

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

Tesis Doctoral

“ANÁLISIS DE POSIBLES DIFERENCIAS CLÍNICO-ANATOMOPATOLÓGICAS Y DE SUPERVIVENCIA ENTRE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA CON CRITERIOS DE ASOCIACIÓN AL SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO (CON Y SIN MUTACIÓN EN BRCA1/2) Y CON CÁNCER DE MAMA ESPORÁDICO.”

Aline Rodrigues Françaço

Director: Prof. Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández

Co-Directoras: Prof^a. Dr^a. D^a. Rosa González del Rio

Dr^a. D^a. Raquel Seijas Tamayo

2018



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

**EL PROF. DR. D. JUAN JESÚS CRUZ HERNÁNDEZ, CATEDRÁTICO DE
MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

CERTIFICA

Que el trabajo titulado “Análisis de posibles diferencias clínico-anatomopatológicas y de supervivencia entre las pacientes con cáncer de mama con criterios de asociación al Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario (con y sin mutación en BRCA1/2) y con cáncer de mama esporádico”, que presenta la Graduada en Enfermería, Dña. Aline Rodrigues Françoso, ha sido realizado bajo su dirección y reúne, a su juicio, todos los requisitos exigidos para ser presentado ante el tribunal correspondiente y optar al grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste, y a los efectos oportunos, expide el presente certificado en Salamanca a 19 de marzo de dos mil dieciocho.

**PROF. DR. D. JUAN JESÚS CRUZ HERNÁNDEZ.
CATEDRÁTICO DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Juan Jesús Cruz Hernández, director de este trabajo, mi mentor y “gran jefe”. Me siento enormemente afortunada de cumplir este cometido bajo la supervisión de una eminencia en su profesión y, más aún si cabe, una de las mejores personas que he podido conocer. Mi más profundo agradecimiento por su incondicional motivación, apoyo y dilección a lo largo de mi recorrido profesional, académico y personal.

A la Dra. Rosa González del Río, mi co-directora y gran inspiración personal y profesional, sin su grandísima ayuda y cariño, llegar hasta aquí, no hubiera sido posible.

A la Dra. Raquel Seijas Tamayo, mi co-directora, a quien me gustaría expresar mi enorme gratitud por su confianza en mí, sus sabios consejos y su valiosa capacidad de trabajo.

A todo el equipo del laboratorio 14 del Centro de Investigación del Cáncer, especialmente, al Dr. Rogelio, Dra. Eva, Dra. Athenea, Dr. Javier y Jessica. Gracias por tratar de favorecer el desarrollo de esta tesis y poner los medios necesarios para ello a mi entera disposición.

Al Dr. Javier Martín Vallejo, por su amabilidad, disponibilidad y brillantes ideas en cuanto al desarrollo del trabajo estadístico de la tesis.

Al Servicio de Anatomía Patológica por proporcionarme la información tan necesaria para el desarrollo de este trabajo.

Al personal de archivos, sin cuya ayuda inestimable me hubiera resultado mucho más difícil llevar a cabo la revisión de cientos de historias clínicas.

A la Dra. Teresa Martín, por su disposición para resolver mis dudas y aportarme los conocimientos necesarios para comprender el funcionamiento de la unidad de consejo genético.

Al Dr. César Rodríguez Sánchez por asesorarme respecto al cáncer de mama en todo lo que de ello haya podido necesitar.

A la Dra. Elvira del Barco por la oportunidad y confianza en mí depositada desde el Máster y por el ánimo infundido en todo este proceso.

Al Dr. Antonio Santamaría por el interés mostrado por mi trabajo y las sugerencias proporcionadas.

Mi inmensa gratitud a la “familia del chiringuito”, Feli, Bea, Mari y Juan Carlos. Sus “apapachos” me dieron la fuerza y el aliento para seguir avanzando en cada etapa de esta experiencia. Siempre formarán parte de mi vida y de mi corazón.

A todo el equipo del Servicio de Oncología Médica, en especial a la Dra. Maribel Rihuete por su accesibilidad y constante estímulo para seguir mi formación como enfermera en el ámbito oncológico.

A mis amigos por el apoyo, paciencia y cariño incondicional que tanto me ha impulsado en la realización de este estudio.

A mi familia, por creer siempre en mí y estar a mi lado en los momentos más difíciles.

A todos los pacientes y todas las personas que de una manera u otra han hecho posible que este trabajo se llevara a cabo.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- AJCC:** American Joint Committee on Cancer
- BAG:** Biopsia mediante Aguja Gruesa
- BRCA:** Breast Cancer
- CAP:** College of American Pathologists
- CDI:** Carcinoma Ductal Infiltrante
- CDIS:** Carcinoma Ductal *In Situ*
- CIC:** Centro de Investigación del Cáncer
- CLI:** Carcinoma Lobulillar Infiltrante
- CLIS:** Carcinoma Lobulillar *In Situ*
- CM:** Cáncer de Mama
- EGFR:** Epidermal Growth Factor Receptor
- EORTC:** Organization for Research and Treatment of Cancer
- FISH:** Hibridación *In Situ* Fluorescente
- FDA:** Food and Drug Administration
- HER2/erbB2:** Human Epidermal growth factor Receptor 2
- HR:** Hazard Ratio o razón de riesgos
- IARC:** International Agency for Research on Cancer
- IBCCS:** International BRCA1/2 Carrier Cohort Study
- IBGM:** Instituto de Biología y Genética Molecular
- IGF-I:** Insulin Like Growth Factor 1
- IHC:** Inmunohistoquímica
- IMC:** Índice de Masa Corporal
- OMS:** Organización Mundial de la Salud
- OR:** Odds Ratio
- PAAF:** Punción y Aspiración con Aguja Fina
- PSA:** Prostate Specific Antigen
- RE:** Receptor de Estrógeno
- RP:** Receptor de Progesterona
- RR:** Riesgo Relativo
- SCMOH:** Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario
- SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica

SG: Supervivencia Global

SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad

THS: Terapia Hormonal Sustitutiva

TNM: Tumor Node Metastasis

UCGC: Unidad de Consejo Genético en Cáncer

UICC: International Union Against Cancer



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1.- EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA	2
1.1.- Incidencia y prevalencia del cáncer de mama	2
1.2.- Mortalidad del cáncer de mama	4
1.3.- Supervivencia del cáncer de mama	6
2.- FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE MAMA	8
2.1- Factores Biológicos	8
2.1.1.- Edad, Sexo y Etnia	8
2.1.2.- Enfermedades de la mama	10
2.1.3.- Factores hormonales y reproductivos	10
2.1.3.1.- Menarquía y Menopausia	11
2.1.3.2.- Paridad y Lactancia	12
2.1.3.3.- Hormonas exógenas	13
2.2.- Factores Ambientales	14
2.2.1.- Dieta	14
2.2.2.- Índices Antropométrico y Actividad física	15
2.2.3.- Alcohol y Tabaco	17
2.2.4.- Radiación	17
2.3.- Factores Familiares y Hereditarios	18
2.3.1.- Cáncer de Mama Hereditario y Familiar	19
2.3.2.- Síndrome del cáncer de mama y ovario hereditario debido a mutaciones en BRCA1/BRCA2	20
2.3.3.- Aspectos Moleculares	20
A. Genes BRCA1 y BRCA2	20
B. Funciones de las proteínas BRCA1 y BRCA2	21
C. Mutaciones en BRCA1 y BRCA2	21
D. Mutaciones recurrentes y fundadoras	22
E. BRCAx	23
2.3.4.- Aspectos Clínico-Patológicos	24
A. Características reproductivas y de estilo de vida de los pacientes con y sin mutación de BRCA1 y BRCA2	24
B. Características patológicas y moleculares de los tumores asociados y no asociados a BRCA1 y BRCA2	26
C. Pronóstico del cáncer de mama en portadores de mutación en BRCA1 y BRCA2	29
2.3.5.- Otros Síndromes Hereditarios asociados al cáncer de mama	29

3.- HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE MAMA.....	30
4.- CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA	31
4.1.- Tipos histológicos	31
4.1.1.- Carcinomas <i>in situ</i>	31
4.1.2.- Carcinomas infiltrantes	32
4.2.- Clasificación TNM y Estadaje	34
4.3.- Taxonomía Molecular	35
4.3.1.- Clasificación histopatológica de los tumores luminales A y B.....	37
4.3.2.- Tumores Her2-enriquecido	38
4.3.3.- Tumores basal- <i>like</i>	39
5.- FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS	39
5.1.- Tamaño tumoral	40
5.2.- Estado ganglionar	41
5.3.- Grado de diferenciación	42
5.4.- Tipo histológico.....	43
5.5.- Invasión vascular y linfática.....	44
5.6.- Receptores hormonales.....	44
5.7.- Her2/ <i>erbB2</i>	45
5.8.- Ki-67/MIB1	46
5.9.- Otros factores biológicos.....	47
5.10.- Edad.....	47
6.- PROGRAMA DE CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER HEREDITARIO	48
6.1.- Introducción	48
6.2.- Objetivos del programa	48
6.2.1.- Objetivo general.....	48
6.2.2.- Objetivos específicos	48
6.3.- Funcionamiento de las Unidades de Consejo Genético en Cáncer	49
6.4.- Situación actual del Programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario en Castilla y León.....	50
6.5.- Selección de familias candidatas a realizar el estudio genético dentro del Programa de Consejo Genético en Cáncer de Mama y Ovario Hereditario	52
6.6.- Seguimiento de las pacientes con Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario.....	53
6.7.- Estimación del riesgo	54
6.8.- Beneficios y limitaciones del Consejo Genético.....	56

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	58
<hr/>	
PACIENTES Y MÉTODOS	61
<hr/>	
1.- PACIENTES.....	62
1.1.- Selección de pacientes.....	62
1.2.- Criterios de inclusión y exclusión	62
1.3.- Variables recogidas	64
1.4.- Criterios de derivación	65
2.- METODOLOGÍA.....	66
2.1.- Recogida de la información.....	66
2.2.- Descripción de las variables analizadas	67
2.3.- Tipo de estudio genético realizado en las pacientes con cáncer de mama asociado al SCMOH.....	74
2.4.- Análisis estadístico de los datos	76
RESULTADOS	78
<hr/>	
1.- DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO	79
2.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICAS DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ESPORÁDICO	81
2.1.- Características clínicas de las pacientes con cáncer de mama esporádico	81
2.1.1.- Edad al diagnóstico.....	81
2.1.2.- Estado menstrual al diagnóstico	82
2.1.3.- Historia hormonal y reproductiva	82
2.1.4.- Antecedentes familiares de cáncer de mama y/u ovario	84
2.1.5.- Uso de anticonceptivos y terapia hormonal sustitutiva.....	84
2.1.6.- Índice de masa corporal	84
2.1.7.- Hábitos tóxicos	85
2.2.- Características anatomopatológicas del tumor en las pacientes con cáncer de mama esporádico.....	86
2.2.1.- Estirpe histológica	86
2.2.2.- Grado histológico.....	87
2.2.3.- TNM y estadio tumoral.....	87
2.2.4.- Receptores hormonales, Her2 y Mib-1	89

2.2.5.- Subtipos moleculares	91
2.3.- Características del tratamiento realizado.....	91
3.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICAS DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ASOCIADO AL SCMOH CON Y SIN MUTACIÓN EN BRCA1/2	93
3.1.- Características clínicas de las pacientes con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2.....	93
3.1.1.- Edad al diagnóstico.....	93
3.1.2.- Estado menstrual al diagnóstico	94
3.1.3.- Historia hormonal y reproductiva	95
3.1.4.- Antecedentes familiares de cáncer de mama y/u ovario	96
3.1.5.- Uso de anticonceptivos y terapia hormonal sustitutiva.....	99
3.1.6.- Índice de masa corporal	99
3.1.7.- Hábitos tóxicos	100
3.2.- Características anatomopatológicas del tumor en las pacientes con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2	100
3.2.1.- Estirpe histológica	100
3.2.2.- Grado histológico.....	101
3.2.3.- TNM y estadio tumoral.....	102
3.2.4.- Receptores hormonales, Her2 y Mib-1	104
3.2.5.- Subtipos moleculares	107
3.3.- Características del tratamiento realizado.....	109
3.4.- Características del estudio de los genes BRCA1/2.....	112
4.- ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ESPORÁDICO Y ASOCIADO AL SCMOH SIN MUTACIÓN EN BRCA1/2.....	113
5.- ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ESPORÁDICO Y ASOCIADO AL SCMOH CON MUTACIÓN EN BRCA1/2.....	116
6.- ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ASOCIADO AL SCMOH CON Y SIN MUTACIÓN EN BRCA1/2.....	119
7.- ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ESPORÁDICO Y ASOCIADO AL SCMOH SIN MUTACIÓN EN BRCA1/2 CON ANTECEDENTES FAMILIARES (1º Y/O 2º GRADO) DE LA ENFERMERDAD	123

8.- SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD ENTRE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ESPORÁDICO Y CÁNCER DE MAMA ASOCIADO AL SCMOH (CON Y SIN MUTACIÓN EN BRCA1/2) 125

9.- SUPERVIVENCIA GLOBAL ENTRE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ESPORÁDICO Y CÁNCER DE MAMA ASOCIADO AL SCMOH (CON Y SIN MUTACIÓN EN BRCA1/2)..... 129

DISCUSIÓN 135

CONCLUSIONES 153

BIBLIOGRAFÍA 155

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1.- Pacientes con cáncer de mama esporádico y cáncer de mama asociado al SCMOH excluidos del estudio por incumplimiento de criterios preestablecidos	63
Esquema 2.- Planteamiento del estudio descriptivo de las características clínicas y anatomopatológicas en los 3 grupos en estudio	72
Esquema 3.- Planteamiento del estudio comparativo de las características clínicas y anatomopatológicas entre las pacientes con cáncer de mama esporádico y asociado al SCMOH sin mutación en BRCA1/2.....	72
Esquema 4.- Planteamiento del estudio comparativo de las características clínicas y anatomopatológicas entre las pacientes con cáncer de mama esporádico y asociado al SCMOH con mutación en BRCA1/2	73
Esquema 5.- Planteamiento del estudio comparativo de las características clínicas y anatomopatológicas entre las pacientes con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2	73
Esquema 6.- Planteamiento del estudio comparativo de las características clínicas y anatomopatológicas entre las pacientes con cáncer de mama esporádico y asociado al SCMOH sin mutación en BRCA1/2 con antecedentes familiares (1° y/o 2° grado) de la enfermedad.....	73
Esquema 7.- Planteamiento del estudio de supervivencia (SLE y SG) en los 3 grupos en estudio	74
Esquema 8.- Planteamiento del estudio de supervivencia (SLE y SG) entre las pacientes con cáncer de mama esporádico y asociado al SCMOH sin mutación en BRCA1/2 con antecedentes familiares (1° y/o 2° grado) de la enfermedad	74

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.- Tasa de incidencia de cáncer de mama estandarizada por edad en el mundo	2
Figura 2.- Estimación de la prevalencia a 5 años del cáncer de mama en mujeres en España.....	4
Figura 3.- Tasa de mortalidad de cáncer de mama estandarizada por edad en el mundo	5
Figura 4.- Número de casos atribuibles a la obesidad a nivel mundial en mujeres para el año 2012 por localización tumoral.....	16
Figura 5.- Susceptibilidad genética a cáncer de mama	23
Figura 6.- Supervivencia libre de enfermedad entre el cáncer de mama esporádico y el cáncer de mama asociado al SCMOH (con y sin mutación en BRCA1/2)	126
Figura 7.- Gráfico exploratorio del supuesto de proporcionalidad de riesgos para el tiempo libre de enfermedad	128
Figura 8.- Supervivencia libre de enfermedad entre las mujeres con cáncer de mama esporádico y asociado al SCMOH en no portadoras de BRCA1/2 con antecedentes familiares de cáncer de mama	129
Figura 9.- Supervivencia global (muerte por cualquier causa) entre el cáncer de mama esporádico y el cáncer de mama asociado al SCMOH (con y sin mutación BRCA1/2)	130
Figura 10.- Gráfico exploratorio del supuesto de proporcionalidad de riesgos para la supervivencia global (muerte por cualquier causa)	131
Figura 11.- Supervivencia global (muerte por cualquier causa) entre las mujeres con cáncer de mama esporádico y asociado al SCMOH en no portadoras de BRCA1/2 con antecedentes familiares de cáncer de mama	132
Figura 12.- Supervivencia global por causa específica de muerte (cáncer de mama) entre las mujeres con cáncer de mama esporádico y asociado al SCMOH en no portadoras de BRCA1/2 con antecedentes familiares de cáncer de mama	134

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1.- Tasa de mortalidad ajustada por 100.000 mujeres. Año 2011	6
Gráfico 2.- Supervivencia relativa a 5 años estandarizada por edad (%) en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama entre 2000-2007, por regiones de Europa.....	7
Gráfico 3.- Supervivencia relativa a 5 años específica por edad en mujeres diagnosticadas entre 2000-2007 en distintas regiones de Europa.....	7
Gráfico 4.- Evolución de la supervivencia relativa a 5 años del cáncer de mama en España	8
Gráfico 5.- Tasa de incidencia y mortalidad de cáncer de mama por edad y raza en EEUU, 2008-2012.....	9
Gráfico 6.- Probabilidad de desarrollar cáncer de mama en mujeres libres de la enfermedad en diferentes edades, de acuerdo con el número de familiares de primer grado afectado	18
Gráfico 7.- Susceptibilidad genética al cáncer de mama.....	19
Gráfico 8.- Evolución temporal del número de primeras consultas a pacientes y familiares dentro del Programa de Consejo Genético en Cáncer de Mama y Ovario de Castilla y León	51
Gráfico 9.- Evolución temporal del número de primeras consultas a pacientes y familiares dentro del Programa de Consejo Genético en Cáncer Colorrectal de Castilla y León	52
Gráfico 10.- Distribución del cáncer de mama esporádico y cáncer de mama asociado al SCMOH (con y sin mutación en BRCA1/2), entre 2007-2013	79
Gráfico 11.- Distribución del cáncer de mama esporádico y cáncer de mama asociado al SCMOH (con y sin mutación en BRCA1/2), entre 2007-2013	80
Gráfico 12.- Distribución del cáncer de mama asociado al SCMOH (con y sin mutación en BRCA1/2) en función del estado de mutación de BRCA1/2 entre 2007-2013	80
Gráfico 13.- Distribución del tipo de criterio de derivación de los casos índice con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2 a la UCGC	81
Gráfico 14.- Distribución por rangos de edad al diagnóstico de las pacientes con cáncer de mama esporádico	81
Gráfico 15.- Distribución del estado menstrual al diagnóstico de las pacientes con cáncer de mama esporádico.....	82
Gráfico 16.- Distribución del índice de masa corporal en las mujeres con cáncer de mama esporádico	85
Gráfico 17.- Distribución de los hábitos tóxicos (hábito tabáquico y consumo de alcohol) en las mujeres con cáncer de mama esporádico	85
Gráfico 18.- Distribución del tipo histológico en el cáncer de mama esporádico.....	86
Gráfico 19.- Distribución del grado histológico en el cáncer de mama esporádico	87

