

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL
DE LAS AMÉRICAS**

ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE MUTACIÓN
EN BRCA-1 Y BRCA-2 RELACIONADOS CON
CÁNCER DE MAMA A NIVEL MUNDIAL,
PUBLICADOS ENTRE EL 2010-2015.**

GARY FELIPE CHAVARRÍA CAMPOS

SAN JOSÉ COSTA RICA, FEBRERO, 2018

Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	1
Planteamiento del Problema	1
Objetivos.....	3
Objetivo general	3
Objetivos específicos	3
Justificación	4
Antecedentes.....	6
Históricos	6
Internacionales	12
Nacionales.....	13
CAPÍTULO II: MARCO DE REFERENCIA.....	15
Cáncer de mama.....	15
Generalidades.....	15
Etiopatogenia del cáncer	23
Epidemiología del cáncer de mama	25
Factores de riesgo.....	39
La herencia como factor de riesgo en el desarrollo del cáncer de mama	42
Desarrollo del cáncer de mama.....	43
Patogenia.....	45
Cambios genéticos.....	45
Implicación de los genes BRCA1 y BRCA2.....	50
Influencias hormonales.....	53
Variables ambientales.....	54
Clasificación histológica del cáncer de mama	54
Morfología	55
Carcinoma no infiltrante (in situ)	55
Carcinoma invasivo (infiltrante)	59
Curso clínico	62
Diagnóstico	65

Diagnóstico por imagen.....	65
Diagnóstico histológico.....	67
Estudios moleculares.....	68
Clasificación molecular.....	71
Estudio de extensión tumoral.....	74
Diagnóstico de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2.....	78
Asesoramiento genético en las familias de alto riesgo.....	79
Características del cáncer de mama hereditario.....	79
Pronóstico.....	81
Clasificación TNM.....	81
Estadios del cáncer de mama.....	81
Tratamiento en pacientes con mutación en los genes BRCA1 y BRCA2.....	86
Seguimiento y vigilancia.....	87
Medidas preventivas.....	87
Carcinoma en el hombre.....	88
CAPITULO III: MARCO METODOLÓGICO.....	90
Diseño de estudio.....	90
Restricciones y limitaciones.....	90
Palabras claves de la búsqueda.....	91
Extracción de datos.....	91
Criterios de inclusión.....	91
Criterios de exclusión.....	91
Fuentes de información.....	92
Categorías de análisis.....	95
CAPITULO IV: ANALISIS.....	96
Introducción.....	96
Mutación en los genes BRCA1 y BRCA2 asociados a la incidencia de cáncer de mama.....	96
Relación de la mutación en los genes BRCA1 y BRCA2 con la histopatología del cáncer de mama y su diagnóstico molecular.....	106
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	116

Conclusiones	116
En relación a la incidencia de cáncer de mama asociada a mutación en los genes BRCA 1 y BRCA	116
En cuanto a la relación de la mutación en los genes BRCA1 y BRCA2 con la histopatología del cáncer de mama y su diagnóstico molecular.....	117
Recomendaciones	118
REFERENCIAS	120
APÉNDICE	124
Bitácora	124

Contenido de imágenes

Imagen 1. Microfotografías de una glándula mamaria inactiva.	16
Imagen 2. Unidad lobulillar de conducto terminal	18
Imagen 3. Incidencia de cáncer de mama.....	26
Imagen 4. Incidencia del cáncer de mama en mujeres por edad (2009-2014)	27
Imagen 5. Mortalidad del cáncer de mama.....	28
Imagen 6. Mortalidad del cáncer de mama por edad (2012-2014).....	29
Imagen 7. Incidencia de tumores 2010.....	30
Imagen 8. Incidencia de tumores 2011	31
Imagen 9. Incidencia de tumores 2012.....	32
Imagen 10. Incidencia de tumores 2013	33
Imagen 11. Incidencia de tumores 2014.....	34
Imagen 12. Mortalidad de tumores 2012.....	35
Imagen 13. Mortalidad de tumores 2013.....	36
Imagen 14. Mortalidad de tumores 2014.....	37
Imagen 15. Mortalidad de tumores 2015.....	38
Imagen 16. Factores de riesgo del cáncer de mama.	41
Imagen 17. Protooncogenes y función biológica que realizan	47
Imagen 18. Genes supresores más significativos, función biológica que realizan y enfermedades derivadas de su alteración.....	47
Imagen 19. Riesgo de cáncer de una portadora de mutación genética	53

Imagen 20. Tipos histológicos de cáncer de mama y grado de invasión.....	55
Imagen 21. Carcinoma ductal in situ (CDIS) de patrón comedoniano.....	57
Imagen 22. Carcinoma lobulillar in situ.	59
Imagen 23. Carcinoma ductal infiltrante.	60
Imagen 24. Indicaciones, ventajas e inconvenientes de las técnicas de imagen en el cáncer de mama	66
Imagen 25. Código BI-RADS y recomendaciones.....	67
Imagen 26. Clasificación del cáncer de mama en función de su perfil molecular.....	72
Imagen 27. Clasificación TNM del cáncer de mama.....	76
Imagen 28. Clasificación TNM del cáncer de mama.....	77
Imagen 29. Clasificación TNM del cáncer de mama.....	77
Imagen 30. Estadificación del cáncer de mama según la clasificación TNM.....	82
Imagen 31. Incidencia del cáncer de mama en hombres	89

Contenido de abreviaturas

Abreviatura	Significado
OMS	Organización Mundial de la Salud
INEC	Instituto Nacional de Estadística y Censo
CONIS	Consejo Nacional de Investigación en Salud
BIC	Breast Cancer Information Core
BCAC	The Breast Cancer Association Consortium
CIMBA	The Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2
BRCA-1	Cáncer de mama gen 1
BRCA-2	Cáncer de mama gen 2
Ca	Cáncer
RM	Resonancia magnética
H-E	Hematoxilina y eosina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
IgA	Inmunoglobulina A
PRL	Prolactina
TDLU	Unidades lobulillares de conducto terminal
RER	Retículo endoplasmático rugoso
PAAF	Biopsia por aspiración con aguja fina
BAG	Biopsia con aguja gruesa
CDIS	Carcinoma ductal in situ
CLIS	Carcinoma lobulillar in situ
TNM	Tumor-node-metastasis (tumor-ganglio-metástasis)

CK 5	Citoqueratina 5
CK 6	Citoqueratina 6
CK 7	Citoqueratina 7
CK 8	Citoqueratina 8
CK 14	Citoqueratina 14
CK 17	Citoqueratina 17
CK 18	Citoqueratina 18
CK 19	Citoqueratina 19
SM-MHC	Cadena pesada de la miosina de músculo liso
SMA	Actina del músculo liso
bcl2	Del inglés (B-cell lymphoma 2)
HER2/neu	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
ER	Receptor de estrógeno
PR	Receptor de progesterona
TNBC	Triple negative breast cáncer
No TN	No triple negativo
PTT	Análisis de proteínas truncadas
DHPLC	Desnaturalización de cromatografía líquida de alto rendimiento
MLPA	Amplificación múltiple de sondas ligando-dependientes
HBOC	Hereditary breast and ovarian cancer

CAPITULO 1: INTRODUCCION

Planteamiento de problema

Luego de observar los datos del Ministerio de salud de Costa Rica, en los cuales se muestra que el cáncer de mama obtuvo el primer lugar, tanto en incidencia, como en mortalidad en un período comprendido entre los años 2010 al 2015, surge la preocupación por plantear a que se deben estos resultados. El tema toma mayor importancia cuando se analiza que gran parte de este aumento en la incidencia, se relaciona con una menor edad de presentación de esta patología. Cada vez con más frecuencia se ven afectadas mujeres que se encuentran entre los 20 y los 40 años, grupo etario que anteriormente era considerado de bajo riesgo.

Por otra parte, es conocido que el factor más importante implicado en la aparición de cáncer de mama en mujeres jóvenes es la herencia, específicamente la mutación en los genes de susceptibilidad BRCA-1 y BRCA-2, por lo es importante proyectar el cuestionamiento de cuál es la implicación real de esta alteración como proceso favorecedor en la aparición del cáncer en estas pacientes.

Esta pregunta de investigación planteada busca la relación entre los genes BRCA-1 y BRCA-2 y el cáncer de mama, con esto llegar a demostrar una prevalencia en cuanto a la incidencia y la morbilidad, que permita determinar el papel que juegan estos genes en la fisiopatología del cáncer de mama, así como el riesgo de los pacientes con antecedentes familiares.

Para responder a este cuestionamiento se realizará una revisión bibliográfica de los años 2010 al 2015, que recopile la mayor información, por medio de acceso variado a distintas publicaciones recientes así como libros de consulta relacionados al tema en cuestión, con el fin de organizar secuencialmente la información más destacada sobre el tema, esto para darle un fin lógico, que despierte y favorezca tanto el interés como la comprensión del estudio investigativo, basado en una síntesis adecuada de la revisión de la literatura, sobre las características más relevantes y actualizadas en torno a las mutaciones relacionadas con el cáncer de mama a nivel mundial.

Considerando las limitaciones para realizar estudios con base a la biología de estos genes, ya que requieren de costosos y laboriosos análisis moleculares, que no se están

realizando en este momento en el país, sin mencionar lo burocrático que se torna un permiso del Consejo Nacional de Investigación en Salud (CONIS), para poder trabajar con tejido humano, además, de poder tener acceso a expedientes y registros médicos de los paciente, entre otras razones, es por lo que se decide realizar un estudio más económico, de igual manera efectivo y provechoso, es por lo que se toma la decisión de realizar un estudio de revisión bibliográfica.

Por todo lo anterior planteado se proyecta el siguiente problema de investigación:

¿Cuál es la implicación de la mutación de los genes BRCA-1 y BRCA-2 en el cáncer de mama a nivel mundial, en el periodo del 2010-2015?

Objetivos

Objetivo general

Identificar por medio de una revisión bibliográfica del año 2010, al año 2015, la relación entre la mutación en los genes BRCA-1 y BRCA-2 con el cáncer de mama a nivel mundial.

Objetivos específicos

Resumir las características generales del cáncer de mama de acuerdo a una revisión bibliográfica del año 2010 al 2015.

Describir la bioquímica de los genes BRCA-1 y BRCA-2, así como su mutación y su participación en la fisiopatología del cáncer de mama en base a la revisión de la literatura de los años 2010 al 2015.

Demostrar, basado en una revisión bibliográfica comprendida entre el año 2010 y el 2015, la relación entre la mutación del BRCA-1 y BRCA-2 en pacientes con cáncer de mama.

Justificación

A nivel mundial el cáncer es una patología frecuente ya que presenta año a año altas tasas de incidencia y mortalidad, solo en Costa Rica según datos del Ministerio de Salud en el año 2014, se presentó una incidencia de cáncer de mama en la población femenina de 1320 casos, superando en comparación el reporte de casos del año 2010 que fue de 997 personas con diagnóstico de cáncer de mama.

A nivel internacional, según la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer, la incidencia mundial en el 2012 fue 1 677 000 casos, representando el 25% de todos los cánceres diagnosticados en el año.

De igual forma, el tema toma relevancia en el hecho de que de acuerdo a datos del Ministerio de Salud, por mencionar un ejemplo, en el año 2014, el cáncer de mama fue el primero en la tasa de incidencia por cada 100,000 mujeres (55.87%), por encima de otros cánceres como piel (55.61%), cuello uterino (29.33%) y glándula tiroidea (28.4%) respectivamente. Además ocupó el primer lugar en mortalidad en ese mismo año con una tasa de mortalidad por cada 100,000 mujeres del 14.01% por encima de estómago (9.65%), colon (7.36%) y cuello uterino (5,24%).

Es por esta razón que el estudio de las características y los factores de riesgo como la herencia familiar, la edad, las variaciones geográficas, la raza y la etnia, la exposición a estrógenos, la radiación, entre otros; son de suma importancia en el desarrollo de conocimiento, no sólo para el tratamiento precoz de la enfermedad, sino también la prevención de la misma. Entre todos los tipos de cáncer, el cáncer mama es a nivel mundial uno de los más frecuentes y por ende de los más estudiados.

La presente investigación se enfoca especialmente en el grupo de los cánceres de mama que son resultado de las alteraciones genéticas heredadas, principalmente en los genes de susceptibilidad, BRCA-1 y BRCA-2, ya que en el mundo se poseen considerables índices de ocurrencia y mortalidad asociadas a estas mutaciones, presentando un aumento considerable de casos en su mayoría mujeres jóvenes que generalmente se consideraban menos susceptibles a esta patología, por lo que incluso se les practican menos exámenes de tamizaje. Conociendo la implicación de la mutación de

ciertos genes en el cáncer de mama hereditario se podría tener un mejor control de las pacientes jóvenes principalmente con historia familiar de cáncer de mama.

Por las razones mencionadas anteriormente y la falta generalizada de conocimientos en torno a la implicación genética en el cáncer de mama y su posible colaboración en el aumento sustancial de las tasas, tanto de incidencia, como de mortalidad se realiza la investigación, con el fin de determinar y demostrar de una mejor manera la importancia de estos factores. Además es necesario para mejorar la prevención, control y tratamiento de esta enfermedad.

En cuanto a la disponibilidad de los recursos necesarios para llevar a cabo los objetivos o metas señaladas cabe destacar que este tipo de investigación, al ser basada en una revisión bibliográfica, presenta una gran posibilidad para resumir o sintetizar lo que se busca, ya que no requiere de un presupuesto como si lo demandaría una investigación de campo, que además requeriría del empleo de diversas técnicas para la recolección de información.

Con la realización de este trabajo de investigación se obtendrá como resultado una serie de datos que sirven como fuente de análisis y un abordaje del tema más completo, ya que resume en un único escrito, los puntos más relevantes y actualizados en torno al cáncer de mama basándose en los años más recientes, permitiendo con esto un estudio rápido, efectivo y de gran riqueza para el lector sobre la implicación de la mutación en los genes de susceptibilidad, que permita un tamizaje y diagnóstico oportuno con el fin de disminuir la mortalidad, e incluso la incidencia de esta patología a nivel internacional.

Cabe resaltar que la revisión bibliográfica si bien no solo se basa en la aparición de cáncer de mama en mujeres, si en mayor medida se enfoca en este grupo poblacional en relación con los casos de cáncer de mama en hombres; el motivo por el cual el carcinoma de mama en hombres no es abarcado de manera más amplia se justifica en que las tasas de incidencia tanto a nivel nacional como a nivel internacional son sumamente bajas (menos del 1%).

Antecedentes

Históricos

Evolución y desarrollo histórico del cáncer

El cáncer es, sin duda alguna, un problema de salud pública en general y, a pesar de los diversos estudios y esfuerzos realizados, continúa afectando y matando a un enorme número de personas sin distinción alguna. Se ha establecido, por tanto, en un punto de confluencia de las más diversas especialidades biomédicas, y entre ellas no está exenta la historia de la medicina, que muestra los diversos esfuerzos realizados desde hace siglos para identificarlo y enfrentarlo.

La paleopatología brinda alguna evidencia de lesiones compatibles con el cáncer en humanos desde hace 150 000 años, aunque también muestra que era una enfermedad poco frecuente, que se habría incrementado a consecuencia de los cambios medioambientales desde el siglo XVIII. (Salaverry, 2013, p.138)

En el siglo IV a.C., en los escritos hipocráticos encontramos no solo las primeras descripciones sino también el origen etimológico de la palabra cáncer. En el Corpus Hippocraticum, colección de obras atribuidas a Hipócrates, se menciona unas lesiones ulcerosas crónicas, algunas veces endurecidas, que se desarrollan progresivamente y sin control expandiéndose por los tejidos semejando las patas de un cangrejo, por lo que las denominó con la palabra griega *καρκίνοϛ* (se lee karkinos) dándole un significado técnico a la palabra griega cangrejo que se escribe igual. (Salaverry, 2013, p.138)

De allí, el término pasa al latín como “cancer” (en latín sin acento) con ambos significados, el del animal y el de úlcera maligna o cáncer en el sentido moderno. Siglos después, al formarse el castellano se derivan de la palabra latina dos términos separados. Por una parte, usando un sufijo diminutivo, se forma la palabra cangrejo para denominar al crustáceo y, por otra parte, se consolida el término “cáncer” como un término médico para un tipo determinado de lesión. (Salaverry, 2013, p.138)

En 460 A.C., Hipócrates, quien dio el nombre de Cáncer a las enfermedades malignas describiéndolas como “enfermedad humoral”. Él postuló que el cuerpo humano

consistió en cuatro humores (sangre, flema, bilis amarilla, y bilis negra). Sugirió que el cáncer fuera causado por el exceso de la bilis negra. (Santos et al, 2014, p.4)

Él creía que el cuerpo tenía 4 humores o fluidos corporales en equilibrio, a saber: la sangre, la flema, la bilis amarilla, y la bilis negra, y sugirió que el desequilibrio de estos humores en diversos sitios del cuerpo podría ocasionar enfermedad, entre ellas el cáncer. (De la Garza et al., 2014, p. 27)

Así, Hipócrates utilizó este término para hacer referencia a su aspecto clínico, con tumores que se ulceran y tienen proyecciones o extensiones hacia los tejidos vecinos. (De la Garza et al., 2014, p. 28)

Celsus (28-50 a.C), traduce el término de “Karkinos” a cáncer. Galeno (130-200 d.C) utiliza el término “oncos” para señalar su capacidad de “hincharse”, término del que por cierto se deriva la denominación “Oncología”. (De la Garza et al., 2014, p. 28)

En 1680, el médico Francés Francois de la Boe Sylvius comenzó a desafiar la teoría humoral del cáncer. Él presumió que el cáncer no vino de un exceso de la bilis negra. Propuso que el cáncer viene de un proceso químico que transformó los líquidos linfáticos de ácido a acre. (Santos et al, 2014, p.4)

En 1730 el médico Claude-Deshais Gendron de París también rechazó la teoría sistémica de Galen y dijo que el cáncer se formó cuando el nervio y el tejido glandular se mezclaron con los vasos de linfa. Henry Francois Le Duran (1685- 1770), consideró al cáncer como una enfermedad local, en sus etapas iniciales y subrayó que la única esperanza de curación era la cirugía temprana (Hipótesis de la enfermedad local). (Santos et al, 2014, p.4)

De la observación clínica surgen otros conceptos como el enunciado en 1713 por Bernardino Ramazzini, quien nos habla del “factor de riesgo” en cáncer. Sir Percibal Pott en 1773 señala el papel que pueden jugar entre los deshollinadores de Londres las neumopatías, el cáncer de pulmón, de escroto, y que la exposición al asbesto podría ser el responsable del mesotelioma pleural. En 1759 se señaló el uso del tabaco como el responsable del cáncer de la cavidad oral y nasal. (De la Garza et al., 2014, p. 30)

En 1855 Rudolph Virchow, quien había demostrado que toda célula proviene de otra célula, sugirió que las células cancerosas debían derivar de otras células (22). Su discípulo Julius Cohnheim desarrollaría posteriormente la idea y hoy es reconocido como el autor de la teoría de la células embrionarias durmientes o residuales, basándose en la gran similitud en la forma de proliferación de ambos tipos de tejido, aunque naturalmente en el cáncer la diferenciación se alteraba (Salaverry, 2013, p.140)

Entre 1846 y 1880 Sir James Paget postuló la hipótesis de la “semilla y el terreno” para explicar la distribución sistémica de las metástasis. (De la Garza et al, 2014, p. 31)

En 1890 el patólogo alemán David Von Harsemann observó los cromosomas aberrantes en las células de los tumores y sugirió la hipótesis de la aneuploidia para explicar el cáncer. Hacia 1895 se identificaron algunas sustancias capaces de inducir el cáncer, como ocurre con las anilinas en el cáncer de vejiga; las leucemias y los linfomas después de la exposición al benceno y el cáncer de senos paranasales, después de la exposición al barniz. (De la Garza et al., 2014, p. 31)

En 1911 Peyton Rous aisló el sarcoma en el pollo y lo trasplantó a otros a través de un preparado filtrado carente de células iniciando así la teoría viral del origen del cáncer. (Salaverry, 2013, p.140)

En los tiempos de los antiguos griegos y romanos, se desarrollaron conocimientos sobre la historia natural de los cánceres. Los tratamientos habituales fueron la cirugía y la cauterización. Sin embargo, la causa del cáncer seguía siendo un misterio. La teoría humoral sobre la enfermedad era la que gozaba de mayor credibilidad, lo cual condujo a falsas suposiciones en cuanto a los tratamientos a realizar, tales como el sangrado y el purgado. (Lynch, H. Lynch, J. Shaw, T, 2010, p.22).

Durante la Edad Media no hubo grandes progresos en los conocimientos médicos, pero el Renacimiento conllevó un renovado interés por la historia griega y latina así como un enfoque más científico de la medicina como nunca antes había existido. Sin embargo, durante esta época, todavía los humores circulantes se consideraban causantes de las metástasis, y casos anecdóticos de familias con numerosos miembros afectados por el cáncer, dieron pie a la hipótesis de que el cáncer era un proceso contagioso y no una etiología hereditaria. Fue necesario el descubrimiento y el progreso de la técnica de la

microscopía para poder demostrar finalmente el papel desempeñado por las células en el cáncer, y se requirió el desarrollo de genética para empezar a considerar el posible papel del factor hereditario. (Lynch et al., 2010, p.22).

Una comprensión científica de la etiología del cáncer fue progresando en la era de la medicina moderna, momento en el cual los médicos y genetistas empezaron ya a plantearse que los factores causales podrían ser factores biológicos o genéticos. (Lynch et al., 2010, p.22).

Según Lynch et al. (2010) “La historia del cáncer hereditario comenzó con las observaciones de agrupaciones familiares de pacientes quienes a menudo manifestaron fenotipos exóticos y peculiares, tales como el tipo que puede manifestarse en formas graves de neurofibromatosis. El extraño aspecto de algunos miembros de la familia, hizo que frecuentemente sus médicos e incluso los propios miembros de dicha familia afectados, consideraran que su destino era una maldición de Dios. Una interpretación científica de la etiología fue desarrollada en la era de la medicina moderna, cuando los médicos y los genetistas empezaron ya a considerar que las causas se debían a factores biológicos o genéticos”. (p.22).

En sus escritos sobre la historia del cáncer de mama, Donegan sugiere que el cáncer no ha sido una causa fundamental de fallecimiento antes de la historia documentada, ya que la esperanza de vida era demasiada corta para que se desarrollase la enfermedad. Los estudios de aquellos tiempos primitivos nos indican que la enfermedad se consideraba provocada por los malos espíritus o por la cólera de los dioses. Magos, brujos y curanderos emplearon rituales y pócimas contra la enfermedad. El primer caso registrado de cáncer de mama aparece en un papiro egipcio que se remonta a 3000 años AC aproximadamente. Resulta interesante, ya que dicho papiro registra tratamientos de pacientes masculinos, por lo tanto ha debido tratarse de un poco frecuente cáncer de mama en un varón. El médico describía dichos tumores como no tratables. (Lynch et al., 2010, p.21).

Historia y evolución del cáncer de mama

El cáncer de mama constituye uno de los tumores más frecuentes entre la población a nivel mundial, representando una alta prevalencia en cuanto a la incidencia

y la mortalidad. Sin embargo pese a que en la actualidad se ha descrito e investigado más sobre su patogenia y los factores que influyen en su aparición, el cáncer de mama ha estado relacionado al ser humano desde la antigüedad.

Y es así que esta enfermedad se ha mencionado en cada período de la historia registrada, ya que pese a que en épocas pasadas no se contaba con herramientas que facilitaran el estudio de una neoplasia de mama, la descripción de la enfermedad se favorecía por la aparición de síntomas visibles característicos, localizados en relación a la glándula mamaria, principalmente en estadios avanzados del tumor, lo que daba pie a una descripción detallada de los médicos de la época.

Los egipcios fueron los primeros en observar la enfermedad hace más de 3.500 años. La condición fue descrita en los papiros de Edwin Smith y de George Ebers, donde se documentan ocho casos de cáncer mamario. (Santos, Mata, Rosado, 2014, p.4)

A finales del siglo XIX Guillermo Halstead de Nueva York hizo la primera cirugía radical de mama, el patrón oro por los 100 años próximos. Él desarrolló la mastectomía radical, extirpando totalmente la mama, los ganglios axilares, y ambos músculos pectorales, como el único procedimiento para prevenir la extensión del cáncer de mama. (Santos et al, 2014, p.4)

En 1955, Bernard Fisher mencionó la capacidad del cáncer para extenderse como metástasis. En 1976, Fisher publicó resultados usando una cirugía conservadora más simple seguida por la radiación o la quimioterapia. Él observó que éstos eran tan efectivos como la mastectomía radical. (Santos et al, 2014, p.5)

Descubrimiento de la implicación genética en cáncer de mama

La primera descripción significativa de un árbol genealógico familiar con presencia de cáncer de mama, fue publicada en 1866 por el cirujano francés Paul Broca. El Sr. Broca detectó las causas de fallecimiento de 38 miembros de la familia de su mujer a lo largo de 5 generaciones entre 1788 y 1856. Diez de las 24 mujeres en la familia murieron de cáncer de mama. Broca señaló su preocupación ante la posibilidad del carácter hereditario de una predisposición general al cáncer en la familia. (Lynch et al., 2010, p.44).

Jacobsen, en 1946, fue uno de los primeros investigadores en poner en tela de juicio que el carácter hereditario del cáncer de mama iba vinculado a un determinado lugar de aparición. Sus hallazgos en una serie de 200 probandos con cáncer de mama, documentaron una frecuencia aumentada de cáncer en cualquier lugar anatómico en familiares de primer grado de los probandos. (Lynch et al., 2010, p.46).

Stephens y colaboradores en 1958 también describieron una nueva evaluación de una familia (107 parientes) con cáncer de mama, en la cual encontraron toda una variedad de tipos histológicos de neoplasmas malignos. Lynch y colaboradores en 1972 documentaron la aparición de cáncer de mama y de una variedad de cánceres en otros lugares extra-mamarios en familiares de primer y segundo grado en pacientes de cáncer de mama pertenecientes a un grupo de 34 familias seleccionadas por padecer cáncer de mama. (Lynch et al., 2010, p.46).

En 1971, Lynch y Krush describieron 3 familias caracterizadas por carcinoma de mama y ovario. Lynch había informado que el cáncer de mama podría estar bajo el control de diversos genotipos diferentes, lo que daría lugar a la asociación de otras variedades de cáncer histológicamente verificadas, incluyendo el carcinoma de ovario. En su artículo de 1971, Lynch y Krush concluyeron que, "...probablemente por primera vez, se ha documentado una posible asociación etiológica-genética entre los carcinomas de mama y ovario. Los hallazgos en cada familia resultan congruentes con un modo de herencia autosómica dominante, a pesar de que será necesario realizar estudios adicionales que incluyan a un gran número de familias con carcinoma de mama y de ovario para poder discernir el modo de herencia". (Lynch et al., 2010, p.46).

En torno al descubrimiento y la adecuada descripción del gen BRCA-1 y BRCA-2 abrió paso a un mejor entendimiento tanto del cáncer de mama hereditario como del cáncer de mama esporádico y llevó a nuevas opciones terapéuticas y preventivas.

La comprensión de la etiología genética del cáncer de mama dio pasos de gigante en 1990 cuando Hall y asociados identificaron el linkage en el cáncer de mama de inicio precoz, situado un punto específico del cromosoma 17q. Poco después Narod y colaboradores mostraron el vínculo con este mismo locus (17q12- q23) junto al síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario (CMOH). El gen, ahora conocido como BRCA1 ha sido clonado. Posteriormente, un segundo gen relacionado con el cáncer de mama,

BRCA2, apareció vinculado al cromosoma 13q 137 y ha sido identificado. Estos hechos tan importantes han contribuido considerablemente a nuestra comprensión del cáncer de mama hereditario. (Lynch et al., 2010, p.47).

El gen BRCA1 fue nombrado por primera vez en 1991 por Mary-Claire King. Su grupo lo asignó al cromosoma 17 después de analizar la relación de un gran grupo de familias con casos de cáncer de mama detectado a edades tempranas; pero el paso definitivo fue la identificación de las mutaciones truncadas en el código de secuencia del BRCA1 en familias con múltiples casos de cáncer de mama. (Narod, Rodríguez, 2011, p.421)

Algunas familias con alta incidencia de cáncer de mama en hombres resultaron no ser portadoras del BRCA1, lo que llevó a los investigadores a buscar otros genes. Fue entonces en 1994 cuando se relacionó el cromosoma 13 con el gen BRCA2, y un año después fue clonado por el mismo grupo. (Narod et al, 2011, p.421)

Internacionales

Obtener una visión general sobre la frecuencia del cáncer de mama a nivel mundial ya sea de manera comparativa entre diferentes países, de manera que permita el análisis de los diferentes estudios de diagnóstico y tamizaje entre ellos, o bien para entender la magnitud de lo que significa en el mundo esta patología, que genera no solo pérdidas humanas, sino que requiere de grandes recursos en relación a la salud pública de los países, con el fin de lograr controlar o disminuir los efectos psicológicos, económicos y sociales que esto genera a los pacientes.

El cáncer de mama es el cáncer que afecta a mujeres con más frecuencia a nivel mundial. Según la última publicación de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer, la incidencia mundial en el 2012 fue 1 677 000 casos, representando el 25% de todos los cánceres diagnosticados en el año. La incidencia mundial del cáncer de mama es de 38,9 casos por cada cien mil mujeres. (Mendoza, Echegaray, 2015, p. 32)

Según menciona Soto (2015) el “Cáncer de mama es el cáncer diagnosticado más frecuentemente en mujeres de todo el mundo, siendo cerca de 1.7 millones de casos nuevos para 2012, siendo el 25% de todos los nuevos casos de cáncer en mujeres. Un poco más de 53% de estos casos ocurren en países económicamente en desarrollo, los

cuales representan cerca del 82% de la población mundial. Se estima que ocurrieron 521,900 muertes en 2012”. (p.799)

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente diagnosticado en las mujeres de Estados Unidos, representando una estimación de 226.870 nuevos casos (163.570 cánceres invasivos y 63.300 carcinomas in situ) y 39.510 muertes en 2012. En los Estados Unidos, a los 40 años, aproximadamente 1 de cada 203 mujeres habrán sido diagnosticado con cáncer de mama anualmente; A los 60 años de edad, 1 de cada 28 mujeres serán diagnosticadas. (Wolff, Domchek, Davidson, Sacchini, McCormick, 2013, p.1630)

Nacionales

Costa Rica es un país que muestra incremento en las tasas de incidencia y mortalidad de cáncer de mama, a través de los años, ya que por ejemplo en el año 2010 la incidencia era de 44,32% y aumentó al 55,87% en el año 2014 (Ministerio de salud Costa Rica)

De acuerdo a datos suministrados por el Ministerio de Salud de Costa Rica la tasa de incidencia de cáncer de mama diagnosticado en el país fue de 43.07%, en el año 2010 fue del 44,32%, en el año 2011 de un 42,47, y entre los años 2012, 2013 y 2014 la tasa de incidencia fue de 44,58, 51,24 y 55,87 respectivamente.

De acuerdo con Aparicio y Morera (2009) “En las mujeres costarricenses el tumor maligno de mama es la segunda causa de muerte por cáncer después del estómago. Por su parte, la incidencia de cáncer de mama ocupa el primer lugar entre todos los tumores malignos, con un incremento porcentual en sus tasas de un 50% entre los trienios 1990-1993 y el 2001-2004”. (p.43)

Esto muestra que entre los años de 1990-1993 y el 2001-2004 las tasas de incidencia por cáncer de mama no alcanzaban el primer lugar dentro de la población costarricense, siendo para el primer trienio el tercer lugar y para el segundo trienio el segundo lugar. Ahora bien, tomando en cuenta que según datos actuales el cáncer de mama presenta la mayor incidencia para mujeres dentro de los cánceres en Costa Rica mostrando así un incremento significativo.

En Costa Rica, el cáncer de mama es el cáncer con mayor incidencia y mortalidad en mujeres. Para el 2008 se reportaron 931 nuevos casos de las cuales 274 de las mujeres murieron de ésta patología. El informe anual del Ministerio de Salud de Costa Rica muestra una tasa de incidencia de cáncer de mama en Costa Rica estimada en 42,9 por 100.000 la cual sigue siendo baja en comparación con 83,2 por 100.000 en Canadá y 92 por 100.000 en los Estados Unidos (Registro SEER). (Gutierrez, Llacuachaqui, García, Aguilar, Loaiciga, Ortiz, Royer, Li, Narod, 2012, p.484)

Dentro de la población costarricense el cáncer de mama es la causa más común de mortalidad en mujeres por neoplasia maligna, siendo este el 14.3% del total de muertes por cáncer en 2012; en varones tiene una mortalidad de 0.043%, con una relación de genero 288:1. (Soto, 2015, p.800)

La afirmación anterior se demuestra en los datos más recientes publicados por el Ministerio de Salud de Costa Rica en donde la tasa de mortalidad en relación a la incidencia por año de cáncer de mama en el país fue de 12.38%, en el año 2012, en el 2013 14,84, 14,01%, en el año 2014 y de un 13.25 en el año 2015.

Conociendo los datos obtenidos, reconocer la prevalencia del cáncer mamario a nivel provincial dentro del país es fundamental, ya que muestra patrones que podrían inducir a una revisión sobre los métodos de tamizaje, diagnóstico y abordaje de la patología.

