3.7%
BRCA2 c.274C>T (p.Gln92*)	2	3.7%
BRCA2 c.274C>T (p.Gln92Ter)	1	1.9%
BRCA2 c.3860dup (p.Asn1287Lysfs*2)	1	1.9%
BRCA2 c.6937+594T>G	1	1.9%
BRCA2 c.7558C>T (p.Arg2520*)	1	1.9%
BRCA2 c.7878G>C (p.Trp2626Cys)	1	1.9%
BRCA2 c.8377G>A (p.Gly2793Arg)	2	3.7%
BRCA2 c.9154C>T (p.Arg3052Trp)	1	1.9%
CDH1 c.2296-2A>G	1	1.9%
CDKN2A.9_32dup24 (p.Ala4_Pro11dup)	1	1.9%
CHEK2 c.470T>C p.(Ile157Thr)	1	1.9%
PALB2 (del exon 7-13)	2	3.7%
PALB2 c.108+1G>A (Splice Donor)	1	1.9%
PALB2 c.2167_2168del (p.Met723Valfs*21)	2	3.7%
PALB2 c.3202-1G>C	1	1.9%
RAD51C c.577C>T (p.Arg193*)	2	3.7%
RAD51D c.802T>A (p.Trp268Arg)	1	1.9%
<b>Mutaciones de otros genes</b>		
Ninguna	38	70.4%

ATM c.4558A>T (p.Ile1520Phe) + BRCA2 c.10023C>A (p.Asp3341Glu) + CDKN2A (p14ARF) c.334G>C (p.Ala112Pro) + EGFR c.2749G>A (p.Gly917Arg)	1	1.9%
BMPR1A c.59G>A (p.Arg20His) + TERT c.3329C>T (p.Thr1110Met) + WRN c.835C>T (p.Arg279Trp)	1	1.9%
RAD50 c.3640C>T (p.Arg1214Cys) + RAD51C c.563A>T (p.Lys188Met)	1	1.9%
APC c.263G>T (p.arg88leu)	1	1.9%
BRCA2 c.2749G>A (p.Val917Ile)	1	1.9%
CDC73 c.1013 A>C (p.Gln338Pro)	1	1.9%
CHEK2 c.1427C>T (p.Thr476Met)	1	1.9%
CTNNA1 c.814G>A (p.Gly272Ser)	1	1.9%
HOXB13 c.607A>T (p.Ser203Cys)	1	1.9%
MSH6 c.1696G>A (p.Gly566Arg)	1	1.9%
MUTYH c.1187G>A (p.Gly396Asp)	1	1.9%
PALB2 c.3249G>C (p.Glu1083Asp)	1	1.9%
POLE c.1694C>T (p.Ala565Val)	1	1.9%
RECQL4 c.1078C>G (p.Gln360Glu)	1	1.9%
TERT c.569C>G (p.Ala190Gly)	1	1.9%
TP53 c.943T>A (p.Ser315Thr)	1	1.9%

**Tabla de Suplemento 2. Distribución histológica de tumores primarios, segundos primarios y terceros primarios en pacientes con Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario (SCHMO)**

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Cáncer primario (histología) [n = 54]</b>		
Adenocarcinoma canalicular infiltrante	1	2.1%
Adenocarcinoma ductal infiltrante triple negativo	3	6.3%
Adenocarcinoma ductal infiltrante triple negativo	1	2.1%
Adenocarcinoma lobulillar infiltrante triple negativo	1	2.1%
Adenocarcinoma ductal invasor RE+ RP+ HER2- / Carcinoma medular	1	2.1%
Adenocarcinoma ductal infiltrante triple negativo	1	2.1%
Adenocarcinoma ductal invasor RE+ RP+ HER2-	1	2.1%
Carcinoma de células claras	1	2.1%
Carcinoma ductal infiltrante RE+ RP+ HER2-	8	16.7%
Carcinoma ductal infiltrante RE+, RP+, HER2-	2	4.2%
Carcinoma ductal infiltrante triple negativo	4	8.3%
Carcinoma endometriode	1	2.1%
Carcinoma epitelial de células claras	1	2.1%
Carcinoma infiltrante multifocal RE+ RP+ HER2-	1	2.1%
Carcinoma infiltrante no special type triple negativo	3	6.3%
Carcinoma infiltrante RE+ RP+ HER2-	2	4.2%
Carcinoma infiltrante RE+, RP+, HER2-	1	2.1%
Carcinoma infiltrante triple negativo	3	6.3%
Carcinoma infiltrante triple negativo/ Carcinoma epidermoide invasor	1	2.1%
Carcinoma infiltrante no special type RE+ RP+ HER2-	1	2.1%
Carcinoma invasor no special type RE+ RP+ HER2-	1	2.1%
Carcinoma lobulillar infiltrante RE+ RP+ HER2-	2	4.2%
Carcinoma poco diferenciado	1	2.1%
Carcinoma Seroso de alto grado	2	4.2%
Carcinoma triple negativo	1	2.1%
Carcinoma ductal infiltrante RE+ RP+ HER2-	1	2.1%
Carcinoma infiltrante no special type RE+ RP+ HER2-	2	4.2%
<b>Segundo primario (histología) [n = 7]</b>		
Adenocarcinoma NOS	1	14.3%
Adenocarcinoma ductal in situ	1	14.3%
Adenocarcinoma seroso papilar de alto grado	1	14.3%
Carcinoma endometriode	1	14.3%
Carcinoma infiltrante no special type RE+ RP- HER2-	1	14.3%
Carcinoma infiltrante RE+ RP+ HER2-	1	14.3%
Carcinoma Seroso de alto grado	1	14.3%
<b>Tercer primario (histología) [n = 2]</b>		
Carcinoma endometriode	1	50.0%
Carcinoma Seroso	1	50.0%



## LISTA DE ABREVIATURAS

**SCHMO** - Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario

**BRCA1** - Breast Cancer gene 1 (gen relacionado con el cáncer de mama)

**BRCA2** - Breast Cancer gene 2 (gen relacionado con el cáncer de mama)

**RE** - Receptor de Estrógeno

**RP** - Receptor de Progesterona

**HER2** - Receptor 2 del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano

**VUS** - Variante de Significado Incierto

**SPSS** - Statistical Package for the Social Sciences (software utilizado para análisis estadístico)

**TAC** - Tomografía Axial Computarizada

**US** - Ultrasonido