Gráfico 20.- Distribución del tamaño tumoral en el cáncer de mama esporádico.....	87
Gráfico 21.- Distribución de la afectación ganglionar en el cáncer de mama esporádico.....	88
Gráfico 22.- Distribución de estadios en el cáncer de mama esporádico	88
Gráfico 23.- Distribución del nº de localizaciones de metástasis a distancia en las mujeres con cáncer de mama esporádico.....	89
Gráfico 24.- Distribución de los receptores de estrógeno y progesterona y expresión de la proteína Her2 en el cáncer de mama esporádico	90
Gráfico 25.- Distribución de los receptores de progesterona en el cáncer de mama esporádico	90
Gráfico 26.- Distribución del índice de proliferación Mib-1en el cáncer de mama esporádico	91
Gráfico 27.- Distribución de los subtipos moleculares según <i>St. Gallen</i> en el cáncer de mama esporádico	91
Gráfico 28.- Distribución del tipo de cirugía utilizada en las mujeres con cáncer de mama esporádico	92
Gráfico 29.- Distribución del tipo de cirugía axilar utilizada en las mujeres con cáncer de mama esporádico	92
Gráfico 30.- Distribución del tipo tratamiento recibido en las mujeres con cáncer de mama esporádico	93
Gráfico 31.- Distribución de los rangos de edad en pacientes con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2.....	94
Gráfico 32.- Distribución del estado menstrual al diagnóstico de cáncer de mama asociado al SCMOH en las pacientes con y sin mutación en BRCA1/2.....	95
Gráfico 33.- Distribución de la presencia o no de familiares de 1º y/o 2º grado con cáncer de mama asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2.....	97
Gráfico 34.- Distribución de la presencia o no de familiares de 1º y/o 2º grado con cáncer de ovario asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2	98
Gráfico 35.- Distribución del índice de masa corporal en mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2.....	99
Gráfico 36.- Distribución del tipo histológico en el cáncer de mama asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2	101
Gráfico 37.- Distribución del grado histológico en el cáncer de mama asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2	102
Gráfico 38.- Distribución del tamaño tumoral en el cáncer de mama asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2	102
Gráfico 39.- Distribución de la afectación ganglionar en el cáncer de mama asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2	103

Gráfico 40.- Distribución de estadios en el cáncer de mama asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2.....	104
Gráfico 41.- Distribución de los receptores de estrógeno en el cáncer de mama asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2	105
Gráfico 42.- Distribución de los receptores de progesterona en el cáncer de mama asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2	105
Gráfico 43.- Distribución de los receptores de progesterona en el cáncer de mama asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2	106
Gráfico 44.- Distribución de expresión de la proteína Her2 en el cáncer de mama asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2	106
Gráfico 45.- Distribución del Mib-1 en el cáncer de mama asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2.....	107
Gráfico 46.- Distribución de los subtipos moleculares según <i>St. Gallen</i> en el cáncer de mama asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2	108
Gráfico 47.- Distribución de los subtipos moleculares triple negativo y no triple negativo en el cáncer de mama asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2.....	108
Gráfico 48.- Distribución del tipo de cirugía utilizada en las mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2.....	109
Gráfico 49.- Distribución del empleo de biopsia del ganglio centinela (BGC) en las mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2.....	109
Gráfico 50.- Distribución del empleo de linfadenectomía en las mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2.....	110
Gráfico 51.- Distribución del empleo de quimioterapia en las mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2.....	110
Gráfico 52.- Distribución del empleo de radioterapia en las mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2.....	111
Gráfico 53.- Distribución del empleo de hormonoterapia en las mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2.....	111
Gráfico 54.- Distribución del cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2, entre los años 2007-2013.....	112

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Tasas específicas de incidencia por edad del cáncer de mama en España.....	9
Tabla 2.- Genes de alta penetrancia y síndromes de cáncer hereditarios asociados al cáncer de mama.....	30
Tabla 3.- Agrupación por estadios del cáncer de mama.....	35
Tabla 4.- Definiciones histopatológicas de los subtipos intrínsecos de cáncer de mama.....	38
Tabla 5.- Factores pronósticos en cáncer de mama. Consenso del Colegio Americano de Patólogos en el año 1999.....	40
Tabla 6.- Definición de las categorías de riesgo en pacientes con cáncer de mama	42
Tabla 7.- Clasificación de Elston y Ellis del grado histológico.....	43
Tabla 8.- Estructura del Programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario en Castilla y León.....	50
Tabla 9.- Número de primeras consultas acumuladas hasta el 2015 a pacientes y familiares incluidos en el programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario de mama, ovario y colorrectal en Castilla y León.....	51
Tabla 10.- Criterios de selección para estudio genético BRCA en cáncer de mama y cáncer de ovario.....	53
Tabla 11.- Edad al diagnóstico (años) de las pacientes con cáncer de mama diagnosticadas entre los años 2007-2013	79
Tabla 12.- Edad al diagnóstico (años) de las pacientes con cáncer de mama esporádico	82
Tabla 13.- Edad de menarquia y de menopausia (años) de las pacientes con cáncer de mama esporádico	83
Tabla 14.- Edad al 1º parto (años) de las pacientes con cáncer de mama esporádico	83
Tabla 15.- Edad al diagnóstico (años) de las pacientes con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2.....	94
Tabla 16.- Edad de menarquia y de menopausia (años) de las pacientes con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2.....	95
Tabla 17.- Edad al 1º parto (años) de las pacientes con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2.....	96
Tabla 18.- Frecuencia de familiares de 1º y/o 2º grado con cáncer de mama asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2	97
Tabla 19.- Frecuencia de familiares de 1º y/o 2º grado con cáncer de ovario asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2	98
Tabla 20.- Distribución de la localización de la mutación en los genes BRCA1 y BRCA2	113

Tabla 21.- Distribución del cáncer de mama esporádico y cáncer de mama asociado al SCMOH sin mutación en BRCA1/2 en función de las características clínicas de las pacientes.....	113
Tabla 22.- Distribución del cáncer de mama esporádico y cáncer de mama asociado al SCMOH sin mutación en BRCA1/2 en función de las características histopatológicas del tumor.....	114
Tabla 23.- Distribución del cáncer de mama esporádico y cáncer de mama asociado al SCMOH con mutación en BRCA1/2 en función de las características clínicas de las pacientes.....	116
Tabla 24.- Distribución del cáncer de mama esporádico y cáncer de mama asociado al SCMOH con mutación en BRCA1/2 en función de las características histopatológicas del tumor	117
Tabla 25.- Distribución del cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2 en función de las características clínicas de las pacientes.....	120
Tabla 26.- Distribución del cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2 en función de las características histopatológicas del tumor.....	121
Tabla 27.- Distribución del cáncer de mama esporádico y asociado al SCMOH sin mutación (dos o más casos en la familia de CM) en función de las características clínicas de las pacientes.....	123
Tabla 28.- Distribución del cáncer de mama esporádico y asociado al SCMOH sin mutación (dos o más casos en la familia de CM) en función de las características histopatológicas del tumor	124
Tabla 29.- Distribución del número de eventos y censurados (%) respecto a la supervivencia libre de enfermedad para el cáncer de mama esporádico y el cáncer de mama asociado al SCMOH (con y sin mutación en BRCA1/2).....	126
Tabla 30.- Supervivencia libre de enfermedad a los 3, 5 y 7 años (%), en los distintos grupos en estudio	127
Tabla 31.- Estimación de la razón de riesgos mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. La categoría elegida como basal o de referencia ha sido el grupo de esporádicas	128
Tabla 32.- Distribución del número de eventos y censurados, respecto a la supervivencia global (muerte por cualquier causa) para el cáncer de mama esporádico y el cáncer de mama asociado al SCMOH (con y sin mutación en BRCA1/2).....	130
Tabla 33.- Supervivencia global (muerte por cualquier causa) a los 3, 5 y 7 años (%), en los distintos grupos en estudio	131
Tabla 34.- Estimación de la razón de riesgos mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. La categoría elegida como basal o de referencia ha sido el grupo de esporádicas	132
Tabla 35.- Distribución del número de eventos y censurados, respecto a la supervivencia global por causa específica (cáncer de mama) para el cáncer de mama esporádico y el cáncer de mama asociado al SCMOH (con y sin mutación en BRCA1/2).....	133
Tabla 36.- Supervivencia global por causa específica de muerte (cáncer de mama) a los 3, 5 y 7 años (%), en los distintos grupos en estudio	134



INTRODUCCIÓN

1.- EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

1.1.- INCIDENCIA Y PREVALENCIA DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en el mundo entre las mujeres⁽²⁾, constituyendo un importante problema de salud pública⁽³⁾. En 2012, el 25% del total de casos de cáncer, se atribuyeron a la mama, estimándose 883.000 casos en aquellos países en desarrollo y 794.000 en los más desarrollados⁽⁴⁾.

Durante las últimas décadas, la incidencia del cáncer de mama se ha incrementado en todo el mundo dándose los mayores ascensos en los países que históricamente tenían un menor riesgo. Asimismo, en algunos de los países desarrollados se ha objetivado una reducción transitoria de la incidencia en mujeres posmenopáusicas, fundamentalmente debido al abandono del tratamiento hormonal sustitutivo⁽⁵⁾.

A nivel mundial, se calcula 1,67 millones de nuevos diagnósticos de cáncer de mama, cuyas tasas de incidencia ajustadas por edad varían casi cuatro veces en las distintas zonas geográficas. Las tasas de incidencia anual más altas se observan en Norteamérica, Europa Occidental, Australia, Países Nórdicos, Argentina y Uruguay (>64,9 por 100.000), mientras que en los países de África Central y Asia del Este, su aparición es menos frecuente (<24,2 por 100.000)⁽⁶⁾ (Figura 1).

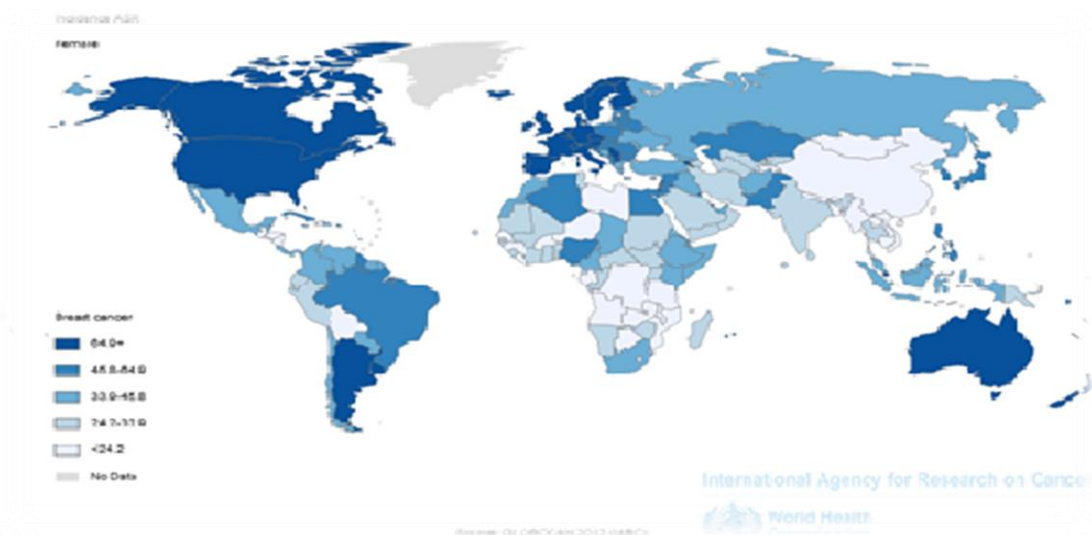


Figura 1.- Tasa de incidencia de cáncer de mama estandarizada por edad en el mundo. Casos/ 100.000 mujeres/año. Tomado de: GLOBOCAN 2012⁽⁶⁾.

En Estados Unidos, esta neoplasia también es el cáncer más frecuente entre las mujeres (excluyendo el cáncer de piel), donde la tasa de incidencia estandarizada por edad alcanza los 92,9 casos por 100.000 habitantes/año⁽⁶⁾ y la edad media en el momento del diagnóstico ronda los 60 años, con una mayor tasa de incidencia entre los 75-79 años⁽⁷⁾.

De modo similar, en Europa se ha registrado una tasa de incidencia estandarizada por edad de 94,2 casos por 100.000 habitantes⁽⁸⁾ y un riesgo acumulado de desarrollar el cáncer de mama a los 75 años del 7,1%⁽⁴⁾. En este contexto, las altas tasas se estiman en los países de Europa Occidental (sobre todo en Bélgica, Francia y Países Bajos), Reino Unido, Dinamarca, Islandia y Finlandia. En comparación, los países de Europa del Este como Ucrania y Moldavia presentan tasas mucho más bajas⁽⁸⁾.

En España, la incidencia del cáncer de mama aumentó de forma constante durante los años 1980 y 1990, con un descenso entre 2000-2004⁽⁹⁾, pasando de una tasa ajustada por edad de 54,7/100.000 entre 1980-1984 a 83,8/100.000 casos entre 2000-2004, donde las tasas más altas se observaron en las provincias del noreste de Girona, Tarragona y Navarra (1,14, 1,11 y 1,09, respectivamente), mientras que, las tasas más bajas se dieron en las provincias del sudeste de Cuenca, Albacete, Castellón y Granada (0,80, 0,85, 0,88 y 0,91, respectivamente), con una disminución en las tasas de incidencia a lo largo del tiempo y una menor heterogeneidad geográfica entre las regiones en ambos periodos⁽¹⁰⁾. Asimismo, entre 2000-2004, la incidencia de esta enfermedad ha manifestado diferentes cambios por grupo de edad, con un descenso brusco en las tasas de incidencia en 2001 entre las mujeres de 45 a 64 años⁽¹⁰⁾, posiblemente reflejo de la implementación de los programas de cribado en España en la década de los 90 y, una frecuencia que parece aumentar de manera constante en mujeres menores de 45 años, probablemente debido a los cambios de estilo de vida de las mujeres españolas nacidas después de 1950^(9,10).

Actualmente, las tasas ajustadas de incidencia en nuestro país son inferiores a la media europea (85/100.000)⁽⁸⁾, suponiendo aproximadamente 27.000 nuevos casos a cada año (28% de todos los tumores del sexo femenino)^(6,11), diagnosticados sobre todo a partir de los 40 años y su frecuencia aumenta gradualmente hasta los 55-65 años, donde se estabiliza hasta alcanzar las tasas más altas a partir de los 75 años (211/100.000)^(4,6,12).

Asimismo, en el año 2012, la prevalencia de esta enfermedad en los últimos 5 años en España fue la más elevada (40,8%)⁽⁶⁾ (Figura 2).

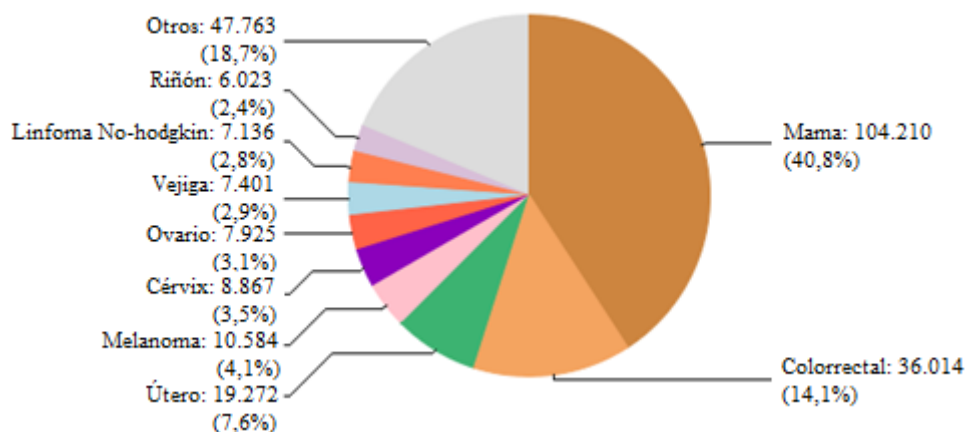


Figura 2.- Estimación de la prevalencia a 5 años del cáncer de mama en mujeres en España. Tomado de: GLOBOCAN 2012⁽⁶⁾.

Aquellas provincias que presentaron una tasa más alta por cada 100.000 mujeres, entre 2009 y 2014, fueron Palencia (41,22), Asturias (36,32), Segovia (35,67), León (34,99) y Huesca (34,18). Aquellas con una menor prevalencia fueron Guadalajara (19,35), Almería (20,24), Melilla (20,92), Toledo (21,41) y Ceuta (21,65)⁽¹³⁾.

1.2.- MORTALIDAD DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama ocupa el quinto lugar en mortalidad por cáncer a nivel mundial (522.000 muertes)⁽⁶⁾, siendo el primer responsable de muerte por esta causa en mujeres procedentes de regiones menos desarrolladas (324.000 muertes, el 14,3%) y el segundo en las más desarrolladas (198.000 muertes, 15,4%) después del cáncer de pulmón^(4,6). Es importante recordar que, en la mayor parte de los países desarrollados, la mortalidad por cáncer de mama sufrió un aumento significativo desde los años 50 hasta la década de los 80⁽¹⁴⁾, aunque en los años 90, esta tendencia se invierte, resultado de la combinación entre tratamientos más eficaces y el impacto de los programas de cribado de mama que se extendieron en muchos países en esta década⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

A nivel europeo, la mortalidad por cáncer de mama representa actualmente el 7,5% de todos los tumores (16,9%) entre las mujeres⁽⁶⁾. Las tasas más elevadas, se observan en Macedonia (25,5), Serbia (22), Bélgica (20,3) e Irlanda (19,1)⁽¹⁷⁾, mientras que los valores más bajos se sitúan en Suecia (13,4), Portugal (13,1), Noruega (12,5) y España (11,8)⁽⁶⁾ (Figura 3).