La provincia con mayor cantidad de defunciones es San José con 122 en 2012. A partir de la edad de 35 años la mortalidad en mujeres aumenta, ya que en menores a esta edad equivale al total en 2.08%, mientras que en mayores de 35 años es 97.9%. (Soto, 2015, p.800)

Datos suministrados por el INEC en 2012, se observa una mortalidad mayor en mujeres en el rango de edad de 50-64 años y luego más tarde en mayores de 75 años, englobando estos un porcentaje del 59.4% del total de muertes. (Soto, 2015, p.800)

CAPÍTULO II: MARCO DE REFERENCIA

Cáncer de mama

Generalidades

Las glándulas mamarias o mamas son una característica distintiva de los mamíferos. Son órganos estructuralmente dinámicos que varían según la edad, el ciclo menstrual y el estado reproductivo de la mujer. Durante la vida intrauterina hay desarrollo y crecimiento de tejido mamario en ambos sexos. Entre la región axilar y la región inguinal aparecen múltiples glándulas a lo largo de engrosamientos epidérmicos bilaterales llamados “crestas” o “líneas mamarias”. En los seres humanos lo normal es que un solo grupo de células prolifere para formar una mama a cada lado de la línea media. En el 1% de las mujeres puede aparecer como trastorno hereditario una mama adicional (polimastia) o un pezón supernumerario (politelia). Estas alteraciones, que son relativamente infrecuentes, también pueden ocurrir en el varón. (Ross, Pawlina, 2012, p.863)

De acuerdo a Ross (2012) “En las mujeres las glándulas mamarias se desarrollan por la acción de las hormonas sexuales. Hasta la pubertad las glándulas mamarias tanto femeninas como masculinas se desarrollan de modo similar. Al comenzar la pubertad en los varones la testosterona actúa sobre las células mesenquimáticas para inhibir el crecimiento adicional de las glándulas mamarias. En la misma época en las mujeres, las mamas siguen desarrollándose por la acción hormonal de los estrógenos y la progesterona. Los estrógenos estimulan el desarrollo adicional de las células mesenquimáticas. La glándula mamaria aumenta de tamaño, sobre todo por la proliferación del tejido adiposo interlobulillar. Los conductos se extienden y se ramifican en la estroma de tejido conjuntivo en expansión. La proliferación de las células epiteliales es controlada por interacciones entre el epitelio y el tejido conjuntivo laxo de la estroma especializada intralobulillar, que es sensible a las hormonas. En la adultez ya se ha establecido la arquitectura canalicular total de la glándula”. (p.863)

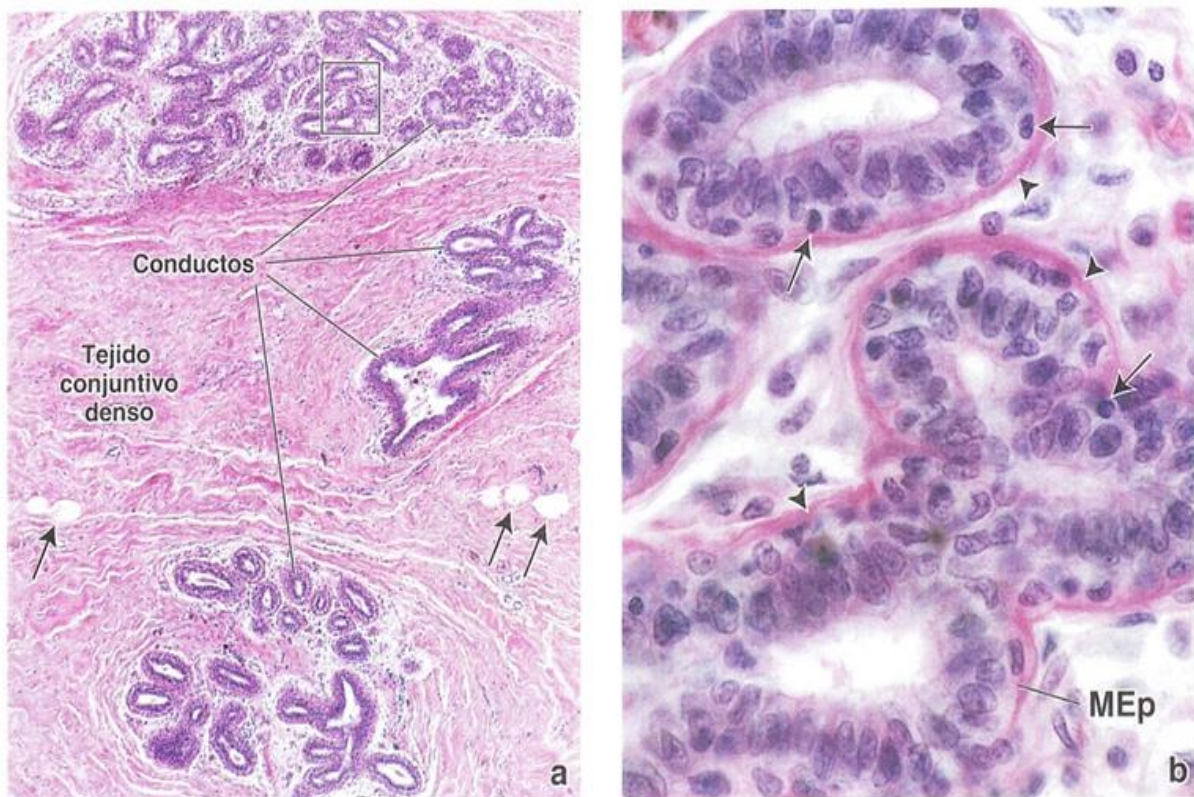
Origen y componentes de la glándula mamaria

Las glándulas mamarias son glándulas sudoríparas apocrinas modificadas que se desarrollan por la acción de las hormonas sexuales. La mama está compuesta sobre todo

por unidades lobulillares de conducto terminal (TDLU) con glándulas tubuloalveolares ramificadas. Las TDLU se encuentran dentro de una estroma de tejido conjuntivo abundante y cantidades variables de tejido adiposo. (Ross et al. 2012, p.863)

Las glándulas mamarias tubuloalveolares, que derivan de glándulas sudoríparas modificadas de origen epidérmico, se encuentran en el tejido subcutáneo. La mama adulta inactiva está compuesta por 15 a 20 lóbulos irregulares que se hallan separados por bandas de tejido conjuntivo fibroso, adoptan una disposición radial desde el tejido conjuntivo fibrosos, adoptan una disposición radial desde el pezón (papila mamaria) y se subdividen en numerosos lobulillos que reciben el nombre de unidades lobulillares de conducto terminal (TDLU). Algunas de las bandas fibrosas, llamadas ligamentos suspensorios o ligamentos de Cooper, se unen a la dermis. En el tejido conjuntivo denso de los espacios interlobulillares hay abundancia de tejido adiposo. (Ross et al. 2012, pp.863-864) (ver imagen 1)

Imagen 1. Microfotografías de una glándula mamaria inactiva.



Fuente: (Ross et al. 2012, p.867)

Cada glándula terminal en un conducto galactóforo que desemboca en el pezón a través de un orificio estrecho. Bajo la areola, cada conducto tiene una porción dilatada que recibe el nombre de seno galactóforo. En sus inicios el sistema de conductos excretores posee un epitelio simple cubico o simple cilíndrico que luego se modifica gradualmente hasta adquirir dos capas de células cubicas a la altura de los senos galactóforos. Estas fibras musculares permiten la erección del pezón en respuesta a estímulos diversos. (Ross et al. 2012, p.864)

La areola contiene glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas y glándulas mamarias modificadas (glándulas de Montgomery). Estas glándulas, que poseen una estructura intermedia entre las glándulas sudoríparas y las glándulas mamarias verdaderas, producen sobreelevaciones pequeñas en la piel de la areola. Se cree que las glándulas de Montgomery producen una secreción lubricante y protectora que modifica el pH de la piel y desalienta la proliferación bacteriana. En el pezón hay muchas terminaciones nerviosas sensitivas; en la aréola, la cantidad es menor. (Ross et al. 2012, p.864)

La unidad lobulillar del conducto terminal de la glándula mamaria corresponde a una aglomeración de alveolos secretores pequeños (en la mama en lactación) o de conductillos (en la mama inactiva) rodeados por estroma intralobulillar. (Ross et al. 2012, p.864)

Las ramificaciones sucesivas de los conductos galactóforos conducen a la unidad lobulillar de conducto terminal. Cada TDLU corresponde a una aglomeración en racimo de alveolos pequeños que forma un lobulillo y consiste en las estructuras siguientes:(ver imagen 2)

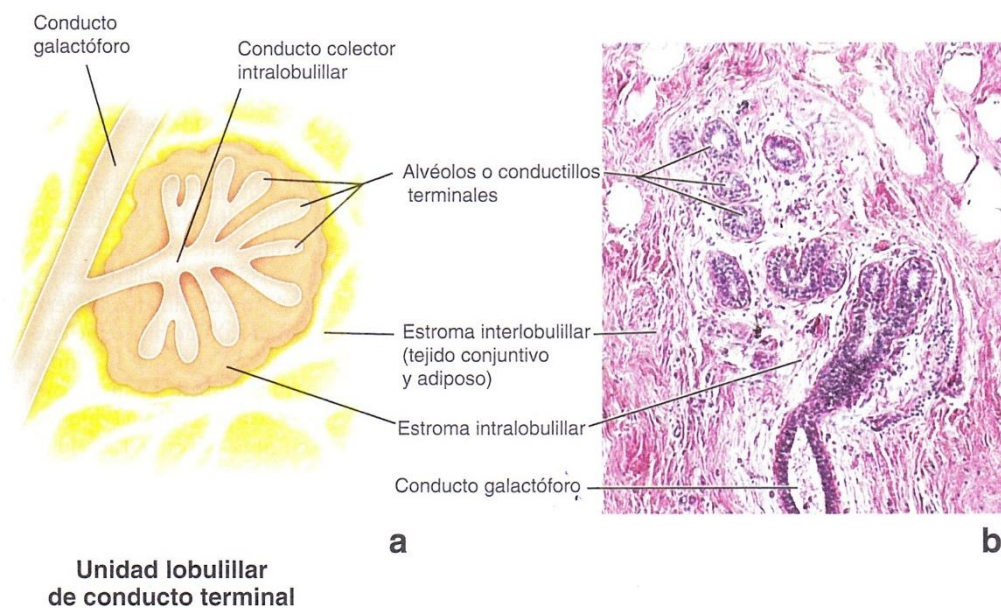
Conductillos terminales: que se encuentran en la glándula inactiva. Durante el embarazo y después del parto el epitelio de los conductillos terminales, que está compuesto por células glandulares, se diferencia en alveolos secretores totalmente funcionales que producen leche.

Conducto colector intralobulillar: que transporta las secreciones alveolares al conducto galactóforo.

Estroma intralobulillar: que consiste en tejido conjuntivo laxo especializado, sensible a hormonas, dispuesto alrededor de los conductillos terminales y los alveolos. El tejido conjuntivo intralobulillar contiene muy pocos adipocitos.

(Ross et al. 2012, p.864)

Imagen 2. Unidad lobulillar de conducto terminal



Fuente: (Ross et al. 2012, p.865)

Las células epiteliales y mioepiteliales de la glándula mamaria son las células más importantes que se asocian con los conductos y los lobulillos mamarios. Las células epiteliales glandulares forman la pared del sistema de conductos, mientras que las células mioepiteliales están situadas entre las células epiteliales y la lámina basal. Estas células, cuyas prolongaciones se entrelazan para formar una red con el aspecto de una cesta, se encuentran en las porciones secretoras de la glándula. En los cortes de rutina teñidos con hematoxilina y eosina (H-E) las células mioepiteliales son más obvias en los conductos de calibre mayor. (Ross et al. 2012, p.864)

Sin embargo, en los preparados sometidos a técnicas inmunocitoquímicas su distribución discontinua en cesta se ve mejor a la altura de los alvéolos. La contracción

de las células mioepiteliales contribuye a la eyección de la leche durante la lactación. Estudios de inmunofluorescencia recientes han demostrado que las células progenitoras mamarias que se encuentran en el epitelio canalicular dan origen tanto a las células glandulares de los alveolos como a las células mioepiteliales. (Ross et al. 2012, p.864)

Estados de la glándula mamaria

Las glándulas mamarias permanecen en estado inactivo hasta el embarazo, durante el cual adquieren su maduración morfológica y funcional completa. Esto ocurre en respuesta a los estrógenos y la progesterona secretados inicialmente por el cuerpo lúteo y más tarde por la placenta, a la prolactina de la hipófisis y a los gonadocorticoides sintetizados por la corteza suprarrenal. Al final del embarazo en las células epiteliales se encuentran vesículas de secreción pero la producción de leche es inhibida por las concentraciones elevadas de progesterona. (Ross et al. 2012, p.863)

El comienzo de la secreción láctea ocurre inmediatamente después del parto y es inducido por la prolactina (PRL) secretada por la adenohipófisis. La eyección de la leche es estimulada por la oxitocina liberada desde la neurohipófisis. Con el cambio en el entorno hormonal que ocurre en la menopausia, el componente glandular de las mamas involuciona y es reemplazado por tejido conjuntivo y adiposo. En los varones cierto desarrollo mamario adicional normalmente ocurre después de la pubertad pero las glándulas permanecen rudimentarias. (Ross et al. 2012, p.863)

Según Ross (2012) “La morfología de la porción secretora de la glándula mamaria varía con el ciclo menstrual. En la glándula inactiva el componente glandular es escaso y consiste principalmente en conductos. Durante el ciclo menstrual, la mama inactiva sufre modificaciones cíclicas leves. Al comienzo de la fase folicular la estroma intralobulillar es menos densa y los conductillos terminales parecen cordones formados por células epiteliales cubicas sin luz o con una luz diminuta. Durante la fase lútea, la altura de las células epiteliales aumenta y en los conductos aparece una luz cada vez mayor conforme se acumulan las secreciones. Además, en el tejido conjuntivo se acumula líquido. A esto le sigue la involución y la apoptosis súbitas durante los últimos días del ciclo menstrual antes del inicio de la menstruación”. (p.864)

Las glándulas mamarias sufren una proliferación y un desarrollo notorios durante el embarazo. Las glándulas mamarias sufren varios cambios en preparación para la lactación. Estas modificaciones pueden estudiarse según el trimestre del embarazo. (Ross et al. 2012, p.866)

El primer trimestre se caracteriza por el alargamiento y la ramificación de los conductillos terminales. Las células epiteliales de revestimiento y las células mioepiteliales proliferan y se diferencian a partir de células progenitoras mamarias que están en el epitelio de los conductillos terminales. Las células mioepiteliales proliferan entre la superficie basal de las células epiteliales y la lámina basal tanto en la porción alveolar como en la porción canalicular de la glándula. (Ross et al. 2012, p.866)

El segundo trimestre se caracteriza por la diferenciación de los alveolos a partir de los extremos de crecimiento de los conductillos terminales. La proliferación del tejido glandular no es uniforme y hay variaciones en el grado de desarrollo, incluso dentro de un mismo lobulillo. Las células pueden ser desde aplanadas hasta cilíndricas bajas. A medida que la mama se desarrolla el tejido conjuntivo de estroma intralobulillar se va infiltrando con plasmocitos, linfocitos y eosinófilos. En esta etapa la cantidad de tejido glandular y el volumen de la mama aumentan sobre todo debido a la proliferación de los alvéolos. (Ross et al. 2012, p.866)

En el tercer trimestre comienza la maduración de los alvéolos. Las células epiteliales glandulares adquieren la forma cubica y los nucléolos se ubican en la región celular basal. Estas células desarrollan un RER extenso y en su citoplasma aparecen vesículas de secreción e inclusiones lipídicas. La proliferación de las células del estroma interlobulillar declina y el aumento de tamaño ulterior de la mama ocurre por hipertrofia de las células secretoras y acumulación de producto de secreción en los alveolos. (Ross et al. 2012, p.866)

Los cambios del tejido glandular durante el embarazo se acompañan de una disminución en la cantidad de los tejidos conjuntivo y adiposo. (Ross et al. 2012, p.865)

Secreción glandular

En la producción de la leche intervienen procesos de secreción merocrina y apocrina. Las células secretoras contienen un retículo endoplasmático rugoso abundante,

una cantidad moderada de mitocondrias grandes, un aparato de Golgi supranuclear y varios lisosomas densos. De acuerdo al estado secretor, en el citoplasma apical puede haber inclusiones lipídicas grandes y vesículas de secreción. Las células secretoras sintetizan dos productos distintos que se secretan por mecanismos diferentes:

Secreción merocrina: El componente proteico de la leche se sintetiza en el retículo endoplasmático rugoso (RER), se envasa para su transporte en vesículas de secreción limitadas por membrana en el aparato de Golgi y se libera de la célula por fusión de la membrana vesicular con la membrana plasmática.

Secreción apocrina: El componente graso de la leche se origina como inclusiones lipídicas libres en el citoplasma. Los lípidos confluyen para formar lóbulos grandes que se mueven hacia la región apical de la célula y se proyectan en la luz alveolar. Al liberarse, estas inclusiones son cubiertas por una envoltura de membrana plasmática. Una capa fina de citoplasma queda atrapada entre la membrana plasmática y los lípidos de la inclusión y se libera junto con ellos, pero la cantidad de citoplasma perdido en este proceso es despreciable.

(Ross et al. 2012, p.866)

La secreción láctea liberada de los primeros días del parto se conoce como calostro. Esta preleche es una secreción amarillenta alcalina que tiene más proteínas, vitamina A, sodio, cloro y menos lípidos, hidratos de carbono y potasio que la leche definitiva. Contiene una cantidad considerable de anticuerpos (sobre todo IgA secretora) que proveen cierto grado de inmunidad pasiva al neonato. Se cree que los anticuerpos del calostro son producidos por los linfocitos y los plasmocitos que infiltran el tejido conjuntivo laxo de la mama durante su proliferación y desarrollo y se secretan a través de las células glandulares como ocurre en las glándulas salivales y el intestino. Al disminuir la cantidad de estas células migrantes después del parto, la producción de calostro cesa y comienza a secretarse leche, que tiene lípidos en abundancia. (Ross et al. 2012, p.866)

Regulación hormonal de la glándula mamaria

El crecimiento y el desarrollo iniciales de la glándula mamaria en la pubertad ocurren bajo la acción de los estrógenos y la progesterona producidos por el ovario en proceso de maduración. Menciona Ross (2012) que “Por la acción hormonal, las TDLU

se desarrollan y se diferencian en unidades funcionales dinámicas. Después de este desarrollo inicial en cada ciclo ovárico se producen cambios leves en la morfología del tejido glandular. Durante la fase folicular del ciclo menstrual los estrógenos circulantes estimulan la proliferación de los conductos galactóforos. Luego de la ovulación, en la fase lútea, la progesterona estimula el crecimiento de los alveolos; la estroma intralobulillar se torna edematosa. (pp.866-867)

Desde el punto de vista clínico, durante la fase lútea, las mujeres notan dolor durante la palpación y un aumento progresivo del volumen del tejido mamario. Durante el embarazo el cuerpo lúteo y la placenta producen estrógenos y progesterona en forma continua, lo que causa un aumento masivo de las TDLU. En la actualidad se cree que el desarrollo mamario también depende de la prolactina adenohipofisaria, la hCS placentaria y los glucocorticoides suprarrenales”. (pp.866-867)

La lactación está bajo el control neuronal de la adenohipófisis y el hipotálamo. Aunque los estrógenos y la progesterona son indispensables para el desarrollo físico de la mama durante el embarazo, estas dos hormonas también suprimen el efecto de la prolactina y la hCS, cuyas concentraciones aumentan a medida que progresa la gestación. No obstante. La pérdida súbita de la secreción de estrógenos y progesterona por la placenta y el cuerpo lúteo justo después del parto adquiere su función lactogénica. Para la producción de leche también hace falta la secreción de hormona del crecimiento, glucocorticoides suprarrenales y hormona paratiroidea. (Ross et al. 2012, p.867)

La succión durante el almacenamiento inicia impulsos sensitivos que desde los receptores del pezón llegan al hipotálamo. Estos impulsos inhiben la liberación de factor inhibidor de la prolactina y entonces se libera PRL en la adenohipófisis. Los impulsos sensitivos también causan la liberación de oxitocina en la neurohipófisis. La oxitocina estimula las células mioepiteliales que rodean la base de las células secretoras alveolares y la base de las células de los conductos de mayor calibre para que se contraigan y compriman la leche del sistema alveolocanalicular. Si no hay succión, la secreción láctea cesa y las glándulas mamarias comienzan a involucionar y atrofiarse. El tejido glandular retorna entonces a su estado inactivo de reposo. (Ross et al. 2012, p.867)

Involución de la glándula mamaria

Después de la menopausia, las glándulas mamarias se atrofian o su estroma especializada involuciona. Al faltar la estimulación hormonal ovárica, las células secretoras de las TDLU se degeneran y desaparecen, pero algunos conductos pueden persistir para crear un patrón histológico que se parece al de la mama masculina. El tejido conjuntivo también sufre alteraciones degenerativas, señaladas por una disminución de la cantidad de fibroblastos y fibras colágenas y una desaparición de las fibras elásticas. (Ross et al. 2012, p.867)

Irrigación sanguínea y drenaje linfático

La sangre que irriga la mama proviene de las ramas torácicas de la arteria axilar, de la arteria torácica interna y de arterias intercostales anteriores. Las ramas de estos vasos siguen el trayecto de los conductos para distribuirse en redes capilares perialveolares. Las venas básicamente siguen el mismo camino que las arterias para drenar al final en las venas axilar y torácica interna. (Ross et al. 2012, p.870)

Los capilares linfáticos están situados en el tejido conjuntivo que rodea los alveolos. Los vasos linfáticos mayores drenan en los ganglios linfáticos axilares, supraclaviculares y paraesternales. (Ross et al. 2012, p.870)

Inervación

Los nervios que inervan la mama son ramas cutáneas anteriores y laterales de los nervios intercostales segundo a sexto, estos nervios contienen eferencias simpáticas y aferencias sensitivas. La función secretora mamaria esta fundamentalmente bajo control hormonal, pero impulsos aferentes asociados con la succión del amamantamiento participan en la secreción refleja de prolactina y oxitocina. (Ross et al. 2012, p.870)

Etiopatogenia del cáncer

Como se mencionó anteriormente en el capítulo de 2 en el apartado de antecedentes, según De la Garza et al. (2014) “El origen de la palabra Cáncer (Karkinos) se le adjudica a Hipócrates (460-370 a. C). Carcinosis (Karkínoc, habitualmente

denominado por su nombre en latín, Cáncer, o simplemente como el Cangrejo) es un cangrejo gigante de la mitología griega que habitaba en la laguna de Lerna”. (p. 27)

De acuerdo a Gandur (2014) “El término “cáncer” es genérico y designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del cuerpo. El cáncer: es un crecimiento tisular producido por la proliferación continua de células anormales con capacidad de invasión y destrucción de otros tejidos. El cáncer, puede originarse a partir de cualquier tipo de célula, en cualquier tejido corporal, no es una enfermedad única, sino un conjunto de enfermedades que se clasifican en función del tejido y de la célula de origen”. (p.7)

En la actualidad, las pruebas indican que no solo existen influencias ambientales sino también una predisposición hereditaria para desarrollar muchos tipos de cáncer, incluido el cáncer de mama.

El cáncer es un trastorno genético causado por mutaciones del ácido desoxirribonucleico (ADN) que son (en su mayor parte) adquiridas espontáneamente o inducidas por factores ambientales. Esas alteraciones genéticas son hereditarias, de modo que se transmiten a las células hijas en cada división celular.

Muchas de las células del cuerpo sufren procesos de división, los cuales van a estar en condiciones normales regulados por mecanismos de control que se encargan de mantener un equilibrio en cuanto a éste proceso. Dicha actividad ocurre en necesidad de reemplazar las células dañadas o bien envejecidas, presentes en los diferentes órganos de nuestro cuerpo. En general en cualquier tipo de cáncer, este es la primera fase en verse alterada, en donde la proliferación acelerada, desordenada y descontrolada de las células dañadas o alteradas genéticamente, lleva a la producción del tumor.

Generalmente, el proceso de carcinogénesis está compuesto por una cascada de eventos que se pueden resumir de la siguiente manera: 1- una mutación inactiva un gen supresor de tumores, 2- la célula mutada prolifera, 3- una mutación inactiva un gen reparador de ADN, 4- la mutación de un protooncogén crea un oncogén, 5- las mutaciones inactivan otros genes supresores de tumores lo que da como resultado final un tumor.

Podría acontecer que alguno o algunos de los genes dañados sean heredados de los padres conocido como mutaciones génicas heredadas. Esto posibilita que el cáncer se

desarrolle más prematuramente, pues bastaría un menor número de mutaciones adquiridas en vida.

Por ende, se puede afirmar que el paso inicial en la carcinogénesis consiste en la acción de un agente iniciador, que ocasiona un daño (mutación) en el ADN. A veces se nace con esta mutación y otras se induce por causas internas al organismo, como hormonas, infecciones o inflamación crónica. Otras muchas veces la causa se halla en factores externos, como las radiaciones o los agentes químicos como la exposición al humo del cigarrillo.

Cabe destacar que estas células cancerosas, tienen la capacidad de invadir órganos distantes al sitio de origen, a este fenómeno de diseminación celular se le conoce como metástasis. Sin embargo, las distintas clases y variantes neoplásicas tienen características diferentes, en cuanto a su velocidad de crecimiento, su diseminación y su capacidad para responder de manera efectiva al tratamiento. Es por ésta razón que es importante realizar un estudio oportuno sobre la enfermedad, en busca de lograr definir un estadio que se relaciona tanto con el tamaño y extensión del tumor, la diseminación a ganglios linfáticos regionales y el grado de diferenciación, esto con el fin de obtener mejores resultados en cuanto a su pronóstico y tratamiento.

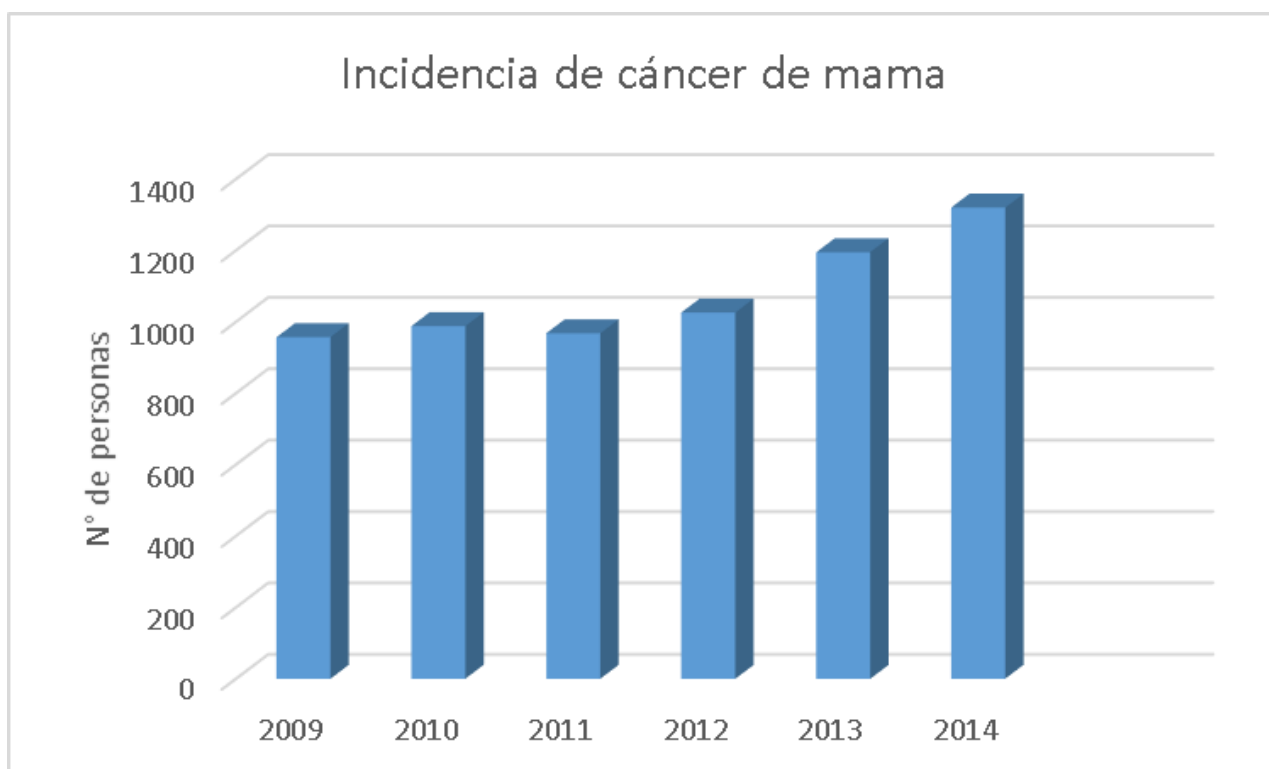
Epidemiología del cáncer de mama

En relación con la epidemiología, de acuerdo con Aparicio y Morera (2009) “El cáncer de mama es el más frecuente en el mundo después del cáncer de pulmón y el más frecuente entre las mujeres, con aproximadamente 1.4 millones de nuevos casos al año (24% del total femenino) y aproximadamente 500 mil defunciones por esta causa. Más de la mitad de esos casos se producen en países en vías de desarrollados. (p.43)

Conforme a Kumar (2013) “En 2010 se diagnosticaron más de 200.000 cánceres de mama infiltrantes en mujeres en EE.UU. y cerca de 40.000 mujeres fallecieron por esta enfermedad, lo que la convirtió en la segunda causa de muerte relacionada con el cáncer, después del cáncer de pulmón, en las mujeres. El riesgo a lo largo de la vida de desarrollar un cáncer de mama es de 1 de cada 8 mujeres en ese país. En las tres últimas décadas, la mortalidad de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama se ha reducido del 30 al 20%, y principalmente como consecuencia de la mejoría del cribado y del tratamiento”. (p.708)

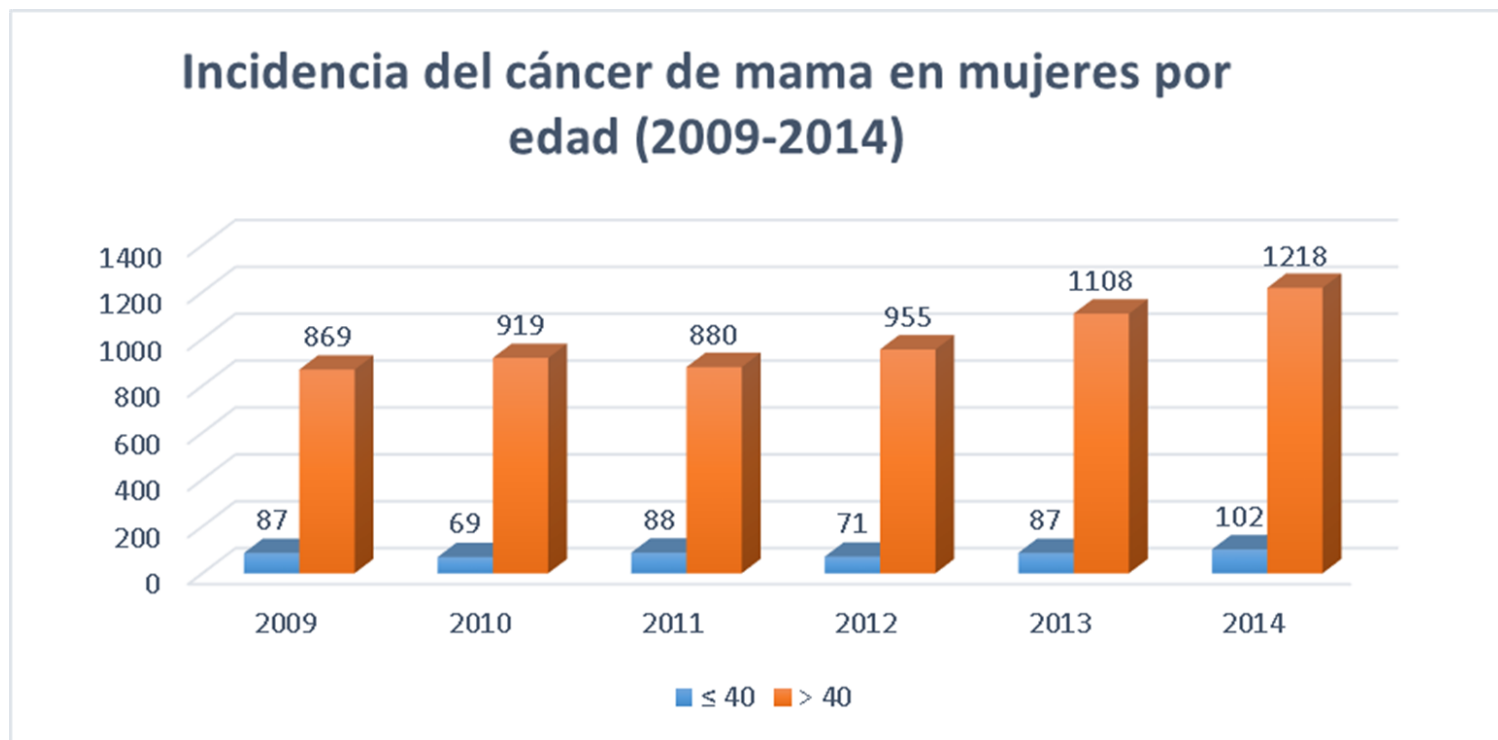
Según los datos del Ministerio de Salud de Costa Rica en el año 2014, se presentó una incidencia de cáncer de mama en la población femenina de 1320 casos, superando en comparación al reporte de casos del año 2010 que fue de 997 personas con diagnóstico de cáncer de mama. (ver imágenes 3 y 4)

Imagen 3. Incidencia de cáncer de mama



Fuente: Ministerio de salud de Costa Rica

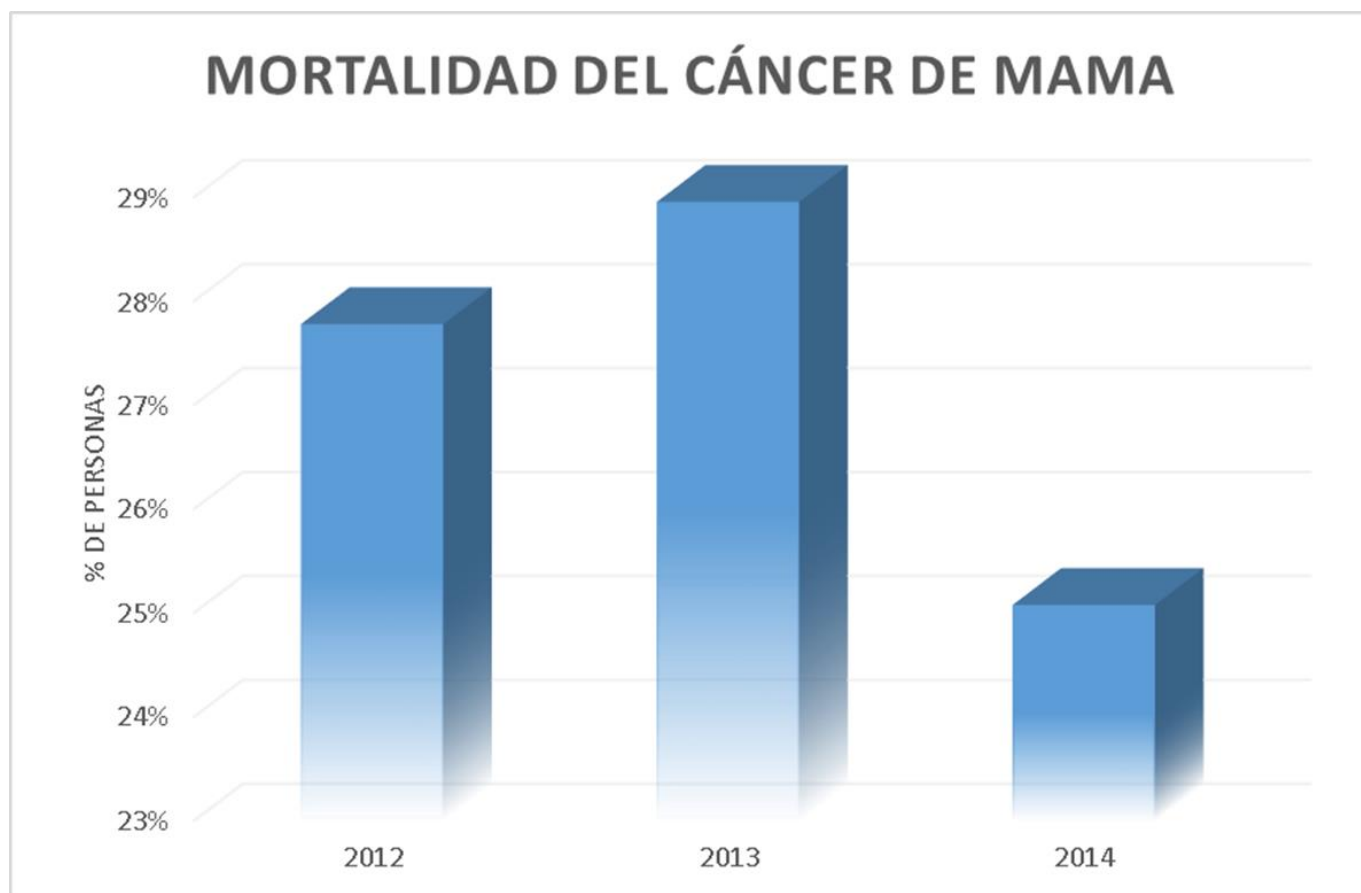
Imagen 4. Incidencia del cáncer de mama en mujeres por edad (2009-2014)



Fuente: Ministerio de Salud de Costa Rica

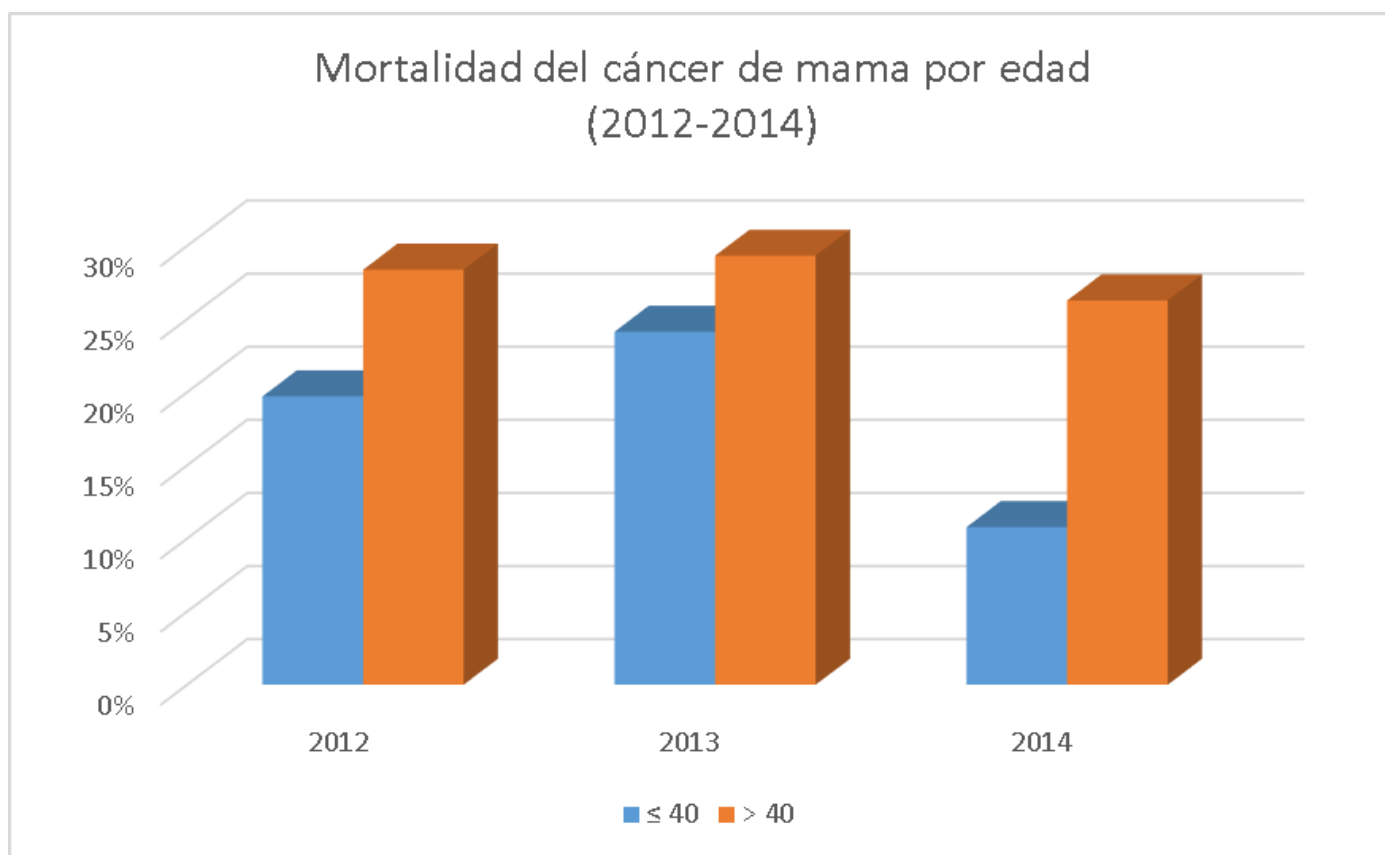
Ahora bien, en las imágenes 5 y 6, se resumen los índices de mortalidad agrupados en tasas por cada 100,000 mujeres y por edades de las pacientes.

Imagen 5. Mortalidad del cáncer de mama.



Fuente: Ministerio de Salud de Costa Rica

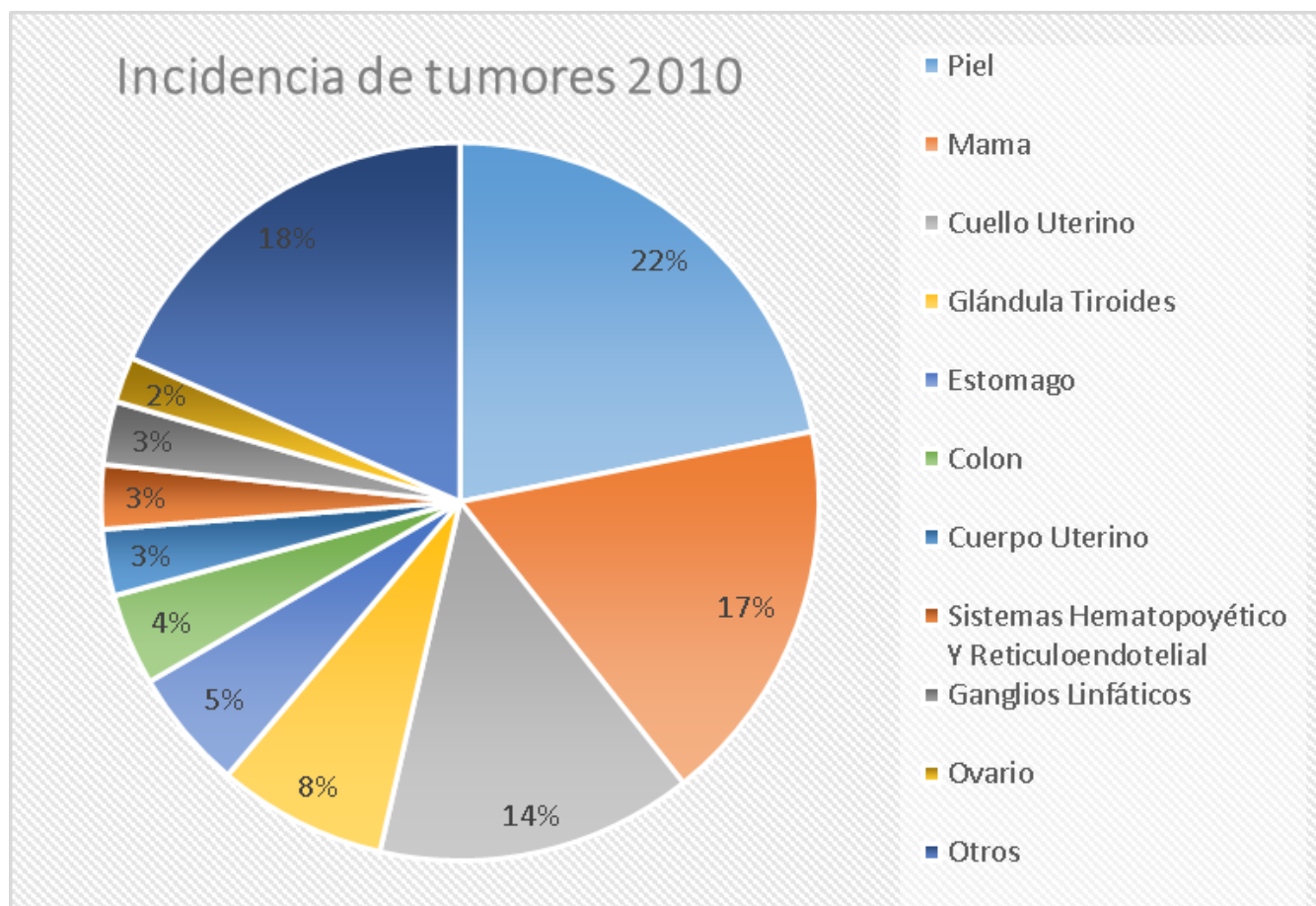
Imagen 6. Mortalidad del cáncer de mama por edad (2012-2014)



Fuente: Ministerio de Salud de Costa Rica

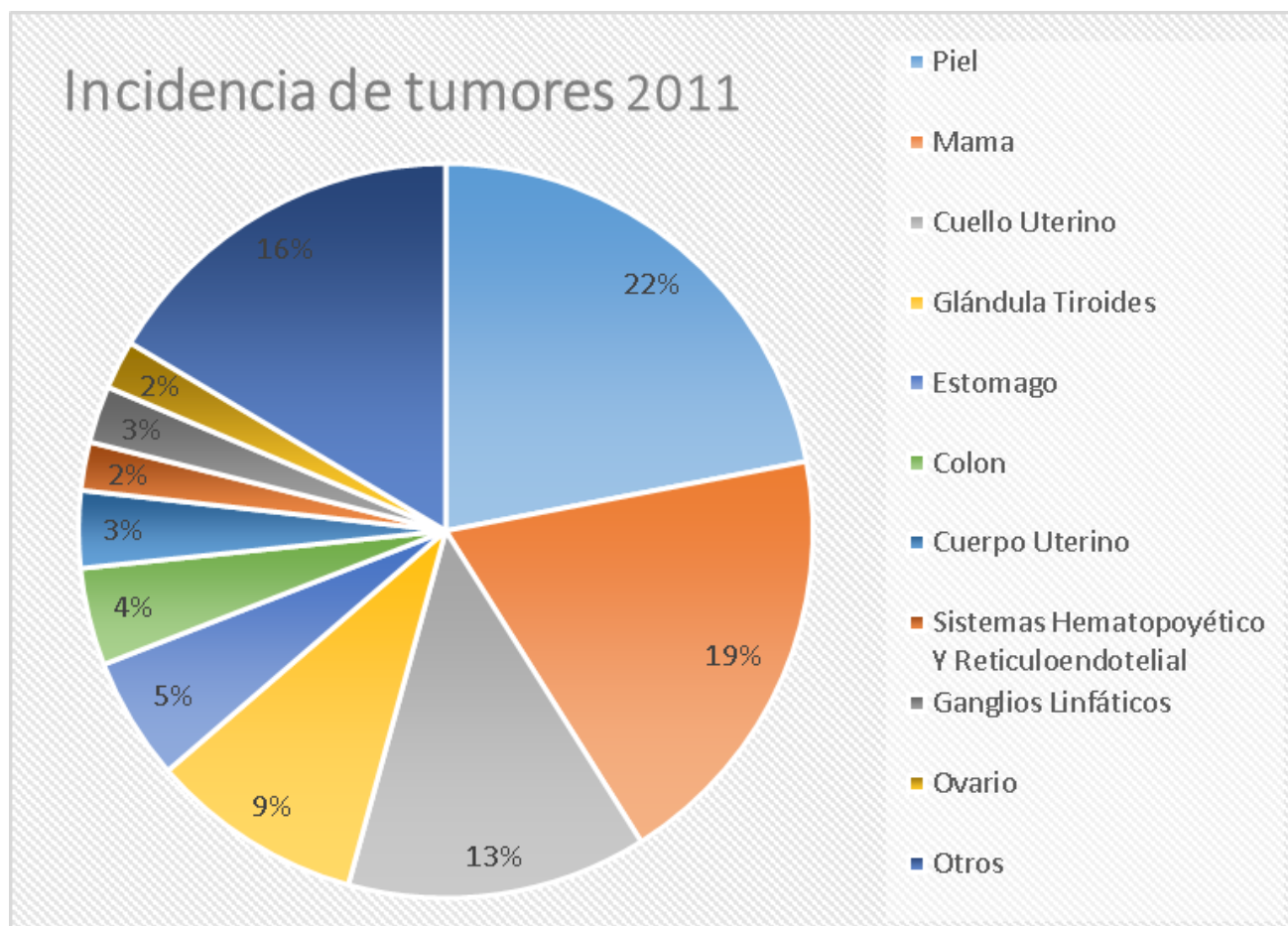
En base a datos del Ministerio de Salud, en Costa Rica en el año 2014, el cáncer de mama fue el primero en la tasa de incidencia por cada 100,000 mujeres (55.87%), por encima de otros cánceres como piel (55.61%), cuello uterino (29.33%) y glándula tiroidea (28.4%) respectivamente. (ver imágenes 7, 8, 9, 10,11) Además ocupó el primer lugar en mortalidad en ese mismo año con una tasa de mortalidad por cada 100,000 mujeres del 14.01% por encima de estómago (9.65%), colon (7.36%) y cuello uterino (5,24%). (ver imágenes 12, 13, 14, 15)

Imagen 7. Incidencia de tumores 2010



Fuente: Ministerio de Salud de Costa Rica

Imagen 8. Incidencia de tumores 2011



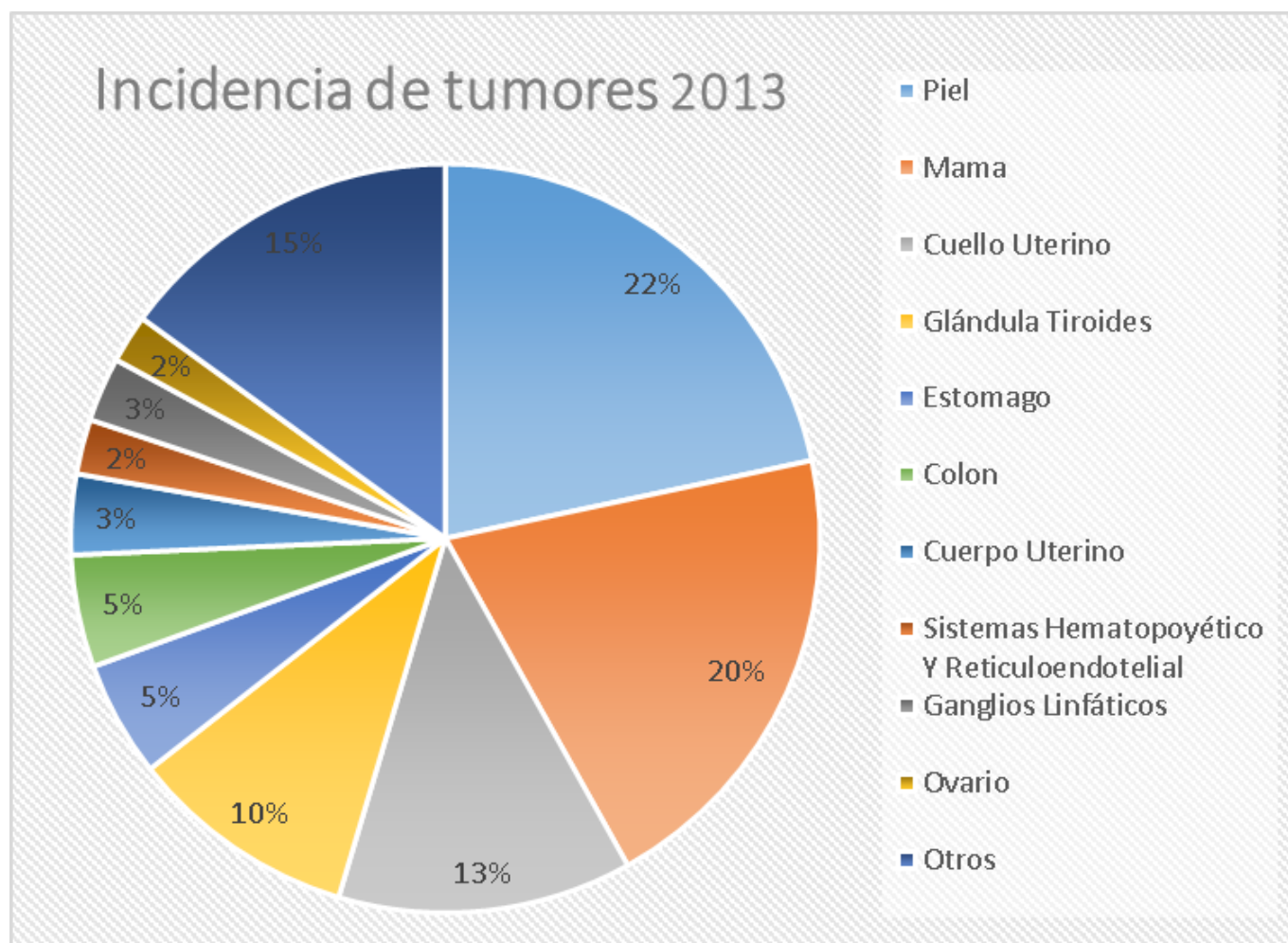
Fuente: Ministerio de Salud

Imagen 9. Incidencia de tumores 2012



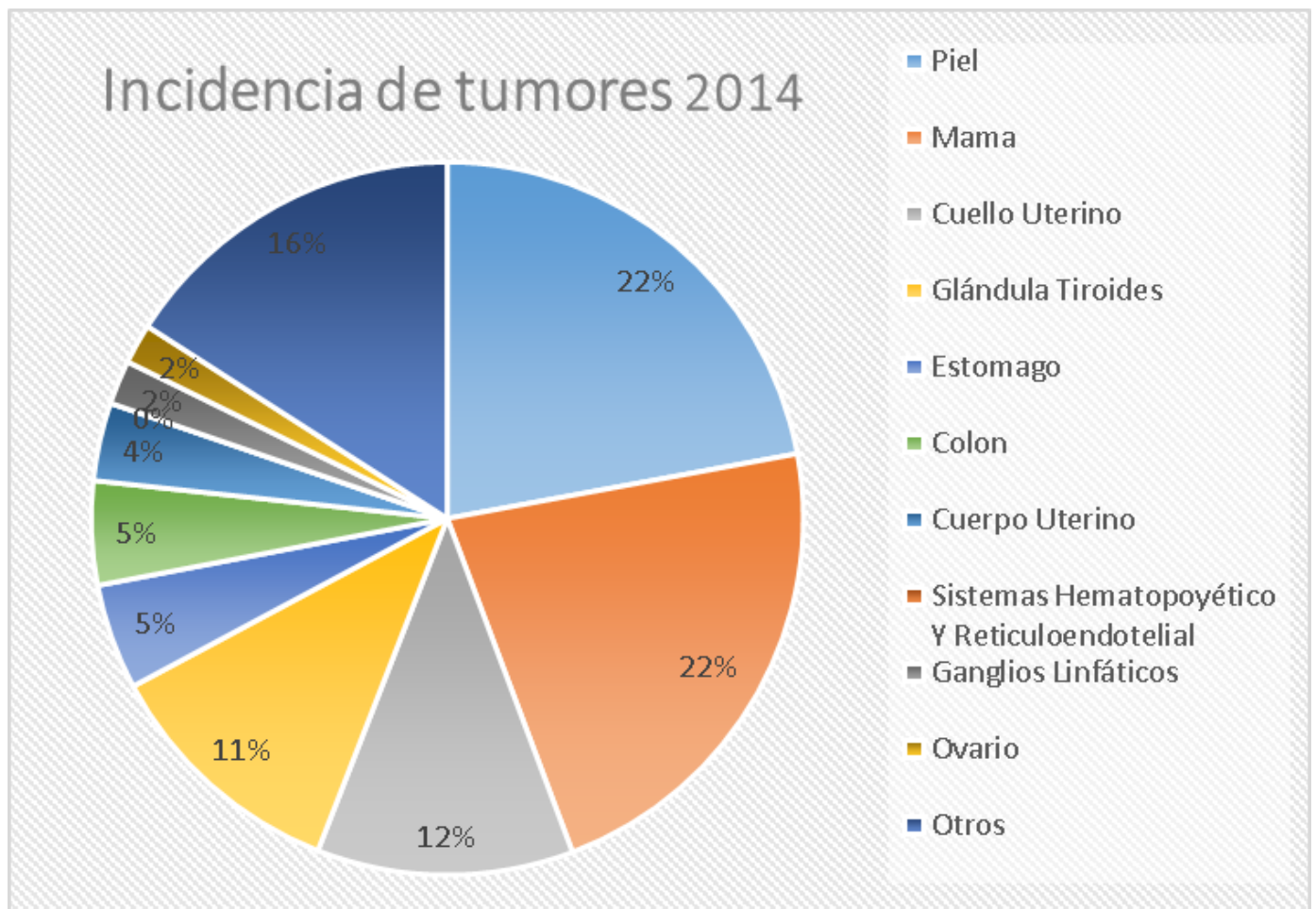
Fuente: Ministerio de Salud

Imagen 10. Incidencia de tumores 2013



Fuente: Ministerio de Salud

Imagen 11. Incidencia de tumores 2014



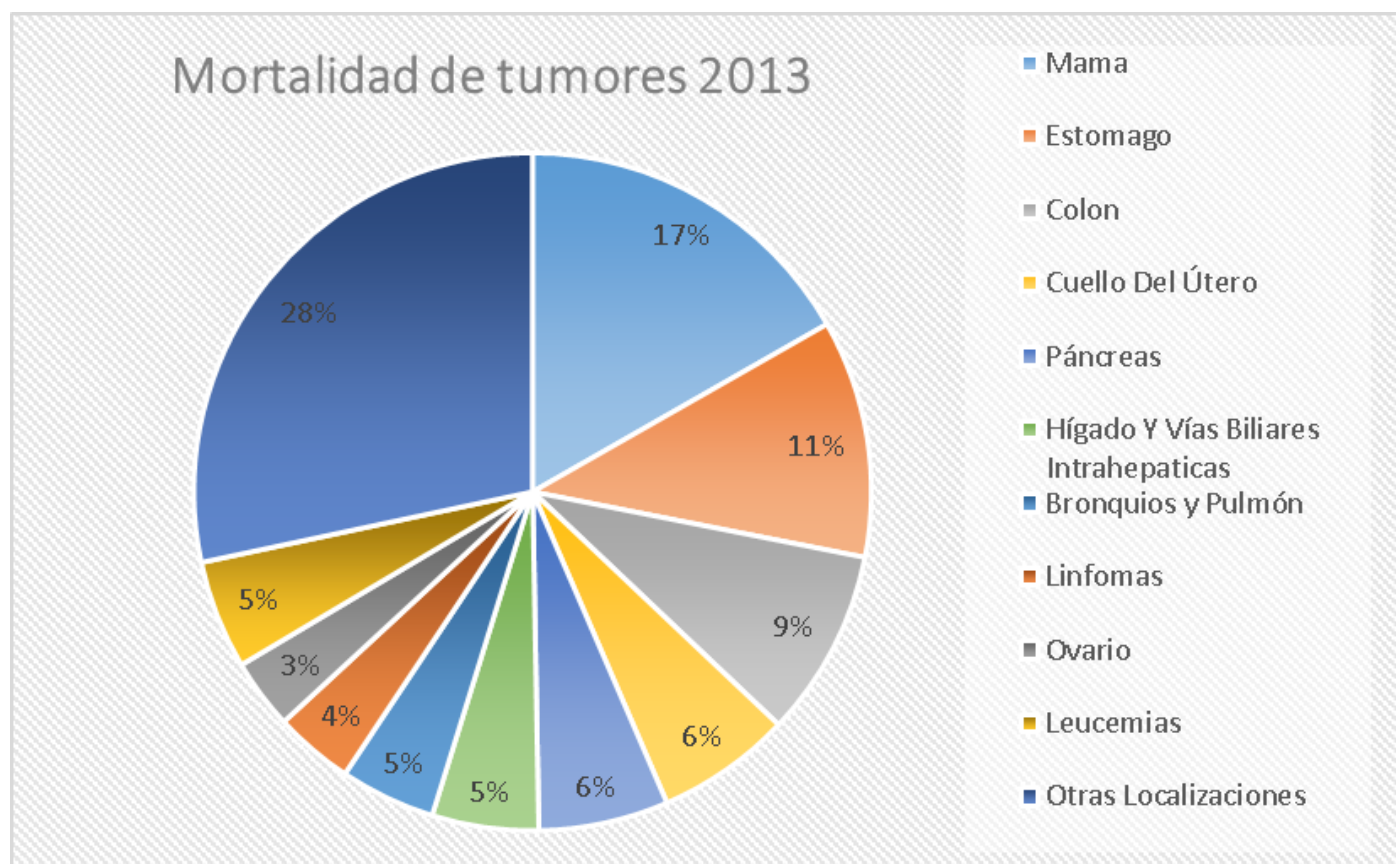
Fuente: Ministerio de Salud

Imagen 12. Mortalidad de tumores 2012



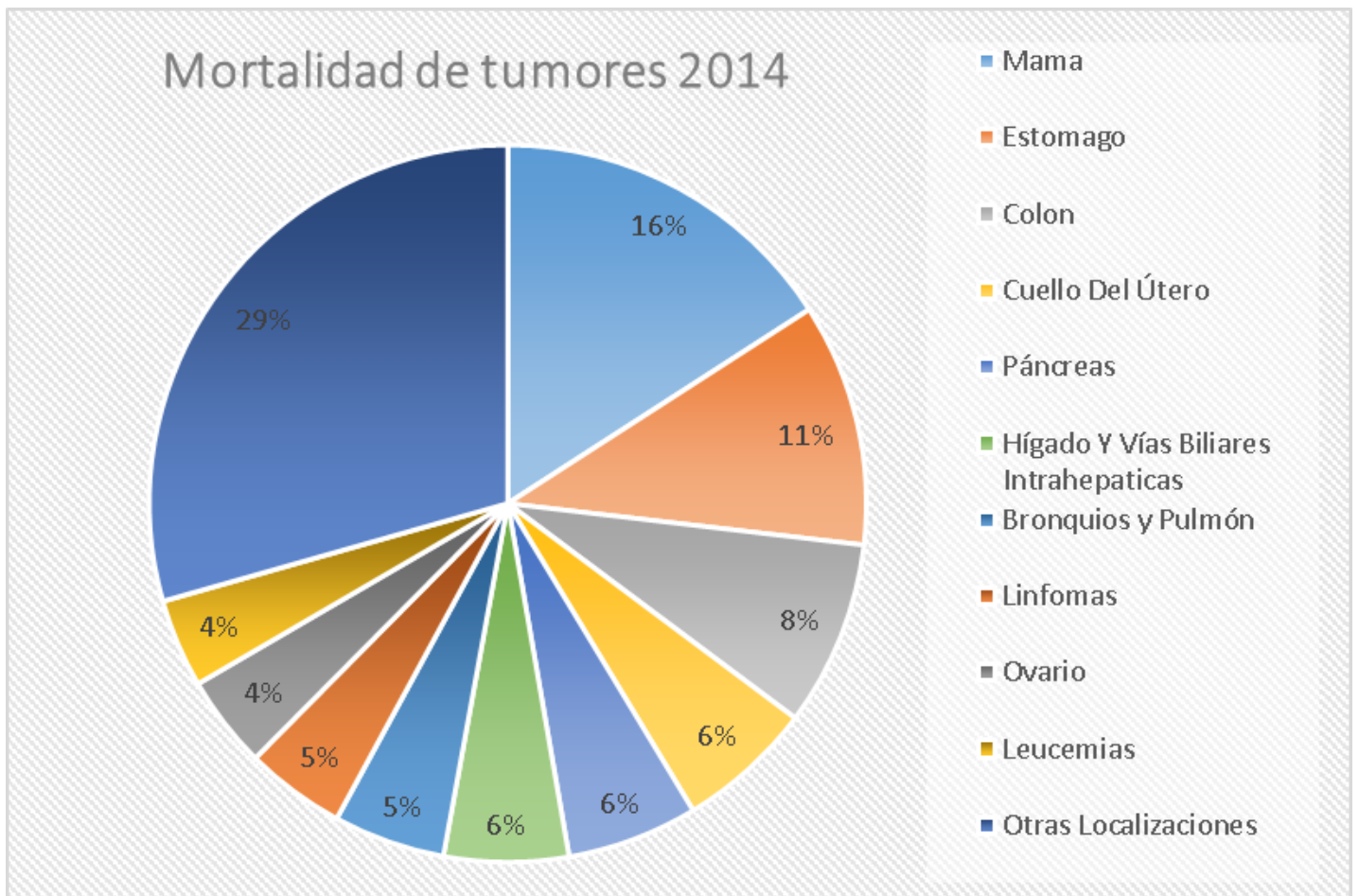
Fuente: Ministerio de Salud de Costa Rica

Imagen 13. Mortalidad de tumores 2013



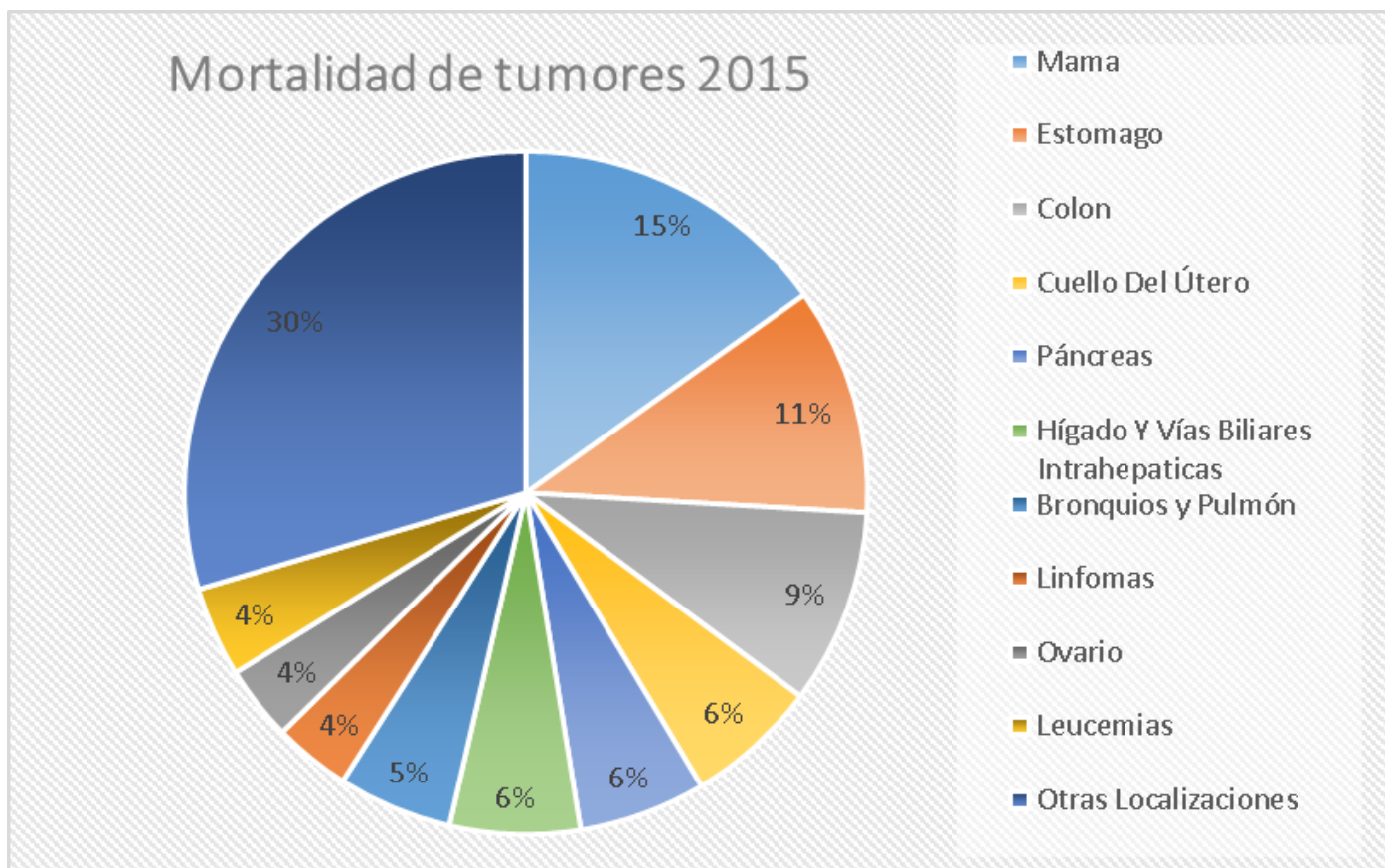
Fuente: Ministerio de Salud

Imagen 14. Mortalidad de tumores 2014



Fuente: Ministerio de Salud

Imagen 15. Mortalidad de tumores 2015



Fuente: Ministerio de Salud

Esto representa un serio problema de salud pública, debido a sus altos índices tanto de incidencia, como de mortalidad, lo que supone una necesidad imperiosa de realizar una detección más temprana en busca de disminuir los índices de mortalidad. Con relación a este análisis se debe realizar una minuciosa revisión geográfica del problema que brinde rastros a los profesionales en el sector salud para poder de una manera oportuna realizar campañas de tamizaje que permitan identificar a las poblaciones de más alto riesgo.

En todo el mundo, hay grandes variaciones en la incidencia, la mortalidad y la supervivencia, que pueden ser el resultado de varios factores complejos subyacentes, como la edad, la etnicidad, la dieta y los estilos de vida (incluyendo cuestiones reproductivas como la edad al primer parto y la lactancia). El cáncer de mama está aumentando en los países menos desarrollados, supuestamente relacionados con los

cambios en los factores del estilo de vida. (Wolff, Domchek, Davidson, Sacchini, McCormick, año 2013, p.1630)

Factores de riesgo

En este punto existen algunos factores relacionados con aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama, en relación con el resto de la población. El primer factor a comentar es el sexo, factor sumamente importante ya que las mujeres son las que tienen mayor predisposición a desarrollar ésta neoplasia, contrario a los hombres en donde su presentación es bastante infrecuente, representando únicamente menos del 1 % total de los casos.

Por ende, se ha identificado un gran número de factores de riesgo de cáncer de mama. En la imagen 16, se han clasificado en grupos en función de su relación más clara o no tan evidente, y se indica, cuando es posible, el riesgo relativo que supone cada uno de ellos. Algunos de los factores de riesgo más importantes se resumen a continuación:

Edad. El riesgo aumenta paulatinamente a lo largo de la vida, en particular después de la menopausia, y alcanza su máximo hacia los 80 años de edad. El 75% de las mujeres con cáncer de mama son mayores de 50 años y solo el 15% tienen menos de 40 años.

Variaciones geográficas. Se han descrito diferencias sorprendentes en las tasas de incidencia y mortalidad del cáncer de mama en distintos países. El riesgo de desarrollar esta enfermedad es significativamente mayor en Norteamérica y en el norte de Europa con respecto a Asia y África. Por ejemplo, las tasas de incidencia y mortalidad son cinco veces mayores en EE.UU. que en Japón. Estas diferencias parecen deberse más a factores medioambientales que a cuestiones genéticas, ya que las emigrantes desde zonas de baja incidencia a otras de incidencias mayores tienden a adquirir las tasas de sus países de adopción, y viceversa. Parecen estar ligados la dieta, los patrones de reproducción y los hábitos de lactancia.

Raza y etnia. La tasa más alta de cáncer de mama se detecta en mujeres caucásicas no hispanas, si bien estas y las afroamericanas tienden a desarrollar la enfermedad a una edad más temprana y tiene más probabilidades de tener tumores agresivos que se presentan en un estadio avanzado. Tales disparidades entre etnias son objeto de intensos

estudios y actualmente se consideran debidas a la combinación de diferencias genéticas y factores sociales, como las opciones de estilo de vida y el acceso a la asistencia sanitaria.

Otros factores de riesgo. Se ha demostrado la utilidad de la exposición prolongada a estrógenos exógenos después de la menopausia, como sucede con el tratamiento hormonal sustitutivo, para la prevención de la osteoporosis. Sin embargo, de acuerdo con estudios recientes, el uso a un plazo relativamente corto del tratamiento hormonal con estrógenos combinados con progestágenos se asocia a un aumento de riesgo de presentar cáncer de mama, a un diagnóstico del cáncer de mama en un estadio más avanzado y a una incidencia mayor de anomalías en las mamografías.