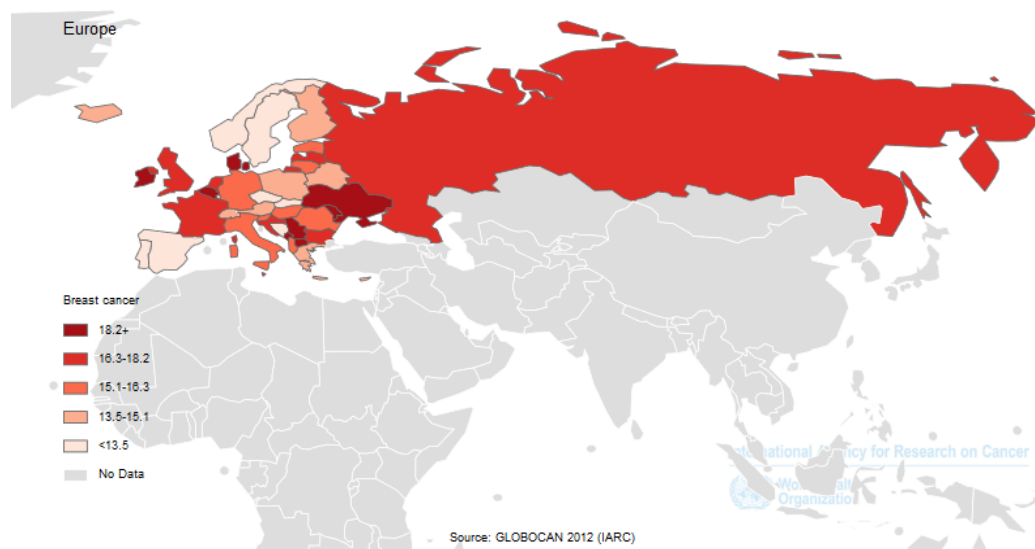


Figura 3.- Tasa de mortalidad de cáncer de mama estandarizada por edad en el mundo. Casos/ 100.000 mujeres/año. Tomado de: GLOBOCAN 2012⁽⁶⁾.

En nuestro país, desde 1975 a 1985 la mortalidad por cáncer de mama crecía un 2% anual^(18,19) con una tendencia ascendente incluso más pronunciada en el periodo entre 1985-1988 (incremento anual del 4%), estabilizándose posteriormente para luego descender el 2% cada año, a partir de 1992^(20,21). El menor descenso se pudo observar sobre todo en mujeres mayores de 65 años, hecho que podría ser reflejo, ya no de una menor reducción en la mortalidad de este grupo, sino a una mayor supervivencia de los grupos de edad más jóvenes⁽²²⁾.

En el año 2012, se registró en España 6.075 defunciones por esta causa entre las mujeres, lo que representó el 15,5% de las muertes por cáncer en la mujer y el 5,9% en la población española general⁽⁶⁾.

Entre las comunidades autónomas, la magnitud de la mortalidad por tumor maligno de mama en la mujer presenta cierta heterogeneidad. En 2011, Cantabria y Andalucía fueron las comunidades autónomas que presentaron mayor mortalidad por este tumor, un 15% superior a la media del Estado, mientras que Melilla y La Rioja presentaron la menor mortalidad, un 35% y un 28% inferior a la media del Estado, respectivamente⁽²³⁾ (Gráfico 1).

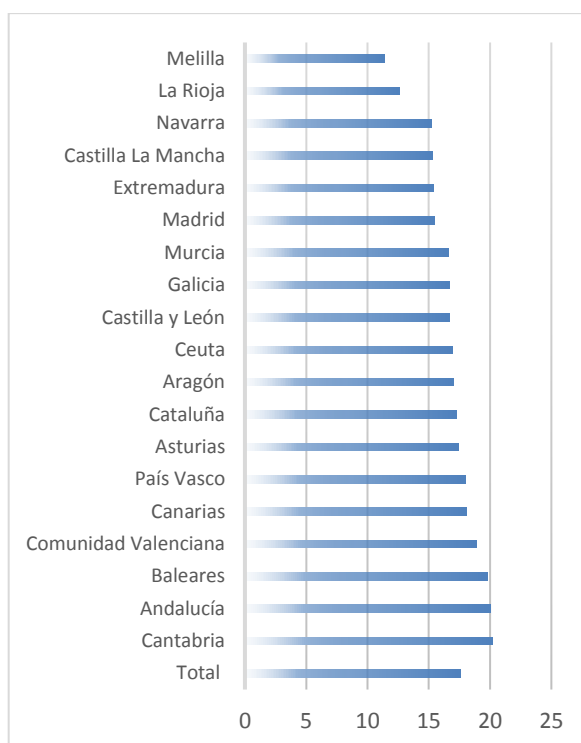


Gráfico 1.- Tasa de mortalidad ajustada por 100.000 mujeres. Año 2011. **Tomado y modificado de:** Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea⁽²³⁾.

Respecto a la comunidad de Castilla y León, en 2014 se registraron 6.231 defunciones por cáncer de mama en mujeres, constituyendo la primera causa de mortalidad específica en el sexo femenino, aunque con una discreta disminución respecto al año 2013 (-3,8%)⁽²⁴⁾.

1.3.- SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE MAMA

Actualmente, el cáncer de mama es la neoplasia que muestra una de las mejores cifras en supervivencia relativa, gracias en gran parte, a los métodos de diagnóstico precoz y tratamientos adoptados en las últimas décadas.

De hecho, a lo largo del tiempo, la supervivencia a 5 años por cáncer de mama ha aumentado de forma progresiva en los países europeos: 76% entre 1990-94⁽²⁵⁾ y 79% entre 1995-99⁽²⁶⁾ y 2000-02⁽²⁷⁾. No obstante, en los países menos favorecidos, estos valores aún son relativamente inferiores (50-60%)⁽²⁸⁾.

Un estudio reciente realizado por EUROCORE-5 (periodo entre 2000-2007) a nivel europeo, clasifica el cáncer de mama con una elevada supervivencia a 5 años estandarizada por edad, en relación a otros 46 cánceres (81,8%)⁽²⁹⁾. Así pues, excepto en Europa del Este, la supervivencia de las demás regiones europeas oscila entre los 76-86%.

En la mayoría de los países de Europa Oriental, exceptuando la República Checa, la supervivencia fue entre el 10-15% más baja que en el resto de Europa. Mientras tanto, en los países de Europa Septentrional y Central, como es el caso de Italia, España y Portugal, la supervivencia se muestra superior al 80%⁽²⁹⁾ (Gráfico 2).

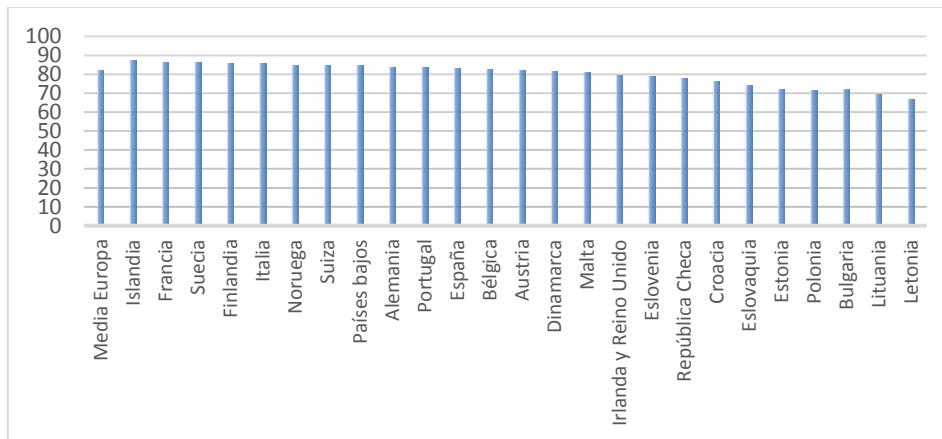


Gráfico 2.- Supervivencia relativa a 5 años estandarizada por edad (%) en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama entre 2000-2007, por regiones de Europa. **Tomado y modificado de:** EUROCARE-5⁽²⁹⁾.

Respecto a la edad, en el estudio EUROCARE-5 se constató que de forma general, la supervivencia alcanzaba su máximo nivel entre los 45-54 años en todas las regiones. En las mujeres mayores de 75 años, la supervivencia fue particularmente baja en Reino Unido e Irlanda, lo que explica en gran parte la diferencia en la supervivencia relativa entre estos países y la media europea⁽²⁹⁾ (Gráfico 3).

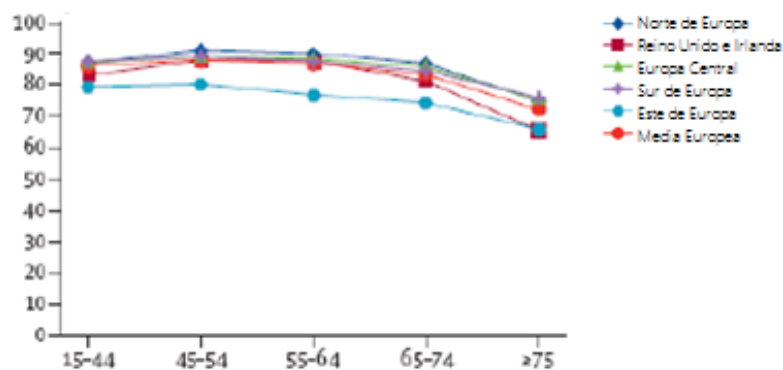


Gráfico 3.- Supervivencia relativa a 5 años específica por edad en mujeres diagnosticadas entre 2000-2007 en distintas regiones de Europa. Eje Y: Supervivencia relativa a 5 años (%). Eje X: Edad al diagnóstico (años). **Tomado de:** De Angelis et al.⁽²⁹⁾.

Por otro lado, en España, la supervivencia relativa a 5 años del cáncer de mama presentó un incremento del 4,6%, en el periodo entre 1990-94 y 1995-99⁽³⁰⁾. Así pues, entre los años 2000-07⁽²⁹⁾, la supervivencia continuó elevándose respecto a años

anteriores, situándose ligeramente por encima de la media europea de este periodo (Gráfico 4).

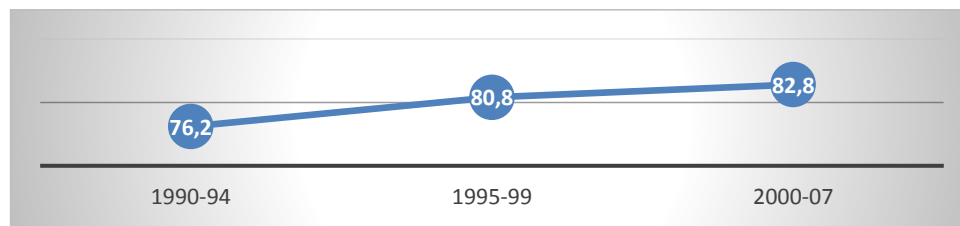


Gráfico 4.- Evolución de la supervivencia relativa a 5 años del cáncer de mama en España. **Tomado y modificado de:** EUROCARE-3, 4 y 5^(29,30).

Con todo, estos datos nos llevan a pensar que la utilización de nuevos fármacos en los tratamientos sistémicos complementarios supone una mejora en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG), además de los avances en la investigación en biología molecular y genética del cáncer de mama que contribuye a un conocimiento cada vez más amplio de su comportamiento⁽³¹⁾.

2.- FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE MAMA

2.1- Factores Biológicos

2.1.1.- Edad, Sexo y Etnia

El simple hecho de ser mujer constituye un factor de riesgo importante para el desarrollo del cáncer de mama, dado que la probabilidad de desarrollar la enfermedad es 100 veces más alta en mujeres que en varones. Esto se debe en gran parte a que las mujeres tienen más tejido mamario y una mayor exposición a los efectos de las hormonas femeninas, pudiéndose promover el crecimiento de células cancerosas en la mama⁽³²⁾.

Por ende, la incidencia del cáncer de mama aumenta con la edad, con un incremento acentuado durante los años reproductivos y más lento después de los 50 años^(33,34). Entre 2002 y 2003, se describieron importantes disminuciones en las tasas de cáncer de mama en Estados Unidos, ocurrida principalmente en mujeres mayores de 50 años y en tumores con receptores estrogénicos⁽³⁵⁻³⁷⁾.

Igualmente, en España, la incidencia aumenta notablemente a medida que se trata de grupos de edad más avanzados. En este caso, la pendiente de incremento se ralentiza a partir de los 50-54 años, debido sobre todo, al menor nivel de estrógenos circulantes tras la menopausia⁽⁶⁾ (Tabla 1).

Rango de edad	Tasa específica de incidencia
15-39	32,7
40-44	113,7
45-49	153
50-54	185,3
55-59	194,8
60-64	196,1
65-69	199,7
70-74	203,1
75+	211,2

Tabla 1.- Tasas específicas de incidencia por edad del cáncer de mama en España. **Tomado y modificado de:** GLOBOCAN 2012⁽⁶⁾.

De esta manera, con base a los casos diagnosticados entre 2010 y 2012, se calcula que la probabilidad específica por edad para desarrollar cáncer de mama durante un período de 10 años es del 2,28% a los 50 años (1/44 mujeres), del 3,46% a los 60 años (1/29 mujeres) y 3,89% a los 70 años (1/26 mujeres)⁽³⁸⁾.

Tal como ocurre con los factores género y edad, la incidencia del cáncer de mama varía considerablemente según la raza u origen étnico. En ese sentido, en el mismo hábitat, las mujeres de raza blanca tienen una mayor incidencia del cáncer de mama que las de raza negra^(39,40), sobre todo a partir de los 45 años⁽³⁹⁾. En contraste, las mujeres afroamericanas tienen una tasa de incidencia más alta antes de los 45 años y una mayor probabilidad de morir de cáncer de mama en todas las edades⁽³⁹⁾ (Gráfico 5).

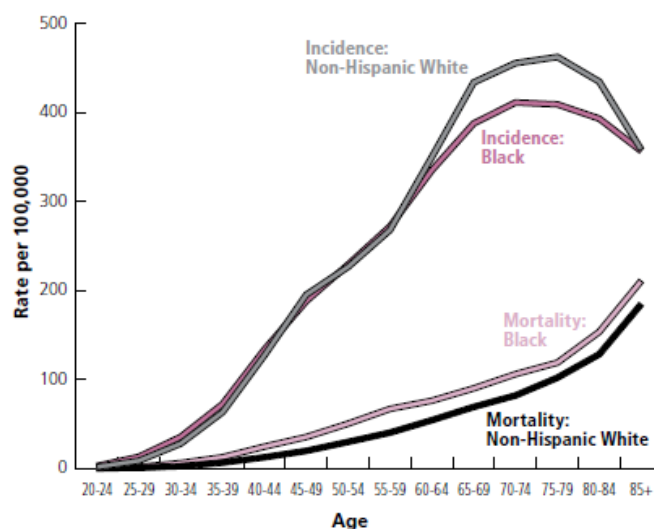


Gráfico 5.- Tasa de incidencia y mortalidad de cáncer de mama por edad y raza en EEUU, 2008-2012. **Tomado de:** Alteri et al.⁽³⁹⁾.

Los motivos de las diferencias de supervivencia incluyen diferencias en la biología, otras afecciones de salud y factores socioeconómicos que afectan el acceso a la atención médica. Las mujeres de herencia judía asquenazi también tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama debido a que son más propensas a haber heredado una mutación del gen BRCA⁽⁴¹⁾.

2.1.2.- Enfermedades de la mama

La enfermedad benigna de la mama incluye un amplio espectro de entidades patológicas, siendo muchas de ellas un importante factor de riesgo en el desarrollo del cáncer de mama⁽⁴²⁾.

Según la taxonomía propuesta por Dupont y Pages et al.^(43,44), estas patologías benignas pueden categorizarse en: lesiones no proliferativas (fibroadenomas, calcificaciones, cambios fibroquísticos, adenosis no esclerosante, lipomas y necrosis grasa), lesiones proliferativas sin atipia (hiperplasia ductal habitual, fibroadenomas complejos, adenosis esclerosante y papilomas o papilomatosis) y lesiones proliferativas con atipia (hiperplasia ductal atípica e hiperplasia lobulillar atípica) con un mayor riesgo de cáncer de mama asociado^(42,45,46).

La asociación entre la hiperplasia atípica y el riesgo de cáncer de mama tuvo como referencia el estudio de cohorte longitudinal reportado por David Page y William Dupont en 1985, dónde dicha cohorte incluía a 232 mujeres con hiperplasia atípica cuyo RR de cáncer de mama invasivo alcanzaba el 4,4⁽⁴³⁾. Datos similares fueron descritos por Dystad et al.⁽⁴⁷⁾ en un meta-análisis con 24 estudios, en el cuál la enfermedad benigna de mama proliferativa con o sin atipia se asociaba con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama siendo el RR para la hiperplasia atípica 4 veces más elevado.

Del mismo modo, a pesar de no ser una lesión, la elevada densidad de la mama aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama en un futuro (RR=5,34), mientras que, en los casos de baja densidad mamaria, el riesgo es mínimo (RR<1) independientemente de su diagnóstico patológico benigno⁽⁴⁸⁾.

2.1.3.- Factores hormonales y reproductivos

La historia reproductiva y características del ciclo menstrual representan algunos de los factores de riesgo más fuertemente establecidos para el cáncer de mama. La

hipótesis de que la función ovárica, a través de sus hormonas, desempeña una función importante en la etiología del cáncer de mama ha recibido apoyo de algunos estudios durante varios años^(49,50). Esta hipótesis se sustenta en la división celular, ya que para convertirse en malignas, las células epiteliales ductales de la mama sufren en algún momento un proceso irreversible de transformación celular (estructural, funcional o epigenética)⁽⁵¹⁾ que es transferido a la progenie de células durante la mitosis, incrementándose cuando los niveles de estrógenos y algunos factores de crecimiento se encuentran elevados. De este modo, la cantidad de daño irreparable del ADN, dependerá de la tasa de mitosis⁽⁴⁹⁾.

Así pues, al ser un factor que favorece la mitosis, se piensa que un incremento de la exposición acumulada de los estrógenos eleva el riesgo de cáncer de mama⁽⁵²⁾.

2.1.3.1.- Menarquía y Menopausia

Dado que la duración total de la actividad hormonal del ovario se señala como condicionante del riesgo de padecer cáncer de mama⁽⁵³⁾, se estima un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad en las situaciones en que la mama está sometida al influjo hormonal del ovario durante un largo intervalo de tiempo como sucede en situaciones de menarquia precoz y menopausia tardía^(54,55).

La pubertad se caracteriza por un incremento en la división celular y la diferenciación del tejido glandular mamario, debido sobre todo a la acción del estradiol, la progesterona y los factores de crecimiento como el IGF-I (factor de crecimiento insulínico tipo 1). En este sentido, algunas observaciones señalan que la menarquia precoz se asocia a niveles hormonales más elevados y una exposición más prolongada a dichas hormonas sexuales a lo largo de la vida, y por lo tanto, un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad⁽⁵⁶⁾.

Por ende, diversos autores demostraron que el inicio de la menstruación antes de los 11 años de edad aumenta el riesgo de cáncer de mama, mientras que una edad posterior (14 años) reduce dicho riesgo⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾. Así pues, el riesgo de cáncer de mama es significativamente mayor en mujeres con menarquia un año más joven (aumento del 5%), que en aquellas con menopausia un año mayor (aumento del 2,9%)⁽⁵⁷⁾.