No se ha demostrado que el uso de anticonceptivos orales afecte el riesgo de cáncer de mama, incluso en mujeres que los han tomado durante mucho tiempo o que tienen antecedentes familiares de cáncer de mama.

(Kumar et al. 2013, pp.708-709)

Imagen 16. Factores de riesgo del cáncer de mama.

Factor	Riesgo relativo
Factores conocidos	
Geografía	Varía en cada zona
Edad	Aumenta después de los 30 años
Antecedentes familiares	
Familiar de primer grado con cáncer de mama	1,2-3
Premenopausia	3,1
Premenopausia y bilateral	8,5-9
Posmenopausia	1,5
Posmenopausia y bilateral	4-5,4
Historia menstrual	
Edad de la menarquia < 12 años	1,3
Edad de la menopausia > 55 años	1,5-2
Embarazo	
Primer hijo nacido vivo entre los 25 y los 29 años	1,5
Primer hijo nacido vivo después de los 30 años	1,9
Primer hijo nacido vivo después de los 35 años	2-3
Nulípara	
	3
Enfermedad benigna de la mama	
Enfermedad proliferativa sin atipia	1,6
Enfermedad proliferativa con hiperplasia atípica	> 2
Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>	6,9-12
Otros factores posibles	
Estrógenos exógenos	
Anticonceptivos orales	
Obesidad	
Dieta rica en grasas	
Consumo de alcohol	
Tabaquismo	

(Kumar et al. 2013, p.708)

No se entiende el mecanismo preciso de la carcinogénesis. La exposición a estrógenos endógenos y exógenos es una clave para el desarrollo de cáncer de mama positivo para los receptores. Sin embargo, comenta Ross (2012) que “La exposición hormonal constante y la predisposición genética son los principales factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama. En los estados unidos es la neoplasia maligna más común. Se calcula que cada año en casi 200 000 mujeres (y también en 1 700 hombres) se realiza el diagnóstico de cáncer de mama, la mayor parte de los canceres mamarios están vinculados con la exposición hormonal (la cual aumenta con la edad, la menarca temprana, la menopausia tardía y el primer embarazo de termino a una edad más avanzada). Alrededor del 5% de todos os canceres de la mama se atribuyen a la mutación de los genes de cáncer mamario autosómicos dominantes (BRCA1 y BRCA2)”. (p.863)

El incremento de la exposición a estrógenos se acompaña de un mayor riesgo de cáncer de mama, ejemplos de ello sería la menarca temprana, la nuliparidad y la menopausia tardía. Por último se observa un vínculo entre la obesidad y un mayor riesgo de cáncer de mama. Otros factores son radiación, el consumo de alcohol y alimentación con alto contenido de grasas y mutaciones. (Soto, 2015, p.800)

Adicional de los factores de riesgo mencionados anteriormente, menciona Kumar (2013) que “La radiación ionizante sobre el tórax aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama. La magnitud del riesgo depende de la dosis de radiación, del tiempo transcurrido desde la exposición y de la edad. Solo parecen estar afectadas las mujeres en las que la radiación se produjo antes de los 30 años, durante el desarrollo de la mama. Por ejemplo, aparece un cáncer de mama en el 20-30% de las mujeres que recibieron radioterapia por un linfoma de Hodgkin durante su adolescencia o al inicio de la edad adulta, pero el riesgo no se eleva en las que fueron tratadas en edades posteriores. Es importante resaltar que las dosis bajas de radiación asociadas a un cribado mamográfico no tienen un efecto significativo en la incidencia de cáncer de mama”. (p.709)

Mediante el análisis de estudios poblacionales se ha implicado la participación de muchos otros factores de riesgo menos conocidos, como la obesidad, el consumo de alcohol y una dieta rica en grasas, en el desarrollo del cáncer de mama. El riesgo asociado a la obesidad parece deberse a la exposición de la mama a los estrógenos producidos por el tejido adiposo. (Kumar et al. 2013, p.709)

La herencia como factor de riesgo en el desarrollo del cáncer de mama

Los antecedentes familiares en relación principalmente con la mutación de los genes BRCA-1 y BRCA-2 causantes de más de la mitad de todos los cánceres de mama hereditarios y la patología mamaria previa son los otros dos factores de riesgo importantes para el riesgo de un cáncer de mama.

Según Davidson (2017) “Los antecedentes familiares son un tercer factor de riesgo fundamental. En donde alrededor del 20% de los cánceres de mama se presentan en mujeres con antecedentes familiares de ésta patología, donde el mayor riesgo se asocia con el diagnóstico del cáncer de mama en los familiares de primer grado de consanguinidad y menores de 50 años de edad.” (p. 1352)

El 5-8% de los casos de cáncer de mama ocurren en familias de alto riesgo. Se han identificado varios síndromes de cáncer de mama familiares con alteraciones moleculares asociadas. Uno de los más importantes es el síndrome de cáncer de mama y ovario, que se relaciona con mutaciones en las células germinales de los genes de susceptibilidad del cáncer de mama, BRCA1 y BRCA2. Estas mutaciones se heredan de modo autosómico dominante y por tanto pueden transmitirse a través de la línea materna o paterna. Los estudios exhaustivos sugieren que una mutación en la línea germinal en cualquiera de estos genes se asocia con un riesgo del 50-85% de desarrollar un cáncer de mama a lo largo de la vida. (Davidson, 2017, p. 1352)

En la actualidad, el estudio de las mutaciones BRCA1 y BRCA2 se considera un estudio estándar en las mujeres con características clínicas sugestivas de un síndrome de cáncer de mama hereditario, entre las que se encuentran la existencia de múltiples familiares con cáncer de ovario o cáncer de mama de inicio temprano, cáncer de mama bilateral o ascendencia judía askenazí. Antes de realizar el estudio se debe informar cuidadosamente acerca de las implicaciones de un resultado positivo o negativo de la prueba y de las limitaciones de la misma. (Davidson, 2017, p. 1352)

En resumen, se puede observar que son muchos y variados los factores de riesgo que aumentan la posibilidad de desarrollar un tumor maligno de mama, por lo que es importante basarse en los datos más importantes como el sexo, la edad y la historia familiar para establecer un protocolo de atención basado en la prevención y el tamizaje.

Desarrollo del cáncer de mama

Los tumores malignos de mama se dan como resultado de la proliferación acelerada, desordenada y no controlada de células con genes mutados tal como se mencionó anteriormente, en torno a la fisiología del cáncer, en el carcinoma de mama, ésta desregulación actúa normalmente estimulando la continuidad del ciclo celular pertenecientes a distintos tejidos de la glándula mamaria.

Las lesiones de la mama en la mujer son mucho más frecuentes que en el hombre y normalmente adoptan la forma de nódulos o masas palpables, a veces dolorosos. Afortunadamente, en su mayor parte son inofensivas, pero, como es bien sabido, el cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres (excluida la neoplasia de piel) y ocupa el segundo lugar después del de pulmón como causa de muerte relacionada con el cáncer.

Por tanto, no es infrecuente que las mujeres soliciten evaluación ante la más mínima sospecha de un bulto en la mama. (Kumar, Abbas, Aster, 2013, pp.704)

Relación entre cambios fibroquísticos y carcinoma de mama

Aunque los cambios fibroquísticos son benignos, algunas características pueden conferir un aumento de riesgo de desarrollar cáncer:

- El riesgo de carcinoma de mama es mínimo o no aumenta: fibrosis, cambios quísticos, metaplasia apocrina, hiperplasia leve.
- Riesgo ligeramente aumentado (1.5-2 veces): hiperplasia moderada o intensa (sin atipia), papilomatosis ductal, adenosis esclerosante.
- Aumento importante del riesgo (5 veces): hiperplasia atípica, tanto ductal como lobulillar.

(Kumar et al. 2013, pp.706)

En relación al cáncer de mama o carcinoma mamario como también es denominado, aunque, esta denominación únicamente hace referencia a la naturaleza epitelial de las células que se convierten en malignas, y no a las de origen mesenquimal. Según mencionan Vernet, Sabadell y Carreras (2014) “En la glándula mamaria se pueden desarrollar, fundamentalmente, dos tipos de tumores malignos, tal como se refleja en la clasificación anatomopatológica de la OMS, en función del tipo de célula que presente la degeneración neoplásica: tumores epiteliales y tumores mesenquimales. Los tumores epiteliales malignos (carcinomas) son, con mucha diferencia, los más frecuentes”. (p.598)

Los tumores son las lesiones más importantes de la mama en la mujer. Aunque pueden originarse a partir del tejido conjuntivo estructuras epiteliales, son estas últimas las que dan lugar a las neoplasias malignas de la mama más frecuentes. (Kumar et al. 2013, pp.707)

Basado en lo anterior mencionado, una manera simple de realizar inicialmente un estudio del carcinoma de mama, es clasificar o separar en dos grandes grupos principales el origen fisiopatológico de la enfermedad, los cuales serían: aquellos procedentes de casos esporádicos y aquellos que son un producto de las alteraciones genéticas heredadas.

Conforme a Gandur (2014) “El 5% de todas las neoplasias humanas son de carácter hereditario y en su mayoría siguen un modelo de herencia aparentemente dominante. Los cánceres hereditarios tienen características propias y las más relevantes son las siguientes: Aparecen en edades más precoces que lo habitual para ese tipo de tumor, historia familiar de cáncer del mismo tipo histológico en parientes de primer y segundo grado de consanguinidad, tumor multicéntrico en órganos únicos, y bilateral uni o multicéntrico en órganos pares. Aparición de más de un tumor primario en la misma persona y aparición de tumores que coinciden con rasgos dismórficos o anomalías congénitas.” (p.10)

Patogenia

Una manera simple de realizar inicialmente un estudio del carcinoma de mama, es clasificar o separar en dos grandes grupos principales el origen fisiopatológico de la enfermedad, los cuales serían: aquellos procedentes de casos esporádicos y aquellos que son un producto de las alteraciones genéticas heredadas.

Las causas del cáncer de mama aún no se conocen con detalle, si bien parece que tres grupos de influencias son importantes: cambios genéticos, influencias hormonales y variables medioambientales.

Cambios genéticos

Los protooncogenes son genes incluidos en el genoma humano que regulan el crecimiento y la diferenciación celular. Sus proteínas se expresan en diferentes momentos del ciclo y son imprescindibles para su regulación. Determinados cambios en los protooncogenes los convierten en oncogenes, contribuyendo a la malignización de la estirpe celular. Estos oncogenes originarán proteínas cuya expresión y/o función se verá alterada, manteniéndose activas sin degradarse y favoreciendo el crecimiento de la estirpe celular anómala. En el ser humano se han identificado más de 60 oncogenes. (Vich et al. 2014, p.330)

De acuerdo a Vich et al. (2014) “Los oncogenes solo precisan estar mutados en un alelo para que se produzca la sobreexpresión de una proteína dada y esta ejerza su acción promotora (oncogenes dominantes)”. (p.330)

Existe otro tipo de genes, los genes supresores, que cuando están activos ejercen un efecto antiproliferativo en la célula. Se trata de genes normales, que actúan deteniendo la división celular. La mutación de estos genes implica que pierdan esta función y se pueda desarrollar un tumor. En ellos es necesaria la mutación de los 2 alelos para que pierdan su función protectora (si uno de los alelos permaneciera inalterado se podría producir la proteína supresora normal). Este es el motivo por el que a los primeros se les conoce como oncogenes dominantes, y a los últimos, como oncogenes recesivos. (Vich et al. 2014, p.330)

Ver la imagen 17 donde se resumen los protooncogenes más importantes y la función que realizan, y en la imagen 18, los genes supresores y algunas de sus características.

Imagen 17. Protooncogenes y función biológica que realizan

Protooncogén	Función biológica
HER2/neu (c-erbB2)	Receptor de membrana para factor de crecimiento epidérmico
bcl2	Senescencia y muerte celular
src	Tirosina quinasa de moléculas transductoras de señal
trk	Tirosina quinasa de receptores de membrana
sis	Receptor de factor de crecimiento plaquetario
ras (h y K)	GTP-asas (cascadas de señal mitogénica)
c-myc (c, l y n), c-myb, c-fos, c-jun	Factores de transcripción (proteínas nucleares)
abl	Tirosina quinasa control de la dinámica del citoesqueleto
sos y grb	Moléculas adaptadoras (cascada de señal)
RAR	Receptor nuclear para el ácido retinoico
raf	Serina-treonina quinasa (cascada de señal mitogénica)

Fuente: (Vich et al. 2014, p.331)

Imagen 18. Genes supresores más significativos, función biológica que realizan y enfermedades derivadas de su alteración

Gen supresor	Función biológica y enfermedades relacionadas
Rb	Frena el avance de la fase G1 a S en el ciclo celular (retinoblastoma familiar)
P53, «el guardián del genoma»	Se activa con la división celular y comprueba la normalidad del ADN, induciendo a otros genes (p21) a detener el ciclo celular. Actualmente se conocen más de 1.000 mutaciones de este gen
gadd45	Promover la reparación del ADN
APC	Regula la degradación de la beta-catenina (poliposis adenomatosa familiar de colon)
NF-1, NF-2	Acción similar a APC (neurofibromatosis 1 y 2)
PTEN	Síndrome de Cowden
BAX	Promover la apoptosis (síndrome de Li-Fraumeni)
BRCA1 y BRCA2	Reparar daños en el ADN. Relacionados con el cáncer hereditario de mama y ovario
WT1	Represor transcripcional (tumor de Wilms)
VHL	Von Hippel-Lindau

Fuente: (Vich et al. 2014, p.331)

Como sucede con todos los cánceres, en la oncogenia de la mama subyacen mutaciones que afectan a los protooncogenes y a los genes supresores tumorales de epitelio. Entre los mejor conocidos, cabe citar la sobreexpresión del protooncogén HER2/NEU, que está amplificado hasta en el 30% de los cánceres de mama infiltrantes. Este gen pertenece a la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico, y su sobreexpresión se asocia a mal pronóstico. (Kumar et al. 2013, p.707)

En algunos cánceres de mama humanos se ha descrito también la amplificación de los genes RAS y MYC. También se pueden detectar mutaciones de los genes supresores tumorales RB y TP53, muy conocidos. La hipermetilación del promotor puede dar lugar a la inactivación de un gran número de genes, incluido el gen del receptor de estrógenos. (Kumar et al. 2013, p.707)

En relación a lo mencionado anteriormente se puede deducir, que el proceso de transformación implica múltiples alteraciones genéticas adquiridas que se pueden presentar en varias combinaciones y provocar diferentes subtipos de cáncer de mama.

El perfil de la expresión génica permite separar el cáncer de mama en cuatro subtipos moleculares: 1) luminal A (positivo para los receptores estrógenos, negativo a HER/NEU); 2) luminal B (positivo para los receptores estrógenos, sobreexpresión HER2/NEU); 3) HER/NEU positivo (sobreexpresión de HER2/NEU, negativo para receptores estrógenos); y 4) de tipo basal (negativo para los receptores estrógenos y para HER2/NEU). Estos subtipos se asocian a evoluciones diferentes y, en algunos casos, también a tratamientos distintos. (Kumar et al. 2013, p.707)

El *HER2/neu* es un protooncogén localizado en el brazo largo del cromosoma 17. Es clave para el crecimiento y la división normal de las células, por lo que su expresión anormal está vinculada a procesos cancerosos. Se ha convertido en un importante marcador y diana de tratamientos oncológicos, especialmente del cáncer de mama. (Vich et al. 2014, pp.330-331)

Codifica para producir una glucoproteína que actúa como receptor para el factor de crecimiento de tipo endodérmico humano. El receptor está compuesto por 3 dominios: uno intracitoplasmático con actividad tirosina quinasa (lugar de actuación de terapias dirigidas, como lapatinib), otro dominio transmembrana, y otro extracelular (lugar de

terapias dirigidas como trastuzumab y pertuzumab). Los dominios extracelulares de otros miembros de la familia, como HER1, HER3 y HER4, son también receptores de superficie celular para factores de crecimiento. (Vich et al. 2014, p.331)

Comenta Vich et al. (2014) que “La concentración sérica de HER2/neu puede ser un indicador de la amplificación génica y de la activación del receptor. Se sabe que cada célula tiene 2 copias del gen HER2, pero por razones aún desconocidas, algunas células cancerosas poseen múltiples copias de dicho gen (amplificación genética), lo que se traduce en una sobreexpresión de la proteína HER2/neu”. (p.331)

Desde 1980 se ha descrito que el *oncogén HER2/neu* y su receptor intervienen en el desarrollo del cáncer de mama y de sus metástasis, estimándose que un 20-30% de los cánceres de mama sobreexpresan esta proteína. Las pacientes con cáncer de mama que presentan amplificación de HER2/neu muestran generalmente una forma más agresiva de cáncer, además de una mayor resistencia a tratamientos convencionales. (Vich et al. 2014, p.331)

En cuanto al papel de los oncogenes en el desarrollo del cáncer, pueden contribuir al mismo de dos maneras: por un lado, activando los procesos de proliferación celular, y por otro, bloqueando los procesos de senescencia y muerte celular o apoptosis. Estos últimos pueden ser desencadenados por estímulos químicos (diversos fármacos quimioterápicos, entre otros), físicos (radiaciones ionizantes, radiaciones ultravioleta) y biológicos (receptores en la superficie celular, como los factores de necrosis tumoral). (Vich et al. 2014, p.331)

Estudios recientes en cáncer de mama proporcionan pruebas de que el riesgo de cáncer asociado a ciertas alteraciones genéticas comunes puede ser modulado por determinados factores ambientales. Los daños provocados por la radiación o el estrés oxidativo en el ADN son detectados en los puntos de control del ciclo celular, que se detiene, y si la reparación no es eficaz, la célula se dirige a la apoptosis. El equilibrio entre factores proapoptóticos y antiapoptóticos es necesario para prevenir activadores erróneos de muerte o proliferación celulares. (Vich et al. 2014, p.331)

Algunos de los genes codificantes para las proteínas que intervienen en la inducción de apoptosis son protooncogenes. Entre ellos, encontramos una de las

subunidades del receptor para el factor de necrosis tumoral β , una de las subunidades del receptor para IL-1 y los productos de la familia de genes bcl. (Vich et al. 2014, p.331)

Implicación de los genes BRCA 1 y BRCA 2

Aproximadamente el 10% de los cánceres de mama están relacionados con mutaciones hereditarias específicas. Las mujeres que son portadoras de un gen de susceptibilidad a cáncer de mama tienen más probabilidades de tener un cáncer bilateral, otras formas de cáncer en la familia (p. ej., cáncer de ovario) y antecedentes familiares (es decir, varios familiares de primer grado afectados antes de la menopausia), de desarrollar cáncer de mama antes de la menopausia y de pertenecer a determinados grupos étnicos (p. ej., descendientes de judíos asquenazíes). (Kumar et al. 2013, p.707)

El descubrimiento del gen BRCA1 abrió paso a un mejor entendimiento tanto del cáncer de mama hereditario como del cáncer de mama esporádico y llevó a nuevas opciones terapéuticas y preventivas. El gen BRCA1 fue nombrado por primera vez en 1991 por Mary-Claire King. Su grupo lo asignó al cromosoma 17 después de analizar la relación de un gran grupo de familias con casos de cáncer de mama detectado a edades tempranas; pero el paso definitivo fue la identificación de las mutaciones truncadas en el código de secuencia del BRCA1 en familias con múltiples casos de cáncer de mama. (Narod, Rodriguez, 2011, p.421)

Algunas familias con alta incidencia de cáncer de mama en hombres resultaron ser no portadoras del BRCA1, lo que llevó a los investigadores a buscar otros genes. Fue entonces en 1994 cuando se relacionó el cromosoma 13 con el gen BRCA2, y un año después fue clonado por el mismo grupo.¹² El cáncer de mama en hombres es una alteración rara que representa menos de 1% de todos los cánceres y causa 0.1% de las muertes por cáncer entre los hombres. (Narod et al., 2011, p.421)

De acuerdo a Kumar et al. (2013) “Un tercio de las mujeres con cáncer de mama hereditario tienen mutaciones en BRCA 1 (en el lugar cromosómico 17q21.3) o BRCA2 (situado en la banda cromosómica 13q12-13). Esos genes codifican proteínas complejas grandes que no presentan una homología entre sí o con otras proteínas. Aunque las bases moleculares de su importante asociación con el cáncer de mama aún son objeto de estudio,

se cree que tanto BRCA1 como BRCA2 actúan en una vía de reparación común del ADN”. (p.707)

En una forma por comprender la implicación que tienen BRCA1 y BRCA2 los cuales son genes supresores tumorales, según Kumar (2013) “los oncogenes codifican proteínas que promueven el crecimiento celular, los productos de los genes supresores tumorales frenan la proliferación celular. La alteración de estos genes hace que las células sean refractarias a la inhibición del crecimiento y simula los efectos promotores de este en los oncogenes”. (p.182)

El BRCA1 es un gen grande que contiene 22 exones, con funciones de interacción proteica y reparativa en el DNA. (Calderón et al., 2012, p.189)

Genéticamente, según Kumar (2013) “BRCA1 y BRCA2 son genes supresores tumorales clásicos, ya que el cáncer aparece solo cuando ambos alelos están inactivados o son defectuosos (en el primer caso, por una lesión genética causada por una mutación de la línea germinal y, en el segundo por una mutación somática ulterior). Se puede efectuar el estudio genético, pero su utilidad se complica por la existencia de cientos de alelos mutantes diferentes, de los cuales solo algunos confieren susceptibilidad”. (p.709)

El grado de penetración, la edad en el momento de inicio del cáncer y la susceptibilidad a otros tipos de cánceres difieren en cada mutación. Sin embargo, la mayoría de las portadoras desarrollan cáncer de mama hacia los 70 años en comparación con el 7% de las mujeres que no son portadoras de una mutación. La función de esos genes en el cáncer de mama esporádico no hereditario es menos evidente, ya que no es frecuente detectar mutaciones que afecten a BRCA1 y BRCA2 en los tumores esporádicos. (Kumar et al. 2013, p.710)

Las mutaciones que se reportaron primero en el BRCA1 fueron inserción, delección intrónica o mutaciones de tipo terminal (mutación “nonsense”). Estas mutaciones usualmente generan una proteína BRCA1 acortada y no funcional. (Narod et al., 2011, p.421)

Importante mencionar la estrecha relación entre el cáncer de mama y ovario, debido a la implicación en las mutaciones tanto de BRCA 1 y BRCA 2, en parte de la etiología de estas dos entidades. Según Narod et al. (2011) “El síndrome de cáncer de

mama-ovario hereditario heredan un solo alelo defectuoso en BRCA1 o en BRCA2 de su madre o de su padre, tienen un segundo alelo que es funcional. Ahora bien, si este segundo alelo es afectado, se puede desarrollar una célula cancerígena a través de la acumulación de mutaciones adicionales del ADN de la célula”. (p.421)

Quizás sería importante mencionar que existen evidencias de otras enfermedades genéticas que son menos frecuentes pero de igual forma se encuentran asociadas a cáncer mama como el síndrome de Li-Fraumeni, causado por mutaciones de la línea germinal en TP53; el síndrome de Cowden, por mutaciones de la línea germinal en PTEN y los portadores de genes de ataxia-telangiectasia.

Mutaciones de fundador en los genes BRCA 1 y BRCA 2

Las mutaciones de fundador son las surgidas de un solo ancestro o una población específica. Los judíos Ashkenazi conforman el grupo con mayor prevalencia de ellas, hasta en un 2,5 %. (Calderón et al., 2012, p.190)

Efectos de la terapia de reposición hormonal, anticonceptivos orales, paridad, lactancia y estilo de vida en las portadoras BRCA1 y BRCA2

Otros factores que pudiesen modificar el riesgo de desarrollar cáncer de mama o de ovario incluyen a los anticonceptivos orales, la terapia de reposición hormonal y el uso de drogas inductoras de la ovulación. Los anticonceptivos tienen un efecto protector para el cáncer de ovario, sin embargo, no tienen ningún efecto sobre el cáncer de mama. Por otro lado, la terapia de reposición hormonal y las drogas inductoras de la ovulación conllevan un riesgo elevado para cáncer de mama y de ovario, respectivamente. (Narod et al., 2011, p.426)

La paridad es un factor de riesgo para el cáncer de mama en portadoras del BRCA2, pero no en las portadoras del BRCA1. La lactancia materna por un periodo de un año o más (riesgo acumulativo) ha demostrado ser protectora en pacientes portadoras de ambos cánceres, mama y ovario. Por esta razón se debe promover la lactancia materna a las mujeres portadoras del BRCA1 y además se les debe aconsejar que lacten el mayor tiempo posible. (Narod et al., 2011, p.426-427)

Riesgo de cáncer de mama en pacientes con mutación en BRCA 1 y BRCA 2

La penetrancia de las mutaciones BRCA sigue siendo materia de investigación. Es necesario invertir esfuerzos en determinar la penetrancia del BRCA1 más que la de cualquier otro gen, ya que la información exacta de los riesgos a la paciente es crucial para que pueda decidir con anticipación qué tipo de medida preventiva va a utilizar. Penetrancia se define como el riesgo de una mujer portadora de desarrollar cáncer de mama o de ovario a lo largo de su vida (usualmente se calcula hasta los 70 años de edad). Ambos, BRCA1 y BRCA2, tienen valores de penetrancia que oscilan alrededor de 80%. (Narod et al., 2011, p.424)

El riesgo de cáncer de una portadora puede resumirse de la siguiente forma: (ver imagen 19)

Imagen 19. Riesgo de cáncer de una portadora de mutación genética

<i>Tipo de cáncer</i>	<i>Riesgo población general</i>	<i>Portadora del BRCA1</i>	<i>Portadora del BRCA2</i>
Mama en mujeres	11%	50-85%	50-85%
Ovario	1-2%	Hasta 50%	15-20%
Mama en hombres	0.1%	1%	6%

Fuente: (Narod et al., 2011, p.424)

Influencias hormonales.

El exceso de estrógenos endógenos, o, con mayor precisión, el desequilibrio hormonal, tiene claramente un papel importante, muchos de los factores de riesgo mencionados (una larga duración de la vida fértil, nuliparidad y edad avanzada en el momento del nacimiento del primer hijo) implican un aumento de la exposición a los estrógenos sin oposición de progesterona. Los tumores ováricos funcionales que elaboran estrógenos se asocian a cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas. Esos estrógenos estimulan la producción de factores de crecimiento, como el transformador α , el derivado de las plaquetas y el de los fibroblastos, y otros que podrían estimular el desarrollo del tumor a través de mecanismos paracrinos y autocrinos. (Kumar et al. 2013, p.710)

Variables ambientales

Se sospecha que el entorno puede ejercer alguna influencia, dada la incidencia variable del cáncer de mama en grupos genéticamente homogéneos y por las diferencias geográficas de su prevalencia. (Kumar et al. 2013, p.707)

Clasificación histológica del cáncer de mama

Cuando el patólogo recibe tejido mamario procedente de una PAAF para su estudio citológico realiza una primera valoración y lo etiqueta de: «inadecuado», «benigno», «atípico», «sospechoso» o «maligno». El diagnóstico definitivo suele precisar confirmación histológica en una muestra de tejido mayor, ante la sospecha de malignidad o dudas diagnósticas. Además del tipo histológico, es importante la determinación del grado histológico (atipia nuclear, número de mitosis, semejanza con estructuras tubulares o glandulares originales), la presencia de necrosis, el grado de infiltración del tumor y las características inmunohistoquímicas del mismo (presencia de receptores hormonales, amplificación de HER2/neu e índices de proliferación). (Vich et al. 2014, p.465)

Los cánceres de mama se clasifican de acuerdo a si han penetrado o no la membrana basal limitante: los que se mantienen dentro de este límite se denominan carcinomas in situ, y los que se han extendido más allá. Carcinomas invasivos o infiltrantes. En esta clasificación las formas principales del carcinoma de mama son los siguientes:

A. No infiltrantes

- 1- Carcinoma ductal in situ (CDIS)
- 2- Carcinoma lobulillar in situ (CLIS)

B. Invasivos (infiltrantes)

- 1- Carcinoma ductal infiltrante (el subtipo más frecuente de carcinoma infiltrante)
- 2- Carcinoma lobulillar infiltrante
- 3- Carcinoma medular
- 4- Carcinoma coloide (carcinoma mucinoso)
- 5- Carcinoma tubular
- 6- Otros tipos

(Kumar et al. 2013, p.710)

En la imagen 20 se resumen los tipos histológicos de cáncer de mama. El tipo histológico más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante (70-85% de los casos).

Imagen 20. Tipos histológicos de cáncer de mama y grado de invasión

Tabla 3 Tipos histológicos de cáncer de mama y grado de invasión		
Grado de invasión	Tipos histológicos	Subtipos histológicos
Lesiones invasivas	Carcinoma ductal infiltrante	Ductal clásico Medular Papilar Tubular Mucinoso o coloide
	Carcinoma lobulillar infiltrante	
Lesiones no invasivas	Carcinoma ductal in situ	Comedoniano Sólido Cribiforme Papilar Micropapilar
	Carcinoma lobulillar in situ	
Otras lesiones tumorales mamarias	Enfermedad de Paget de la mama (Tis Paget)	
	Cistoadenoma Phyllodes	
	Linfoma primario de la mama	
	Angiosarcoma	

Fuente: elaboración propia.

Fuente: (Vich et al. 2014, p.465)

Morfología

De acuerdo a Kumar (2013) "La ubicación más frecuente de los tumores dentro de la mama es el cuadrante superior externo (50%), seguida por la porción central (20%). En torno al 4% de las mujeres con cáncer de mama tienen tumores primarios bilaterales o lesiones secuenciales en la misma mama. (p.710)

Carcinoma no infiltrante (in situ)

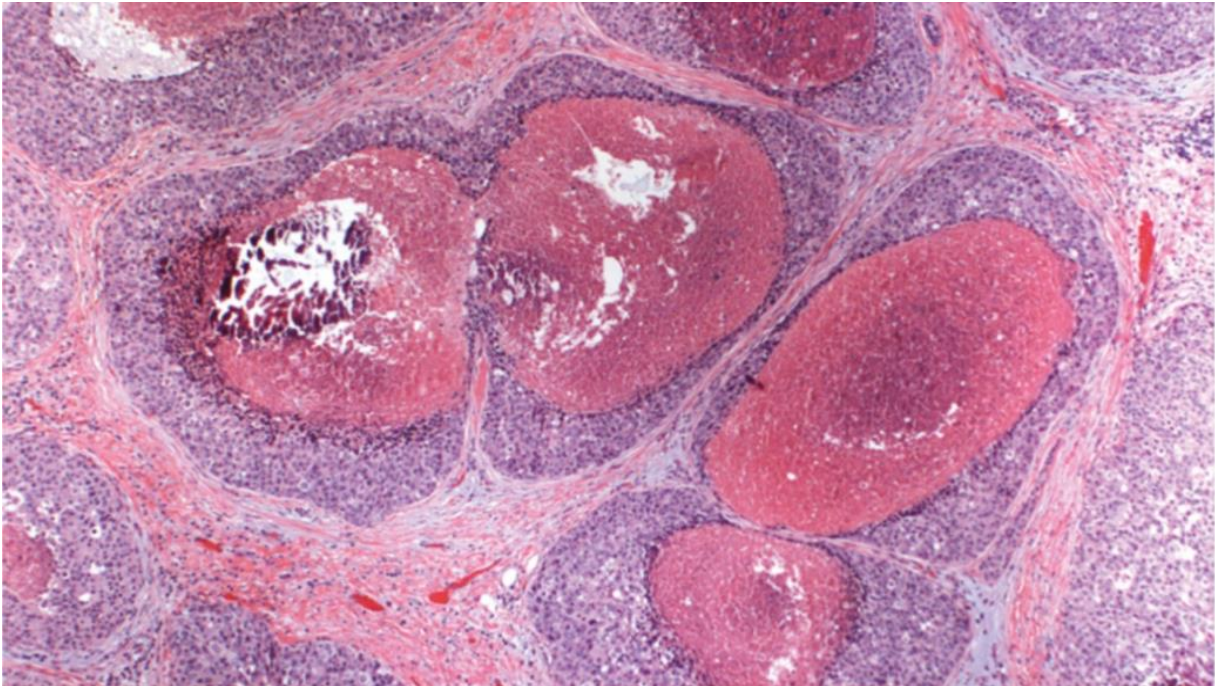
Hay dos tipos de carcinoma de mama no invasivo: CDIS y CLIS. Los estudios morfológicos muestran que ambos tipos normalmente se originan a partir de células de la unidad lobulillar del conducto terminal. El CDIS tiende a llenar y distorsionar espacios de tipo ductal, mientras que el CLIS normalmente expande los ácinos de los lobulillos, pero sin alterarlos. Ambos quedan limitados dentro de la membrana basal y no invaden el estroma o los canales linfovascuales. (Kumar et al. 2013, p.710)

El CDIS presenta una amplia variedad de aspectos histológicos. Los patrones estructurales a menudo son mixtos y comprenden los tipos sólido, comedoniano, cribiforme, papilar, micropapilar y adherido (clinging). En todos ellos puede haber necrosis. El aspecto nuclear tiende a ser uniforme en un caso dado, y varía de insignificante y monótono (grado nuclear bajo) a pleomorfo (grado nuclear alto). (Kumar et al. 2013, p.710)

El carcinoma ductal in situ (CDIS) puede evolucionar hasta cáncer invasivo, aunque la posibilidad de que esto suceda varía según distintas series publicadas. La frecuencia del diagnóstico de DCIS ha aumentado desde la realización de pruebas de cribado mamográfico. La mayoría (80%) no se manifiestan clínicamente, y se diagnostican mediante mamografía. Existen diferentes subtipos histológicos. Entre ellos, el tipo comedo parece tener la probabilidad más alta de convertirse en invasivo. (Vich et al. 2014, p.465)

El subtipo comedoniano es característico y presenta células con núcleos de grado alto con necrosis central extensa (ver imagen 21). El nombre deriva del aspecto similar a la pasta de dientes del tejido necrótico, cuya extrusión se produce desde los conductos seccionados cuando se aplica una suave presión. Las calcificaciones a menudo se asocian a un CDIS y se originan como restos necróticos calcificados o como material secretor calcificado. (Kumar et al. 2013, p.710)

Imagen 21. Carcinoma ductal in situ (CDIS) de patrón comedoniano.



Fuente: (Kumar et al. 2013, p.710)

La proporción de cánceres de mama que se diagnostican en el estadios CDIS solo es del 5% en la población no sometida a cribado, pero asciende hasta el 40% en las mujeres en las que si se realiza el mismo, principalmente por la capacidad de la mamografía de detectar las calcificaciones. El CDIS solo se manifiesta como una masa palpable o detectable en el estudio radiológico en casos aislados. El pronóstico del CDIS es excelente y más del 97% de las personas sobreviven a largo plazo después de someterse a una mastectomía simple. (Kumar et al. 2013, p.710)

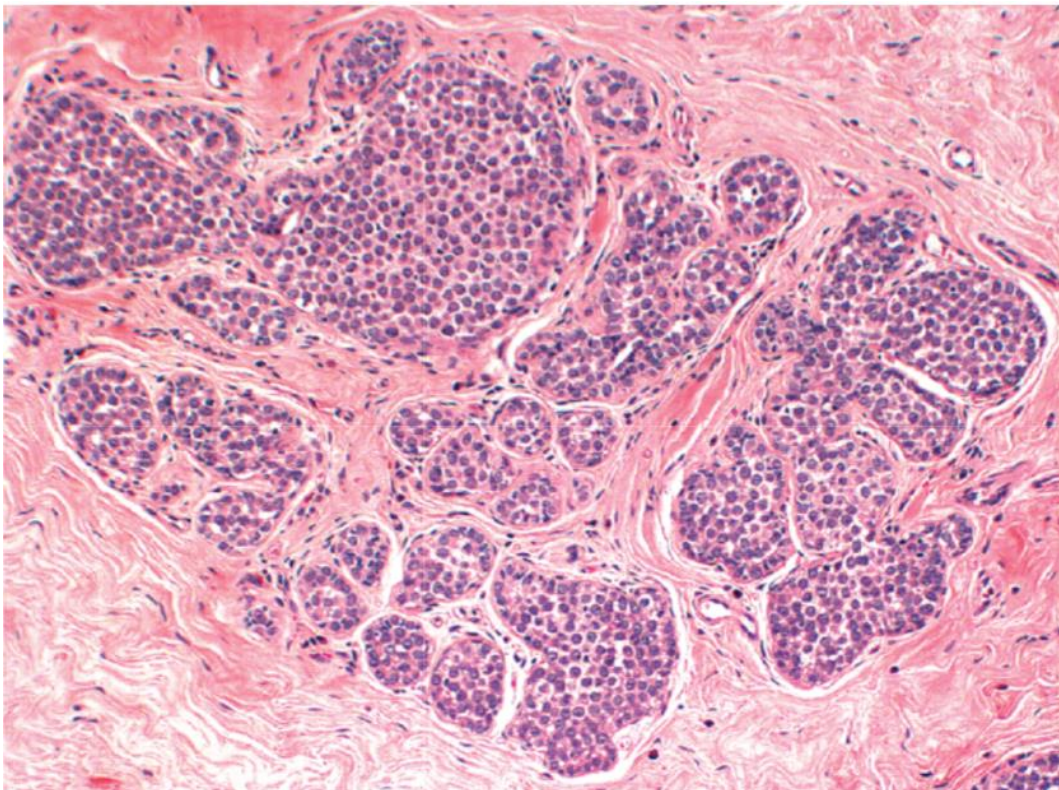
En algunas mujeres, las metástasis a distancias se desarrollan sin recidiva local. En esos casos, las afectadas tienen un CDIS extenso de grado nuclear alto, probablemente con áreas pequeñas de infiltración no detectadas. Al menos un tercio de las mujeres que tiene áreas pequeñas de CDIS no tratado con grado nuclear bajo desarrollaran, finalmente, un carcinoma infiltrante. Cuando así sucede, normalmente aparece en la misma mama y en el mismo cuadrante que el CDIS precedente. Los métodos actuales de tratamiento pretenden erradicar el CDIS mediante cirugía y radioterapia. El tratamiento con anti estrógenos, como el tamoxifeno y la aromatasa, también pueden reducir el riesgo de recidiva. (Kumar et al. 2013, p.710)

Conforme a Kumar (2013) “La enfermedad de Paget del pezón se debe a la extensión de un CDIS hasta los conductos galactóforos y la piel contigua al pezón, produciendo un exudado costroso unilateral sobre el peso y la piel de la areola. En casi todos los casos, hay un carcinoma subyacente que, en el 50% de las ocasiones, es invasivo. El pronóstico se basa en el dicho carcinoma y no se ve afectado por la presencia de la enfermedad de Paget”. (p.710)

El CLIS tiene un aspecto uniforme. Las células son monomorfas, con núcleos redondos y lisos, y se presentan en cúmulos de aspecto laxo dentro de los lobulillos (ver imagen 22). Es frecuente ver vacuolas de mucina intracelulares (que a veces forman células en anillo de sello). El CLIS es prácticamente siempre un hallazgo casual, ya que, a diferencia del CDIS, solo se asocia a calcificaciones en raras ocasiones. Por tanto, solo se asocia a calcificaciones en raras ocasiones. Por tanto, la incidencia de CLIS no se ha modificado en poblaciones sometidas a cribado mediante mamografía. Aproximadamente un tercio de las mujeres con CLIS desarrollaran, finalmente, un carcinoma infiltrante. A diferencia de los que sucede en el CDIS, el carcinoma infiltrante posterior puede originarse en cualquiera de las mamas. (Kumar et al. 2013, pp.710-711)

La importancia principal del carcinoma lobulillar in situ es que se trata de un marcador de riesgo para cáncer de mama invasivo, más que un verdadero cáncer, que se mantiene durante décadas (algunos autores han planteado cambiarle el nombre). Con elevada frecuencia, el carcinoma lobulillar in situ es multicéntrico y bilateral. (Vich et al. 2014, p.465)

Imagen 22. Carcinoma lobulillar in situ.



Fuente: (Kumar et al. 2013, p.711)

La mayoría de esos cánceres son carcinomas lobulillares infiltrantes, aunque también pueden formarse carcinomas ductales infiltrantes a partir de un CLIS. Por tanto, el CLIS es tanto un marcador de aumento de riesgo de carcinoma en ambas mamas como un precursor directo de algunos cánceres. El tratamiento actual consiste en la quimioprevención con tamoxifeno junto al seguimiento clínico y radiológico estricto o, con menor frecuencia, la mastectomía bilateral profiláctica. (Kumar et al. 2013, p.711)

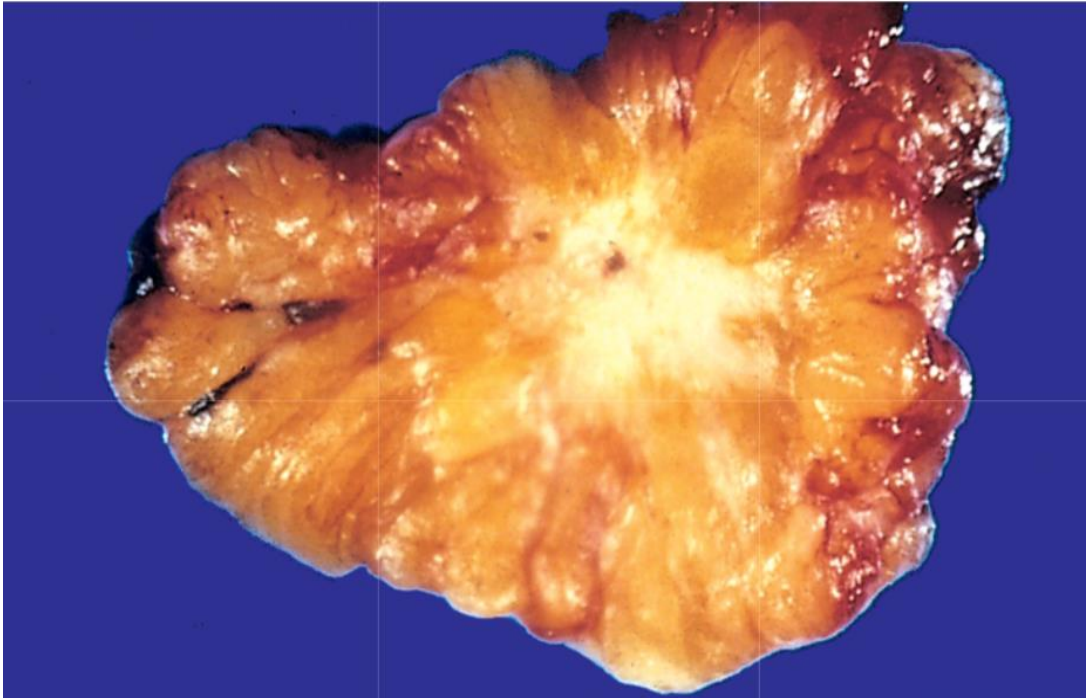
Carcinoma invasivo (infiltrante)

Se describen, en primer lugar, los patrones histológicos característicos de los subtipos de carcinoma invasivo, para comentar después los rasgos macroscópicos comunes a todos ellos.

El término carcinoma ductal infiltrante se utiliza para todos los carcinomas que no pueden ser subclasificados en uno de los tipos especializados que se describen a

continuación. La mayoría (70-80%) de los cánceres se encuadrarían en este grupo. Este tipo de cáncer se asocia normalmente a CDIS y, más raramente, a CLIS. La mayoría de los carcinomas ductales producen una respuesta desmoplásica, que reemplaza la grasa normal de la mama (lo que da lugar al aumento de densidad en la mamografía) y forma una masa palpable dura. (Kumar et al. 2013, pp. 711) (ver imagen 23)

Imagen 23. Carcinoma ductal infiltrante.



(Kumar et al. 2013, pp. 711)

El aspecto microscópico es bastante heterogéneo y varía desde tumores con formación de túbulos bien desarrollados y grado nuclear bajo a tumores formados por sábanas de células anaplásicas. Los márgenes del tumor suelen ser irregulares. Pueden observarse la invasión de los espacios linfovasculares. Dos tercios de los casos expresan receptores para estrógenos o progesterona, y en un tercio existe sobreexpresión de HER2/NEU. (Kumar et al. 2013, pp. 711-712)

El carcinoma lobulillar infiltrante está constituido por células con una morfología idéntica a las de un CLIS adyacente. Las células invaden el estroma individualmente y, a menudo, se alinean en hileras o cadenas. Este patrón de crecimiento se correlaciona con la presencia de mutaciones que anulan la función de la E-cadherina, una proteína de

superficie que contribuye a la cohesión de las células epiteliales normales en la mama. Aunque la mayoría de estos tumores se manifiestan como masas palpables o aumentos de densidad en la mamografía, un subgrupo importante puede mostrar un patrón invasivo difuso sin respuesta desmoplásica, el cual puede estar clínicamente oculto. (Kumar et al. 2013, p.712)

Los carcinomas lobulillares tienen un patrón de metástasis exclusivo entre todos los cánceres de mama, ya que se diseminan con mayor frecuencia hacia el líquido cefalorraquídeo, las superficies serosas, el aparato digestivo, el ovario, el útero y la médula ósea. Los carcinomas lobulillares también son, con mayor frecuencia, multicéntricos y bilaterales (10-20% de los casos). Casi todos ellos expresan receptores hormonales, mientras que la sobre expresión de HER2/NEU es poco frecuente. Estos tumores suponen menos del 20% de todos los carcinomas de mama. (Kumar et al. 2013, p.712)

El carcinoma inflamatorio se define por la presentación clínica de una mama eritematosa, tumefacta y aumentada de tamaño, normalmente sin una masa palpable. El carcinoma subyacente es poco diferenciado y difusamente infiltrante. Típicamente, el carcinoma afecta a los espacios linfáticos de la dermis. El bloqueo resultante de esos canales es la causa del edema y confiere el aspecto clínico característico “inflamado”. La inflamación verdadera es mínima o ausente. Muchos de esos tumores metastatizan a distancia. La supervivencia global a 5 años es inferior al 50% y, comprensiblemente, es aún menor en los casos con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. (Kumar et al. 2013, p.712)

El carcinoma medular es un subtipo poco frecuente de carcinoma, responsable de menos del 1% de los cánceres de mama. Esos cánceres están formados por sabanas de células anaplásicas grandes con bordes bien delimitados que “comprimen” el tejido externo. En la clínica se pueden confundir con fibroadenomas. En todos los casos existe un infiltrado linfoplasmocítico muy intenso. El CDIS suele estar ausente o ser mínimo. Los carcinomas medulares se presentan con mayor frecuencia en mujeres con mutaciones de BRCA1, si bien la mayoría de los pacientes con carcinoma medular no son portadores. Estos carcinomas carecen de receptores de estrógenos y progesterona en todos los casos y no hay sobreexpresión de HER2/NEU (una combinación que, a menudo, se denomina triple negativa). (Kumar et al. 2013, p.712)

El carcinoma coloide (mucinoso) también es un subtipo poco frecuente. Las células tumorales producen cantidades abundantes de mucina extracelular, que diseca el estroma circundante. Al igual que los carcinomas medulares, a menudo se presentan como masas bien delimitadas y se pueden confundir con fibroadenomas. En el examen macroscópico, los tumores normalmente son blandos y gelatinosos. La mayoría de las pacientes expresan receptores hormonales, pero no muestran sobreexpresión de HER2/NEU. (Kumar et al. 2013, p.712)

Los carcinomas tubulares se presentan en pocas ocasiones como masas palpables, pero suponen el 10% de los carcinomas infiltrantes menores de 1cm que se detectan en el cribado mamográfico, normalmente a modo de zonas irregulares de densidad aumentada. En el examen microscópico, los carcinomas consisten en túbulos bien formados con grado nuclear bajo. Las metástasis en ganglios linfáticos son poco frecuentes y el pronóstico es excelente. Prácticamente todos los carcinomas tubulares expresan receptores hormonales y no muestran sobreexpresión HER2/NEU. (Kumar et al. 2013, p.712)

Características comunes de los cánceres infiltrantes

En todas las formas de cáncer de mama, la progresión local de la enfermedad da lugar a signos físicos similares. Los cánceres infiltrantes tienden a desarrollar adherencias y se fijan a los músculos pectorales o la fascia profunda de la pared torácica y la piel subyacente, con la consecuente retracción o formación de un hoyuelo en la piel o el pezón. Este último es un signo importante, ya que puede ser la primera indicación de malignidad. La afectación de las vías linfáticas puede dar a un linfedema localizado. En tales casos, la piel se vuelve engrosada alrededor de unos folículos pilosos exagerados, lo que confiere el aspecto de lo que se conoce como “piel de naranja”. (Kumar et al. 2013, p.712)

Curso clínico

Con respecto a la clínica del tumor de mama, en la gran mayoría de los casos, las pacientes se presentan asintomáticas, y muchas veces el único hallazgo es la palpación de un nódulo en la región mamaria, sin embargo se pueden presentar cambios en la piel de la mama, como un endurecimiento de la misma o secreción por el pezón. También es importante tomar en cuenta a las pacientes con dolor mamario especialmente no asociado a la menstruación ya que aunque el dolor mamario no está tan íntimamente relacionado con

la clínica del cáncer de mama, en algún pequeño porcentaje de los pacientes puede hacerse presente.

Según Vich y colaboradores (2014) “El cáncer de mama en estadios precoces no suele causar síntomas. Cuando se diagnostica en estadios iniciales suele ser fruto de la participación en programas de cribado, por la realización de una mamografía de control o como seguimiento de otra enfermedad mamaria”. (p.461)

Aunque la mayoría de los síntomas mamarios no están relacionados con el cáncer, su presencia lo hace más probable. Por ello, cualquier síntoma mamario debe ser investigado. Los síntomas más frecuentes de tumor mamario por los que la mujer acude a consulta son: aparición de un nódulo que previamente no existía, cambios en el tamaño y morfología mamaria, retracción, hundimiento del pezón o lesiones eccematosas del mismo (que pueden indicar enfermedad de Paget), telorrea, irregularidades en el contorno de la mama, aparición de adenopatía axilar, menor movilidad de una de las mamas al levantar los brazos, alteraciones de la piel (úlceras, descamación, enrojecimiento, cambios de color o aparición de piel de naranja) o mastodinia (síntoma menos frecuente). (Vich, Brusint, Álvarez, Cuadrado, Díaz, Redondo, 2014, p.461)

Es frecuente que sea la propia paciente o su médico quien descubra el cáncer de mama, como una masa aparentemente delimitada, solitaria, indolora y móvil. Según Kumar (2013) “En el momento de la detección clínica, el carcinoma típicamente mide 2-3cm de tamaño y ya afecta a los ganglios linfáticos regionales (principalmente a los axilares) en el 50% de las pacientes. Con el cribado mamográfico, es frecuente detectar los carcinomas incluso antes de que sean palpables. El tamaño medio del carcinoma infiltrante que se detecta en el cribado mamográfico es de 1cm y solo el 15% de ellos han producidos metástasis ganglionares”. (p.713)

Cabe resaltar que la clínica de un cáncer de mama en pacientes con cáncer en los dos pechos antes de los 40 años, con un diagnosticado antes de los 30 años, pacientes con antecedentes de dos o más familiares de primer o segundo grado afectados de cáncer de mama u ovario a edades tempranas (antes de los 50 años) o bien cáncer de mama y ovario en la misma paciente de manera simultánea abonado a una historia clínica con antecedentes familiares de cáncer de mama, nos orienta hacia una etiología hereditaria del tumor.

Además, el CDIS se detecta en el cribado antes del desarrollo del carcinoma invasivo. Cuando las mujeres envejecen, el tejido fibroso de la mama es remplazado por grasa y el cribado es más sensible, como consecuencia del aumento de la radiotransparencia de la mama y del incremento de la incidencia de malignidad. La controversia actual sobre el mejor momento para comenzar el cribado mamográfico es consecuencia de los esfuerzos que sean llevado a cabo por equilibrar los beneficios de la detección precoz del cáncer en algunas mujeres con los riesgo de exposición a la radiación, así como la morbilidad y el gasto asociados al estudio diagnóstico clínico de las lesiones benignas de la mama (falsos resultados positivos). (Kumar et al. 2013, p.713)

Cabe resaltar que se está evaluando la posibilidad de utilizar la resonancia magnética como adyuvante del cribado mamográfico en pacientes jóvenes de alto riesgo con mama densas que son difíciles de valorar en la mamografía.

La diseminación del cáncer de mama tiene lugar a través de canales linfáticos y hematógenos. Típicamente, las lesiones localizadas en el cuadrante exterior y la zona central se diseminan hacia los ganglios axilares en primer lugar. Las situaciones en los cuadrantes mediales interiores viajan primero hacia los ganglios linfáticos de la arteria mamaria interna. Finalmente, se produce una diseminación hacia tejidos más alejados y prácticamente cualquier órgano o tejido del organismo resulta afectado. (Kumar et al. 2013, p.713)

Las localizaciones preferentes de afectación son los pulmones, el esqueleto, el hígado, las glándulas suprarrenales y (con menor frecuencia) el cerebro, aunque ningún tejido queda exento. Las metástasis pueden manifestarse clínicamente muchos años después de un control aparente con tratamiento de la lesión primaria, a veces hasta 15 años después. No obstante, la probabilidad de curación aumenta cada año que pase sin que se produzca la recidiva de la enfermedad. (Kumar et al. 2013, p.713)

En fases más avanzadas de la enfermedad pueden aparecer síntomas relacionados con la progresión del tumor, tales como dolor óseo, linfedema en el brazo, astenia, anorexia, fiebre, disnea por derrame pleural, etc. (Vich et al. 2014, p.461)

Diagnóstico

En relación a los métodos diagnósticos del cáncer y en base a su importancia analizada previamente, se dispone de muchas técnicas y estudios que facilitan este tamizaje, así como el diagnóstico temprano. Entre ellos podemos encontrar el auto examen de mama, el ultrasonido de la glándula mamaria, recomendado especialmente a las pacientes jóvenes menores de 35 años y la mamográfica considerada el estudio de imagen más eficaz para el diagnóstico de cáncer de mama en estadios tempranos.

De acuerdo a los estándares mundiales se recomienda una mamografía anual después de los 40 años, según Soto (2015) “Se ha documentado una reducción de la mortalidad de 20- 30% y tiene sensibilidad 20-30%.” (p.801).

El estudio diagnóstico se debe realizar de manera coordinada, en donde lo primero es la realización de una mamografía ya sea electiva o bien por la palpación en consulta por parte del médico o del paciente de alguna masa a nivel mamario. Además, según Davidson (2017) “Tanto en las lesiones clínicamente ocultas como en las aparentes, resulta obligado realizar un estudio anatomopatológico para establecer el diagnóstico.” (p.1353)

Diagnóstico por imagen

El diagnóstico por imagen de este tumor ha evolucionado en los últimos años. En mamografía, se han incorporado las técnicas digitales, los aparatos de ultrasonidos son de mejor calidad, y la resonancia magnética (RM) ha adquirido mayor protagonismo en los algoritmos diagnósticos. No obstante, la mamografía sigue representando el “gold standard” para el diagnóstico por imagen en el cáncer de mama en población general. (Vich et al. 2014, p.461)

En la imagen 24 se resumen las indicaciones, ventajas e inconvenientes de las principales técnicas de diagnóstico por imagen en el cáncer de mama.

Imagen 24. Indicaciones, ventajas e inconvenientes de las técnicas de imagen en el cáncer de mama

Técnicas	Indicaciones	Ventajas	Inconvenientes
Mamografía	Principal prueba diagnóstica en el cáncer de mama	El sistema BI-RADS se encuentra estandarizado, estableciendo categorías que marcan pautas de actuación	En mamas densas su resolución es menor
Ecografía	Cribado del cáncer de mama Delimitación de lesiones previamente a la cirugía Realización de biopsias o punciones dirigidas mediante estereotaxia	Alta capacidad para diferenciar lesiones quísticas de sólidas De gran ayuda en mamas densas	Deficiente visualización de las zonas profundas en la hipertrofia mamaria No detecta las microcalcificaciones agrupadas
Resonancia magnética	Pacientes jóvenes de alto riesgo (portadoras de mutaciones en genes BRCA) Mamas densas	Su sensibilidad no se afecta por la densidad mamaria Ausencia de radiación Gran utilidad en la estadificación prequirúrgica por su capacidad para detectar multifocalidad	Es una técnica operador dependiente. Muchos falsos positivos (baja especificidad para diferenciar lesiones benignas y malignas) Baja especificidad en tumores in situ y tipo lobulillar Tiempo largo para realizar la prueba
	Estudio de integridad de prótesis Para descartar multifocalidad, multicentricidad y bilateralidad Seguimiento de algunas pacientes intervenidas por cáncer de mama con cirugía conservadora		Empleo de contraste (gadolinio) Coste elevado Baja disponibilidad Debe realizarse entre los días 7-15 del ciclo menstrual

Fuente: (Vich et al. 2014, p.462)

La American College of Radiology creó el llamado léxico BI-RADS, del inglés Breast Imaging Reporting and Data System, esto con el fin de estandarizar el informe mamográfico, estableciendo 6 categorías que marcan unas pautas de actuación y que aparecen resumidas en la imagen 25.

Imagen 25. Código BI-RADS y recomendaciones

BI-RADS	Definición	Actitud	Seguimiento
0	Necesita imágenes adicionales para evaluación y/o mamografías anteriores para comparar	Realización de pruebas complementarias si procede, o comparación con previas	Según resultado de pruebas complementarias
1	Sin hallazgos	Mamografías de control según protocolo	Según protocolo
2	Hallazgos benignos	Mamografías de control según protocolo	Según protocolo
3	Hallazgos probablemente benignos (< 2% de malignidad)	Comparar con mamografías previas o realizar ecografía. Nunca cribado	A los 6 meses. Si permanece estable, anual durante 2-3 años
4	Hallazgos sospechosos de malignidad (4-95% de malignidad)	Recomendar biopsia	Según biopsia
4A	Poca sospecha	Recomendar biopsia	Si biopsia benigna: control en 6 meses o control de rutina
4B	Sospecha moderada	Recomendar biopsia	Si biopsia benigna: depende de la concordancia con sospecha clínica
4C	Alta sospecha	Recomendar biopsia	Si biopsia benigna: repetir biopsia o biopsia excisional
5	Hallazgos muy sospechosos de malignidad (95% de malignidad)	Hacer biopsia percutánea antes de tratamiento quirúrgico	Según biopsia
6	Biopsia conocida de malignidad comprobada	Completar estudio	Según diagnóstico y extensión tumoral

Fuente: (Vich et al. 2014, p.463)

En la actualidad, la sospecha diagnóstica de cáncer de mama realizada por mamografía y otras técnicas de imagen requiere que sea realice una confirmación histológica para el diagnóstico definitivo. Adicional, una correcta historia clínica y una exploración física exhaustiva han de acompañar siempre cualquier prueba diagnóstica.

Diagnóstico histológico

Dicho estudio histológico de la lesión o masa debe ser realizada por medio de un PAAF (biopsia por aspiración con aguja fina) y/o un Trucut o BAG (biopsia con aguja gruesa). Estas técnicas brindan la ventaja de que son simples de realizar para el especialista y no requieren del internamiento de las pacientes para realizarlas, ya que estas muestras pueden ser obtenidas a en la consulta.

Los más comunes son la punción-aspiración con aguja fina (PAAF), la biopsia por punción con aguja gruesa (BAG) y la biopsia quirúrgica. Cada tipo de biopsia tiene sus indicaciones, ventajas e inconvenientes. (Vich et al. 2014, p.464)

La primera de las tres es una técnica segura para descartar malignidad en lesiones de baja sospecha. Para lesiones catalogadas como BI-RADS 4 y 5 debe realizarse BAG, ya que el cilindro extraído va a facilitar el diagnóstico de malignidad, el tipo histológico, las características inmunohistoquímicas, la presencia o ausencia de infiltración, además de permitir el estudio de factores pronósticos y predictivos. (Vich et al. 2014, p.464)

En las mujeres que presenten lesiones no palpables, la técnica estándar en la actualidad es la biopsia guiada por mamografía, ecografía o RM. Las biopsias con aguja gruesa guiadas por ecografía o estereotácticas son casi igual de precisas que la biopsia quirúrgica abierta y se asocian con tasas de complicaciones menores. Estas tecnologías permiten un diagnóstico preciso que puede seguirse de un plan terapéutico definitivo. (Davidson, 2017, p.1353). Esto puesto que permiten obtener suficiente cantidad de tejido para estudios complementarios.

Estudios moleculares

Cabe destacar que las pruebas genéticas son costosas y no se encuentran alcance de todos los pacientes, sin embargo con pruebas de inmunohistoquímica se puede lograr diseñar tratamientos de acuerdo a los subtipos del cáncer de mama.

En el año 2000, Perou publicó por primera vez una clasificación del cáncer de mama en subtipos basada en expresión genética, y posteriormente hubo muchas contribuciones de diferentes autores que han cambiado la manera de entender, clasificar y estudiar el cáncer de mama. (Vich et al. 2014, p.468)

Aunque los programas de detección precoz y los tratamientos han reducido la mortalidad por esta enfermedad, todavía hay un 20-30% de pacientes que desarrollan metástasis con una media de supervivencia de 2-4 años desde la recidiva, en dependencia del subtipo.

Aunque la clasificación por perfiles de expresión genética ha sido validada por diferentes grupos, recientemente se han añadido más subtipos, permaneciendo abiertas las posibilidades de mejora y estandarización de dicha clasificación basándose en nuevos descubrimientos. (Vich et al. 2014, p.468)

Bases inmunohistoquímicas

La inmunohistoquímica permite completar el abordaje diagnóstico de lesiones mamarias, facilitando la diferenciación de lesiones benignas complejas y lesiones

malignas de bajo o alto grado, diferenciación de lesiones in situ de lesiones invasivas, diferenciación de patrón tumoral, diagnóstico de lesiones metastásicas, y caracterización del ganglio centinela, entre otras. (Herrera, Diaz, 2011, p.268).

La inmunohistoquímica es una técnica que combina la histología con la inmunología, basada en la determinación de antígenos celulares (su presencia y localización microanatómica) a través del reconocimiento antígeno anticuerpo. Inicia su desarrollo desde el año 1940 cuando Coons utiliza la técnica de inmunofluorescencia en el análisis de tejidos; pero solo adquiere relevancia desde la década del 90 con el desarrollo de la patología molecular, y con la creación de múltiples técnicas y tinciones. (Herrera et al., 2011, p.269).

Estos antígenos también son denominados marcadores. En la mama se encuentran diferentes tipos de marcadores usados en inmunohistoquímica que identifican las células luminales: citoqueratinas CK7, CK8, CK18, CK19; células basales: CK5/6, CK14, CK17; células mioepiteliales: CK5, CK14, CK17, SMA, SM, calponina, p63; y otros marcadores como la proteína s-100, CD10, caderina, receptores de estrógenos, progesterona, y HER2. (Herrera et al., 2011, p.269).

Es vital hacer referencia en que en la patología de mama es primordial el reconocimiento de la capa de células mioepiteliales para un adecuado abordaje diagnóstico histológico, esto mucho más que la identificación de la membrana basal y la capa de células epiteliales.

Las lesiones benignas no invasivas y las lesiones malignas in situ de la mama presentan, en la histología, un patrón proliferativo de las capas de células epiteliales y mioepiteliales, acompañado de pleomorfismo y de malignidad en el segundo caso señalado; y en ambos tipos de lesiones se conserva la integridad, tanto de la capa de células mioepiteliales como de la membrana basal subyacente. Esta característica las hace positivas a la tinción inmunohistoquímica que utiliza marcadores dirigidos hacia las células mioepiteliales; entre ellos, marcadores de tipo citoplasmático como la cadena pesada de la miosina de músculo liso (SM-MHC), la actina del músculo liso (SMA), la calponina, y las citoqueratinas, además positivas ante marcadores de tipo nuclear como la proteína p63. (Herrera et al., 2011, pp.269-270).

Los marcadores citoplasmáticos SMA, SMMHC y la calponina se localizan en el citoplasma de las células mioepiteliales y en el citoplasma de otras células con

inmunofenotipo similar, como las células del músculo liso de los vasos, células epiteliales producidas por tumores y en los miofibroblastos del estroma (con más frecuencia la SMA); lo que permite tinciones positivas y débilmente positivas generando falsos positivos para el diagnóstico de la capa de células mioepiteliales. (Herrera et al., 2011, p.270)

En las lesiones de tipo maligno, invasivas, hay ruptura de la capa de células mioepiteliales y de la membrana basal, por consiguiente, la tinción inmunohistoquímica es negativa, tanto para los marcadores citoplasmáticos como para el marcador nuclear p63. De esta manera, la inmunotinción negativa con marcadores de doble tinción, para células mioepiteliales, diagnostica lesión maligna invasiva de mama (ausencia de capa de células mioepiteliales). (Herrera et al., 2011, p.270)

Por otra parte, se ha sugerido que en la biopsia por aspiración con aguja fina (PAAF), la utilización de la inmunohistoquímica específicamente del marcador nuclear p63, mejora la exactitud diagnóstica ya que está dirigido a los marcadores de los núcleos que se conservan en este tipo de muestra; puesto que los citoplasmas se alteran o pierden. (Herrera et al., 2011, p.270)

Se ha descrito la utilidad de la inmunohistoquímica en la diferenciación de adenosis esclerosante y carcinoma ductal infiltrante. La adenosis esclerosante de mama presenta inmunotinción positiva para los marcadores de doble tinción: SMMHC (marcador citoplasmático) y p63 (marcador nuclear), y negativo para S-100, mientras que el carcinoma de mama invasivo presenta inmuno tinción negativa para estos 2 marcadores y S-100. (Herrera et al., 2011, p.270)

Precedentemente, los factores pronósticos más significativos eran el tamaño del tumor y la afectación ganglionar axilar, sin embargo, a pesar de la detección de tumores pequeños, menores de 1cm sin compromiso axilar, algunas mujeres presentaban progresión o recurrencia y finalmente la muerte debido al cáncer de mama. (Herrera et al., 2011, p.270)

Es por esto, que se desarrolla la inmunohistoquímica, la cual entonces permite valorar otros elementos pronósticos adicionales a la morfología del tumor.

Clasificación molecular

. La inmunohistoquímica evalúa principalmente:

- Expresión Hormonal (Receptores Estrogénicos y de Progesterona)
- Expresión del gen HER-2 neu
- Ki 67

Ahora bien, de acuerdo a Vich (2014) “El cáncer de mama es una compleja enfermedad que incluye distintas entidades morfológicas, clínicas y moleculares. Esta heterogeneidad no puede ser explicada solo por parámetros clínicos y anatomopatológicos clásicos, como el tamaño tumoral, la invasión ganglionar o el subtipo histológico, sino que también influyen la presencia en el tumor de ER, PR y receptor HER2/neu”. (468)

Puesto que tumores semejantes y homogéneos tienen distintos comportamientos biológicos, cabe suponer que la diferencia se encuentra a nivel molecular y se expresa en distintos genes, lo que les otorga distinta respuesta a los tratamientos. Utilizando técnicas de micromatrices del ADN y analizando cientos de genes en series de carcinomas mamarios, se han obtenido los perfiles moleculares de cada tumor y un agrupamiento de los mismos en pocas categorías denominadas Luminal A, Luminal B, HER2-enriched, Basal-like o Triple negativo, Normal breast y Claudin-low. Los subtipos más importantes desde el punto de vista clínico se recogen en la imagen. Dado que los 2 últimos subtipos están todavía mal caracterizados y no aportan información relevante a efectos de decisión terapéutica, no aparecen reflejados en dicha tabla. (Vich et al. 2014, p.468)

En resumen, en base a las características definidas en la inmunohistoquímica los tumores se clasifican como se muestra en la imagen 26:

Imagen 26. Clasificación del cáncer de mama en función de su perfil molecular.

Subtipo	Receptores hormonales para estrógenos y progesterona	HER2/neu	Índice de proliferación (por Ki-67)	Pronóstico
Luminal A	ER y PR positivos	Negativo	Bajo (< 14%)	Bueno
Luminal B	ER y PR positivos	Negativo/baja expresión	Alto (> 14%)	Bueno
HER2/neu positivo	ER y PR negativos	Alta expresión	Alto	Malo
Basal-like (Triple negativo)	ER y PR negativos	Negativo	Alto	El de peor pronóstico

Fuente: (Vich et al. 2014, p.468)

El Ki 67 demuestra el índice de proliferación celular, determinando 20% como el límite para establecer que si es <20% con receptores hormonales positivos será Luminal A y si es >20% entonces, se considera Luminal B.