En la premenopausia, los ovarios son la fuente predominante de estrógenos séricos y sólo una pequeña proporción proviene de órganos periféricos⁽⁶⁰⁾. Entretanto, Vogel et al.⁽⁶¹⁾ demostraron que la actividad mitótica del epitelio mamario alcanza su máxima evolución durante la fase folicular del ciclo menstrual y el estrógeno tiene un efecto proliferativo en el epitelio mamario, en tanto que la progesterona actúa como antiestrógeno al inhibir la proliferación. Así, las mujeres con ciclos anovulatorios son más propensas al cáncer de mama porque el efecto proliferativo de los estrógenos no está frenado por la progesterona. Además, una menor distancia entre los ciclos menstruales también se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad en comparación con ciclos más separados o irregulares⁽⁵⁶⁾.

Entre las mujeres con menopausia tardía, el riesgo de cáncer de mama se explica por un mayor número de ciclos ovulatorios y por consiguiente, a un mayor número de años de exposición a los estrógenos provenientes de los ovarios⁽⁶²⁾. Según una revisión sistemática de 6 estudios prospectivos, las mujeres postmenopáusicas que desarrollan cáncer de mama, presentan niveles séricos de estradiol el 15% superior, cuando son comparadas con las que no lo desarrollan⁽⁶³⁾.

Una revisión realizada por el Grupo de Colaboración sobre Factores Hormonales en el Cáncer de Mama, estimó un aumento de este efecto del 2,8% en el riesgo de cada año de retraso en la menopausia, sin diferencia aparente entre la menopausia natural y la ooforectomía bilateral⁽⁶⁴⁾.

Por otro lado, se ha descrito que la menopausia quirúrgica le confiere a la mujer una mayor protección contra esta enfermedad respecto la menopausia natural a la misma edad, debido probablemente, a que la menopausia quirúrgica elimina de forma súbita la fuente ovárica de estrógenos en lugar de hacerlo de manera gradual como ocurre en la menopausia natural⁽³³⁾.

2.1.3.2.- Paridad y Lactancia

La paridad es uno de los factores de riesgo del cáncer de mama mejor establecido desde hace mucho tiempo^(65,66). Desde los primeros estudios epidemiológicos, se ha constatado que el embarazo, análogamente a la lactancia materna, ejerce un efecto protector frente a la neoplasia mamaria, aunque ambos factores actúan de forma independiente^(67,68).

Dadas las condiciones que anteceden, se observa un mayor efecto protector de la gestación a edades más jóvenes⁽⁶⁹⁾. De hecho, se ha comprobado que retrasar la edad del embarazo 5 años, aumenta el riesgo relativo de padecer cáncer de mama (RR=1,13)⁽⁶⁸⁾.

Según Nagata et al.⁽⁷⁰⁾, las mujeres nulíparas tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de mama, respecto a las mujeres que han tenido hijos antes de los 25 años de edad (OR=1,56). Posteriormente, Tamakoshi et al.⁽⁷¹⁾, reportó que el riesgo de padecer cáncer de mama en las mujeres multíparas, no alcanzaba el 1 cuando comparadas a las nulíparas (RR=0,95), reseñando también una disminución del riesgo, a mayor número de partos (RR=0,78 en mujeres con 2 hijos; RR=0,68 si tenían 3 hijos; RR=0,31 en aquellas con 4 o más hijos).

Por su parte, en distintos estudios observacionales se encontró que las mujeres que habían realizado lactancia materna tenían un riesgo menor de desarrollar cáncer de mama, principalmente si la lactancia materna se había mantenido durante periodos prolongados en el tiempo⁽⁷²⁾. De este modo, en una revisión de 47 estudios, se constató que el riesgo de desarrollar la enfermedad descendía un 4,3% en aquellas mujeres multíparas que habían dado lactancia materna durante periodos superiores a los 12 meses⁽⁷³⁾.

A la vez, el efecto protector de la gestación y la lactancia es diferente según el estado pre o postmenopáusico⁽⁷⁴⁾. Es decir, al disminuir la edad del primer embarazo, se consigue un efecto protector mayor en el cáncer de mama diagnosticado en premenopáusicas que en postmenopáusicas. Concretamente, cada año que se retrasa el nacimiento del primer hijo, aumenta 5% el riesgo de cáncer de mama en pacientes premenopáusicas y un 3% en pacientes postmenopáusicas⁽⁷⁵⁾.

Por otra parte, el número de embarazos tiene un mayor efecto protector sobre el cáncer de mama diagnosticado después de la menopausia. Específicamente, cada embarazo a término disminuye un 3% el riesgo de cáncer de mama premenopáusico y un 12% en el riesgo de cáncer de mama diagnosticado durante la postmenopausia⁽⁷⁵⁾.

2.1.3.3.- Hormonas exógenas

El uso de anticonceptivos orales se ha extendido ampliamente entre la población occidental⁽⁷⁶⁾. Estos fármacos habitualmente están compuestos de pequeñas cantidades de etinilestradiol y de progesterona, y su relación etiológica con el cáncer de mama se ha

estudiado en más de 50 estudios epidemiológicos. De ellos, la mayoría no han encontrado una asociación significativa entre el uso prolongado de anticonceptivos y el cáncer de mama⁽⁷⁷⁾; no obstante, en dos metaanálisis publicados^(78,79), el riesgo relativo de desarrollar la enfermedad en mujeres premenopáusicas consumidoras a largo plazo de estos fármacos fue de 1,5 y 1,4, respectivamente, fundamentalmente en mujeres jóvenes. En un análisis combinado de 54 estudios epidemiológicos⁽⁸⁰⁾, nuevamente se encontró que el empleo reciente (menos de 10 años) o actual de anticonceptivos aumentaba el riesgo del cáncer de mama, especialmente en mujeres menores de 45 años, con un RR de 1,24, hallazgos que han sido confirmados en estudios posteriores⁽⁸¹⁾.

Por otro lado, el empleo de estrógenos en mujeres postmenopáusicas se ha realizado desde hace más de 50 años y su probable relación con el desarrollo de cáncer de mama se ha analizado en diversos metaanálisis, dónde en general el empleo de estos fármacos en algún momento de la vida de la mujer ha aumentado el riesgo de cáncer de mama en un 30-40%, con un RR de 1,14⁽⁸²⁾. Ese riesgo es mayor en mujeres que han recibido este tratamiento durante largos periodos, con un RR entre 1,31-1,56 según la duración del tratamiento (entre 5 a más de 15 años). Sin embargo, este riesgo tiende a desaparecer una vez suspendido el tratamiento durante un periodo superior a 5 años⁽⁸³⁾.

2.2.- Factores Ambientales

2.2.1.- Dieta

Se ha postulado durante mucho tiempo que la dieta rica en grasas cumple un rol en el aumento del riesgo de cáncer de mama^(84,85). Sin embargo, otros meta-análisis aseguran que no hay relación entre las grasas y el riesgo de desarrollar un cáncer de mama^(86,87). Uno de estos estudios constaba con más de 300.000 mujeres y no demostró ninguna relación entre el riesgo y el consumo de grasas en la dieta, tampoco demostró disminución del riesgo en las que ingerían menos de un 20% de energía en grasas en su dieta⁽⁸⁷⁾. Por otra parte, se ha establecido que una dieta baja en grasas a expensas del aumento de vegetales y frutas en la dieta podría disminuir el riesgo⁽⁸⁸⁾.

Se ha propuesto que el consumo de frutas, verduras y fibra jugaría un factor protector en cuanto inhibirían la absorción de estrógenos en el tracto digestivo pero no se ha confirmado en estudios prospectivos⁽⁸⁹⁾. Respecto al consumo de micronutrientes, no se ha encontrado ningún efecto causal en el consumo de vitamina E, vitamina C o selenio.

En el caso de la vitamina A, existen datos de que probablemente exista una asociación entre su consumo y una disminución del riesgo del cáncer de mama, principalmente en mujeres premenopáusicas y con antecedentes familiares⁽⁹⁰⁾.

Aparecen también datos en la literatura del efecto de la ingesta de folatos en el riesgo de desarrollar esta enfermedad. En un metaanálisis⁽⁹¹⁾, se observó que la elevada ingesta de folatos se asocia a una reducción significativa del riesgo de desarrollar cáncer de mama respecto a los controles, aunque este efecto no se halló en los estudios prospectivos analizados de forma individual. El efecto protector de los folatos parecía ser más evidente en mujeres con una ingesta moderada o elevada de alcohol, y no en mujeres que no consumían alcohol de forma regular.

2.2.2.- Índices Antropométricos y Actividad física

La obesidad es el resultado de un desequilibrio entre la ingesta y el gasto calórico, este último determinado en especial por la actividad física. El mecanismo propuesto es un incremento de la reacción inflamatoria corporal y como consecuencia, de los niveles circulantes de hormonas, como la insulina, factores de crecimiento semejantes a la insulina y estrógenos, creándose así un ambiente que promueve la carcinogénesis e inhibe la apoptosis⁽⁹²⁾. Por esta razón, las mujeres obesas presentan niveles más altos de estrógenos circulantes y un mayor riesgo de padecer la enfermedad⁽⁷⁶⁾.

En un análisis multivariante, sólo las mujeres postmenopáusicas con un índice de masa corporal (IMC) superior a 28kg/m^2 presentaron una asociación positiva para el cáncer de mama, con un RR del 1,43⁽⁹³⁾. Otro estudio realizado entre mujeres postmenopáusicas, demostró que la obesidad incrementa el riesgo de padecer cáncer de mama en un 8% por cada 5 kg de peso ganado a partir del peso recomendable, con un RR incrementado en 1,1-2,5 veces⁽⁹⁴⁾. Dicho aumento de riesgo en mujeres postmenopáusicas obesas, se explica en gran medida por el tejido adiposo dado que es la principal fuente de estrógenos tras la menopausia⁽⁷⁶⁾.

Así pues, según la *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, el tipo de cáncer mayormente atribuible al exceso de masa corporal en el caso de las mujeres (postmenopáusicas) es el cáncer de mama⁽⁹⁵⁾ (Figura 4).

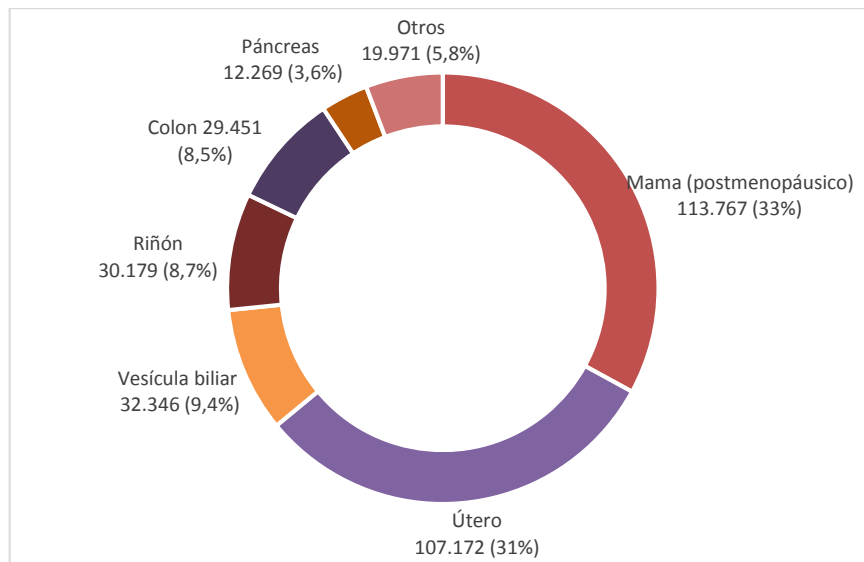


Figura 4.- Número de casos atribuibles a la obesidad a nivel mundial en mujeres para el año 2012 por localización tumoral. **Tomado y modificado de:** *International Agency for Research on Cancer - Cancer and Obesity*⁽⁹⁵⁾.

Respecto a la estatura, el RR de cáncer de mama por cada 5 cm adicional en la altura es del 1,02 en mujeres premenopáusicas y del 1,07 en las postmenopáusicas, representando un factor de riesgo independiente para el cáncer de mama después de la menopausia⁽⁹³⁾.

Por otro lado, la práctica de ejercicio físico de forma habitual se ha relacionado con un efecto protector en el desarrollo del cáncer de mama, posiblemente a través de una reducción en los niveles de hormonas femeninas (que se refleja como retrasos en la menarquia en niñas o la presencia en la oligomenorrea en jóvenes que realizan ejercicio físico de forma regular), así como una reducción de la grasa corporal. La valoración de dicho efecto protector es difícil en cuanto a las diferencias en la gradación del ejercicio físico que cada sujeto realiza. En una de las series estudiadas, el riesgo relativo de desarrollar la enfermedad entre las mujeres que realizaban ejercicio era del 0,41 frente a los controles⁽⁹⁶⁾. A raíz de este trabajo, se realizaron otros, todos ellos con resultados discordantes. No obstante, la relación indirecta observada entre la actividad física y una reducción del riesgo de desarrollar cáncer de mama, así como los demás efectos beneficiosos para la salud que dicha actividad tiene, hacen recomendable la práctica de ejercicio físico de forma regular entre la población general⁽⁷⁶⁾.

2.2.3.- Alcohol y Tabaco

Hoy en día existe suficiente evidencia de la relación existente entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer de mama. Según el análisis conjunto de varios estudios de casos y controles, las mujeres que consumen entre 35-45g/dl de alcohol tienen un RR de desarrollar la enfermedad de 1,32 respecto a mujeres no bebedoras. El riesgo aumenta en un 7% al aumentar el consumo en 10g/dl, para todo tipo de bebidas alcohólicas⁽⁹⁷⁾. En otro estudio, se observó como el cáncer de mama eleva el riesgo relativo a un 2,2, mientras que dicho riesgo es de 0,9 en las mujeres cuyo consumo fue en la juventud, señalando la importancia de los hábitos alcohólicos recientes a la hora de valorar el riesgo de desarrollar la enfermedad⁽⁹⁸⁾. Esta situación se puede explicar porque el alcohol aumenta los niveles plasmáticos de estrógenos en mujeres pre y postmenopáusicas, posiblemente mediante un mecanismo de inducción enzimática⁽⁷⁶⁾.

Respecto al tabaco, la evidencia de su papel como factor de riesgo es más limitada y contradictoria, probablemente debido a la variabilidad en el diseño de los estudios, la población incluida y la evaluación de la exposición, requiriéndose más estudios para dar respuesta a este punto⁽⁹⁹⁾. Sin embargo, parece que el tabaco produce un incremento del riesgo en aquellas mujeres que empezaron a fumar en los cinco años siguientes a la menarquia, debido a que los carcinógenos del tabaco actuarían sobre la mama en desarrollo, pero no en aquellas que comienzan a fumar tras el parto, puesto que la mama habría completado su formación. No se ha demostrado ninguna asociación en el caso de las mujeres postmenopáusicas⁽¹⁰⁰⁾.

2.2.4.- Radiación

La exposición a radiaciones ionizantes antes de los 40 años, principalmente durante la infancia y la adolescencia, cuando las glándulas mamarias no han alcanzado aún su madurez, es un importante factor de riesgo. Se ha establecido una relación lineal entre la dosis total recibida y el incremento del riesgo^(101,102).

El periodo de latencia entre la exposición de la mama a la radiación y la aparición de la enfermedad, es largo, pudiendo llegar a 30 años. Existe también una pequeña evidencia de que el tratamiento con radioterapia de un cáncer de mama pueda elevar el riesgo de desarrollar un segundo primario en la otra mama, principalmente en mujeres tratadas antes de los 45 años de edad⁽¹⁰³⁾.

2.3.- Factores Familiares y Hereditarios

El primer indicio genealógico del cáncer de mama familiar fue detectado en 1866 por el cirujano francés Paul Broca que describió la afectación de la enfermedad en los distintos miembros de la familia de su mujer a lo largo de cuatro generaciones⁽¹⁰⁴⁾.

Desde entonces, los antecedentes familiares de la enfermedad adquirieron gran protagonismo como factor de riesgo en distintas familias, indicando el predominio del componente genético sobre el medioambiental⁽¹⁰⁵⁾.

Posteriormente, se han realizado numerosos trabajos para tratar de estimar el riesgo de una mujer en padecer cáncer de mama, en función del número de familiares afectados, del grado de parentesco y de la edad al diagnóstico. Un análisis con 52 estudios epidemiológicos, documentó el incremento del riesgo del cáncer de mama, a mayor número de familiares de primer grado con la enfermedad: en comparación con las mujeres sin ningún familiar enfermo, la OR fue de 1,80, 2,93 y 3,90, respectivamente para las mujeres con uno, dos y tres familiares de primer grado con cáncer de mama⁽¹⁰⁶⁾.

Así pues, se estima que en los países desarrollados, la incidencia acumulada de cáncer de mama en mujeres de hasta 50 años sin familiares afectados, con uno y dos familiares enfermos es de 1,7%, 3,7% y 8%, respectivamente, mientras que, para aquellas de hasta 80 años de edad sería de 7,8%, 13,3% y 21,1%, en este orden⁽¹⁰⁶⁾ (Gráfico 6).

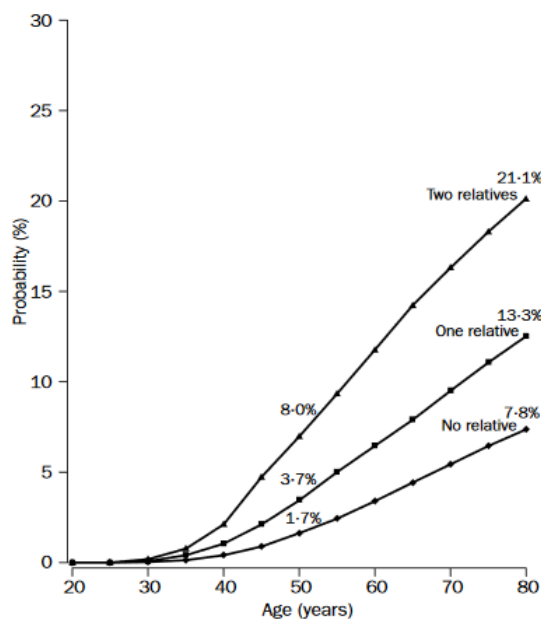


Gráfico 6.- Probabilidad de desarrollar cáncer de mama en mujeres libres de la enfermedad en diferentes edades, de acuerdo con el número de familiares de primer grado afectados. **Tomado de:** Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer⁽¹⁰⁶⁾.

2.3.1. Cáncer de Mama Hereditario y Familiar

El cáncer de mama es una patología multifactorial caracterizada por la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas⁽¹⁰⁷⁾.

Aproximadamente el 20-30% de los cánceres de mama están asociados a algún tipo de historia familiar⁽¹⁰⁸⁾. Las mujeres con un historial de cáncer de mama familiar con ausencia de una predisposición hereditaria conocida, también se enfrentan a un aumento del nivel de riesgo, probablemente resultado del acúmulo de exposiciones ambientales, factores genéticos o ambos⁽¹⁰²⁾.