Basado en Ortiz (2015) “Las mujeres que presentan tumores Luminal A, con receptores de estrógenos y progesterona positivo y Ki 67 menor a 20% se consideran tumores menos proliferativos pueden beneficiarse de tratamiento hormonal y evitar la quimioterapia”. (p.2)

El subtipo Luminal A es el más común (50-60% del total). Los tumores luminales pueden ser ductales infiltrantes o lobulillares. Su inmunohistoquímica se caracteriza, además, por la expresión de algunos genes, como bcl2 y PGR, y citoqueratinas 8 y 18. Su grado histológico es bajo. Presentan receptores hormonales positivos y HER2/neu negativo. (Vich et al. 2014, p.468)

Las recaídas son predominantemente a nivel óseo, aunque también en el sistema nervioso central, hígado y pulmón, con una supervivencia tras la recaída larga (mediana en torno a los 3 años). Un tratamiento particularmente útil en estas pacientes son los inhibidores de la aromatasa en pacientes posmenopáusicas, y los moduladores del ER como tamoxifeno en premenopáusicas. (Vich et al. 2014, p.468)

El subtipo Luminal B supone el 10-20% de todos los tumores mamarios. Tienen un fenotipo más agresivo que los A, con grado histológico más alto. El patrón de recidiva es algo diferente, pero el hueso sigue siendo la localización más frecuente, seguido por el

hígado. La supervivencia tras la recaída es menor (1,6 años). Se está realizando un esfuerzo por encontrar otros biomarcadores que los distinguan del A. Aunque también expresan receptores hormonales (ER y PR), se diferencian del anterior en un mayor índice proliferativo y posibilidad de HER2/neu positivo. Tienen peor respuesta a tamoxifeno, pero responden mejor a quimioterapia. Aún quedan muchas preguntas sin contestar para este subtipo. (Vich et al. 2014, pp.468-469)

El HER-2-neu es el factor de crecimiento epidérmico humano generalmente representa tumores agresivos. Los pacientes que no expresan receptores hormonales ni el gen HER-2 se consideran los tumores de peor pronóstico ya que ni le trastuzumab ni la terapia hormonal funciona por lo que son mujeres que deben recibir quimioterapia. (Ortiz, 2015, p.2)

El subtipo HER2-enriched supone un 15-20% de los tumores mamarios. No expresa receptores hormonales. El 75% tiene un grado histológico alto y más del 40% tienen mutación en p53. Su perfil genético y el inmunohistoquímico pueden no coincidir. Desde el punto de vista clínico, tradicionalmente el HER2 tenía peor pronóstico, aunque en la última década los tratamientos anti-HER2 han mejorado sustancialmente la supervivencia. Tienen alta quimiosensibilidad y mejores respuestas que el Luminal B. (Vich et al. 2014, p.469)

El 70% de las mujeres con tumores triple negativa, la muerte ocurre en los primeros 5 años con tendencia a presentar metástasis visceral. (Ortiz, 2015, p.2)

Las mujeres jóvenes premenopáusicas con tumores de rápido crecimiento será más probable que se trate de tumores con expresión del HER-2 o carcinomas triple negativo. Por el contrario, las mujeres post-menopáusicas con tumores de lento crecimiento, tienden a ser tumores Luminal A y su pronóstico será mejor. (Ortiz, 2015, p.2)

El subtipo Basal like o Triple negativo representa el 10-20% de los cánceres de mama. La ausencia de los 2 receptores hormonales y de HER2/neu caracterizan este subtipo. Expresan genes normales de las células epiteliales, incluyendo citoqueratinas de alto peso molecular (CK5, CK17, P-cadherin y EGFR) y genes característicos del epitelio luminal (CK8/18 y Kit), pero con niveles más bajos que los luminales. Suelen aparecer en edades tempranas, son de gran tamaño al diagnóstico, con frecuente afectación linfática y alto grado histológico. Generalmente son ductales infiltrantes, con necrosis

tumoral y respuesta linfática estromal. Son tumores quimiosensibles. (Vich et al. 2014, p.469)

El patrón de recaída es diferente al de los tumores con receptores hormonales, presentando mayor riesgo en los 3 primeros años. Predominan las metástasis viscerales y cerebrales. Habitualmente se equiparan los términos Basal-like y Triple negativo, pero existen discordancias. Cinco marcadores (ER, PR, HER2, EGFR y CK5/6) definen el Triple negativo por inmunohistoquímica, con una especificidad del 100% y una sensibilidad del 76%. La mutación de la p53 es frecuente y explica la agresividad y el peor pronóstico. La mayoría de los cánceres de mama en mujeres portadoras de BRCA1 son de este subtipo. (Vich et al. 2014, p.469)

El subtipo Normal like podría representar el 5-10% de los tumores mamarios. Está mal caracterizado. Existen dudas sobre la existencia de este subtipo, considerando algunos investigadores que se trata de un artefacto o contaminación con tejido sano. (Vich et al. 2014, p.469)

El subtipo Claudin-low fue identificado en 2007 y se diferencia del Basal-like en que expresa 40 genes relacionados con respuesta inmune celular. Clínicamente corresponden a ductales de alto grado. Alrededor del 20% presentan ER positivos. (Vich et al. 2014, p.469)

Basándose en esta nueva clasificación, St. Gallen en 2011 establece 5 subtipos: Luminal A, Luminal B, Luminal B HER2+, HER2-enriched y Triple negativo, que son los utilizados en la práctica clínica para la toma de decisiones terapéuticas. (Vich et al. 2014, p.469)

Sin embargo, la guía internacional National Comprehensive Cancer Network de 2011 todavía no incorpora esta nueva clasificación.

Estudio de extensión tumoral

Una vez confirmado el diagnóstico histológico de cáncer de mama, es necesario un *estudio de extensión tumoral*. En todas las pacientes se debe realizar radiografía de tórax y analítica completa con función hepática y renal. En caso de alteración de estas pruebas o en tumores avanzados se valorará la realización de tomografía computarizada toracoabdominal, ecografía abdominal y gammagrafía ósea, con el fin de completar el

estudio, establecer el estadio tumoral, calcular factores pronósticos y planificar una estrategia individualizada de tratamiento. (Vich et al. 2014, p.465)

Afectación ganglionar. Técnica del ganglio centinela

La biopsia de ganglio centinela (SLNB) se aplicó al cáncer de mama en los años 90. La SLNB se basa en el estado del primer ganglio de drenaje del tumor, y es fiable para predecir la afectación del resto de los ganglios axilares. Puede haber uno o más ganglios centinela. (Vich et al. 2014, p.465)

Consiste en la inyección de azul de metileno o una sustancia radioactiva (llamada marcador) en el tumor o la zona peritumoral. Los primeros ganglios linfáticos que se tiñen de azul o retienen el marcador se denominan ganglios linfáticos centinela. Una vez localizado/s, se extirpa/n durante la cirugía para ser analizado/s en ese instante. (Vich et al. 2014, p.467)

Ganglio centinela positivo

Es relativamente frecuente que a pesar de que exista un ganglio centinela positivo, el resto de la axila esté libre de enfermedad (52% de los casos, que se incrementa al 82% en caso de afectación micrometastásica). Esto ha llevado a una mayor precisión en el análisis anatomopatológico, utilizando secciones más finas, técnicas de inmunohistoquímica, y reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa. La aplicación de estas nuevas técnicas permite identificar enfermedad micrometastásica (0,2-2mm y/o más de 200 células afectadas dentro del ganglio) o células tumorales aisladas (<0,2mm), quedando esto reflejado en la nueva clasificación de la estadificación TNM, subclassificando la afectación ganglionar (7.ª edición del American Joint Committee on Cancer). (Vich et al. 2014, p.468) (ver imágenes 27, 28, 29).

Imagen 27. Clasificación TNM del cáncer de mama

Tumor primario (T)

TX No se puede evaluar el tumor primario

T0 No existe prueba de tumor primario

Tis carcinoma in situ

Tis carcinoma ductal in situ

Tis carcinoma lobulillar in situ

Tis enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasivo o carcinoma in situ (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimal, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar

T1 El tumor mide ≤ 20 mm en su diámetro mayor

T1mi El tumor mide ≤ 1 mm en su diámetro mayor

T1a El tumor mide > 1 mm pero ≤ 5 mm en su diámetro mayor

T1b El tumor mide > 5 mm pero ≤ 10 mm en su diámetro mayor

T1c El tumor mide > 10 mm pero ≤ 20 mm en su diámetro mayor

T2 El tumor mide > 20 mm pero ≤ 50 mm en su diámetro mayor

T3 El tumor mide > 50 mm en su diámetro mayor

T4 Cualquier tamaño con extensión directa a pared costal o a piel (ulceración o nódulos cutáneos)

T4a Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales

T4b Ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo la piel de naranja), los cuales no satisfacen el criterio de carcinoma inflamatorio

T4c Ambos, T4a y T4b

T4d Carcinoma inflamatorio

Fuente: (Vich et al. 2014, p.466)

Imagen 28. Clasificación TNM del cáncer de mama

Ganglios linfáticos regionales (N)
Clasificación clínica (cN)
<i>Nx No se pueden valorar los gg regionales</i>
<i>N0 Ausencia de metástasis linfática regional</i>
<i>N1 Metástasis ipsilateral axilar movable</i>
N2
<i>N2a Metástasis ipsilaterales niveles I y II axilares fijos</i>
<i>N2b Afectación mamaria interna sin gg axilares</i>
N3
<i>N3a Metástasis axilares infraclaviculares (grado III) ipsilaterales</i>
<i>N3b Metástasis en gg mamaria interna ipsilaterales y axilares</i>
<i>N3c Metástasis ipsilaterales supraclaviculares</i>
Clasificación patológica (pN)
<i>pNx No se pueden evaluar los gg linfáticos regionales</i>
<i>pN0 Sin evidencia histológica de metástasis en gg linfáticos regionales</i>
<i>pN0 (i-) Sin evidencia histológica e inmunohistoquímica (IHC)</i>
<i>pN0 (i+) Presencia de células tumorales $\leq 0,2$ mm mediante H-E o IHC</i>
<i>pN0 (mol-) Ausencia histológica y molecular de metástasis</i>
<i>pN0 (mol+) Ausencia histológica e IHC negativa con hallazgos moleculares positivos</i>
pN1 Micrometástasis
<i>pN1mi Micrometástasis ($> 0,2$ mm y/o más de 200 células, pero $< 2,0$ mm)</i>
<i>pN1a Metástasis en 1-3 gg axilares y al menos una de ellas > 2 mm</i>
<i>pN1b Metástasis en gg mamarios internos con afectación micrometastásica-macrometastásica del ganglio centinela sin detección clínica</i>
<i>pN1c Metástasis en 1-3 gg axilares y mamarios internos con afectación micrometastásica-macrometastásica del ganglio centinela sin detección clínica</i>
pN2 Metástasis en 4-9 gg axilares o afectación mamaria interna clínicamente sin afectación axilar
<i>pN2a Metástasis en 4-9 gg axilares (al menos uno > 2 mm)</i>
<i>pN2b Metástasis en gg linfáticos de mamaria interna detectados clínicamente sin afectación gg axilares</i>

Fuente: (Vich et al. 2014, p.466)

Imagen 29. Clasificación TNM del cáncer de mama

pN3
<i>pN3a Metástasis en ≥ 10 gg axilares (al menos uno > 2 mm) o metástasis en gg infraclaviculares (ganglio axilar de grado III)</i>
<i>pN3b Metástasis en > 3 gg axilares y mamarios internos detectados clínicamente, o > 3 gg axilares o afectación de cadena mamaria interna (micrometástasis-macrometástasis ganglio centinela) sin detección clínica</i>
<i>pN3c Metástasis linfática supraclavicular ipsilateral</i>
Metástasis a distancia (M)
<i>Mx No evaluadas.</i>
M0 No existen pruebas clínicas o radiológicas de metástasis a distancia
<i>cM0 (+) No existen pruebas clínicas o radiológicas de metástasis a distancia, aunque sí hay evidencia de células tumorales en sangre circulante, médula ósea o tejidos gg no regionales ($\leq 0,2$ mm)</i>
M1 Metástasis a distancia detectada clínica o radiológicamente o por medios histológicos $> 0,2$ mm

Fuente: (Vich et al. 2014, p.466)

Diagnóstico de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2

Las técnicas más comúnmente utilizadas para detección de mutaciones son la de análisis de proteínas truncadas (PTT), la desnaturalización de cromatografía líquida de alto rendimiento (DHPLC), amplificación múltiple de sondas ligando-dependientes (MLPA) y la secuenciación directa de ADN. La técnica del PTT ha dado buenos resultados pero, sin duda, aunque su costo es más elevado, el secuenciamiento completo del gen es la mejor prueba. (Narod et al., 2011, p.421)

Manejo e interpretación de los resultados de las pruebas genéticas

Lo ideal es iniciar las pruebas genéticas en el individuo que se encuentre afectado de cáncer.

Resultado negativo. En la paciente afectada de cáncer: la falta de detección de la mutación en una paciente provee una información limitada y debe ser interpretada con mucho cuidado, pues la causa de cáncer no ha sido aún establecida. Las posibilidades pueden ser que el cáncer esté asociado a una mutación que no ha sido detectable por el método utilizado, que sea causado por una susceptibilidad genética diferente o porque es el resultado de factores no hereditarios. En las (os) parientes no afectados: confirma que esta persona no ha heredado la mutación específica para esa familia. Tanto en el caso de la paciente afectada de cáncer como de la no afectada, la familia debe saber que un resultado negativo no elimina la posibilidad de que exista un factor hereditario en la familia. (Narod et al., 2011, p.424)

Resultado positivo. En la paciente afectada de cáncer: esto confirma la asociación del cáncer con un origen genético y preestablece una mutación específica para esa familia. En las (os) parientes no afectadas: confiere un riesgo aumentado para los cánceres asociados al BRCA1 o al BRCA2. En este caso se recomienda ofrecer tratamiento profiláctico y seguimiento adecuado. (Narod et al., 2011, p.424)

Resultado no concluyente. El resultado puede revelar una variación incierta de significado clínico indeterminado. Generalmente esto se debe a un cambio en un nucleótido simple de ADN que puede o no provocar disfunción en la proteína. Para evaluar este resultado, el laboratorio puede requerir muestras de sangre adicionales de otros miembros de la familia (usualmente aquellos individuos afectados o familiares directos, que son los padres). Estos estudios pueden revelar que la variante es una

mutación patogénica o que es un polimorfismo sin significado clínico familiar. (Narod et al., 2011, p.425)

Cáncer contralateral de mama en portadoras BRCA1 y BRCA2

Comenta Narod et al. (2011) “Después del diagnóstico inicial de cáncer de mama, el riesgo de cáncer contralateral es de aproximadamente 4% por año o 40% en 10 años. El riesgo es similar para las mutaciones BRCA1 o para las mutaciones BRCA2.41 Mientras más joven es la mujer en el momento en que se diagnostica el cáncer de mama, más alto es el riesgo de desarrollar en un futuro un cáncer contralateral”. (p.426)

Asesoramiento genético en las familias de alto riesgo

Los factores que sugieren que una mutación BRCA1 o BRCA2 pudiera ser encontrada en una familia en particular incluyen el número de parientes afectados con cáncer de mama o con cáncer de ovario, la edad del diagnóstico del cáncer de mama (la edad no influye en caso del cáncer de ovario), tener ancestros judíos, ciertas características anatómico-patológicas de los cánceres de mama y de ovario, y que tengan los receptores triplonegativos. (Narod et al., 2011, p.423)

Recientemente, también se incluyen dentro de los criterios de elección para una prueba genética a las pacientes diagnosticadas con cáncer seroso de ovario de alto grado, cáncer peritoneal primario, cáncer de las trompas de falopio o antecedentes de cáncer de mama en un hombre de la familia, pues estas mujeres tienen una alta probabilidad de tener mutaciones en la línea germinal BRCA1 o BRCA2. (Narod et al., 2011, p.423)

Una vez obtenida esta información, el genetista puede entonces calcular el riesgo utilizando diferentes modelos: BRCAPRO, Myriad II, Couch, FHAT, Penn II, Manchester, BOADICEA o IBIS. En un estudio reciente se determinó que el modelo BRCAPRO puede ser utilizado en la población hispana con el mismo resultado que en la población de raza blanca. (Narod et al., 2011, p.423)

Características del cáncer de mama hereditario

La prevalencia de las mutaciones BRCA1 y BRCA2 varía de acuerdo con el país y el grupo étnico. En Norteamérica se estima que la frecuencia de mutaciones BRCA1 y BRCA2 oscila desde 1 en 250 mujeres a 1 en 800. Entre los diferentes grupos étnicos la frecuencia más alta se encuentra en los individuos con ancestros judíos asquenazí (1 en 50). (Narod et al., 2011, p.421)

El fenotipo de los cánceres asociados con las mutaciones del BRCA1 se caracterizan por lo siguiente:

- Morfológicamente relacionado con cáncer ductal de tipo no específico (75%) y medular atípico (10%).
- Generalmente de alto grado histológico (grado III; 75%)
- Receptores de estrógenos negativos (75%)
- Expresión del Her2/Neu negativa (95%)
- Expresión del p53 positiva en 50%
- Expresión de la ciclina D1 negativa (90%)
- La presencia de carcinoma in situ es rara

(Narod et al., 2011, p.422)

Y el fenotipo de los cánceres asociados con las mutaciones del BRCA2 por lo siguiente:

- Morfológicamente asociado con el cáncer ductal de tipo no específico (75%), medular atípico (<5%), lobular o ductal con características de lobular más prevalente que en las mujeres con mutaciones BRCA1 (~10%)
- Grado histológico intermedio (grado II; 45%) a alto (grado III; 45%)
- Receptor estrogénico positivo (75%)
- Expresión del Her2/Neu negativa (95%)
- Expresión del p53 positiva (40%)
- Expresión de la ciclina D1 positiva (60%)
- La presencia conjunta de carcinoma in situ es común.

(Narod et al., 2011, p.423)

Pronóstico

En pacientes con cáncer de mama se utilizan diferentes aspectos clínicos y patológicos con carácter pronóstico, y en función de algunos de estos factores se han elaborado índices para categorizar el riesgo.

Recientemente, las técnicas moleculares, en especial los perfiles de expresión genética, han ayudado a redefinir la clasificación del cáncer de mama, establecer el pronóstico y seleccionar las terapias más adecuadas. (Vich et al. 2014, p.470)

Clasificación TNM

De acuerdo, a la última modificación a la clasificación TNM, se hace énfasis en el uso de imagenología, incluidos mastografía, ultrasonido y RM como ayuda para determinar el tamaño del tumor primario. (ver imágenes 27, 28, 29)

Estadios del cáncer de mama

El sistema TNM (del inglés tumor-node-metastasis (tumor-ganglio-metástasis)) de estadificación del American Joint Committee on Cancer proporciona una estrategia para agrupar a las pacientes según el pronóstico. (ver imagen 30)

Imagen 30. Estadificación del cáncer de mama según la clasificación TNM

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

Fuente: (Vich et al. 2014, p.467)

De manera ampliada, el pronóstico de los cánceres de mama depende de las siguientes variables. De ellas las tres primeras componen el sistema de estadificación TNM mencionada anteriormente.

Invasión y tamaño del tumor. Los carcinomas in situ comportan un pronóstico excelente (supervivencia a los 5 años mayor del 90%), al igual que los carcinomas infiltrantes menores de 2cm de tamaño (supervivencia a los 5 años del 87%). (Kumar et al. 2013, p.713)

Es un fuerte indicador pronóstico que también se relaciona con afectación linfática. Los tumores de 2-5cm frente a los de 1cm tienen una disminución del 79% de supervivencia a los 10 años, sin tener en cuenta la afectación ganglionar. Es un factor independiente. (Vich et al. 2014, p.470)

Extensión de la afectación de ganglios linfáticos. Si no hay afectación de los ganglios axilares, la supervivencia a los 5 años es cercana al 80%. La supervivencia esta inversamente relacionada con el número de ganglios linfáticos afectados y es menor del

50% si hay 16 o más. Actualmente, la biopsia del ganglio centinela en la axila es el pilar de la estadificación. Este procedimiento permite identificar el ganglio linfático primario que drena el parénquima de la mama, utilizando colorante o un marcador radiactivo (o a veces, ambos).

Cuando se identifican, los ganglios centinelas se extraen y se analizan en el microscopio. Si el ganglio centinela no contiene signos de carcinoma (adenopatía negativa) es un signo predictivo importante de ausencia de carcinoma metastásico en los demás ganglios linfáticos. Por el contrario, la “adenopatía positiva” es indicación para la disección axilar completa, que se utiliza para establecer el estadio de la enfermedad. (Kumar et al. 2013, p.713)

Es un indicador independiente de supervivencia. La afectación linfática incrementa entre 4 y 8 veces la mortalidad. A mayor número de ganglios afectados, peor pronóstico. La presencia de 10 o más ganglios confiere un exceso de mortalidad a los 10 años del 70%, frente a los que tienen afectados 1-3 ganglios. Si los ganglios son palpables o están adheridos, el pronóstico es peor. (Vich et al. 2014, p.470)

Metástasis ganglionares en mamaria interna y hueco supraclavicular empeoran el pronóstico, especialmente si afectan a cuadrante interno. La invasión del hueco supraclavicular, la afectación extranodal y la de los ganglios del tercer nivel ensombrecen también el pronóstico. (Vich et al. 2014, p.470)

Metástasis a distancia. Son pocas las pacientes en las que el tumor se disemina por vía hematógena que consiguen la curación, si bien la quimioterapia puede prolongar la supervivencia (su supervivencia a los 5 años es del 15%, aproximadamente. (Kumar et al. 2013, p.713)

Grado histológico. El sistema de clasificación más frecuente del cáncer de mama evalúa la formación de túbulos, el grado de los núcleos y la masa mitótica. Los carcinomas bien diferenciados se asocian a un pronóstico significativamente mejor que los poco diferenciados. Los carcinomas moderadamente diferenciados han tenido inicialmente un buen pronóstico, pero la supervivencia a los 20 años se acerca a la de los poco diferenciados. (Kumar et al. 2013, p.713)

Sobre este punto hay varias clasificaciones y algunas han sido validadas: Nottingham Combined Histologic Grade, Fisher Grading Nuclear System, y Richardson. Los tumores de alto grado tienen peor pronóstico, dependiendo también de la afectación ganglionar y el tamaño (30% de supervivencia los de alto grado frente a 90% los de bajo grado). (Vich et al. 2014, p.470)

Tipo histológico del carcinoma. Todos los tipos de carcinoma de mama especializados (tubular, medular y mucinosos) se asocian a un pronóstico algo mejor que los carcinomas de otros tipos no especiales (carcinomas ductales). Una excepción importante es el carcinoma inflamatorio, que tiene un mal pronóstico. (Kumar et al. 2013, p.713)

Presencia o ausencia de receptores de estrógenos o progesterona. La presencia de recetores hormonales confiere un pronóstico algo mejor. Sin embargo, la razón práctica para determinar su presencia se basa en predecir la respuesta al tratamiento. La tasa de respuesta más alta /aproximadamente del 80%) al tratamiento antiestrógeno (ovariectomía o tamoxifeno) se encuentra en mujeres cuyas células tumorales expresan receptores tanto de estrógenos como de progesterona. Las tasas de respuesta disminuyen (del 25 al 45%) cuando hay solo receptores estrógenos. Si ambos receptores están ausentes, son muy pocas las pacientes que responden al tratamiento (menos del 10%). (Kumar et al. 2013, p.713)

La presencia de estos receptores (ER positivos) conlleva un mejor pronóstico en los primeros años, pero no a largo plazo en los tumores operables. (Vich et al. 2014, p.470)

Oncogenes y genes supresores / Sobreexpresión de HER2NEU/. La sobreexpresión de esta proteína unida a la membrana casi siempre se debe a la amplificación génica y se puede determinar mediante inmunohistoquímica (que valora las concentraciones de proteínas) o mediante hibridación in situ fluorescente (que analiza el número de copias del gen). La sobreexpresión se asocia a un peor pronóstico. Sin embargo, la importancia clínica de la evaluación de HER2/NEU se basa en la predicción de la respuesta al trastuzumab, un anticuerpo monoclonal que se une a HER2/NEU e inhibe su función. Este sigue siendo uno de los mejores ejemplos de tratamiento dirigido eficaz frente a una lesión molecular específica del tumor. (Kumar et al. 2013, p.713)

La positividad del oncogén HER2/neu tradicionalmente empeoraba el pronóstico. Los tumores HER2 positivos pueden presentar mutaciones en p53, suelen ser, además, ER negativos, tener un alto grado mitótico e infiltración linfática. Los tumores HER2 positivos suelen responder al tratamiento con trastuzumab, lo que ha mejorado su pronóstico. (Vich et al. 2014, p.470)

Las mutaciones en línea germinal en los genes BRCA1 y BRCA2 constituyen un factor de riesgo para el padecimiento de cáncer de mama. Sin embargo, su papel en la supervivencia no ha sido establecido. (Vich et al. 2014, p.470)

La mutación p53 se suele asociar a un peor pronóstico y a tumores Triple negativo, como también los altos niveles de activador de plasminógeno, tanto si hay afectación ganglionar como si no la hay. (Vich et al. 2014, p.470)

Existen diferentes líneas de investigación en genética del cáncer que identifican genes intrínsecos de los tumores que podrían correlacionarse con metástasis a distancia. (Vich et al. 2014, p.470)

El índice mitótico es indicador de proliferación tumoral. Tumores sin afectación ganglionar, índice mitótico mayor de 10 y menores de 5cm tienen un 80% de supervivencia a los 10 años comparado con el 90% si el índice mitótico es menor de 10.

La Ki-67 es una proteína nuclear que se detecta en células en diferentes fases del ciclo celular (G1, S, G2 y M), pero está ausente en células en fase G0. Su detección en el tejido indica la existencia de células tumorales en proliferación. Captarina D, ploidías y porcentaje de células en fase S se han planteado como factores pronósticos, aunque los estudios resultan controvertidos. (Vich et al. 2014, p.470)

El pronóstico en función del tipo histológico resulta controvertido en la actualidad, no siendo considerado un factor pronóstico independiente. Es excelente en los casos de cáncer invasivo cribiforme, tubular, tubulolobular y mucinoso, con una supervivencia mayor del 80% a 10 años. El cáncer de mama inflamatorio presenta, en general, mal pronóstico, con un 28% de supervivencia a los 10 años. (Vich et al. 2014, p.470)

Invasión linfovascular y marcadores de angiogénesis tumoral. Hay un aumento de mortalidad del 60% cuando existe invasión vascular. Algunos autores mantienen que la asociación de afectación linfovascular y presencia de receptores para factores de crecimiento endotelial tiene carácter pronóstico, aunque faltan más estudios que lo corroboren. (Vich et al. 2014, p.470)

Edad. Las mujeres menores de 30 años suelen tener menor supervivencia al presentar tumores más grandes, con más afectación ganglionar (a veces por diagnósticos más tardíos) y tener, con más frecuencia, receptores hormonales negativos, HER2/neu positivo y mutación en p53 en el primer caso. Las mujeres de mayor edad suelen tener receptores hormonales positivos, pero también más comorbilidades que pueden limitar las posibilidades de tratamiento. (Vich et al. 2014, p.470)

Otros factores que influyen en el pronóstico

La presencia de metástasis, recaída antes de los 5 años, localización visceral de esta y la aparición de un segundo tumor empeoran el pronóstico. (Vich et al. 2014, p.470)

Tratamiento en pacientes con mutación en los genes BRCA1 y BRCA 2

Basado en Narod et al., (2011) “El tratamiento de las portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2 afectadas con cáncer de mama difiere poco del de las pacientes con cáncer esporádico. Ahora bien, debido al elevado riesgo de desarrollar cáncer contralateral en las portadoras (39%) o de desarrollar cáncer de ovario (13%), algunas mujeres optan por la salpingooforectomía profiláctica o la mastectomía contralateral como parte de su tratamiento inicial”. (p.427)

La radioterapia parece no incrementar el riesgo de cáncer en la mama contralateral, y la tasa de recurrencia ipsilateral después de la radioterapia es igual tanto en las portadoras como en las no portadoras. Los cánceres de mama asociados con BRCA, al igual que los no hereditarios, se benefician del uso de la radioterapia, pero el tejido mamario de las portadoras posee un riesgo indefinido debido a su predisposición hereditaria. (Narod et al., 2011, p.427)

Por lo antes expuesto, el tratamiento conservador es también una opción para las portadoras de mutaciones BRCA, pero debe seguirse de cerca por el riesgo que ellas tienen de desarrollar un segundo cáncer primario. (Narod et al., 2011, p.427)

Como es sabido, las mujeres portadoras de una mutación BRCA1 se asocian con cánceres de mama de alto grado, de tipo basal y con receptores estrogénicos negativos. Por lo tanto, estas pacientes son candidatas para tratamiento con quimioterapia. Estudios recientes sugieren que las portadoras del BRCA1 pudieran responder de una manera diferente a la quimioterapia neo-adyuvante o postoperatoria que las mujeres sin mutaciones. (Narod et al., 2011, p.427)

En Polonia, estudios realizados en portadoras de BRCA1 con cáncer de mama han encontrado que existe una respuesta a los taxanos mucho menor de la esperada, pero que, en cambio, estas pacientes responden mejor a tratamientos con cisplatino. La mayoría de los cánceres asociados con mutaciones en BRCA1 son receptores de estrógenos negativos, lo que implica que los tratamientos hormonales ablativos no están indicados en estas pacientes. (Narod et al., 2011, p.427)

Seguimiento y vigilancia

De acuerdo al criterio de Narod et al. (2011) “Tradicionalmente, la pesquisa del cáncer de mama incluye mamografía, autoexamen de la mama y examen clínico de la mama. Actualmente, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) y la Sociedad de Ginecología Oncológica (SGO) recomienda realizar un examen clínico bianual de la mama, así como también una mamografía anual y una resonancia magnética anual desde los 25 años de edad o antes, según la edad a la que fue diagnosticado el primer caso de cáncer en la familia”. (p.425)

De acuerdo con una revisión realizada por la USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force) las recomendaciones en mujeres de alto riesgo son las siguientes:

Despistaje del cáncer de mama en portadoras BRCA:

- Autoexamen mensual desde los 18 años
- Examen médico anual o bianual desde los 25-35 años
- Mamografía anual desde los 25-35 años.

(Narod et al., 2011, p.425)

Medidas preventivas

Las estrategias actuales para la prevención primaria del cáncer de mama incluyen mastectomía profiláctica y quimioterapia preventiva con tamoxifeno. La mejor estrategia para reducir el riesgo se obtiene con la mastectomía preventiva (más de 95% de protección.) (Narod et al., 2011, p.425)

El tratamiento con tamoxifeno está asociado con una reducción en el riesgo de padecer cáncer de mama contralateral de 40 a 70%. No se sabe hasta dónde el tamoxifeno reduce el riesgo de cáncer de mama primario y, hasta ahora, la utilización del tamoxifeno como quimioterapia preventiva no ha sido aceptada ampliamente. Teóricamente, el tamoxifeno no debería reducir la incidencia de cánceres que son receptores estrogénicos negativos, como ocurre en los cánceres BRCA1 asociados. (Narod et al., 2011, p.425)

Carcinoma en el hombre

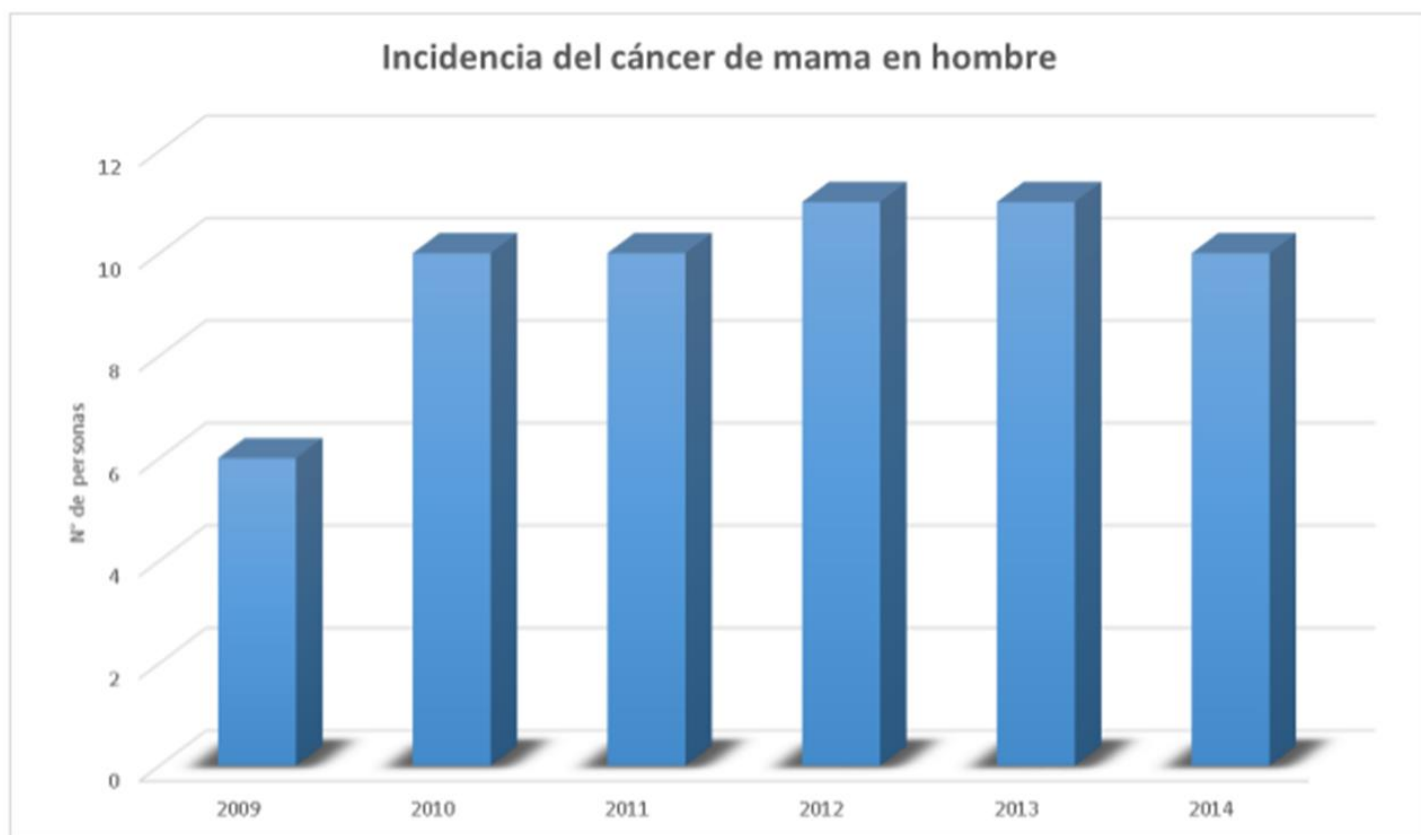
Basado en Kumar et al., (2013) “El cáncer de mama es poco frecuente en los hombres, con una incidencia menor del 1% de la descrita en las mujeres. Normalmente se diagnostica en edades avanzadas. Debido a la escasa cantidad de tejido mamario que tiene el hombre, el tumor infiltra con rapidez la piel suprayacente y la pared torácica subyacente. (p.714)

Estos tumores son similares, tanto morfológica como biológicamente, a los carcinomas infiltrantes que se observan en las mujeres. Desgraciadamente, casi la mitad de los casos se han extendido hacia los ganglios linfáticos regionales o localizaciones más distantes en el momento del diagnóstico”. (Kumar et al., 2013, p.714)

Cabe resaltar que el cáncer de mama en hombres únicamente tiene origen ductal y no lobulillar, esto debido a que las mamas rudimentarias de los hombres no poseen lóbulos, encargados de la producción y almacenamiento de la leche en periodos de lactancia en las mujeres.

La imagen 31 muestra la incidencia del cáncer de mama en varones en los años comprendidos entre el 2009 y el 2014.

Imagen 31. Incidencia del cáncer de mama en hombres



Fuente: Ministerio de Salud de Costa Rica

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

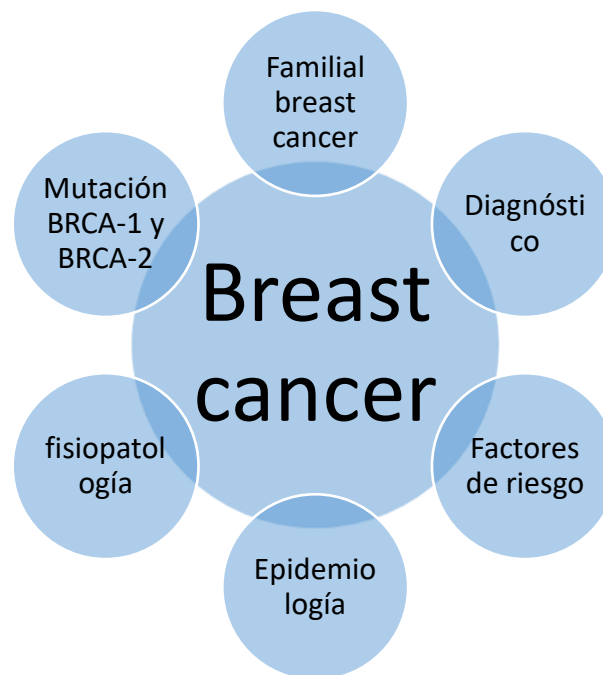
Diseño de estudio

El presente trabajo no es una obra original, se ha realizado una revisión bibliográfica, incluyendo como principales fuentes de datos artículos recientes que van en un periodo de tiempo del año 2010 hasta el año 2017. Se ha enfatizado principalmente en aquellos artículos enfocados en estudios que determinan una relación entre el cáncer de mama y la implicación de la mutación de los genes BRCA-1 y BRCA-2 en la fisiopatología de estos tumores malignos. La búsqueda ha sido realizada en inglés principalmente porque en esta lengua se encuentran los artículos más actualizados relacionados con la medicina, sin embargo, también se realizó búsqueda en el idioma español.

Restricciones y limitaciones

La búsqueda de la información para la obtención de los resultados y posterior discusión, se restringió por año de publicación que va del año 2010 al año 2017, esto tomando en cuenta la limitación en cuanto a la dificultad que implica la recolección de datos de los últimos 2 años. Más aun, para realizar el marco referencial no se realizó ninguna limitación en cuanto al año de publicación de los artículos. Se introdujo como límite que la lengua de los estudios fuera inglés o español.

Palabras claves de la búsqueda



Extracción de datos

Los artículos fueron localizados en motores de bases de datos como PubMed y Google Académico. Además se utilizó búsqueda a través del BINASSS.

Criterios de inclusión

El diseño de los artículos son investigaciones en las que se realizaran estudios específicos para determinar una relación cuantitativa de casos entre el cáncer de mama y la mutación en los genes BRCA-1 y BRCA-2, publicados entre el año 2010 y 2017, adquiridos sin ningún costo, escritas en castellano o inglés. Además de artículos enfocados en las generalidades del cáncer de mama y en su estudio molecular.

Criterios de exclusión

Se han excluido los artículos publicados antes del año 2010, y que estudia solo casos control o estudios experimentales, así como artículos carentes de resumen y datos estadísticos que sean comparables con otros estudios.

Fuentes de información

A continuación se detalla la lista de artículos seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación, incluyendo aquellos que se utilizaron tanto para el marco referencial como para la discusión.

- 2009. Amanda, A y Melvin, M. Patrones geográficos de incidencia y mortalidad evitable por cáncer de mama en Costa Rica. Revista Costarricense Salud Pública. Costa Rica. (Utilizado en el apartado de antecedentes)
- 2010. Lynch, H. Lynch, J. Shaw, T. Introducción al cáncer hereditario. Department of Preventive Medicine. Creighton University School of Medicine. Nebraska. Estados Unidos.
- 2011. Ewald, I. Izetti, P. Vargas, F. Moreira, M. Moreira, A. Moreira, C. Cunha, D. Hamaguchi, S. Camey, S. Schmidt, A. Caleffi, M. Koehler, P. Giugliani, R. Ashton, P. Prevalence of the BRCA1 founder mutation c.5266dupin Brazilian individuals at-risk for the hereditary breast and ovarian cancer syndrome.
- 2011. González, A. Timms, K. Liu, S. Chen, H. Litton, J. Potter, J.,..... Meric, F. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. Estados Unidos.
- 2011. Herrera, O. Díaz, J. Inmunohistoquímica en patología de mama. Diferenciación de lesiones complejas benignas y malignas de mama: un reporte de caso y revisión de la literatura. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología Vol. 62 No. 3.
- 2011. Narod, S. Rodríguez, A. Predisposición genética para el cáncer de mama: genes BRCA1 y BRCA2.
- 2012. Calderón, S. Gallón, L. Breast cancer associated to BRCA 1 and 2 genetic mutations. Rev CES Med. Volumen 26 No.2.
- 2012. García, L. Gutiérrez, G. Narod, S. Epidemiología descriptiva y genética molecular del cáncer de mama hereditario en Costa Rica. Costa Rica.
- 2012. Gutiérrez, GA, Llacuchaqui M, García L, Aguilar M, Loaiciga K, Ortiz A, Royer R, Li S, Narod SA. BRCA1 and BRCA2 mutations among familial breast cancer patients from Costa Rica. Costa Rica.
- 2012. Ross, M. Pawlina, W. Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular: 6ª ed. Editorial Médica Panamericana. Argentina

- 2012. Solano, A. Aceto, G. Delettieres, D. Veschi, S. Neuman, M. Chialina, S. Chacón, R. Renato M. Podestá, E. BRCA1 and BRCA2 analysis of Argentinean breast/ovarian cancer patients selected for age and family history highlights a role for novel mutations of putative south-American origin. Argentina.
- 2013. Antonio, W. Susan, D. Nancy, D. Virgilio, S. y Beryl, M. Cancer of the breast. In Abeloff's Clinical Oncology: 5ª edición. Editorial Elsevier.
- 2013. Kumar, V. Abbas, A. Aster, J. Robbins patología humana: 9ª edición. Editorial Elsevier. España
- 2013. Salaverry, O. Historia de la Salud Pública. Rev Peru Med Exp Salud Pública. Perú.
- 2014. De la Garza, J. Juárez, P. El cáncer.
- 2014. Gandur, N. Manual de enfermería oncológica. Instituto Nacional del Cáncer.
- 2014. Kuchenbaecker, K. Neuhausen, S. Robson, M. Barrowdale, D. McGuffog, L. Mulligan, A.,..... Antoniou, A. Associations of common breast cancer susceptibility alleles with risk of breast cancer subtypes in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.
- 2014. Spurdle, A. Couch, F. Parsons, T. McGuffog, L. Barrowdale, D. Bolla, M.,..... Goldgar, D. Refined histopathological predictors of BRCA1 and BRCA2 mutation status: a large-scale analysis of breast cancer characteristics from the BCAC, CIMBA, and ENIGMA consortia.
- 2014. Tung, N. Battell, C. Allen, B. Kaldate, R. Bhatnagar, S. Bowles, K.,.....Hartman, A. Frequency of Mutations in Individuals With Breast Cancer Referred for BRCA1 and BRCA2 Testing Using Next-Generation Sequencing With a 25-Gene Panel.
- 2014. Vernet, M. Sabadell, M. y Carreras, R. Cáncer de mama.
- 2014. Vich, P. Brusint, B. Álvarez, C. Cuadrado, C. Díaz, N. Redondo, E. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria. Editorial Elsevier.
- 2014. Yaren, S. María, M. y Rocío, R. Conocimiento sobre el cáncer de mama, técnica de autoexamen, actitudes y su asociación con la práctica en mujeres derechohabientes a la UMF 66. México.
- 2015. Couch, F. Hart, S. Sharma, P. Ewar, A. Wang, X. Miron, P.,.....Fasching, A. 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*.

- 2015. Mendoza, G. Echegaray, A. Caso, C. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes de un hospital general de Arequipa. *Rev Med Hered. Perú*.
- 2015. Ortiz, C. Correlación del cáncer de mama con inmunohistoquímica. Departamento de Radiología e Imagen Hospital Ángeles Pedregal. México.
- 2015. Villarreal, C. Álvarez, R. Pérez, C. Herrera, L. Herzog, J. Castillo, D. Mohar, A. Castro, C. Gallardo, L. Gallardo, D. Santibáñez, M. Blazer, K. Weitzel, J. Significant clinical impact of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexico.
- 2015. Warlen, S. Cáncer de mama. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica* lxxi. Costa Rica.
- 2016. Baretta, Z. Mocellin, S. Goldin, E. Olopade, O. Huo, D. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis.
- 2016. Jouhadi, H. Tazzite, A. Azeddoug, H. Naim, A. Nadifi S. Benider, A. Clinical and pathological features of BRCA1/2 tumors in a sample of high-risk Moroccan breast cancer patients. Marruecos.
- 2016. Shah, P. Patil, S. Dickler, M. Offit, K. Hudis, C. Robson, M. Twenty-One–Gene Recurrence Score Assay in BRCA-Associated Versus Sporadic Breast Cancers: Differences Based on Germline Mutation Status.
- 2017. Briceño, I. Gutiérrez, A. Díaz, N. Noguera, M. Díaz, D. Casas, M. Espectro de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 asociados a cáncer de mama en Colombia. *Colombia Médica*. Vol. 48 N°2 2017. Colombia
- 2017. Davidson, N. Cáncer de mama y trastornos benignos de la mama.
- 2017. Lang, G. Shi, J. Hu1, X. Zhang, C. Shan, L. Song, C. Zhuang, Z. Cao, A. Ling, H. Yu1, K. Li, S. Sun, M. Zhou, X. Huang, W. Shao, Z. The spectrum of BRCA mutations and characteristics of BRCA-associated breast cancers in China: Screening of 2,991 patients and 1,043 controls by next-generation sequencing. China
- 2018. Ministerio de Salud de Costa Rica. Recuperado de: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores>

Categorías de análisis

1. Establecer una relación en base a la incidencia entre la mutación en los genes BRCA 1 y BRCA 2 y el cáncer de mama
2. Identificar una correlación de la mutación en los genes BRCA1 y BRCA2 con la histopatología del cáncer de mama y su diagnóstico molecular

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS

Introducción

La etiología del cáncer de mama es desconocida, pero se han identificado factores de riesgos hormonales, reproductivos y hereditarios. Aunque la mayoría de los cánceres de mama son esporádicos, los avances de la genética han demostrado la base hereditaria para un subgrupo de tipos de cáncer. (Narod, Rodríguez, 2011, p. 420)

El carcinoma de mama es el segundo tipo de cáncer más común y la principal causa de muertes por cáncer en mujeres en todo el mundo. Aproximadamente 5% al 10% de los casos de cáncer de mama son hereditarios, y hasta el 25% de los cánceres de mama hereditarios se han relacionado con mutaciones en la línea germinal de genes específicos, donde los más estudiados son BRCA1 y BRCA2. (Baretta, Z. Mocellin, S. Goldin, E. Olopade, O. Huo, D., 2016, p.1)

Con el advenimiento de las pruebas genéticas en la práctica oncológica, se logró detectar la susceptibilidad de familias de alto riesgo. En la actualidad se han identificado las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 como las mutaciones con mayor implicación en el desarrollo de esta patología. De igual forma, se han encontrado otros genes a los que se les ha adjudicado la particularidad de ser predisponentes para el cáncer de mama, sin embargo, su participación no tiene tanta significancia estadística en la patogenia del cáncer de mama. (Narod, Rodríguez, 2011, p. 420)

Aunque el tamizaje genético para BRCA1 y el BRCA2 no se realiza de rutina en la mayoría de los países latinoamericanos, en otros países como Estados Unidos, Canadá, Polonia, Israel y en muchos otros países de Europa Occidental, forma parte de la batería de estudio para evaluar pacientes que potencialmente puedan tener cáncer de mama de origen hereditario. Debido a la alta sobrevivencia del cáncer de mama cuando es tratado en estadios tempranos, poder identificar a aquellas mujeres que posean un alto riesgo a través de los exámenes genéticos tiene una implicación muy importante en cuanto a salud pública se refiere. (Narod, Rodríguez, 2011, p. 421)

Mutación en los genes BRCA 1 y BRCA 2 asociados a la incidencia de cáncer de mama

De acuerdo a Calderón y Villegas (2012) “Los estudios iniciales en familias con antecedentes de inicio de cáncer a edad temprana, sugieren que las mutaciones en el gen BRCA 1 son responsables de aproximadamente el 50 % de los cánceres hereditarios de mama. Mientras tanto, la mutación del gen BRCA 2, explica el 40 % de los cánceres de mama hereditarios, (p.189)

La proporción de cáncer de mama en la población general debido a la mutación de BRCA 1 es de 5,3 % para las mujeres menores de 40 años, 2,2 % para las mujeres entre 40 y 49 años y de 1,1 % para las mayores de 50 años. Además, el riesgo de desarrollar cáncer de mama en portadores de una mutación del gen BRCA2, se estima entre el 80 al 90 %. (Calderón et al., 2012, p.189)

Un artículo publicado en el año 2012 estimó la frecuencia de mutaciones BRCA 1 y BRCA 2 entre 111 mujeres costarricenses con cáncer de mama y antecedentes familiares positivos, en dicho estudio todos los pacientes tenían antecedentes familiares del cáncer de mama en parientes de primer o segundo grado de consanguinidad. (Gutiérrez, Llacuachaqui, García, Aguilar, Loaiciga, Ortiz, Royer, Li, Narod, 2012, p. 485)

La edad media del diagnóstico de cáncer de mama en estas pacientes fue de 43 años (rango 27-75 años); 35.1% de los pacientes fueron diagnosticados antes de los 40 años y el 75% fueron diagnosticados antes de los 50 años. (Gutiérrez, et al., 2012, p. 485)

Los resultados en dicho estudio mostraron una mutación en 5 pacientes (4.5%); 4 en BRCA2 (3.6%) y uno en BRCA1 (0.9%). Además, la mutación BRCA 2 se detectó en dos familias diferentes. (Gutiérrez, et al., 2012, p. 485)

Adicional, se observó una mutación en 3 de las 39 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama a los 40 años o menos (7.7%), 1 de 4 pacientes diagnosticados entre las edades de 41 y 50 (2.3%) y 1 de 28 pacientes diagnosticadas con más de 50 años (3.6%). Esto muestra una mayor asociación entre las mujeres menores de 40 años diagnosticadas con cáncer y la mutación en los genes BRCA. (Gutiérrez, et al., 2012, p. 485)

Según Gutiérrez, et al., (2012) “La edad del diagnóstico de cáncer de mama en las mujeres con una mutación BRCA fue menor (media 39 años) que la de las pacientes que no son portadoras de dicha mutación (media 46 años). Hubo 12 pacientes con antecedentes familiar de cáncer de ovario en un familiar de primer o segundo grado; entre estos, no se observaron mutaciones”. (p. 485)

De acuerdo al artículo de Gutiérrez, et al., (2012) “Se identificó una mutación deletérea BRCA1 o BRCA2 en el 4.5% de los pacientes con cáncer de mama en Costa Rica basados en un historial familiar de cáncer de mama. Esta frecuencia de mutaciones BRCA es similar a la reportada para casos familiares de cáncer de mama en México (3.9%); pero menor que la frecuencia encontrada en Chile (20,4%)”. (p. 485)

En otro artículo publicado de igual forma en el año 2012, encontramos un estudio donde se seleccionaron 116 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama y con antecedentes familiares de este cáncer en Costa Rica.

Dentro de las características de la muestra de este estudio las participantes en este proyecto tenían una edad promedio de 53 años las cuales para su selección, cada una de las participantes debía tener un diagnóstico de cáncer de mama confirmado por el Registro Nacional de Tumores, tener antecedentes familiares positivos de cáncer de mama y ser mayor de 18 años. (García, Gutiérrez, Narod, 2012, p.1664)

De las 116 pacientes que se tomaron como muestra, se encontraron 6 pacientes (5.2%) con una mutación identificada: 5 presentaron una mutación en el gen BRCA2 y sólo un caso presentó una mutación en el gen BRCA1. Con respecto a las mutaciones en el gen BRCA2, tres de los casos presentaron la mutación 5531delTT (dos de ellos estuvieron relacionados familiarmente) y dos casos, también emparentados, presentaron la mutación 6174delT. La única mutación encontrada en el gen BRCA1 correspondió a C3522T. Las mujeres portadoras de una mutación en BRCA tuvieron en promedio una edad de diagnóstico menor. (García et al., 2012, p.1664)

Según a García et al., (2012) “Con el propósito de analizar la asociación entre el cáncer de mama y el historial familiar de esta enfermedad u otros tipos de cáncer, se analizaron los antecedentes patológicos de las pacientes. Dentro de la muestra seleccionada, 71 (61%) casos presentaron parientes de primer grado de consanguinidad

diagnosticados con cáncer de mama y 65 (56%) casos tuvieron antecedentes en segundo grado de consanguinidad". (p.1665)

En el año 2015, se publicó un artículo cuyo objetivo era evaluar el impacto clínico significativo de las mutaciones recurrentes BRCA1 y BRCA2 en México, tanto en cáncer de ovario, así también como en cáncer de mama.

La muestra del estudio en torno a la incidencia de la mutación de los genes BRCA1 y BRCA2 en cáncer de mama, estuvo conformada por 96 casos de cáncer reportados por el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) en México. (Villarreal, et al., 2015, p. 3)

La edad media del diagnóstico de cáncer de mama fue 40 años (rango 26 a 83). Al menos el 67% de los casos de cáncer de mama fueron diagnosticados con enfermedad localmente avanzada (estadio III). Además, se informaron antecedentes familiares de cáncer de mama o de ovario en la historia clínica en menos del 10% de los casos. (Villarreal, et al., 2015, p. 3)

En general, las mutaciones de BRCA se detectaron en el 15% (14/96) de los casos de cáncer de mama. La mayoría de los casos de cáncer de mama (88/96; 92%) tenían menos de 50 años y 11/88 (13%) presentaban una mutación BRCA (8 mutaciones BRCA1 y 3 mutaciones BRCA2), lo cual muestra que del porcentaje de pacientes con mutación en los genes BRCA, la mayor proporción correspondió a pacientes menores de 50 años, asociando así una menor edad al momento del diagnóstico como sospecha de una mutación en estos genes. (Villarreal, et al., 2015, p. 4)

En un estudio de cohorte realizado en China, todos los casos de cáncer de mama fueron recolectados de tres centros médicos de ese país, con el fin de analizar la incidencia de estas pacientes con una mutación en los genes BRCA1 y BRCA2.

Para el estudio las pacientes con cáncer de mama debían cumplir con uno de los siguientes cinco requisitos: diagnóstico patológico de cáncer de mama triple negativo, cáncer de mama masculino, cánceres de mama primarios bilaterales en un individuo, independientemente de sincronía o a sincronía, cáncer de mama de aparición temprana (menor o igual a 40 años de edad en el momento del diagnóstico), pacientes con antecedentes familiares de mama y / o cáncer de ovario (al menos un pariente de primer y / o segundo grado con cáncer de mama o cáncer de ovario). (Lang et al., 2017, p.130)

Finalmente, las pacientes que se incluyeron en el estudio se agruparon de la siguiente forma, el primer grupo denominado como grupo de riesgo o factores de riesgo, en el cual se inscribieron un total de 2,560 pacientes y las 431 pacientes restantes con cáncer de mama que no cumplen los criterios se inscribieron en el grupo esporádico. (Lang et al., 2017, p.130)

La tasa de mutación BRCA fue del 9.1% (232/2.560) en la cohorte del grupo de riesgo de las pacientes con cáncer de mama y 3.5% (15/431) en la cohorte esporádica de pacientes. De estas mutaciones, se detectaron 67 mutaciones BRCA1 diferentes. La mutación BRCA1 más común detectada en nuestro fue la c.5470_5477del. Mientras tanto, se reportaron 98 mutaciones BRCA2 diferentes. Las mutaciones BRCA2 más comunes detectadas en la cohorte de pacientes fue c.470_474del y c.3109C> T. (Lang et al., 2017, pp.131, 135,136)

Entre el grupo de las pacientes con factores de riesgo, 92 portadores de mutaciones BRCA 1/2 fueron identificados entre 1.036 pacientes con cáncer de mama de inicio temprano (8.9%); Se encontraron 98 portadores entre 773 pacientes con familia historia (12.7%); 102 pacientes TNBC (cáncer de mama triple negativo) tenían mutaciones BRCA1/2 (10.1%); 7 portadores de mutaciones BRCA2 se encontraron en 46 pacientes varones (15.2%); y en 216 pacientes con cáncer de mama bilateral, se identificaron 27 portadores de mutaciones BRCA1 / 2 (12.5%). (Lang et al., 2017, p.131)

Entre los 1.009 pacientes diagnosticados con TNBC, 69 pacientes (6.9%) tenían mutaciones BRCA1, y 32 pacientes (3.2%) tenían mutaciones BRCA2. (Lang et al., 2017, p.132)

De los 773 pacientes con parientes a quienes se les diagnosticó cáncer de mama y/o de ovario 33 pacientes (4.3%) tuvieron mutaciones BRCA1 y 65 pacientes (8.4%) tenían mutaciones BRCA2. (Lang et al., 2017, p.132)

Entre los 1.036 pacientes con cáncer de mama de inicio temprano, 44 de las pacientes (4,2%) tenían mutaciones BRCA1 y 48 pacientes (4,7%) tenían mutaciones BRCA2. De acuerdo al análisis las pacientes diagnosticadas antes de 40 años no mostró una tasa más alta de mutación BRCA que los pacientes mayores. (Lang et al., 2017, p.132)

Ningún hombre de 46 pacientes varones fue detectado positivo para mutaciones en BRCA1, y siete pacientes (15.2%) tuvieron mutaciones en BRCA2. (Lang et al., 2017, p.132)

Entre las 216 pacientes con cáncer de mama bilateral (sincrónico o asíncrono), 12 pacientes (5,6%) tenían mutación en el gen BRCA1 y 15 pacientes (6.9%) evaluados fueron positivos para mutación BRCA2. Dicho estudio mostró una frecuencia más alta de mutación BRCA en pacientes con cáncer de mama bilateral, que en pacientes unilaterales con cáncer de mama. (Lang et al., 2017, p.132)

Otro artículo publicado en el año 2016, basado en un meta análisis donde se recopiló información por medio de una búsqueda literaria de 60 artículos, se reportaron incidencias de cáncer de mama relacionados a mutación en los genes BRCA.

En general, en dicho estudio, se muestra una relación en donde de los 105,220 pacientes con cáncer de mama que estaban disponibles dentro de los estudios incluidos en el meta análisis, 3588 (3.4%) fueron portadores de mutaciones BRCA. De estos resultados se indica que 2.263 (63.07%) de los pacientes presentaron mutación en BRCA1, 774 (21,65%) en BRCA2 y los restantes 551 (15,35%) en ambos genes. (Baretta, Z. Mocellin, S. Goldin, E. Olopade, O. Huo, D., 2016, p.3)

Un artículo Brasileño publicado en el año 2011 evaluó la prevalencia de la mutación fundadora BRCA1 c.5266dupin en individuos brasileños en riesgo de síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario (HBOC) (es bien sabido la relación entre el cáncer de mama y ovario debido a la asociación genética de ambos con la mutación en los mismos genes).

Este estudio se basó en una muestra consecutiva de 137 pacientes brasileñas no relacionadas entre sí y con un historial personal y/o familiar significativo de cáncer hereditario de mama y/o ovario. A estas personas se les había diagnosticado cáncer o eran individuos no afectados por cáncer que probablemente serían portadores obligados de mutaciones BRCA debido a una historia familiar significativa. (Ewald et al., 2011, p.2)

También se incluyeron mujeres diagnosticadas con cáncer de mama bilateral menores de 50 años, independientemente de los antecedentes familiares. (Ewald et al., 2011, p.2)

La mayoría de las pacientes (126) habían sido diagnosticados con cáncer de mama y de estas, 110 (80.3%) fueron diagnosticadas con menos de 50 años. El único paciente no afectado por cáncer en este estudio se consideró un portador obligado debido a un historial significativo de cáncer de mama en las generaciones de progenitores y descendientes. (Ewald et al., 2011, p.3)

Para toda la muestra, 45.3% y 20.4% tenían una probabilidad estimada de una mutación del gen BRCA igual o superior al 30.0% usando las tablas de prevalencia de Myriad y el modelo de Penn II, respectivamente. (Ewald et al., 2011, p.4)

En general, se identificó una mutación en la línea germinal en 7 pacientes (5,0%) de los 137 pacientes estudiados y en todos ellos, consistió en la mutación c.5266dup en el exón 20 del gen BRCA1. (Ewald et al., 2011, p.4)

Las otras mutaciones fundadoras (c.68_69del en BRCA1 y c.5946del en BRCA2) no se identificaron. Si solo se consideran los probandos afectados por cáncer de mama o de ovario, la frecuencia de BRCA1c.5266dup sigue siendo similar, 5.3% (7/131). (Ewald et al., 2011, p.4)

Los pacientes diagnosticados con cáncer de mama bilateral tenían más probabilidades de portar la mutación BRCA1c.5266dup que los pacientes con cáncer de mama unilateral (BRCA1c.5266dup estaba presente en 4 de 34 pacientes con cáncer de mama bilateral frente a 1 de 82 pacientes con cáncer de mama unilateral). Además, los portadores BRCA1c.5266dup con cáncer de mama bilateral eran más jóvenes cuando se diagnostica por primera vez (media de edad de 38 años). (Ewald et al., 2011, p.4)

De acuerdo a Ewald et al., (2011) “Esta mutación es la segunda mutación más común descrita en la base de datos Breast Cancer Information Core (BIC) para familias de HBOC en todo el mundo”. (p.5)

Según Ewald et al., (2011) “También se describió en un estudio reciente de Portugal, donde apareció en aproximadamente el 1.0% de las series estudiadas. Además, en un reciente estudio multinacional, se identificó esta mutación en varios países europeos. Hasta donde sabemos, no ha sido detectado en España ni en otros países sudamericanos”. (p.5)

Continuando con la incidencia, un artículo colombiano publicado en el año 2017, seleccionó a 853 pacientes del género femenino con cáncer de mama diagnosticadas a cualquier edad en un periodo de seis años (entre 2009-2014) con el fin de evaluar cuales pacientes eran portadoras de alguna mutación en los genes BRCA.

De los análisis genéticos en los genes BRCA1 y BRCA2 de las 853 pacientes colombianas, 256 (30.0%), fueron analizados por secuenciación directa total y los 507 restantes (70.0%) fueron estudiados por secuenciación parcial basada en las mutaciones fundadoras en el análisis de PCR denominado “Perfil Colombia”. (Briceño et al., 2017, p.14)

Este estudio detectó 107 pacientes portando mutaciones en estos genes, de las cuales 69 (64.5%) fueron localizadas en BRCA1, y 38 (35.5%) en BRCA2. (Briceño et al., 2017, p.14)

Adicionalmente, se identificó en total 43 mutaciones deletéreas en BRCA1 y BRCA2 (39 nuevas además de las 4 mutaciones fundadoras previamente reportadas de acuerdo al estudio), eventualmente involucradas en el desarrollo de cáncer de mama. Sobre estas, 24 fueron identificadas en BRCA1, en adición al polimorfismo G5337A, el cual, dada su alta prevalencia, requiere estudios adicionales para determinar su implicación clínica. Por otro lado, se reportaron 19 mutaciones en BRCA2, en adición al polimorfismo 3199G, el cual también fue hallado en una alta proporción de la población. (Briceño et al., 2017, p.15)

Las mutaciones más frecuentes en BRCA1 fueron A1708E (27 pacientes) y 3450delCAAG (13 pacientes), seguidas de cuatro pacientes con 1793delA, 3 pacientes con C5141T y 2 pacientes para C39R (234T>C) y para V1145F. En cuanto al BRCA2, las mutaciones más frecuentes además de la mutación fundadora 3034delACAA en 8 pacientes, se encontraron: C5972T (11 pacientes) y 6328C>T (3 pacientes). (Briceño et al., 2017, p.16)

Un artículo publicado en Argentina en el año 2012 realizo un análisis de los genes BRCA1 y BRCA2 de pacientes argentinos con cáncer de mama/ovario seleccionados por edad e historial familiar.

El estudio incluye 134 pacientes con cáncer de mama/ovario (88 de cáncer de mama, 24 de cáncer de ovario y 22 en pacientes con ambos cánceres) seleccionados para la edad de diagnóstico de cáncer o de antecedentes familiares. (Solano et al., 2012, p.2)

Los pacientes fueron agrupados en 2 grupos, el primero de ellos se compuso de aquellos pacientes con cáncer dentro de los 40 años de edad (rango de edad 12-40 años, edad media 31 ± 7.5 años) y sin historia familiar de cáncer de mama u ovario, compuesto de 37 casos (21 con cáncer de mama, 13 con cáncer de ovario, 3 con cáncer de mama y ovario. (Solano et al., 2012, p.2)

Los pacientes con historia familiar de cáncer de mama u ovario, incluyó 97 casos en total, seleccionado en base a la presencia de al menos dos familiares con antecedentes. De este grupo, 43 pacientes tenían menos de 40 años al momento del diagnóstico y 54 más de 40 años. (Solano et al., 2012, p.2)

En general, un total de 24 mutaciones patogénicas, 16 en BRCA1 y 8 en BRCA2 se detectaron en 38/134 (28.4%) casos. Incluyendo 6/37 (16.2%) pacientes completamente secuenciados dentro del grupo de los 40 años de edad sin antecedentes familiares. Las mutaciones patogénicas fueron más frecuentes en BRCA1 (23/38, 60,5%) que en BRCA2 (15/38, 39,5%). (Solano et al., 2012, p.3)

Con respecto a la asociación de la enfermedad, las mutaciones en BRCA1 ocurrieron en 16/88 (18.2%) de los casos de cáncer de mama, 5/24 (20.8%) en casos de cáncer de ovario y 2/22 (9.1%) en pacientes tanto con cáncer de ovario y mama. Además, las mutaciones en BRCA2 se presentaron en 13/88 (14.8%) paciente con de cáncer de mama, 1/24 (4,2%) en casos de cáncer de ovario y 1/22 (4,5%) en pacientes con cáncer de mama y ovario simultáneos. (Solano et al., 2012, p.5)

Se puede decir por ende, que en la serie de casos seleccionados en el estudio que incluyeron pacientes con el diagnóstico precoz con o sin antecedentes familiares e independientemente de la edad en el momento del diagnóstico, la tasa de detección global de mutaciones patogénicas fue bastante alto (38/134, 28.3%). (Solano et al., 2012, p.7)

Otro de los estudios evaluó la frecuencia de mutaciones en individuos con cáncer de mama remitidos para pruebas genéticas en los genes BRCA1 y BRCA2 usando una

secuenciación de próxima generación (SPG) que permite la secuenciación simultánea de múltiples genes de susceptibilidad al cáncer con un panel de 25 genes.

Este fue un estudio transversal que se realizó en Estados Unidos, que utilizó SPG en 2.158 individuos, de los cuales 1781 era muestras de ADN extraídas de sangre de pacientes que tenían diagnóstico de cáncer de mama que fueron remitidos entre noviembre del 2012 y abril de 2013 para pruebas genéticas BRCA1/2, este grupo componen la cohorte 1 y La cohorte 2 estaba compuesta por 377 muestras de ADN extraídas de sangre de pacientes con cáncer de mama que tenían antecedentes personales y familiares detallados y habían dado negativo previamente para mutaciones BRCA1/2 formaron la cohorte 2. (Tung et al., 2014, p.26)

En el estudio de Tung et al., (2014) se identificaron mutaciones en 16 genes, con mayor frecuencia en BRCA1, BRCA2, CHEK2, ATM y PALB2. Entre los participantes en la cohorte 1, 165 (9.3%) de las pacientes portaban una mutación en BRCA1/2 (destacar que no se reportó el dato sobre cuáles de esas mutaciones correspondía a BRCA1 o bien a BRCA2 respectivamente), 3.9% portaba una mutación en otro gen de susceptibilidad al cáncer de mama u ovario. En la cohorte 2, la frecuencia de mutaciones en los genes asociados a cáncer de mama u ovario distintos de BRCA1/2 fue del 2,9%. La mutación en los genes BRCA1/2 fue del 0%. (p.27)

Estos resultados permiten valorar la alta asociación que tiene la mutación en los genes BRCA con el cáncer de mama, ésto en comparación con otros genes que en efecto podrían producir la misma patología, por ende el estudio confirma que la mutación BRCA es la mayormente implicada en el cáncer de mama. (Tung et al., 2014, p.27)

Por ultimo en referencia a la incidencia en la mutación en los genes BRCA asociado al cáncer de mama, un artículo del año 2014, menciona que de acuerdo a informes del BCAC (The Breast Cancer Association Consortium) y CIMBA (The Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2), en Australia se reportaron 363 casos con mutación en el gen BRCA1, 293 con mutación en BRCA2 y 2,014 sin mutación conocida, y así sucesivamente con los demás. Canadá con 97, 57 y 927 respectivamente, Dinamarca con 201, 15 y 2,318, Finlandia con 55, 64 y 2,607, Alemania con 982, 493 y 9,503, Italia con 547, 362 y 270, Holanda con 113, 32 y 4,181, Polonia con 247, 0 y 2,527,

España con 91, 02 y 358, Suecia con 158, 34 y 5,266, Reino Unido con 642, 388 y 12,989 y por último, USA con 981, 589 y 4,605. (Spurdle et al., 2014, p.4)

Relación de la mutación en los genes BRCA1 y BRCA2 con la histopatología del cáncer de mama y su diagnóstico molecular

La biología molecular, ha detectado entre otras explicaciones, la inestabilidad genética y diversas mutaciones en genes supresores tumorales. Dentro de este grupo de genes están los denominados BRCA 1 y BRCA2 los cuales están asociados a una mayor susceptibilidad a desarrollar cáncer de mama hereditarios en por lo menos 50 % de los casos correspondientes.

De acuerdo a Calderón et al. (2012) “Los cánceres de mama relacionados con BRCA 1 son, en su mayoría, ductales infiltrantes, también se presenta un aumento de la forma medular (13 %); además, exhiben un pobre grado histológico, un índice mitótico alto, mayor aneuploidía y usualmente tiene receptores hormonales negativos y no sobreexpresan el HER 2. Se diagnostican en etapas más tempranas, y presentan tasas similares de recurrencia y mortalidad si se compara con el cáncer de mama no hereditario. Exhiben una mayor sensibilidad a la quimioterapia, parecida a la de los tumores de mama, que se caracterizan por tener una tasa de proliferación elevada”. (p.189)

Mencionan además Calderón y colaboradores (2012) en su artículo que “Las características clínicas y patológicas de los cánceres mamarios asociados al gen BRCA2 parecen ser similares a los esporádicos, el mayor tipo histológico es el ductal infiltrante. Hay un aumento de presentación de la forma lobular–tubular, y muestran unas características patológicas menos agresivas. Hay pocos estudios disponibles sobre los receptores hormonales y la expresión del HER 2, pero parece que su expresión es similar a los canceres esporádicos”. (p.190)

En respuesta a esto, un estudio publicado en el año 2016 por Jouhadi et al., (2016) evaluó las características clínicas y patológicas de los tumores BRCA1/2 en una muestra de alto riesgo en 40 pacientes marroquíes con cáncer de mama y fuertes antecedentes familiares de cáncer de mama.

Los resultados de secuenciación reportaron que 11 pacientes portaban genes mutados en BRCA1 / 2, y que 29 mujeres no asociaron mutaciones en BRCA1/2. Esto

incluye 6 pacientes con la mutación en el gen BRCA1 y 5 pacientes con mutación BRCA2. (Jouhadi et al., 2016, p.2)

Histológicamente, el carcinoma ductal infiltrante fue el tipo más común en ambos grupos (90.9 y 93.3%). El carcinoma medular representó el 9.1% en portadores BRCA1 / 2 y solo el 3.4% en no portadores (no significativo). Los tamaños de tumores T1 y T2 se observaron en pacientes mutados con una frecuencia de 72.7%. (Jouhadi et al., 2016, p.3)

Además, SBR (sistema Scarff-Bloom-Richardson) grado III se encontró en 63.6% de mujeres con mutación BRCA1/2 contra una frecuencia de 20.7% entre los no portadores, por lo cual esta diferencia parece ser estadísticamente significativa ($p = 0.02$). Los portadores BRCA1 / 2 tenían más probabilidades de tener cáncer de mama triple negativo comparado con los no portadores (62.5 vs.16.7%, $p = 0.02$). (Jouhadi et al., 2016, p.3)

Por otra parte, la afectación de ganglios linfáticos, expresión de receptores hormonales y el estado de Her2 / neu no mostró significativa diferencia estadística entre ambos grupos estudiados. (Jouhadi et al., 2016, p.3)

De acuerdo Jouhadi et al., (2016) los resultados del estudio indicaron que en comparación con los pacientes no portadores de mutación, las mujeres con mutación BRCA1/2 presentan una edad media más joven en el momento del diagnóstico (37,90 frente a 44,48 años, $p = 0,05$), edad media más temprana de la primera menarca (13,08 frente a 14,24 años, $p = 0,05$) y menor duración de la lactancia materna (8,71 vs. 19,35 meses, $p = 0,05$). Además, 63.6 y 62.5% de los portadores BRCA1 / 2 presentan tumores de acuerdo a SBR grado III y triples negativos, respectivamente ($p = 0.02$). En el estudio no se observó diferencia entre ambos grupos con respecto al uso de anticonceptivos orales. (p.4)

En resumen, en este estudio marroquí comparando las características clínicas y patológicas de las mujeres que llevan o no mutación BRCA1 / 2, los pacientes con mutación BRCA tienden a desarrollar cáncer de mama temprano con alto grado y triple negativos.