BRCA1 y BRCA2 fueron los primeros genes de alta penetrancia relacionados con el SCMOH y aunque en un principio se pensó que sería posible encontrar mutaciones de estos genes en todos los casos de cáncer de mama familiar, hoy se sabe que explican el 5-10% de todos los casos⁽¹⁰⁸⁻¹¹⁰⁾.

Igualmente, se han identificado otros genes con mutaciones de alta penetrancia en síndromes hereditarios que incluyen el cáncer de mama como parte del fenotipo, pero son alelos extremadamente infrecuentes⁽¹⁰⁸⁾ (Gráfico 7).

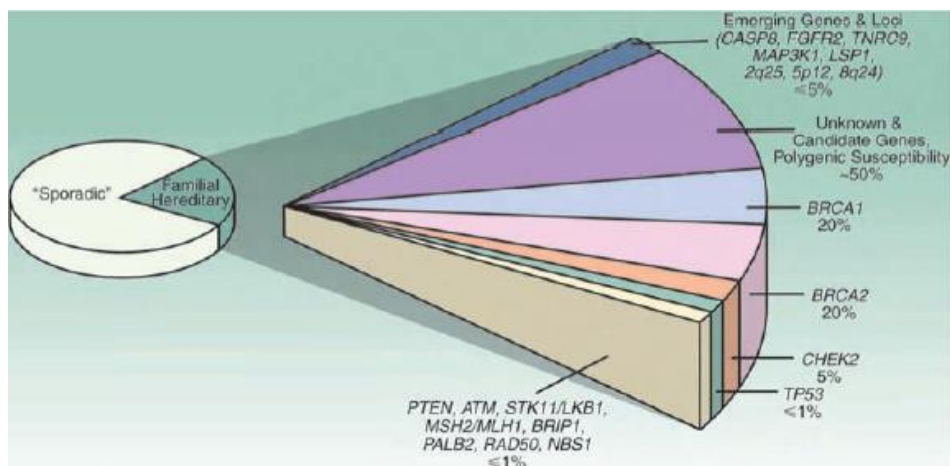


Gráfico 7.- Susceptibilidad genética al cáncer de mama. Tomado de: Olopade et al.⁽¹⁰⁸⁾.

2.3.2.- Síndrome del cáncer de mama y ovario hereditario debido a mutaciones en BRCA1 y BRCA2

Penrose en 1948 se planteó la existencia de una posible alteración genética heredable, como responsable de la agregación familiar⁽¹¹¹⁾. Esta hipótesis se confirmó cuando a mediados de los años 90, se descubrió que mutaciones en los genes BRCA 1 y 2 eran responsables del Síndrome del Cáncer de Mama y Ovario Hereditarios (SCMOH)^(112,113).

En las familias españolas existen diversos estudios de BRCA1 y BRCA2⁽¹¹⁴⁻¹¹⁶⁾. En general, se identifican mutaciones patogénicas entre un 20 y un 30% de las familias, con porcentajes más altos en las series de familias con 3 o más casos de cáncer de mama y cáncer de ovario. La proporción de mutaciones disminuye en familias sólo con casos de cáncer de mama (10-15%) o mujeres jóvenes sin antecedentes (<5%)⁽¹¹⁴⁾.

La presencia de cáncer de ovario es un indicador de probabilidad de mutación heredada, mayormente en BRCA1, incluso en familias con pocas mujeres afectas y más de la mitad de familias con cáncer de mama masculino presenta mutaciones en BRCA2⁽¹¹⁴⁾. Estos resultados concuerdan con estimaciones epidemiológicas que atribuyen la mayoría de agregaciones familiares de cáncer de mama a múltiples alelos de susceptibilidad, algunos muy infrecuentes y de alta penetrancia y otros comunes en la población y de baja penetrancia, cada uno de los cuales contribuye a una parte del riesgo total y a una proporción considerable de la incidencia global del cáncer de mama⁽¹⁰⁵⁾.

2.3.3.- Aspectos Moleculares

A. Genes BRCA1 y BRCA2

El gen BRCA1 (*“breast cancer 1”*) fue descubierto por Hall et al.⁽¹¹⁷⁾ en 1990 mediante análisis de ligamiento. Tres años más tarde, Miki et al.⁽¹¹²⁾ lo clonaron y caracterizaron. El BRCA1 es un gen de gran tamaño localizado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21). Su secuencia de 5.592 nucleótidos, repartidos en 24 exones (dos de los cuales no se traducen), se extiende a lo largo de 100 kb de DNA genómico⁽¹¹²⁾.

La búsqueda de un segundo gen que explicara la ausencia de mutaciones en BRCA1 en familia de alto riesgo y con casos de cáncer de mama en varones, permitió clonar y caracterizar el gen BRCA2 (*“breast cancer 2”*) en 1995⁽¹¹³⁾. El gen BRCA2, localizado

en el cromosoma 13 (13q12), se compone de 11.385 nucleótidos, distribuidos en 27 exones, el primero de los cuales no se traduce, a lo largo de unas 70 kb de DNA genómico^(113,118).

B. Funciones de las proteínas BRCA1 y BRCA2

Los genes BRCA actúan como sensores del daño al ADN e intervienen en su reparación. Su inactivación conduce a la acumulación de defectos genéticos y, finalmente, a la inestabilidad genética^(119,120).

BRCA1 recluta proteínas al foco de daño al ADN, interviene en la reparación del ADN, en la ubiquitinación de proteínas, la regulación transcripcional, la remodelación de la cromatina y el control del ciclo celular. Dicho gen es importante en el proceso de reparación del ADN dañado por su implicación en la recombinación homóloga y en el sistema de reparación de nucleótidos por escisión⁽¹²¹⁾.

El gen BRCA2 está implicado en la reparación de las roturas de doble hebra en el ADN a través de la recombinación homóloga^(122,123). También aparece implicado en la recombinación homóloga durante la meiosis⁽¹²⁴⁾ y en la regulación de las recombinasas RAD51 y DCM1 para la realización de esta función⁽¹²⁵⁾.

C. Mutaciones en BRCA1 y BRCA2

Las mutaciones germinales de los genes BRCA1 y BRCA2 son responsables del SCMOH y confieren un elevado riesgo a padecer el cáncer de mama y ovario a lo largo de la vida, junto a un pequeño riesgo a padecer otros tipos de neoplasias^(126,127). Se ha demostrado que mutaciones en estos genes incrementan el riesgo de padecer cáncer de mama y se caracterizan por tener herencia autosómica dominante, alta penetrancia y baja frecuencia⁽¹²⁸⁾.

Un estudio colaborativo multicéntrico realizado en familias españolas portadoras de mutación en BRCA1 y BRCA2 seleccionadas por criterios clínicos de alto riesgo estiman un riesgo acumulado de cáncer de mama a los 70 años del 52% para BRCA1 y del 47% para BRCA2⁽¹²⁹⁾.

A pesar de lo anterior, las estimaciones de la penetrancia varían considerablemente en función del contexto en el cual se analice ya que pueden estar sobreestimadas si se

basan sólo en familias de alto riesgo⁽¹³⁰⁾. En 1995, Easton et al.⁽¹³¹⁾ estimaban un riesgo acumulado a lo largo de la vida de cáncer de mama superior al 80%. Sin embargo, estas estimaciones probablemente no puedan ser aplicables a familias con agregación familiar de cáncer menos severa o en casos incidentes como se ha ilustrado en estudios realizados en pacientes no seleccionados con cáncer de mama cuyas estimaciones han sido entre el 40% al 60%⁽¹³²⁾.

La penetrancia puede ser variable dentro de mujeres de una misma familia portadoras de la misma mutación en BRCA1/2, lo que sugiere que no hay un riesgo exacto aplicable a todos los individuos portadores de mutación, y que este riesgo puede estar influenciado por heterogeneidad alélica, genes modificadores y cofactores ambientales y hormonales⁽¹⁰⁵⁾.

Sobre el riesgo de otras neoplasias, el *Breast Cancer Linkage Consortium* ha reportado que las mutaciones en BRCA1 confieren un mayor riesgo de neoplasias de páncreas (RR=2,3), cuerpo uterino (RR=2,6) y cérvix (RR=3,7)⁽¹³³⁾. Para BRCA2, los varones portadores de mutación en este gen, tienen un riesgo acumulado de cáncer de mama a los 70 años del 6%⁽¹³⁴⁾, y un mayor riesgo de cáncer de próstata (RR=4,6), que se puede presentar a edades más jóvenes que en la población general. Se ha observado además, un aumento de frecuencia de cáncer de vesícula biliar y vías biliares (RR=5), páncreas (RR=3,5), estómago (RR=2,6) y melanoma maligno (RR=2,6)⁽¹³⁵⁾.

D. Mutaciones recurrentes y fundadoras

Se han identificado más de mil variantes distribuidas a lo largo de toda la secuencia de los genes BRCA1 y BRCA2. Más del 70% de las variantes descritas son pequeñas inserciones o deleciones, mientras que el resto, corresponden a mutaciones “*missense*”, alteraciones del *splicing* o grandes reordenamientos⁽¹³⁶⁾.

Numerosas mutaciones recurrentes y mutaciones fundadoras han sido identificadas en distintos grupos étnicos. Así en judíos askenazíes (2% de la población) las tres variantes más recurrentes (185delAG y 5382insC en BRCA1 y 6174delT en BRCA2) comprenden un 10% de casos hereditarios⁽¹³⁶⁾, mientras que en la población española las variantes patogénicas recurrentes abarcan un 30-40% de todas las variantes identificadas, siendo las más frecuentes 185delAG, 243delA y 330A>G en BRCA1, así como 3026del4 y 9254del5 en BRCA2. Por tanto, y dado que las mutaciones de novo en los genes

BRCA1/2 son infrecuentes, el conocimiento de la historia familiar y las etnicidad son importantes a la hora de solicitar los estudios genéticos específicos en las familias con SCMOH⁽¹³⁷⁾.

E. BRCA1/2

A pesar de los avances en la comprensión sobre la susceptibilidad genética del cáncer de mama, un gran porcentaje de las familias con historia de cáncer de mama en varios de sus miembros se conocen genéricamente como familias BRCA1/2, y el gen o los genes responsables son actualmente desconocidos⁽¹³⁸⁾.

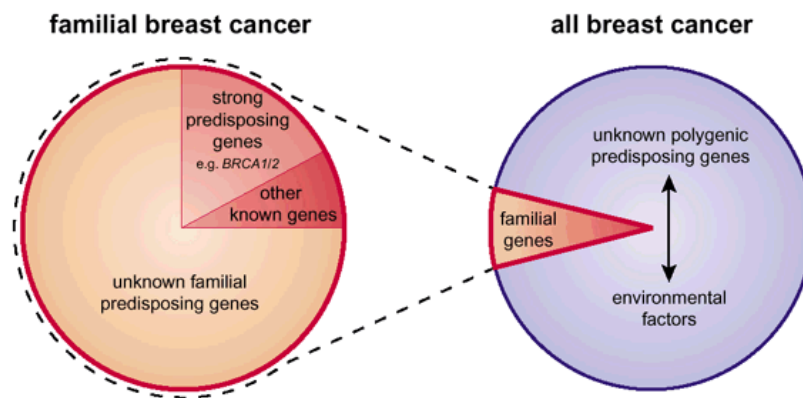


Figura 5.- Susceptibilidad genética al cáncer de mama. Tomado de: Balmain et al.⁽¹¹⁰⁾.

Durante estos años se han publicado varios estudios de ligamiento realizados en familias no asociadas a mutaciones en BRCA1/2, enfocados a la búsqueda de otros genes de alto riesgo, sin embargo no se han obtenido resultados concluyentes^(139,140). Todo ello, ha llevado a pensar en el modelo poligénico, que explicaría la mayoría del exceso de riesgo familiar observado, por la combinación de variantes de riesgo bajo o moderado y otros factores ambientales y de estilo de vida, que se acumularían en estas familias que serían responsables de la susceptibilidad⁽¹²⁷⁾.

El riesgo atribuible a estos genes podría ser mucho mayor que la proporción de la que dan cuenta BRCA1/2. Se estima que si pudiéramos caracterizar todos los factores de riesgo relevantes en todas las mujeres de una población dada, el 50% de los cánceres de mama surgirían en el 12% de las mujeres con el perfil de riesgo más alto⁽¹⁴¹⁾.

2.3.4.- Aspectos Clínico-Patológicos

A.- Características reproductivas y de estilo de vida de los pacientes con y sin mutación en BRCA1 y BRCA2

Factores Reproductivos

La mayoría de estudios que examinan asociaciones entre la historia reproductiva y el riesgo de cáncer de mama entre portadoras de mutación en BRCA1 y 2 son retrospectivos con muchas limitaciones intrínsecas y han producido resultados inconsistentes.

En lo que respecta a la edad al diagnóstico, las pacientes con mutación en BRCA suelen ser más jóvenes si equiparadas a aquellas sin mutación en BRCA o con cáncer de mama esporádico. Según Eerola et al.⁽¹⁴²⁾, la proporción de pacientes diagnosticados con menos de 40 años entre estos grupos, aborda el 34%, 23%, 8% y el 7% en BRCA1, BRCA2, BRCA negativo y en esporádicas, respectivamente.

Por otro lado, al igual que en el cáncer de mama esporádico, algunos estudios sugieren que la menarquia tardía se asocia a un menor riesgo de padecer cáncer de mama en portadores de BRCA1⁽¹⁴³⁻¹⁴⁵⁾, así como en no portadores de la mutación⁽¹⁴³⁾. A pesar de ello, según Kotsopoulos et al.⁽¹⁴⁶⁾, los pacientes con mutación en este gen suele presentar una edad de menarquia significativamente más temprana que los controles. En contraste, en otros estudios, los autores no identificaron asociaciones entre estos grupos y el cáncer de mama, ya sea con la edad de menarquia como la menopausia⁽¹⁴⁷⁻¹⁵⁰⁾.

Respecto a la paridad, algunos autores observaron una disminución del riesgo de cáncer de mama entre portadores de mutación en BRCA1 y 2 nulíparas, y un mayor riesgo de cáncer de mama con un número creciente de embarazos a término, lo contrario de lo que se ve en la población general^(151,152). En otros estudios por el contrario, no se encontraron diferencias significativas relacionadas ni con el número de embarazos a término ni con la edad al primer parto nacido vivo y el cáncer de mama^(146,150,153). Sin embargo, un estudio realizado por la *International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS)* concluyó que múltiples embarazos se asocian con una reducción moderada en el riesgo de cáncer de mama en portadoras, que es evidente solo en mujeres mayores de

40 años, aunque la asociación entre la edad al primer hijo y el riesgo de cáncer de mama fue menos consistente que en la población general⁽¹⁵⁴⁾.

Sobre la edad al primer parto, estudios evidenciaron un riesgo reducido entre las portadoras de BRCA1 que tuvieron el primer hijo con más edad, en comparación con las más jóvenes^(154,155). Hartge et al.⁽¹⁵⁶⁾, reportó que en los pacientes no portadores de mutación, el riesgo relativo aumentaba un 5% por cada incremento de 5 años en la edad del primer parto, mientras que, en los portadores de BRCA1/2, este riesgo se reducía.

Estudios sugieren que la lactancia prolongada un año o más (acumulada) reduciría el riesgo del cáncer de mama en pacientes con ausencia de mutación⁽¹⁴³⁾ y en BRCA1^(145,146,157) pudiendo alcanzar en este último casi un 50%⁽¹⁴⁵⁾, pero no tiene efecto en BRCA2^(146,157,158). Sin embargo, otro estudio del IBCCS no identifica asociación entre lactancia y el riesgo de cáncer de mama⁽¹⁵⁴⁾.

Estilo de Vida

En la última década, se ha descrito que la restricción energética y el control del peso es un factor importante de la prevención del cáncer de mama de origen genético, lo cual indica un posible control dietético también de los cánceres hereditarios⁽¹⁵⁹⁾.

Dos estudios sugieren que la obesidad especialmente en edades jóvenes pueda ser un factor de riesgo en portadoras de mutación. La actividad física y un peso normal durante la menarquia y a los 21 años se han asociado con un retraso en la edad al diagnóstico en portadoras de mutación⁽¹³⁶⁾. Otro estudio sugiere que la pérdida de peso entre los 21-30 años pueda reducir el riesgo de cáncer de mama⁽¹⁶⁰⁾.

Por otro lado, el consumo de alcohol no parece incrementar el riesgo de cáncer de mama en portadoras de mutación en BRCA1/2⁽¹⁶¹⁾. Sin embargo, todavía no está claramente definido el impacto que el estilo de vida pueda tener en portadoras de mutación, y son necesarios más estudios que evalúen estos factores⁽¹⁰⁵⁾.

En cuanto al empleo de hormonas exógenas, según Narod et al.⁽¹⁶²⁾, el uso de estrógenos se asocia a un aumento de riesgo de cáncer de mama en portadoras BRCA1, pero no en BRCA2, y principalmente en aquellas mujeres que realizan el tratamiento antes de los 30 años y durante un período mínimo de 5 años. Otro estudio, realizado por

el *Breast Cancer Family Registry* no confirmó dichas observaciones, demostrando una disminución de riesgo en portadoras BRCA1 (OR=0,22)⁽¹⁶³⁾.

En cambio, el uso de terapia hormonal sustitutiva (THS) a base de estrógenos, comúnmente utilizado para mitigar los efectos de la menopausia, es controvertido en portadoras de BRCA1/2. Clásicamente, el uso de THS se ha asociado a un aumento de riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras⁽¹⁶⁴⁾ pero recientemente un estudio en portadoras de BRCA1 ha reportado una OR para cáncer de mama de 0,80, sugiriendo que un curso corto de THS no debería ser contraindicado en portadoras sin historia previa de cáncer de mama⁽¹⁶⁵⁾. Debido a la falta de estudios randomizados y las variaciones en los tratamientos usados, es complejo aconsejar a las pacientes sobre el uso de THS. Además, aunque el uso de progestágenos en la población general se relaciona con una disminución de riesgo de cáncer de endometrio, y aumento de riesgo de cáncer de mama^(82,166), las implicaciones de su uso en pacientes portadoras de BRCA1/2 no han sido estudiadas.

B. Características patológicas y moleculares de los tumores asociados y no asociados a mutaciones en BRCA1 y BRCA2

Los tumores asociados a BRCA1 suelen presentar diferencias desde el punto de vista morfológico, inmunofenotípico y molecular comparado con los casos esporádicos. Por otro lado, los carcinomas asociados a BRCA2 y BRCA negativo con mayor frecuencia representan un grupo heterogéneo sin un fenotipo específico, y no presentan diferencias significativas respecto al cáncer de mama esporádico⁽¹⁰⁵⁾.

Diferencias Anatomopatológicas

Tanto en el caso de pacientes con BRCA positivos, como BRCA negativos, el tipo histológico más frecuentemente encontrado son los carcinomas ductales infiltrantes, sin embargo, los carcinomas medulares están sobrerrepresentados en pacientes portadores de BRCA1⁽¹⁶⁷⁻¹⁷¹⁾, reportándose una frecuencia del 13% de esta estirpe histológica en BRCA1, frente al 3% y 2% en BRCA2 y esporádicas, respectivamente⁽¹⁷²⁾.