Un artículo publicado en el año 2014 tuvo como objetivo principal evaluar las características histopatológicas predictores de la mutación BRCA1 y BRCA2, mediante el análisis de un conjunto de datos. El conjunto de datos que evaluó el estudio, fue tomado de la base de datos de CIMBA (The Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2).

Los tumores de receptores de estrógeno (ER)-negativos, receptores de progesterona (PR)-negativos y HER2-negativos fueron categorizados como triple negativo (TN). Todos los demás combinaciones de estado ER, PR y HER2 conocidos para un único tumor de mama se clasificó como "No TN". (Spurdle et al., 2014, p.4)

Un primer grupo de estudio se compuso de 2249 (1788 mayores de 50 años y 461 menores de 50 años) portadores de mutaciones BRCA1 y 1195 (859 mayores de 50 años, 336 menores de 50 años) portadores de mutaciones BRCA2.

En este primer grupo, de los pacientes BRCA1 positivo, se reportaron en aquellas pacientes menores de 50 años un 67.3% como triple negativo y un 32.7% se reportaron como no triple negativo. Ahora bien, en aquellas pacientes portadoras de mutación BRCA1, mayores de 50 años mostraron en un 57.7% ser triple negativo y un 42.3% ser No TN. (Spurdle et al., 2014, p.6)

En cuanto a las pacientes portadoras de mutación BRCA2, se identificó en aquellas pacientes menores de 50 años un 13% de triple negativo y un 87% como No TN. Además, aquellas pacientes BRCA2 positivo, mayores de 50 años mostraron en un 23.5% ser triple negativo y un 76.5% ser No TN. (Spurdle et al., 2014, p.6)

Lo que inca, que el estado del tumor triple negativo fue altamente predictivo del estado de mutación BRCA1 para mujeres menores de 50 años (IP = 3.73 (3.43 a 4.05)) y de 50 años o más (IP = 4.41 (3.86 a 5.04)) y modestamente predictivo de estado de la mutación BRCA2 positivo en mujeres de 50 años o más (IP = 1.79 (1.42 a 2.24)). (Spurdle et al., 2014, p.7)

Dentro del mismo artículo, en un segundo grupo se evaluaron 3,039 pacientes portadoras de mutación BRCA1 (2,393 menores de 50 años al diagnóstico y 646 mayores de 50 años) así como 1718 pacientes portadoras de mutación en BRCA2 (1,217 menores de 50 años al diagnóstico y 501 mayores a 50 años).

En este segundo grupo, de aquellos pacientes BRCA1 positivo, lo más significativo de los datos que se reportaron muestra que el fenotipo receptor de estrógeno (ER)-positivo en aquellos pacientes portadores de mutación BRCA1, representaban 1% en los pacientes con un tumor grado 1, 7.4% en grado 2 y 13.9% en grado 3; esto en las pacientes menores de 50 años. En el grupo de las paciente BRCA1 positivo y mayor de 50 años el fenotipo ER-positivo represento 2.6% en los pacientes con tumores grado 1, así como 14,6 y 14,7% en los grados 2 y 3 respectivamente. (Spurdle et al., 2014, p.5)

De los pacientes menores de 50 años BRCA1 positivo, se reportó que el fenotipo ER-negativo, representaba 0.8% en los pacientes con un tumor grado 1, 9.8% en grado 2 y 67.1% en grado 3. En el grupo de las paciente BRCA1 positivo y mayor de 50 años el fenotipo ER-negativo significo un 0.6% en los pacientes con tumores grado 1, así como 13.3 y 54.4% en los grados 2 y 3 respectivamente. (Spurdle et al., 2014, p.5)

Aquellos pacientes menores de 50 años BRCA2 positivo, con fenotipo ER-positivo, comprendían un 4.9% en los pacientes con un tumor grado 1, 37.8% en grado 2 y 38.7% en grado 3. En el grupo de las paciente BRCA2 positivo y mayor de 50 años el fenotipo ER-positivo significo un 6.6% en los pacientes con tumores grado 1, así como 27.5% en el grado 2 y 28.9% en el grado 3. (Spurdle et al., 2014, p.5)

En los pacientes menores de 50 años BRCA2 positivo, con fenotipo ER-negativo, representó un 0.7% en los pacientes con un tumor grado 1, 3,4% en grado 2 y 14.6% en grado 3. En el grupo de las paciente portadores de una mutación BRCA2 y mayor de 50 años el fenotipo ER-negativo significo un 1% en los pacientes con tumores grado 1, así como 5.2% en el grado 2 y 20.8% en el grado 3. (Spurdle et al., 2014, p.5)

Se puede en sentido del índice de probabilidad (IP) que los resultados indican que el fenotipo Receptor estrógeno (ER)-positivo predijo negativamente el estado de mutación BRCA1, independientemente del grado (IP) de 0.08 a 0.90). ER-negativo con histopatología grado 3 fue más predictivo de estado positivo de mutación BRCA1 en mujeres de 50 años o más (IP = 4,13 (3,70 a 4,62)) versus menores de 50 años (IP = 3,16 (2,96 a 3,37)). (Spurdle et al., 2014, p.6)

Para BRCA2, el fenotipo ER-positivo de histopatología grado 3 predijo modestamente el estado positivo de la mutación independientemente de la edad (IP = 1.7

veces), mientras que el grado 3 ER-negativo presenta un estado de mutación positivo modestamente previsto a los 50 años o más (IP = 1.54 (1.27 a 1.88)). (Spurdle et al., 2014, p.6)

De igual manera, menciona Spurdle et al. (2014) que “La distribución de las características histopatológicas de los tumores de mama invasivos en los portadores de la mutación de la línea germinal BRCA1 o BRCA2 difiere de la de los individuos sin mutación conocida. Por lo tanto, las características histopatológicas tienen utilidad para la predicción de mutaciones”. (p.3)

Según muestra el estudio realizado por Spurdle et al., indica que “La edad al momento del diagnóstico es una variable importante para la mayoría de los análisis, y el grado es más informativo que el estado de ER para la predicción de la portadora de mutación BRCA2”. (p.11)

Dentro del estudio de Villarreal, et al. (2015) mencionado anteriormente en el apartado de incidencia, de una muestra de 96 casos de cáncer de mama, en donde la mayoría de los casos (88/96; 92%) tenían menos de 50 años. Se reportó que el 27% de las pacientes que portaba una mutación BRCA1 presentaban un diagnóstico molecular triple negativo.

En el artículo publicado por Lang et al., (2017) se menciona que entre los 1.009 pacientes diagnosticados con cáncer de mama triple negativo, 69 pacientes (6.9%) tenían mutaciones BRCA1, y 32 pacientes (3.2%) tenían mutaciones BRCA2. Además, 113 pacientes con diagnóstico triple negativo tenían antecedentes familiares positivos de cáncer de mama y / o de ovario entre los 1.009 pacientes. (p.132)

Dentro del mismo artículo se menciona que de las pacientes examinadas, aquellas que presentaban cánceres de mama con mutación BRCA2 tenían más probabilidades de ser ER o PR positivos, lo que sugiere que el cáncer de mama asociado a BRCA2 incluye una proporción relativamente mayor del subtipo luminal. (Lang et al., 2017, p.135)

En el estudio se determinó que la expresión de HER2 fue mucho menor en los pacientes con mutación BRCA1 y BRCA2 que en los no portadores. El índice Ki67 y los grados tumorales de los cánceres mutados en BRCA1 fueron más altos que los de los cánceres BRCA-negativos. Los pacientes con mutación BRCA1 también presentaron una

etapa más alta en el momento del diagnóstico. Los portadores de la mutación BRCA2 mostraron más ganglios linfáticos positivos. Por lo cual, estos hallazgos respaldan el comportamiento más agresivo de los cánceres de mama asociados con BRCA en comparación con los cánceres de mama BRCA negativos. (Lang et al., 2017, p.135)

Un artículo publicado en el año 2016, incluyó como población de estudio 50 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama poseedoras de mutaciones de los genes BRCA (19 con mutaciones de BRCA1 y 31 con mutaciones de BRCA2), estos fueron establecidos como el grupo de casos, así como 100 pacientes con cáncer de mama sin mutaciones BRCA conocidas, que fueron tomados como el grupo de controles.

La media de edad de los casos fue similar a la de los controles (44.5 y 44; P9) respectivamente, sin diferencias significativas entre los portadores de la mutación BRCA1 y BRCA2. Los tamaños de los tumores también fueron similares entre los casos y los controles (1,4 cm frente a 1,2 cm; P6) respectivamente y entre los portadores de la mutación BRCA1 y BRCA2. (Shah et al., 2016, p.1180)

Con base en el estudio, el 90% de los casos y el 87% de los controles tenían tumores con histología ductal invasiva. La mediana de la positividad del receptor de estrógenos fue del 90% para los portadores de BRCA1, del 90% para los portadores de BRCA2 y del 95% para los controles. La expresión media del receptor de progesterona fue del 60% para los casos y del 85% para los controles. (Shah et al., 2016, p.1180)

Los casos fueron significativamente más propensos a tener cánceres histológicos de grado 3. Todos los pacientes tenían enfermedad ganglionar negativa, con la excepción de 1 paciente con una mutación BRCA2. (Shah et al., 2016, p.1180)

Un estudio publicado por Kuchenbaecker et al., (2014), buscó evaluar las características como la inmunohistoquímica, la morfología, el grado y el estadio del tumor de mama, en relación con 7797 portadores de la mutación BRCA1 y 4330 portadores de la mutación BRCA2. Los datos los obtuvieron de 47 estudios en 27 países diferentes en CIMBA.

El primer parámetro que se evaluó fueron los marcadores predictivos. De los 7797 pacientes con mutación BRCA1 positiva, el ER-positivo contaba con un estado desconocido en 4339 de los pacientes, 819 (24%) tenían reporte de expresión positiva

para este receptor y en 2639 (76%) no. En relación a los 4330 portadores de la mutación BRCA2, 2406 no presentaban datos sobre el ER-positivo, del restante, 1490 (77%) si expresaban el receptor de acuerdo a los reportes y 434 (23%) no. Acá se puede observar que la expresión de ER positivo tiene mayor relación a la mutación BRCA2 que a la mutación BRCA1 en la que no se presenta una relación tan significativa. (Kuchenbaecker et al., 2014, p. 5)

El PR-positivo estaba expresado en 662 (21%) pacientes BRCA1 positivo, 2,485 (79%) no lo presentaban y 4650 casos tenían un estado desconocido. En el caso de los pacientes BRCA2 positivos, 1099 (65%) de los portadores expresaban para este receptor, 591 (35%) no y los restantes 2640 poseían un estado desconocido. Lo que se muestra es que no existe una asociación importante entre la expresión de RE y la mutación en estos genes. (Kuchenbaecker et al., 2014, p. 5)

En cuanto al HER2-positivo los pacientes con mutación BRCA1, estaba reportado en 182 (9%) de pacientes, 1,816 (91%) reportaba que no positivaban para este receptor, y en 5799 el dato era desconocido. Los pacientes BRCA2, presentaban reporte positivo en 121 (13%) de los pacientes, 847 (87%) reporte negativo y 3,362 tenían el dato desconocido. Esto de acuerdo al estudio indica que no existe una asociación tan marcada entre la expresión HER-2 y la mutación en estos genes. (Kuchenbaecker et al., 2014, p. 5)

Los pacientes BRCA1 positivo, de acuerdo a los datos obtenidos, en 580 (31%) de los pacientes se reportaron con un tumor no triple negativo, en 1310 (69%) no y 5907 no tenían reporte al respecto. En 760 (85%) de los pacientes BRCA2 positivo se reportaron un tumor no triple negativo, así como en 136 (15%) no tenían esta característica y en 3,434 de los pacientes no habían datos al respecto. (Kuchenbaecker et al., 2014, p. 5)

En relación a la morfología en los informes que analizó el estudio de Kuchenbaecker et al., (2014) 3,789 de los pacientes con mutación BRCA1 no tenían reportes y 2,087 de los portadores BRCA2 tampoco. De los que si existía reporte, se estableció que los pacientes con BRCA1 positivo tenían morfología ductal en 3159 (82%) de los pacientes, Lobular en 89 (2%), medular en 290 (6%) y otros 470 (10%) de los portadores. En los portadores de mutación BRCA2 tenían morfología ductal en 1,770

(79%) de los pacientes, Lobular en 188 (8%), medular en 39 (2%) y otros 246 (11%) de los portadores. Lo que demuestra una clara asociación entre la morfología ductal del cáncer de mama y la mutación en los genes BRCA. (Kuchenbaecker et al., 2014, p. 5)

De acuerdo al grado del tumor en 4645 pacientes BRCA1 no hubo informe, así como en 3840 pacientes portadores BRCA2. El grado 1 estaba presente en 81 (3%) de portadores BRCA1 y en 113 (7%) BRCA2, el grado 2 en 574 (18%) y 700 (42%) de los pacientes con mutación BRCA1 y BRCA2 respectivamente y el Grado 3 en 2,497 (79%) de los pacientes BRCA1 y en 839 (51%) de las personas BRCA2. (Kuchenbaecker et al., 2014, p. 5)

Por último, el estudio menciona el estadiaje de los pacientes, en los cuales en 5,991 y 3,382 pacientes con mutación BRCA1 y BRCA2 respectivamente, no existían datos. De los pacientes BRCA1 se encontraban 65 (4%) de los pacientes en estadio 0, los restantes 825 (46%), 772 (43%), 127 (7%) y 17 (1%) pacientes en estadio 1, 2, 3 y 4 respectivamente. Los pacientes BRCA2 121 (13%) se reportaron en estadio 0, y los pacientes restantes 327 (35%) en estadio 1, 390 (41%), 96 (10%) y 14 (1%) en los estadios 2, 3 y 4 en ese orden. (Kuchenbaecker et al., 2014, p. 5)

Otro estudio publicado en el año 2015, buscó evaluar un grupo de 1824 pacientes con cáncer de mama triple negativo las cuales fueron reclutadas independientemente de los antecedentes familiares de cáncer de mama u ovario y edad en el momento del diagnóstico. Estas pacientes fueron reclutados a través de 12 centros hospitalarios de los países de Estados Unidos (6), Reino Unido (2), Alemania (2), Grecia (1) y Finlandia (1). El ADN germinal fue secuenciado para identificar las mutaciones. (Couch et al., 2015, p.305)

En general, se identificaron 271 mutaciones deletéreas en 267 pacientes (14,6%). Estas mutaciones, se encontraron 155 (57%) en BRCA1, 49 (18%) en BRCA2 y 67 (25%) en 12 de 15 otros genes de predisposición. En cuanto a los pacientes, de los 267, 204 (11.2%) tenían mutaciones en los genes BRCA1 (8.5%) y BRCA2 (2.7%). (Couch et al., 2015, p.306)

De los 1,510 pacientes con información familiar disponible, 514 (34%) tenían al menos un pariente de primer o segundo grado con cáncer de mama, y 4% tenía un familiar

con cáncer de ovario. Los tumores TN fueron predominantemente de grado 3. Los pacientes con tumor TN con mutaciones fueron diagnosticados a una edad más temprana y tenían tumores de grado más alto que aquellos sin mutaciones. (Couch et al., 2015, p.306)

En este estudio, el 38% de todas las mutaciones deletéreas se detectaron en pacientes con cáncer de mama TN diagnosticados a la edad de 40 años. La edad promedio en el diagnóstico de cáncer TN fue significativamente más reciente en pacientes con mutación en BRCA1 (44 años) y BRCA2 (47 años), en relación con aquellos con TNBC sin mutaciones (52años). (Couch et al., 2015, p.307)

Los casos de cáncer TN con mutaciones BRCA1 fueron enriquecidos por un historial familiar de cáncer de mama (50%) y cáncer de ovario (18%), mientras que los casos de cáncer TN con BRCA2 las mutaciones solo se enriquecieron con antecedentes familiares de cáncer de ovario. (Couch et al., 2015, p.307)

Por último, en respuesta al segundo apartado del análisis, sobre la relación de la mutación en los genes BRCA1 y BRCA2 con la histopatología del cáncer de mama y su diagnóstico molecular tenemos un artículo publicado en el año 2011 que evaluó el ADN de 77 pacientes con cáncer de mama triple negativo.

En general, de los 77 pacientes, 33 (43%) fueron remitidos a asesoramiento genético para su evaluación, 22 (30%) tenían antecedentes familiares positivos de cáncer de mama y/o de ovario, 12 de estos pacientes tenían al menos un familiar de primer grado diagnosticado con cualquiera malignidad. (González et al., 2011, p2)

En dicho estudio la media de edad fue de 51 años (27-83 años). Con respecto a la mutación, 15 pacientes (19.5%) tenían mutaciones BRCA: 12 (15.6%) en BRCA1 (uno somático) y 3 (3.9%) en BRCA2. (González et al., 2011, p3)

Los pacientes con mutaciones BRCA tienden a ser más jóvenes. El grado, la histología y el estadio no se asociaron con el estado de la mutación. En una mediana de seguimiento de 43 meses (7-214 meses), hubo 33 (42.9%) recurrencias y 35 (45.5%) muertes. (González et al., 2011, p3).

En resumen, el estudio demuestra que existe una relación clara entre el cáncer de mama en las pacientes portadoras de una mutación BRCA y el diagnóstico molecular triple negativo, esto en relación a la muestra evaluada y al número de casos positivos para la mutación de los genes BRCA en estas pacientes.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

A pesar que el cáncer de mama de origen hereditario apenas representa entre un 5 y un 10%, se ha demostrado una fuerte implicación de la mutación de los genes BRCA en éstas pacientes, y con base en los artículos revisados, se demuestra que los tumores de mama asociados a mutación en los genes BRCA, poseen un comportamiento más agresivo en comparación con aquellas pacientes con cáncer de mama de origen esporádico. Por lo que es importante identificar este grupo de pacientes con mayor riesgo de ser portadores de una mutación, con el fin de una detección en estadios más tempranos del cáncer de mama.

En relación a la incidencia de cáncer de mama asociada a mutación en los genes BRCA 1 y BRCA 2:

A lo largo de la revisión bibliográfica realizada se logró recolectar información que permite establecer una clara asociación entre la mutación en los genes BRCA1 y BRCA2 con el cáncer de mama. Con base en la cantidad de datos recolectados, estos permiten valorar la alta asociación que tiene la mutación en los genes BRCA con el cáncer de mama, además, los estudios confirman que la mutación BRCA es la mayormente implicada en el cáncer de mama.

En relación a las pacientes con cáncer de mama y portadoras de una mutación en los genes BRCA, en 2 estudios que se revisaron a nivel nacional, la mutación del gen BRCA2 fue más común, contrario a lo que se logra identificar a nivel internacional en donde la mutación en el gen BRCA1 fue más frecuente en comparación con la mutación BRCA2.

De igual manera, la información obtenida en el capítulo de análisis permite enumerar una serie de características que pertenecen al grupo de pacientes con mayor posibilidad de poseer una mutación en los genes BRCA como las siguientes:

Características de la paciente: 1- edad al momento del diagnóstico de cáncer de mama menor a 40 años, 2- pacientes con cáncer de mama bilateral en mayor medida antes de los 40 años, 3- carcinoma sincrónico o no de mama y ovario

En relación a los antecedentes familiares: 1- antecedentes familiares con un único caso de cáncer de mama: diagnosticado antes de los 30 años, 2- antecedentes

familiares con dos casos en familiares de primer grado de consanguinidad y 3-antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario en dos familiares.

La edad al momento del diagnóstico es una variable importante para la mayoría de los análisis, lo que permite confirmar la asociación que existe entre los casos de cáncer de mama diagnosticados a edades más tempranas (40 años) y la mutación de los genes BRCA, así como la importante implicación de la herencia familiar como factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama asociado a una mutación en estos genes.

Además, mencionar que uno de los estudios que evaluó la mutación en los genes BRCA en pacientes varones con cáncer de mama, demostró que la mutación en BRCA2 era la más frecuente en esta población.

En cuanto a relación de la mutación en los genes BRCA1 y BRCA2 con la histopatología del cáncer de mama y su diagnóstico molecular:

La revisión bibliográfica permitió establecer una relación clara entre las características más importantes del cáncer de mama como son, la expresión hormonal, el fenotipo, la afectación ganglionar y el grado del tumor en aquellos casos de pacientes con cáncer de mama portadoras de una mutación en los genes BRCA.

En relación a las características patológicas del cáncer de mama, la mutación en los genes BRCA, de acuerdo a el análisis de los artículos, el carcinoma de origen ductal se asocia en mayor medida a la mutación de estos genes, ahora bien dentro del origen ductal, predomina el ductal infiltrante o invasivo. Adicional, el de tipo carcinoma medular es el segundo en frecuencia asociado a la mutación BRCA.

El fenotipo triple negativo es más informativo que el recetor de estrógenos y progesterona positivo, así como el Her2 positivo, para la predicción de que una paciente con cáncer de mama es portadora de una mutación en los genes BRCA1 y BRCA2. Dentro de este grupo de pacientes la mutación BRCA1 fue la que más se asoció a tumores triple negativo.

La asociación de la mutación con los pacientes con cáncer de mama triple negativo es junto con la edad en el momento del diagnóstico o antecedentes familiares de cáncer son altamente predictivos de una mutación en los genes BRCA.

En relación a los artículos revisados, el grado III se encontró en la mayoría de las mujeres con mutación BRCA1/2 en comparación con las pacientes que no asociaban esta

mutación. Por lo cual el grado del tumor se puede tomar como otro predictor de mutación en estos genes.

Además, la afectación de ganglios linfáticos, expresión de receptores hormonales y el estado de Her2 / neu no mostró significativa diferencia entre los pacientes portadores de una mutación y los que no.

En resumen, comparando las características clínicas y patológicas de las mujeres que llevan o no mutación BRCA1/2, las pacientes con mutación BRCA tienden a desarrollar cáncer de mama a edades más tempranas, con alto grado y tumores triple negativos.

Esto son datos relevantes dado que todos se asocian con el pronóstico de sobrevida del paciente, ahora bien dentro de lo encontrado en la revisión bibliográfica, se observa que de los principales rasgos de los tumores de mama, las pacientes con mutación en los genes BRCA1 y BRCA2 presentan característica de tumores más agresivos en relación a quienes no portan una mutación, lo que se asocia a un peor pronóstico.

Recomendaciones

De acuerdo a La Sociedad Americana de Cáncer se estima que una de cada ocho mujeres presentará cáncer de mama y este riesgo es mayor ante la presencia de antecedentes familiares. Con el descubrimiento de los genes de susceptibilidad genética, como el BRCA 1 y BRCA 2, hoy se puede identificar con mayor precisión el grupo de pacientes con alto riesgo de desarrollar cáncer.

Por ende, basado en la revisión bibliográfica realizada, se recomienda tomar en cuenta En los siguientes casos realizar un estudio genético de los genes BRCA1 y BRCA2.

- Pacientes con cáncer de mama diagnosticado que presenten características patológicas del cáncer de mama, tales como carcinoma ductal infiltrante y carcinoma medular, así como un fenotipo triple negativo, tumores grado III y edad al momento del diagnóstico menor de 40 años.
- Familias con un único caso de cáncer de mama: diagnosticado antes de los 30 años, o primario bilateral antes de los 40 años (al menos uno de los tumores), o presencia simultánea con cáncer de ovario.

- Familias con dos casos en familiares de primer grado: dos casos de cáncer de mama o bilateral, o dos o más casos de cáncer de ovario, cáncer de mama y cáncer de ovario en dos familiares, o un caso de cáncer de mama en varón.
- Familias con tres o más casos afectados por cáncer de mama, y al menos dos en familiares de primer grado.

Adicionalmente, se recomienda en pacientes portadoras de una mutación e incluso en aquellas no portadoras realizarse el auto examen de mama mensualmente desde los 18 años de edad, así como, efectuarse de manera semestral un examen clínico de la mama desde los 25 años de edad (edad donde comienza una mayor evidencia de cáncer de mama en Costa Rica). La mayoría de las asociaciones americanas recomiendan la mamografía anual desde los 25 a 35 años en las portadoras de una mutación en los genes BRCA 1 o 2.

REFERENCIAS

Amanda, A y Melvin, M. (2009). Patrones geográficos de incidencia y mortalidad evitable por cáncer de mama en Costa Rica. *Revista Costarricense Salud Pública*. pp: 43.

Antonio, W. Susan, D. Nancy, D. Virgilio, S. y Beryl, M. (2013). Cancer of the breast. In *Abeloff's Clinical Oncology: 5ª edición*. Editorial Elsevier. p: 1630.

Baretta, Z. Mocellin, S. Goldin, E. Olopade, O. Huo, D. (2016). Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis. pp: 1-3.

Briceño, I. Gutiérrez, A. Díaz, N. Noguera, M. Díaz, D. Casas, M. (2017). Espectro de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 asociados a cáncer de mama en Colombia. *Colombia Médica*. Vol. 48 N°2 2017. pp: 14-16

Calderón, S. Gallón, L. (2012). Breast cancer associated to BRCA 1 and 2 genetic mutations. *Rev CES Med*. Volumen 26 No.2. pp: 189-190

Couch, F. Hart, S. Sharma, P. Ewar, A. Wang, X. Miron, P.,.....Fasching, A. (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*. pp: 305-307.

Davidson, N. (2017). Cáncer de mama y trastornos benignos de la mama. pp: 1352-1353.

De la Garza, J. Juárez, P. (2014). El cáncer. pp: 27-31.

Ewald, I. Izetti, P. Vargas, F. Moreira, M. Moreira, A. Moreira, C. Cunha, D. Hamaguchi, S. Camey, S. Schmidt, A. Caleffi, M. Koehler, P. Giugliani, R. Ashton, P. (2011). Prevalence of the BRCA1 founder mutation c.5266dupin Brazilian individuals at-risk for the hereditary breast and ovarian cancer syndrome. pp: 2-5

Gandur, N. (2014). Manual de enfermería oncológica. Instituto Nacional del Cáncer. pp: 7-10.

García, L. Gutiérrez, G. Narod, S. (2012). Epidemiología descriptiva y genética molecular del cáncer de mama hereditario en Costa Rica. pp: 1664-1665.

González, A. Timms, K. Liu, S. Chen, H. Litton, J. Potter, J.,..... Meric, F. (2011). Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. Estados Unidos. pp: 2-4.

Gutiérrez, GA, Llacuachaqui M, García L, Aguilar M, Loaiciga K, Ortiz A, Royer R, Li S, Narod SA. (2012). BRCA1 and BRCA2 mutations among familial breast cancer patients from Costa Rica. p: 484.

Herrera, O. Díaz, J. (2011). Inmunohistoquímica en patología de mama. Diferenciación de lesiones complejas benignas y malignas de mama: un reporte de caso y revisión de la literatura. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología Vol. 62 No. 3. pp: 268-270.

Jouhadi, H. Tazzite, A. Azeddoug, H. Naim, A. Nadifi S. Benider, A. (2016). Clinical and pathological features of BRCA1/2 tumors in a sample of high-risk Moroccan breast cancer patients. Marruecos. pp: 2-4.

Kuchenbaecker, K. Neuhausen, S. Robson, M. Barrowdale, D. McGuffog, L. Mulligan, A.,..... Antoniou, A. (2014). Associations of common breast cancer susceptibility alleles with risk of breast cancer subtypes in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. p: 5

Kumar, V. Abbas, A. Aster, J. (2013). Robbins patología humana: 9ª edición. España. Editorial Elsevier. pp: 182, 704-714.

Lang, G. Shi, J. Hu1, X. Zhang, C. Shan, L. Song, C. Zhuang, Z. Cao, A. Ling, H. Yu1, K. Li, S. Sun, M. Zhou, X. Huang, W. Shao, Z. (2017). The spectrum of BRCA mutations and characteristics of BRCA-associated breast cancers in China: Screening of 2,991 patients and 1,043 controls by next-generation sequencing. pp: 130-136

Lynch, H. Lynch, J. Shaw, T. (2010). Introducción al cáncer hereditario. Department of Preventive Medicine. Creighton University School of Medicine. Nebraska (USA). pp: 21-22, 44-47

Mendoza, G. Echegaray, A. Caso, C. (2015). Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes de un hospital general de Arequipa, Perú. *Rev Med Hered.* p: 32

Ministerio de Salud de Costa Rica. Recuperado de: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores>

Narod, S. Rodríguez, A. (2011). Predisposición genética para el cáncer de mama: genes BRCA1 y BRCA2. pp: 421-427

Ortiz, C. (2015). Correlación del cáncer de mama con inmunohistoquímica. Departamento de Radiología e Imagen Hospital Ángeles Pedregal México, D.F. pp: 1-2

Ross, M. Pawlina, W. (2012). *Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular*: 6ª ed. Argentina. Editorial Médica Panamericana. pp: 863-870.

Salaverry, O. (2013). Historia de la Salud Pública. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* pp: 138-140

Shah, P. Patil, S. Dickler, M. Offit, K. Hudis, C. Robson, M. (2016). Twenty-One–Gene Recurrence Score Assay in BRCA-Associated Versus Sporadic Breast Cancers: Differences Based on Germline Mutation Status. p: 1180

Solano, A. Aceto, G. Delettieres, D. Veschi, S. Neuman, M. Chialina, S. Chacón, R. Renato M. Podestá, E. (2012). BRCA1 and BRCA2 analysis of Argentinean breast/ovarian cancer patients selected for age and family history highlights a role for novel mutations of putative south-American origin. pp: 2-7.

Spurdle, A. Couch, F. Parsons, T. McGuffog, L. Barrowdale, D. Bolla, M.,..... Goldgar, D. (2014). Refined histopathological predictors of *BRCA1* and *BRCA2* mutation status: a large-scale analysis of breast cancer characteristics from the BCAC, CIMBA, and ENIGMA consortia. pp: 3-7, 11.

Tung, N. Battell, C. Allen, B. Kaldate, R. Bhatnagar, S. Bowles, K.,.....Hartman, A. (2014). Frequency of Mutations in Individuals With Breast

Cancer Referred for BRCA1 and BRCA2 Testing Using Next-Generation Sequencing With a 25-Gene Panel. pp: 26-27

Vernet, M. Sabadell, M. y Carreras, R. (2014) Cáncer de mama. p: 598.

Villarreal, C. Álvarez, R. Pérez, C. Herrera, L. Herzog, J. Castillo, D. Mohar, A. Castro, C. Gallardo, L. Gallardo, D. Santibáñez, M. Blazer, K. Weitzel, J. (2015). Significant clinical impact of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexico. pp: 3-4

Vich, P. Brusint, B. Álvarez, C. Cuadrado, C. Díaz, N. Redondo, E. (2014). Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria. Editorial Elsevier. pp: 330-331, 461-470.

Warlen, S. (2015). Cáncer de mama. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica lxxi. pp: 799-800.

Yaren, S. María, M. y Rocío, R. (2014). Conocimiento sobre el cáncer de mama, técnica de autoexamen, actitudes y su asociación con la práctica en mujeres derechohabientes a la UMF 66. México. pp: 4-5.

APÉNDICE

Bitácora de atención al estudiante

Fecha: 19-10-2017 Hora de inicio: 1:00 pm Hora de finalización: 3:00 pm

Lugar de la atención: HCG Nombre del tutor: Dra. Yolanda Roca

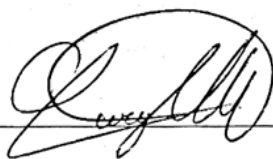
Nombre del estudiante: Gary Felipe Chaverría Céspedes

Objetivos de la sesión de trabajo

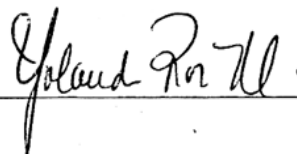
Establecer objetivos del trabajo y enfoque del mismo con base al tema elegido.

Acuerdos tomados

Se estableció que el trabajo debe ir enfocado en responder al objetivo general que es identificar la relación entre la mutación en los genes BRCA1 y BRCA2 por medio de relacionar las características principales del cáncer de mama y su incidencia con la mutación en estos genes.



Firma del estudiante



Firma del tutor

Bitácora de atención al estudiante

Fecha: 23-11-2017 Hora de inicio: 1:00pm Hora de finalización: 3:00pmLugar de la atención: 11C6 Nombre del tutor: Dr. HumbertoNombre del estudiante: Geovany Felipe Amador Céspedes

Objetivos de la sesión de trabajo

Análisis y revisión del desarrollo del marco teórico.

Acuerdos tomados

Se acordó reestructurar ciertos apartados del marco teórico con el fin de darle un mejor hilo conductor al tema, se determinó realizar ciertas correcciones y cuando sea necesario de realizar un marco teórico más completo.

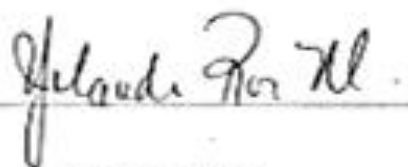
Firma del estudiante



Firma del tutor

Bitácora de atención al estudianteFecha: 14-12-2017 Hora de inicio: 1:00 pm Hora de finalización: 3:00 pmLugar de la atención: HCG Nombre del tutor: Dra. Yolanda IcaNombre del estudiante: Gery Felipe Chavarría Campos**Objetivos de la sesión de trabajo**Revisión y discusión acerca del apartado del análisis de la tesis.**Acuerdos tomados**Se le va a dar al análisis de manera que se establezca un mejor orden para un mejor entendimiento, se debe explicar los criterios del análisis en dos puntos, uno basado en la importancia del análisis de riesgo y un segundo punto enfocando en las características principales de la tesis de riesgo.

Firma del estudiante



Firma del tutor

Bitácora de atención al estudiante

Fecha: 18-01-2018 Hora de inicio: 1:00 pm Hora de finalización: 3:00 pm

Lugar de la atención: HCB Nombre del tutor: Dra. Yolanda Roc.

Nombre del estudiante: Guay Felipe Amador Canges

Objetivos de la sesión de trabajo

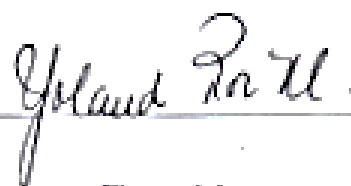
Valoración de la introducción y recomendaciones como
parte final del trabajo.

Acuerdos tomados

Se acordó realizar pequeños cambios tanto en las
conclusiones como en las recomendaciones en base a que
responden directamente a lo que buscan los objetivos
del trabajo.



Firma del estudiante



Firma del tutor

Bitácora de atención al estudiante

Fecha: 01-02-2018 Hora de inicio: 1:00 pm Hora de finalización: 3:00 pm

Lugar de la atención: IICG Nombre del tutor: Dra. Yolanda

Nombre del estudiante: Gray Felipe Churrarín Campos

Objetivos de la sesión de trabajo

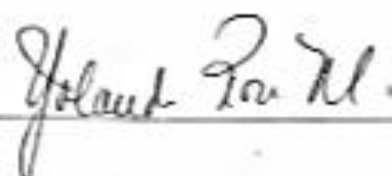
Revisión y análisis final del trabajo escrito.

Acuerdos tomados

Finalmente se realizó una revisión final del trabajo escrito con el fin de identificar errores para hacerlos corregir y entregar el trabajo escrito final el día 10 de febrero del 2018.



Firma del estudiante



Firma del tutor