En los tumores BRCA2 y BRCA negativo, no hay un consenso sobre si existe algún tipo histológico con especial asociación. Asimismo, Marcus et al.^(173,174) describió que en los carcinomas BRCA2 había una alta incidencia de tumores nombrados “grupo túbulo-lobulillar”, incluyéndose los subtipos lobulillares, tubulares y cribiformes invasivos.

Armes et al.⁽¹⁷⁵⁾ encontró que en BRCA2 eran más frecuentes los carcinomas lobulillares pleomórficos, por el contrario, en otras series no encontraron diferencias significativas entre el BRCA2 y el cáncer de mama esporádico^(172,176-178).

Actualmente se reconoce al carcinoma ductal *in situ* como parte del espectro de neoplasias asociadas a BRCA1 y 2, de todos modos su frecuencia comparada con la del cáncer de mama esporádico es controvertida^(172,179-181).

Asimismo, una característica patológica tumoral estadísticamente significativa descrita por algunos autores, es la ausencia de afectación ganglionar sobre todo en tumores BRCA1^(167,178,182).

Por lo general, los tumores asociados a BRCA2 muestran características histopatológicas muy similares a aquellos no asociados a BRCA1/2 y esporádicos, excepto por el alto riesgo de estos pacientes a padecer cáncer de mama contralateral (3,1% por año)⁽¹⁶⁷⁾.

En lo relativo al grado de diferenciación histológico, BRCA1 se relaciona a tumores pobremente diferenciados (grado 3) entre el 66% y 100% en distintas series, mientras que en las esporádicas varían entre el 15% y 55%^(167,168,172,175,183-186). Mientras tanto, en los BRCA2, son frecuentes los tumores moderadamente o pobremente diferenciados (grado 2 y 3)^(172,176,184,185), así como en los carcinomas de mama esporádico.

En definitiva, en el cáncer de mama BRCA negativo, los tumores se caracterizan por presentar un menor grado histológico, bajos índices de mitosis, pleomorfismo nuclear, infiltración linfocitaria y necrosis cuando son comparados con los carcinomas de las BRCA positivas^(150,168,169,187).

Diferencias en el Perfil Inmunohistoquímico

A lo que se refiere al perfil inmunohistoquímico de las pacientes con BRCA1 positivo, los receptores de estrógeno (RE) negativo es el más incidente. Johannsson et al.⁽¹⁸⁶⁾ fue el primer grupo en publicar esta asociación y en el mismo año, Karp et al.⁽¹⁸⁸⁾ reportó una baja frecuencia de RE expresados en los BRCA1 cuando fueron comparados al cáncer de mama esporádico. Entre el 63% y 95% de los tumores BRCA1 fueron reportados con RE negativos en distintas series^(149,167,168,170,178,182). Aunque se ha sugerido que esta relación podría explicarse por la tendencia de este grupo al alto grado histológico

y la menor edad de los pacientes, los tumores BRCA1 positivos son más propensos a presentar RE negativos respecto a los esporádicos cuando son comparados con pacientes de la misma edad⁽¹⁸⁴⁾.

Al igual que con los RE, la expresión de los receptores de progesterona (RP) en los BRCA1 es menor que en los tumores esporádicos. En el estudio realizado por Eerola et al.⁽¹⁶⁸⁾, el 84% de los tumores BRCA1 eran RP negativos, en comparación con el 36% de los casos de cáncer de mama esporádico.

En contraste, estudios sobre pacientes con cáncer de mama y mutación en BRCA2, encontraron características fenotípicas y clínicas similares en su comportamiento cuando fueron comparadas con el cáncer de mama esporádico^(183,189,190). Sin embargo, un estudio sugirió que los tumores BRCA2 tienen un alto grado y con una mayor frecuencia tienen receptores de estrógeno positivo y son menos propensos a expresar Her2, en comparación con tumores esporádicos emparejados por edad y etnia⁽¹⁹¹⁾.

Al igual que pasa con los tumores asociados a BRCA2, la frecuencia de RE y PR para las pacientes sin mutación en BRCA, no difiere de forma significativa con el cáncer de mama esporádico^(167,184,192).

Por otro lado, los tumores BRCA1 positivos, con frecuencia son tumores con ausencia de expresión de receptores hormonales (estrógeno y progesterona) y Her2 y una alta proporción muestran un fenotipo basal definido por perfiles de expresión génica^(169,193-195) y por análisis inmunohistoquímico, incluyendo citoqueratinas 5/6, 14 y 17, *epidermal growth factor receptor (EGFR)*, ckit, alto índice de expresión Ki67, p53 y e-cadherina^(184,192).

En una serie de 491 pacientes con cáncer de mama, siendo 86 de ellos BRCA positivos, se halló un perfil triple negativo en el 57,1% de los pacientes BRCA1 positivos, 23,3% de los pacientes BRCA2 positivos, y sólo en el 13,8% de los BRCA negativos⁽¹⁴⁹⁾. Dentro de los pacientes triple negativo, portadores y no portadores de mutaciones BRCA1 suelen ser más jóvenes que los diagnosticados con mutaciones BRCA2. Por todo ello, se ha propuesto que las mujeres con cáncer de mama triple negativo de inicio temprano deberían ser consideradas para realizar pruebas genéticas, incluso en ausencia de antecedentes familiares de cáncer de mama o de ovario⁽¹⁹⁶⁾.

C. Pronóstico del cáncer de mama en portadores de mutación en BRCA1 y BRCA2

Los resultados de todos los estudios que se han publicado respecto al riesgo de recurrencia o muerte en portadoras de mutación en BRCA son controvertidos. Hay estudios que no encuentran diferencias significativas en la supervivencia entre individuos portadores de mutaciones en BRCA1/2 y controles^(41,194,197,198), otros estudios reportan mejor pronóstico^(174,199), y otros peor pronóstico^(143,200–202). La información actualmente disponible tiene diversas limitaciones ya que deriva principalmente de estudios retrospectivos o datos indirectos, con diversos sesgos intrínsecos, basados en un número pequeño de casos, y ausencia de controles apropiados.

Un meta-análisis reciente, concluye que en los pacientes con mutación en BRCA1, la SG es peor que en aquellos con cáncer de mama BRCA negativo y esporádicos (HR=1,30), mientras que, en los portadores de BRCA2, la SG es similar respecto a los BRCA negativos y esporádicos, aunque con una supervivencia específica peor (HR=1,29). No obstante, en el cáncer de mama triple negativo, los portadores de mutaciones en BRCA1/2 tuvieron mejor SG que la contraparte BRCA negativa (HR=0,49). Asimismo, entre las mujeres judías ashkenazíes, las portadoras de mutaciones en BRCA1/2 presentaron un mayor riesgo de muerte por cáncer de mama (HR=1,44) y de metástasis a distancia (HR=1,82) que las esporádicas y BRCA negativas⁽²⁰³⁾.

Otros estudios reportan un aumento significativo del riesgo de cáncer de mama contralateral en las portadoras de BRCA en comparación con los controles, oscilando un riesgo estimado de 10 años, entre el 20% y 40% frente al 5% y 6%, respectivamente, cuyo uso de tamoxifeno y ooforectomía se ha asociado con una reducción significativa en el riesgo de cáncer de mama contralateral en portadores de mutaciones BRCA^(204,205).

2.3.5.- Otros Síndromes Hereditarios asociados al cáncer de mama

Además de BRCA1 y BRCA2, en los últimos años se han descrito otros genes de alta penetrancia responsables de diferentes síndromes hereditarios que cursan con cáncer de mama, mucho menos frecuentes, pero también asociados con un incremento en el riesgo de padecer cáncer de mama⁽²⁰⁶⁾ (Tabla 2).

Gen	Localización	Síndrome	Prevalencia en población	Riesgo de Cáncer de Mama
BRCA1	17q21.31	Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario	1/1000	63-85% riesgo a los 70 años
BRCA2	13q12.3	Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario	1/750	45-84% riesgo a los 70 años
TP53	17p13.1	Li-Fraumeni	1-9/100000	50-60% riesgo a los 45 años
PTEN	10q23.3	Cowden	1-9/1000000	30-50% riesgo a los 70 años
CDH1	16q22.1	Cáncer gástrico difuso	-	52% riesgo a los 75 años (c.2398delC)
STK11	19p13.3	Peutz-Jeghers	1-9/100000	45% riesgo a los 70 años

Tabla 2.- Genes de alta penetrancia y síndromes de cáncer hereditarios asociados al cáncer de mama. **Tomado y modificado de:** Ripperger et al.⁽²⁰⁶⁾.

3.- HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE MAMA

El tumor primitivo se produce en el epitelio glandular, inicialmente por la modificación en las propiedades de una o varias células. La célula transformada se reproduce y origina un clon celular neoplásico. El fenómeno de la inducción del cáncer conlleva una alteración en el material genético de las células somáticas. La infiltración directa del parénquima mamario puede propagarse superficialmente por la piel y en profundidad hasta la fascia pectoral profunda y llegar a parrilla costal y cavidad torácica^(31,207).

Estas células mamarias tienen capacidad de propagarse a través de los vasos linfáticos de la mama produciendo metástasis ganglionares. Esta vía es una de las rutas de diseminación habitual en el cáncer de mama, siendo más frecuente en los tumores de mayor tamaño. Los ganglios más frecuentemente afectados son los axilares homolaterales, la zona supraclavicular homolateral y los ganglios de mamaria interna ipsilateral^(31,208).

En cuanto a la diseminación hematógena, se ha demostrado que la diseminación a órganos distantes es más precoz de lo que parecía inicialmente, sin seguir el clásico patrón ordenado (mama, ganglios, órganos más alejados). Con todo, las localizaciones de metástasis más frecuentes son el hueso, hígado y pulmón, y con menos frecuencia el

cerebro, meninges, glándulas adrenales, piel, órganos genitales internos y tubo digestivo^(31,209,210).

4.- CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

4.1.- Clasificación Histológica

La clasificación histológica está basada en los estudios morfológicos y en las unidades anatómicas de la mama femenina, compuesta por glándulas y conductos galactóforos de diferentes tamaños⁽³¹⁾. La gran mayoría deriva de los elementos epiteliales de la mama y son carcinomas:

4.1.1.- Carcinomas *in situ*

La Organización Mundial de la Salud (OMS), clasifica los carcinomas *in situ* en dos tipos: carcinoma ductal *in situ* (CDIS) y carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS)⁽²¹¹⁾.

El CDIS es una lesión pre invasiva que se caracteriza por la proliferación intraductal de células epiteliales malignas sin evidencia de invasión del estroma mamario circundante a través de la membrana basal⁽²¹⁰⁾.

Presentan un comportamiento más benigno por cuanto no invade el estroma del tejido mamario, por lo que tampoco provoca invasión ganglionar axilar y tiene un tiempo medio de evolución hacia carcinoma invasivo de 6 a 10 años. Suele ser multicéntrico en el 30% de los casos⁽²¹²⁾. Se diferencian varios subtipos histológicos: el comedocarcinoma, cribiforme, micropapilar, papilar y sólido⁽¹⁰²⁾.

En los últimos años ha aumentado la incidencia del CDIS principalmente debido a las campañas de detección precoz. Antes de la utilización de la mamografía, la detección de carcinomas *in situ* era menor del 5%⁽¹⁰²⁾. En la actualidad, el 15%-30% de los cánceres detectados en los programas de cribado de mamografía son CDIS, con un aumento en su diagnóstico más evidente en mujeres entre 49 y 69 años⁽¹⁰²⁾.

El CLIS es una entidad histológica que tampoco invade el estroma y no tiene capacidad invasiva. Es afín a la hiperplasia epitelial atípica que sin tratamiento presenta un riesgo de desarrollo de un carcinoma invasor de cualquier tipo del 25%, tras un periodo

de latencia de 5 a 20 años, con una mortalidad acumulada del 10%, pudiendo implicar a la mama afecta o contralateral⁽²¹⁰⁾.

4.1.2.- Carcinomas infiltrantes

Son aquellos en los que las células tumorales invaden el estroma de la mama y tienen potencial metastásico:

- **Carcinoma ductal infiltrante (CDI):** Es el tipo histológico más común (50-80% de los cánceres de mama)⁽²¹³⁾. Estos carcinomas presentan dureza pétreo al tacto y una resistencia arenosa. Suelen presentarse como un nódulo solitario y en ocasiones con microcalcificaciones. Las metástasis más frecuentes son en hueso, hígado, pulmón y cerebro⁽²¹⁴⁾.
- **Carcinoma lobulillar infiltrante (CLI):** Comprende aproximadamente el 8-15% de los cánceres de mama⁽²¹³⁾. Se compone de células pequeñas que se disponen en línea, con tendencia a crecer alrededor de los conductos y lóbulos. Este tipo histológico puede ser especialmente difícil de diagnosticar debido a su característico patrón radial unicelular de invasión tisular, lo que hace que frecuentemente no puedan palparse o verse en la mamografía⁽²¹⁵⁾. Este tipo de tumores tienen mayor tendencia a metastatizar en meninges y serosas tales como el peritoneo⁽²¹⁶⁾.
- **Carcinoma medular:** Representa <5-7%^(213,217). Suelen ser de gran tamaño y de bajo grado de malignidad. Se caracterizan por ser muy circunscritos y presentar una infiltración de linfocitos y células plasmáticas. Es de buen pronóstico, excepto la variante de carcinoma medular atípico⁽²¹⁸⁾.
- **Carcinoma mucinoso o coloide:** Corresponde al 1-2%^(213,219). Se caracteriza por la producción extracelular de mucina. Suelen acompañarse de un importante componente intraductal y tener marcadores biológicos de buen pronóstico⁽²²⁰⁾, suponiendo una SG a 10 años superior al 80%⁽²²¹⁾.
- **Carcinoma tubular:** Representa <2%^(217,219). Se caracteriza por la existencia de formaciones tubulares o glandulares que infiltran el estroma. Tienen crecimiento lento y suelen ser de gran tamaño⁽²¹⁸⁾.

- **Carcinoma invasivo micropapilar:** Su prevalencia es $<3\%$ ^(217,219). Es una entidad descrita recientemente con peor pronóstico. Presenta metástasis axilares con frecuencia y su supervivencia es similar a la de los carcinomas ductales infiltrantes⁽³¹⁾.
- **Carcinoma papilar:** Su prevalencia es $<2\%$ ^(213,217,219). Generalmente suele formar parte de un tumor invasor mixto. Es una variedad de crecimiento lento y buen pronóstico^(31,222).
- **Enfermedad de Paget:** Representa el 1%. Es una lesión eczematososa del pezón y areola de larga evolución, que provoca prurito, supuración o sangrado. Se producen cambios cutáneos que van asociados a una neoplasia subyacente que puede ser infiltrante o intraductal⁽³¹⁾. Su presencia indica la invasión epidérmica por células de Paget, grandes células malignas claras con pequeños núcleos oscuros⁽²¹⁸⁾.
- **Carcinoma inflamatorio:** Es un subtipo particularmente agresivo, que puede reconocerse microscópicamente por la presencia de invasión dermolinfática⁽²¹⁵⁾. Se caracteriza clínicamente por edema de la piel, eritema, calor y endurecimiento de la mama subyacente. Para el diagnóstico es imprescindible la biopsia de la piel de la mama que debe demostrar invasión de los linfáticos dérmicos por células tumorales⁽³¹⁾.
- **Carcinoma invasivo con diferenciación neuroendocrina:** Corresponde al 2-5%⁽²¹⁹⁾. Algunos tumores de mama presentan características morfológicas e inmunohistoquímicas de tumores neuroendocrinos e incluso pueden secretar hormonas que causan síntomas clínicos⁽³¹⁾.
- **Carcinomas epiteliales muy poco frecuentes:** Son los carcinomas metaplásicos, de células en anillo de sello, apocrino, histiocitoide, secretor, etc⁽²⁰⁷⁾.
- **Tumores malignos no epiteliales:** También son muy poco frecuentes. En la mama podemos encontrar sarcomas, linfomas, mioepiteliomas, tumores cutáneos malignos y todo tipo de metástasis⁽²⁰⁷⁾.

4.2.- Clasificación TNM y Estadaje

La gran variabilidad de la evolución del cáncer de mama, subraya la importancia de la clasificación convencional de la enfermedad en estadios^(210,222).

Entre 1943 y 1952, Pierre Denoix del Instituto *Gustav Roussy* de Paris, describió un sistema para establecer las diferentes etapas clínicas del cáncer de mama que denominó “Clasificación TNM”⁽²²³⁾.

Esta clasificación se basa en lo siguiente: la categoría T hace referencia a la extensión del tumor, N al grado de diseminación a los ganglios linfáticos regionales (sólo se incluyen los ganglios de drenaje del área del tumor primario) y M a la presencia de metástasis a distancia^(224,225). Dicha clasificación se establece por el examen patológico del tumor primario y de los ganglios axilares homolaterales. Si el cáncer es multifocal se registra la tumoración de mayor tamaño. Si son bilaterales simultáneos se estadifican de forma independiente⁽³¹⁾.

Los continuos cambios en el diagnóstico y tratamiento hicieron que se introdujeran reiteradas modificaciones en esta clasificación⁽²²³⁾, de manera que, después de numerosas reuniones nacionales e internacionales, se publica en la primavera de 1987 un sistema unificado de clasificación TNM, desarrollado por la *International Union Against Cancer (UICC)* y aceptado por la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*^(225,226). Hubo modificaciones y actualizaciones posteriores siendo su última edición la publicada en el 2017 por la *AJCC* en su Manual de Estadaje del Cancer (8ª edición)⁽²²⁷⁾ (ANEXO I).

Estadios del cáncer de mama

Según la clasificación TNM diferenciamos los estadios posibles del cáncer de mama que nos permite conocer cuál es el nivel de desarrollo de la enfermedad y su alcance. Dicha agrupación por estadios en función de la extensión del tumor es importante dado que permite la elección del tratamiento más adecuado, estima el pronóstico de manera individual y permite comparar los resultados de diferentes programas de tratamiento⁽²²²⁾.

De forma general, los tumores de mama de estadio I son pequeños, localizados y operables. En el estadio II y III se incluyen tumores invasivos operables, localmente avanzados y/o con afectación de los ganglios linfáticos regionales y/o afectación de la

piel y pared torácica, y en el estadio IV se encuentran los tumores metastásicos, inoperables en la mayoría de los casos⁽²²⁸⁾ (Tabla 3).

Estadios según AJCC		TNM cáncer de mama
Estadio 0		TisN0M0
Estadio I	IA	T1*N0M0
	IB	T0N1miMo T1N1miM0
Estadio II	IIA	T0N1M0 T1N1M0 T2N0M0
	IIB	T2N1M0 T3N0M0
Estadio III	IIIA	T0N2M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N1, N2 M0
	IIIB	T4N0M0 T4N1,N2M0
	IIIC	Cualquier T N3M0
Estadio IV		Cualquier T, cualquier N, M1

Tabla 3.- Agrupación por estadios del cáncer de mama. *T1 incluye T1mi. **Tomado y modificado de:** American Joint Committee on Cancer (AJCC), 2017⁽²²⁷⁾.

4.3.- Clasificación Molecular

El cáncer de mama es una neoplasia heterogénea desde el punto de vista clínico, morfológico, inmunohistoquímico y molecular, lo que ha dado origen a diversas clasificaciones, donde cada tipo de carcinoma presenta características histopatológicas y comportamiento biológico propio⁽²²⁹⁻²³¹⁾.

Desde el punto de vista molecular, se han identificado diversos genes potencialmente involucrados en el control del crecimiento, muerte y diferenciación celular. El estudio de estos genes en diversos tumores ha permitido, por un lado, comprender el comportamiento biológico de las muchas neoplasias y a través de la cuantificación de su expresión, ha sido posible, por otro lado, individualizar el pronóstico y el tratamiento de algunos pacientes^(229,232).

Por medio del estudio de los patrones de expresión de numerosos genes mediante *microarrays* de ADN y con un análisis no supervisado (sin hipótesis previa), diversos investigadores han demostrado la presencia de varios subtipos de cáncer de mama con distintos patrones de expresión y diferente pronóstico, y que estos patrones persisten tanto en el tumor primario, como en las metástasis^(233–236).

Los primeros trabajos que analizaron los cambios en los patrones de expresión génica en el tejido mamario se llevaron a cabo en el año 2000 por Perou et al.⁽²³³⁾ al comparar la expresión de 8.102 genes en 65 muestras quirúrgicas de cáncer de mama, utilizando *microarray* de cADN. Los resultados de dicho estudio evidenciaron la presencia de diversos fenotipos moleculares sugiriendo la existencia de una gran diversidad biológica en los tumores mamarios, estableciendo cuatro subtipos principales:

Un subgrupo de especímenes de tejido mamario se agrupaban por tener genes relacionados con los receptores hormonales y además expresaban genes relacionados con las células lumbales del tejido mamario normal, a estos los denominó **ER+/Luminal**. Los otros tres subtipos de agrupaciones genéticas eran independientes de los receptores hormonales. De forma jerárquica los clasificó como Receptores Hormonales Negativos, pero dentro de ellos, encontró tres diferentes patrones, según tuvieran expresión del gen Her2 (**subgrupo Her2+**), no tuvieran expresión de Her2 pero que expresaran genes de proliferación (**basal-like**) o un grupo de genes relacionados con las células basales pero sin las dos características previamente mencionadas (sin genes en relación a Her2 y ni genes de proliferación) a los que denominó **normal-like**. Este procedimiento identificó subgrupos de tumores más homogéneos con un comportamiento clínico similar. Sin embargo, existe variabilidad de respuesta terapéutica dentro de un mismo grupo, planteando la teoría de que diferentes tipos de cánceres mamarios están comandados por genes distintos.

Un posterior análisis de los patrones de expresión génica en 78 cánceres de mama, tres fibroadenomas y cuatro tejidos mamarios normales, sugiere que el subtipo luminal-like podría estar dividido en dos subgrupos: **Luminal A y Luminal B**, pues dentro de él hay un subgrupo de tumores que se relacionan con la expresión de receptores hormonales y que a la vez tienen asociados expresión de genes de proliferación e incluso relacionados con Her2, a esta agrupación la denominó **Luminal B**, al resto los denominó **Luminal A**. Por otra parte se consideró que el subgrupo **Normal-Like**, pudiera ser algo artefactado o

ficticio y que podía ser tejido mamario normal, por tanto se consideró que los subtipos moleculares de cáncer de mama serían 4: dos de ellos agrupados en torno a los receptores hormonales: **Luminal A** y **Luminal B** y otros dos con no expresión o expresión muy baja de receptores hormonales, que se subdividían dependiendo se agruparan en torno a genes relacionados con Her2 o no, eran respectivamente los subgrupos **Her2-enriquecido** y **Basal-Like**⁽²³⁴⁾.

En un análisis posterior se observó que estos subtipos moleculares reflejaban diferencias en supervivencia global y supervivencia libre de recidiva, siendo más favorables para las pacientes con tumores subtipo Luminal A y menos favorables para las pacientes con subtipo Her2-enriquecido y las que tenían el subtipo Basal-Like. Las pacientes con subtipo Luminal B, tenían un pronóstico intermedio entre las Luminal A y los otros dos subtipos⁽¹⁹⁵⁾.

4.3.1.- Clasificación histopatológica de los tumores luminales A y B

Corresponden a los tumores RE+ y tienen un patrón de expresión propio del epitelio luminal de la mama. Una de las principales diferencias entre los tumores luminales A y B es la proliferación y un marcador histopatológico de la proliferación es el Ki-67⁽²³⁷⁾.

Para poder determinar qué punto de corte es el más óptimo para discriminar la enfermedad luminal A y luminal B, primero se identificaron los subtipos moleculares mediante expresión génica de una cohorte de 357 pacientes con cáncer de mama invasivo⁽²³⁸⁾. Al mismo tiempo se determinó el estado de los RH, el Her2 y el porcentaje de células positivas para Ki-67. La expresión génica clasificó 101 (28%) de los 357 tumores en luminal A y 69 (19%) en luminal B. El punto de corte más óptimo del Ki-67 fue del 13,25%⁽²³⁸⁾.

Recientemente, un estudio comparó las definiciones histopatológicas subrogadas de los subtipos luminales A y B, determinadas por 2 expertos patólogos, con la definición *gold standard* basada en datos de expresión génica⁽²³⁹⁾. El estudio mostró que en un 30-52% de tumores luminales B por expresión génica siguen identificándose como luminal A por inmunohistoquímica (IHC-luminal A). Además, estos tumores luminales B por expresión génica, pero IHC-luminal A, mostraron un peor pronóstico que los tumores luminales A por expresión génica e IHC-luminal A. Estos datos indicaron que la actual definición del subtipo luminal A basada en IHC debe aún mejorarse.

Para llevar a cabo este objetivo, los autores compararon expresión génica global entre los subtipos luminales A y B y obtuvieron 1.500 genes expresados de forma diferente. Curiosamente, entre los genes top expresados en tumores luminales A vs luminal B se encontró el gen del RP, pero no el gen de RE. Este hallazgo fue muy interesante, puesto que la utilidad de la cuantificación del RP en la práctica clínica diaria no estaba clara. Los autores fueron más allá y validaron, dentro de la actual definición IHC-luminal A (RH+/Her2-/Ki-67<14%), un punto de corte de células positivas para el RP del 20%⁽²³⁹⁾. Así, se propuso que la actual definición de los tumores IHC-luminal A sea: RH+/Her2-/Ki-67<14%/RP>20%. Esta definición ha sido incorporada en las guías de *St. Gallen* del año 2013^(1,237) (Tabla 4).

Subtipo IHC/FISH	Subtipo	Tratamiento
RE+/Her2-/Ki-67<14%/RP≥20%	Luminal A	Endocrino (poliquimioterapia en casos seleccionados)
RE+/Her2-/Ki-67<14%/RP<20%	Luminal B	Endocrino y poliquimioterapia
RH+/Her2-/Ki-67≥14%	Luminal B	Endocrino y poliquimioterapia
RH+/Her2+	Luminal B	Endocrino y poliquimioterapia
RH-/Her2+	Her2-enriquecido	Poliquimioterapia y anti-Her2
RH-/Her2-	Basal-like Triple Negativo	Poliquimioterapia

Tabla 4.- Definiciones histopatológicas de los subtipos intrínsecos de cáncer de mama (IHQ: inmunohistoquímica. FISH: hibridación *in situ* fluorescente). **Tomado y modificado de:** Goldhirsch et al.⁽¹⁾.

4.3.2.- Tumores Her2-enriquecido

La definición actual de un tumor Her2+ en la práctica clínica diaria se basa en la expresión de este receptor por IHC y/o amplificación del gen Her2 por FISH/CISH (hibridación *in situ* fluorescente)⁽²³⁷⁾.

Desde el punto de vista del perfil genético, este subtipo Her2+ se refiere a tumores que no expresan receptores hormonales. Entre el 40-80% presentan mutaciones en p53, y es más probable que sean de más alto grado histológico que los tumores luminales^(233,234).

Su aparición no se asocia a los factores de riesgo hormonal habitualmente relacionados con el cáncer de mama⁽²⁴⁰⁾, y presentan afectación ganglionar con una frecuencia dos veces mayor que los tumores luminales A⁽²⁴¹⁾. Por otra parte, son más sensibles que el subtipo luminal a la quimioterapia neoadyuvante con antraciclinas y taxanos, y son también sensibles a fármacos que bloquean la vía de Her2⁽²⁴²⁾.

4.3.3.- Tumores triple negativo

El patrón de expresión de este subtipo se parece al epitelio basal que hay en muchas partes del organismo, y concretamente a las células mioepiteliales de los ductos mamarios. Este grupo de tumores suele identificarse en la práctica clínica diaria como triple negativos, dado que la mayoría de ellos son negativos para RE y RP y al mismo tiempo no sobreexpresan Her2 por IHC o no presentan amplificación de Her2 por FISH, pero sí expresan citoqueratinas basales como 5/6 y 17 y genes de proliferación. La mayoría de ellos tienen mutaciones en p53 y son de alto grado histológico^(233,243). Por inmunohistoquímica se define como un tumor RE-, RP-, Her2- y CK5/6+ o EGFR+⁽²⁴⁴⁾.

Como se ha comentado en apartados anteriores, la mayoría de las mujeres portadoras de la mutación en BRCA1 tienen tumores que pertenecen a este subtipo^(169,193-195), siendo más frecuente en mujeres premenopáusicas afroamericanas⁽²⁴¹⁾.

Los subtipos no luminales, y en especial el subtipo basal, tiene un pronóstico muy desfavorable en los primeros 3-5 años de seguimiento, pero si responde a la poliquimioterapia, se tiene opciones a lograr la curación definitiva. Este dato no está tan claro para los subtipos luminales, los cuales tienden a presentar recidivas a distancia más allá de los 5-10 años de seguimiento^(237,245).

De acuerdo con Smid et al.⁽²⁴⁶⁾ los subtipos luminales presentan con mayor frecuencia recurrencia en hueso, a diferencia del subtipo basal que tienden a afectar mayormente a pulmones y cerebro.

5.- FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS

Una vez establecido el diagnóstico de cáncer de mama invasivo, los factores pronósticos y predictivos ayudarán en la toma de decisiones sobre el manejo y tratamiento de la enfermedad⁽²⁴⁷⁾.

Los factores pronósticos nos informan sobre la historia natural y la evolución de la enfermedad y por ende, el periodo libre de la misma, recidiva y sobrevida de los pacientes, de manera que, ayudan a seleccionar aquellos pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento adyuvante sistémico⁽³¹⁾. Los factores predictivos nos informan sobre la probabilidad de respuesta a una terapia determinada^(248,249).

En 1999, en la “Conferencia de Consenso del Instituto Nacional de Salud de Norteamérica”, auspiciada por el Colegio de Patólogos Estadounidenses, se revisaron los factores pronósticos y predictivos del cáncer mamario y los categorizaron en tres grupos basados en la fortaleza de la evidencia de los datos publicados⁽²⁵⁰⁾ (Tabla 5).

CATEGORÍA I	CATEGORIA II	CATEGORIA III
Tamaño del tumor	Her-2	Análisis de Ploidia de ADN
Estado ganglionar	P53	Angiogénesis EGF
Grado Histológico	Invasión Vascular o linfática	TGF α
Tipo Histológico	Marcadores de Proliferación Celular (ki-67,MIB-1)	Bcl-2
Estado de RH		pS2
		Catepsina D

Tabla 5.- Factores pronósticos en cáncer de mama. Consenso del Colegio Americano de Patólogos en el año 1999. **Tomado y modificado de:** Fitzgibbons et al.⁽²⁵⁰⁾.

La categoría I incluye aquellos factores que proveen información en el manejo del paciente y que deben ser usados de manera rutinaria, categoría II son factores biológicos y clínicos que se han estudiado, pero que precisan una validación estadística más sólida y pueden ser opcionales, la categoría III son todos aquellos factores que no han sido del todo estudiados o que no han demostrado su valor pronóstico/predictivo.

5.1.- Tamaño tumoral

El tamaño del tumor es uno de los factores pronósticos independientes más importantes para la SLE y SG en el cáncer de mama. En los pacientes con cáncer de mama y ganglios axilares negativos, el tamaño del tumor es un factor pronóstico independiente muy conocido. De acuerdo con la novena reunión de consenso entre expertos en *St. Gallen*, tumores mayores de 2 cm son indicadores de riesgo intermedio o alto, incluso en ausencia de otras características pronósticas adversas⁽²⁵¹⁾.

La *National Cancer Society*, evidenció en su último análisis la progresiva disminución de la supervivencia a medida que aumenta el tamaño del tumor, reportándose una supervivencia relativa a 5 años de 95%, 82% y 63% para los tumores ≤ 2 cm, 2,1-5 cm y >5 cm, respectivamente⁽²⁵²⁾.

Evidencias adicionales sobre el tamaño del tumor como factor de riesgo de recurrencia y muerte por cáncer de mama fueron proporcionadas por la *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* en cuyo estudio participaron más de 1000 pacientes menores de 40 años. Así pues, el tamaño patológico del tumor se asoció con la SLE (HR=1,61) y la SG (HR=1,68)⁽²⁵³⁾. Por consiguiente, a partir de los 5 cm, casi las tres cuartas partes de las pacientes tienen ganglios axilares afectados⁽²⁵⁴⁾.

Por todo ello, es importante reportar el tamaño del tumor de la forma más exacta posible⁽²⁵⁰⁾:

- El tumor se debe medir cuando menos en dos dimensiones y el diámetro mayor es el que se toma como referencia para la estadificación.
- El tamaño macroscópico y microscópico deben correlacionarse. En tumores con amplio componente *in situ*, sólo se tomará como tamaño del componente invasor, el cual se debe medir durante el examen microscópico.
- Cuando se encuentran dos o más tumores, estos se deben reportar por separado.

5.2.- Estado ganglionar

El estado ganglionar es el factor pronóstico independiente más potente en los pacientes con cáncer de mama⁽²⁵⁴⁻²⁵⁶⁾.

Atendiendo al número de ganglios linfáticos axilares positivos, el trabajo del coreano de Lee et al.⁽²⁵⁷⁾ demostró que la supervivencia a los 5 años en las pacientes que no tenían ganglios metastásicos fue de 92%. En las que tenían de 1 a 3 ganglios metastásicos, la supervivencia a 5 años disminuyó. En aquellas que tenían afectados de 4 a 9 ganglios, la supervivencia a los 5 años descendió a un 87% y si poseían más de 10 ganglios metastásicos, la supervivencia era tan solo de un 83%.

Según el consenso de expertos en *St. Gallen*, la presencia de metástasis en 4 o más ganglios linfáticos axilares, por sí mismo indica alto riesgo. Los pacientes con 1 o 3 ganglios afectados y Her2 amplificado se incluyeron igualmente en el grupo de alto riesgo, sin embargo, en aquellos con 1 o 3 ganglios, sin amplificación de Her2, fueron incluidos en la categoría de riesgo intermedio⁽²⁵¹⁾ (Tabla 6).

Categoría de riesgo	
Bajo Riesgo	<i>Ganglios negativos y todas</i> las siguientes características: pT \leq 2 cm, y Grado 1, y Ausencia de invasión vascular peritumoral, y Her2/neu ni sobreexpresado ni amplificado, y Edad \geq 35 años
Riesgo Intermedio	<i>Ganglios negativos y al menos una</i> de las siguientes características: pT > 2cm, o Grado 2-3, o Presencia de invasión vascular peritumoral, o Her2/neu sobreexpresado o amplificado, o Edad < 35 años <i>Ganglios positivos (1-3 ganglios positivos) y</i> Her2/neu ni sobreexpresado ni amplificado
Alto Riesgo	<i>Ganglios positivos (1-3 ganglios positivos) y</i> Her2/neu sobreexpresado o amplificado, o <i>Ganglios positivos (4 o más ganglios positivos)</i>

Tabla 6.- Definición de las categorías de riesgo en pacientes con cáncer de mama. **Tomado y modificado de:** Goldhirsch et al.⁽²⁵¹⁾.

Sobre la presencia de micrometástasis en los ganglios axilares hay controversias, ya que algunos estudios retrospectivos reseñan que el pronóstico de los pacientes con micrometástasis aisladas (\leq 2mm de diámetro) es el mismo que para los pacientes con ganglios negativos⁽²⁵⁸⁻²⁶⁰⁾, mientras que otros, sugieren un peor pronóstico⁽²⁶¹⁻²⁶³⁾.

Por otro lado, la afectación de ganglios supraclaviculares y cadena mamaria interna, también es asociada a una peor supervivencia^(256,264). La supervivencia a 5 años de las pacientes con metástasis en los ganglios axilares o en la cadena mamaria interna era del 56% y 52% para cada una y del 24% para ambas regiones afectadas. Las metástasis a los ganglios supraclaviculares es de pronóstico ominoso, ya que son por lo general alcanzados después de la invasión de los ganglios axilares o de los de la mamaria interna⁽²⁶⁵⁾.

5.3.- Grado de diferenciación

El grado histológico se ha convertido en uno de los pilares básicos de la evaluación pronóstica y predictiva de respuesta en pacientes con cáncer de mama invasivo^(266,267).

La clasificación *Nottingham*, modificación del método *Scarff-Bloom-Richardson*^(268,269), es el sistema de calificación más recomendado por diversos organismos

profesionales a nivel internacional (OMS, AJCC, Unión Europea, y *Royal College of Pathologists*)^(219,270) (Tabla 7).

% Formación de túbulos	Pleomorfismo nuclear	Nº de mitosis
>75% = 1	Leve = 1	<10/cga= 1
10-75% = 2	Moderado = 2	10-19/cga = 2
<10% = 3	Intenso = 3	>20/cga = 3

Tabla 7.- Clasificación de Elston y Ellis del grado histológico. Cga: Campo de gran aumento. **Tomado y modificado de:** Elston y Ellis et al.⁽²⁶⁸⁾.

En base a lo anterior la calificación menor es de tres y la mayor de nueve. Los tumores con calificación de 3 hasta 5 corresponden a tumores de bajo grado (grado I), son más diferenciados, con menor actividad mitótica y tienen mejor pronóstico. Aquellos con calificación de 6 y 7 son moderadamente diferenciados (grado II) y los que obtienen calificación 8 y 9 son poco diferenciados (grado III), presentan mayor anaplasia y número de células en división, por tanto, de peor pronóstico^(268,271).

En ese sentido, el alto grado histológico se ha relacionado con mayor frecuencia a metástasis, recurrencias tumorales, muerte por enfermedad metastásica y, por ende, sobrevida global más corta^(255,272,273). Se ha visto que las pacientes con tumores de bajo grado tienen un 10% de recaída a los 5 años, en tanto que, el 30% de aquellas con tumores de alto grado recaen en el mismo periodo de tiempo⁽²⁷²⁾.

5.4.- Tipo histológico

En general, el subtipo histológico no es un factor pronóstico importante, pero algunos tipos de cánceres de mama aparecen asociados a un riesgo muy bajo de recidiva.

Los tumores ductales infiltrantes y los infiltrantes lobulillares puros o en combinación predominante con otros tipos histológicos, son las formas más comunes de cáncer de mama. Los pacientes con carcinoma ductal infiltrante, tienen una mayor incidencia de ganglios positivos y peor evolución que aquellos con tipos histológicos menos comunes⁽²⁷⁴⁾.

Ciertos subtipos como el carcinoma tubular, papilar, mucinoso, medular y adenoide-quístico se asocian a características favorables, tales como bajo grado de malignidad o negatividad axilar, y por lo tanto, un relativo buen pronóstico^(216,231,275,276).

Los carcinomas intraductales con un mínimo componente agresivo, también tienen mejor pronóstico que los infiltrantes puros⁽²⁷⁷⁾.

Por el contrario, las formas de tipo comedocarcinoma y los carcinomas epidermoides son especialmente desfavorables^(278,279). Asimismo, la estirpe micropapilar también tienen un mal pronóstico, debido a una mayor incidencia de invasión vasculolinfática y recurrencia sistémica⁽²⁸⁰⁾.

5.5.- Invasión vascular y linfática

La invasión linfovascular confiere un factor de mal pronóstico, mayor recurrencia y mortalidad, tanto para las pacientes tratadas con cirugía conservadora de la mama, como para las pacientes tratadas con mastectomía⁽²⁸¹⁾.

Tras 20 años de seguimiento, Rosen et al.⁽²⁸²⁾ observaron una correlación entre la invasión linfovascular y el riesgo de recurrencia y muerte. La tasa de recurrencia en mujeres con enfermedad linfovascular en estadio I fue de 38% en comparación con el 22% para aquellos con invasión negativa.

Del mismo modo, el “Grupo Internacional de Estudio del Cáncer de Mama” realizó un estudio aleatorio con 1.275 mujeres con cáncer de mama con ganglios negativos a un solo ciclo de quimioterapia perioperatoria o ninguna terapia adyuvante sistémica y demostró que la presencia de invasión linfovascular se asoció con un aumento del 15% en el riesgo de recurrencia a 5 años, y este efecto era independiente de si recibían o no tratamiento adyuvante⁽²⁸³⁾.

5.6.- Receptores hormonales

El estrógeno y la progesterona, son hormonas que poseen un importante papel en el desarrollo glandular mamario normal, pero también en la progresión del cáncer de mama⁽²⁸⁴⁾. Así, el estrógeno media los efectos biológicos en el tejido mamario a través de su unión a los receptores específicos intracelulares: receptores de estrógeno α (RE α) y β (RP β). Por consiguiente, el efecto oncogénico del estrógeno viene mediado por RE α y se debe principalmente a la activación de la transcripción de genes que promueven la proliferación celular o reducen la apoptosis⁽²⁸⁵⁾.

Aunque en el cáncer de mama invasivo se considera que la presencia de RE y RP tiene significado pronóstico y predictivo⁽²⁸⁶⁻²⁸⁸⁾, el valor pronóstico se pierde en ambos después de un seguimiento prolongado^(284,289,290).

Los cambios en el estado de los receptores hormonales durante la progresión hormonal o después del tratamiento, suceden en el 10-40% de los pacientes^(284,290). Aproximadamente dos tercios de los casos de cáncer de mama expresan los RE^(284,290) y gran parte de los estudios indican que la positividad de éstos es el factor predictivo más importante identificado en el cáncer de mama^(287,291,292).

Más de la mitad de estos tumores RE positivos también expresan RP, cuya expresión ha sido considerada un indicador clínico de un RE funcional^(284,293,294). Asimismo, la expresión de los RP ha demostrado ser un factor independiente asociado con una mejor supervivencia de pacientes con cáncer de mama⁽²⁸⁸⁾. Tumores RE+/RP-, RE-/RP+ o RE-/RP-, son biológica y clínicamente distintos y tienen un mayor riesgo de mortalidad en comparación con aquellos que presentan RE+/RP+^(286,295,296). Este hecho se confirma por la expresión génica de *arrays* que demuestra que los cánceres de mama con RE+ y RE- son enfermedades molecularmente diferentes^(233,234,297).

Con todo, la determinación de los receptores hormonales es fundamental, sobre todo por su valor predictivo ya que permite elegir el tratamiento con terapia endocrina si están presentes⁽²⁹⁸⁾. La terapia endocrina utilizada para tratar el cáncer de mama con RE+ implica el uso de antiestrógenos que bloqueen los RE e inhibidores de la aromatasa que disminuyen la producción local y sistémica de estrógeno⁽²⁹⁹⁾. Existe una excelente correlación entre la positividad para RP y la futura respuesta a la terapia hormonal. Más del 50% de tumores con RE positivos responderán al tratamiento hormonal, frente a menos del 10% de tumores con RE negativos⁽²⁹⁶⁾.

5.7.- Her2/erbB2

El protooncogen Her2, conocido también como *neu* o *ErbB2*, pertenece a la familia de receptores celulares de membrana *ErbB* con actividad tirosinquinasa en su dominio intracitoplasmático y proporciona tanto valor terapéutico predictivo como pronóstico^(300,301). Her2 se sobreexpresa en aproximadamente el 20% a 25% de los cánceres de mama invasivos⁽³⁰⁰⁾ y se detecta mediante la amplificación y/o sobreexpresión del protooncogen *c-erbB2*⁽³⁰²⁾.

La IHC y FISH son los métodos más comúnmente empleados para determinar el estatus del Her2/*neu*^(237,303). Por ende, la prueba de FISH evalúa el estado del gen Her2 en el núcleo, mientras que la IHC evalúa la sobreexpresión de la proteína del receptor en la superficie de la célula⁽³⁰⁴⁾.

De este modo, el cáncer de mama con expresión de Her2, se asocia con el aumento de la agresividad del tumor, elevación de las tasas de recurrencia y aumento de la mortalidad^(292,305). A pesar de tener valor pronóstico, el uso óptimo de la condición de Her2 es un factor predictor de respuesta a la terapia anti Her2. La asociación de trastuzumab a la quimioterapia incrementa la tasa de respuesta en las pacientes con cáncer de mama metastásico Her2 positivo^(306,307).

En mujeres con cáncer de mama positivo para Her2 y progresión de la enfermedad con trastuzumab, el lapatinib es la siguiente línea de tratamiento más recomendada^(305,308). El anticuerpo conocido como pertuzumab, también es utilizado como terapia alternativa, dado que es capaz de superar algunas vías de resistencia a la terapia estándar con trastuzumab⁽³⁰⁹⁾. Del mismo modo, el trastuzumab-emtansina (anticuerpo conjugado), también está indicado en el tratamiento de cáncer de mama Her2 positivo tratado previamente con trastuzumab, quimioterapia basada en taxanos o lapatinib⁽³¹⁰⁾.

5.8.- Ki-67/MIB1

El antígeno Ki-67 fue identificado originalmente por Gerdes et al.⁽³¹¹⁾ en la década de 1980, mediante el uso de un anticuerpo monoclonal de ratón contra un antígeno nuclear de la línea celular del linfoma de Hodgkin. Este antígeno nuclear está presente en las fases activas del ciclo celular (G, S, G2, M) y ausente en la fase de descanso celular (G0)^(312,313).

El uso de Ki-67 como factor pronóstico y predictivo en cáncer de mama y en otros tumores malignos ha sido ampliamente estudiado y parece que la expresión inmunohistoquímica de Ki-67 tiene un importante valor pronóstico en el cáncer de mama temprano⁽³¹²⁾. De hecho, la positividad del Ki-67 se correlaciona con tumores de gran tamaño, poco diferenciados, invasión vascular, metástasis en ganglios linfáticos y se relaciona de forma inversa a la presencia de receptores hormonales⁽²⁵⁵⁾. Así pues, los altos porcentajes de MIB-1 (anticuerpo monoclonal) se han relacionado con recurrencia temprana y pobre supervivencia⁽³¹⁴⁾.

Algunos estudios indican que Ki-67 podría tener un papel significativo en la distinción entre los subtipos luminales A y B prediciendo el beneficio del tratamiento adyuvante en los subtipos de peor pronóstico^(312,315). Un estudio reciente ha planteado la posibilidad de que los pacientes con cáncer de mama luminal Her2 negativo con Ki-67 superior al 35% podrían beneficiarse de la quimioterapia para una mejor supervivencia⁽³¹⁶⁾.

Asimismo, as, la guía de la *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* no recomienda la determinación, de forma aislada, de los marcadores de proliferación para la toma de decisiones en la práctica diaria⁽³¹⁷⁾.

5.9.- Otros factores biológicos

Existen factores que han sido extensamente estudiados clínica y biológicamente, pero cuya importancia pronostica no ha sido validada en ensayos consistentes. Como ejemplo de ello están algunos biomarcadores como el p53 y la fracción de células tumorales en fase S, además de la ploidicidad del ADN tumoral, marcadores de angiogénesis, el EGFR, el factor a de crecimiento (TGFa), el bcl-2, el pS2 y la catepsina D⁽²⁵⁰⁾.

5.10.- Edad

La edad es el parámetro clínico más influyente en el pronóstico⁽³¹⁸⁾. Park et al.⁽³¹⁹⁾ evaluaron retrospectivamente el resultado de 1.098 pacientes con cáncer de mama que se dividieron en ≤ 35 y > 35 años. En el análisis multivariante, la edad fue un factor pronóstico independiente en las mujeres con edad ≤ 35 años cuya SLE y SG fue más corta.

Resultados similares fueron encontrados por Aebi et al.⁽³²⁰⁾, quienes evaluaron los efectos de la terapia adyuvante en mujeres jóvenes premenopáusicas (< 35 años), siendo la SLE a 10 años y la SG peores en las jóvenes, respecto a mujeres más mayores (≥ 35 años). Asimismo, las pacientes más jóvenes con tumores RE positivo, también tuvieron una SLE menor que los pacientes con tumores RE negativos. Por el contrario, entre los pacientes de mayor edad, la SLE era similar independientemente de la condición de los RE. Ya, Saghir et al.⁽³²¹⁾ mostró que la edad joven tuvo un impacto negativo en la supervivencia de los pacientes con ganglios linfáticos axilares positivos y receptores hormonales positivos.

6.- PROGRAMA DE CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER HEREDITARIO

6.1.- Introducción

El consejo genético se define como un proceso de comunicación que se ocupa de los problemas humanos asociados a la aparición, o riesgo de aparición, de una enfermedad genética en una familia⁽³²²⁾.

Por ende, debido a la necesidad de mejorar la labor asistencial e investigadora en el cáncer hereditario, la estrategia regional contra el cáncer en Castilla y León, propone en una de sus líneas, actividades para la prevención secundaria del cáncer y entre ellas, señala el desarrollo de Unidades de Consejo Genético en Cáncer (UCGC) y la derivación a éstas de los casos que reúnan los criterios establecidos en el Programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario.

6.2. Objetivos del programa⁽³²³⁾

6.2.1.- Objetivo general

Reducir la morbilidad y mortalidad en sujetos con predisposición genética a padecer un cáncer hereditario y mejorar su calidad de vida.

6.2.2.- Objetivos específicos

- Valoración del riesgo del paciente a padecer un cáncer hereditario.
- Dar respuesta a la demanda de información.
- Ofertar la posibilidad de realizar pruebas genéticas para determinar la existencia de laguna mutación, tanto en el paciente como en su familia.
- Estimar la incidencia de mutaciones genéticas y repercusiones clínicas.
- Aumentar la efectividad y eficiencia de las pruebas genéticas.
- Ofrecer métodos disponibles de prevención y detección precoz de nuevos casos de cáncer.
- Crear un registro de cáncer familiar y tipificar mutaciones genéticas más frecuentes en Castilla y León.

- Promover la investigación en cáncer hereditario.

6.3.- Funcionamiento de las Unidades de Consejo Genético en Cáncer

Inicialmente, el paciente o el familiar son derivados a las Unidades del Consejo Genético según los procedimientos establecidos en cada una de las gerencias (ANEXO II). Una vez en el Consejo Genético, tiene lugar una primera visita en la que se recabará información sobre la historia personal y familiar, y se informará sobre los riesgos, las limitaciones y las implicaciones del resultado de los análisis. De esta forma, en caso de que el paciente sea admitido en el programa, y él quiera entrar, éste conozca toda la información pertinente⁽³²³⁾.

Llegados a este punto, sólo si el paciente tiene una alta estimación de riesgo, será incluido en el programa de Consejo Genético. Una vez incluido en el programa, las Unidades de Consejo Genéticos solicitarán pruebas de diagnóstico molecular, cuyos resultados serán mostrados en una segunda visita:

- **RESULTADO POSITIVO** con significado clínico es aquel en el que se detecta mutación hereditaria conocida, por lo que existe una predisposición al cáncer hereditario. Ante este resultado, es muy importante ofrecer apoyo emocional, medidas preventivas específicas y pruebas adicionales a los familiares.
- **RESULTADO NEGATIVO** concluyente es aquel en el que la mutación que previamente se había detectado en un pariente, no ha sido detectada en el sujeto analizado. En consecuencia, se recomienda la inclusión del paciente en programas poblacionales.
- **RESULTADO NO INFORMATIVO** es aquel en el que, presentando en la familia criterios clínicos de alto riesgo, no se detecta mutación patogénica relacionada con cáncer hereditario. Esto puede deberse al desconocimiento del gen mutado, errores en el análisis genético, selección errónea del sujeto, o existencia de un caso de cáncer esporádico en una familia con síndrome hereditario de cáncer. En estos casos, se lleva a cabo una valoración individual.

6.4.- Situación actual del Programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario en Castilla y León

En 2002 se aprobó en Castilla y León el II Plan de Salud, cuyas primeras líneas de trabajo se centraban preferentemente en la lucha contra el cáncer, con el objetivo general de disminuir la mortalidad prematura. Esto condujo al diseño de una estrategia regional específica de lucha contra el cáncer, que abarcó desde 2002 a 2004. A partir de esta estrategia, una de las líneas de trabajo que se plantearon fue la de detectar el cáncer precozmente, es decir, hacer una prevención primaria y secundaria. Fue en ese momento cuando se desarrollaron las primeras Unidades de Consejo Genético, especialmente en cáncer de mama. Se estableció una unidad en Burgos y otra en Salamanca. Posteriormente se incorporó Valladolid⁽³²³⁾.

La siguiente tabla (Tabla 8) refleja la estructura actual del Programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario en Castilla y León, con sus laboratorios asociados y las Áreas de Salud correspondientes^(324,325):

	UCGC DE SALAMANCA	UCGC DE BURGOS	UCGC DE VALLADOLID
UBICACIÓN	Complejo Asistencial de Salamanca	Hospital Universitario de Burgos	Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid
ÁREAS DE SALUD	Salamanca, Ávila, León, El Bierzo, Zamora y Ávila	Burgos, Palencia y Soria	Segovia, Valladolid Este y Valladolid Oeste
LABORATORIOS DE ANÁLISIS GENÉTICOS	Centro de Investigación del Cáncer (CIC-Salamanca)	Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM-Valladolid)	

Tabla 8.- Estructura del Programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario en Castilla y León. UCGC: Unidad de Consejo Genético en Cáncer. **Tomado y modificado de:** Portal de Salud de la Junta de Castilla y León⁽³²⁵⁾.

Desde el inicio del programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario en nuestra comunidad, se han incluido en él un total de 6.960 pacientes y familiares (Tabla 9). La procedencia de los pacientes incluidos en el programa es mayoritariamente desde Atención Especializada (78-95%) y el resto procede de Atención Primaria⁽³²³⁾.

Unidades de Consejo Genético de Castilla y León	Cáncer de mama y Ovario		Cáncer Colorrectal	
	Pacientes	Familiares	Pacientes	Familiares
UCGC Burgos	1153	727	215	185
UCGC Salamanca	1631	374	908	126
UCGC Valladolid	871	168	447	155
TOTAL	3655	1269	1570	466

Tabla 9.-Número de primeras consultas acumuladas hasta el 2015 a pacientes y familiares incluidos en el programa de Consejo Genético em Cáncer Hereditario de mama, ovario y colorrectal en Castilla y León⁽³²³⁾.

Del total de muestras analizadas hasta ahora, el Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca ha encontrado un 11,7% de mutaciones patogénicas. Por su lado, el Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM) de Valladolid ha encontrado entre un 17,65% y un 23% de mutaciones patogénicas⁽³²³⁾.

A lo largo de todo este periodo, el número de pacientes que se ha ido incluyendo año tras año se ha ido incrementando. En el caso del cáncer de mama y ovario, en 2003 se incluyeron 42 pacientes y en 2015 la cifra ascendió a 564. Fue a partir del 2013 cuando se produjo el mayor incremento de inclusiones debido al mayor interés suscitado por el Consejo Genético⁽³²³⁾ (Gráfico 8).

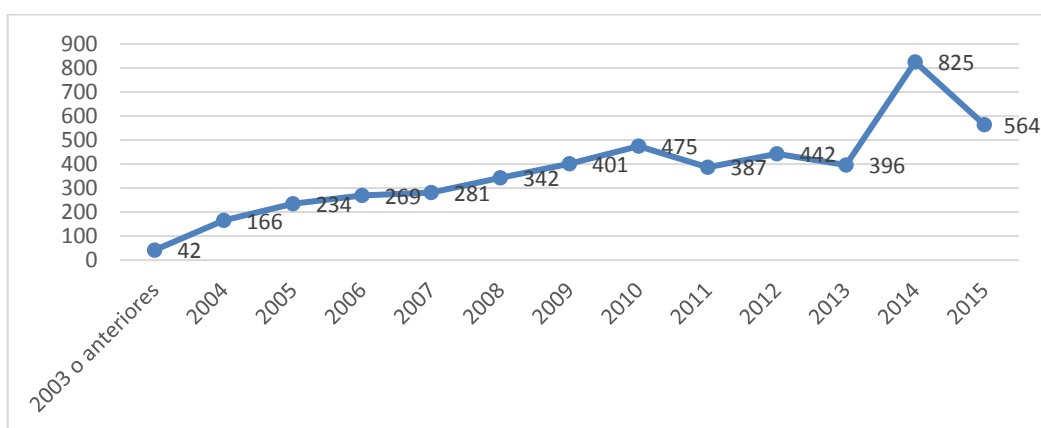


Gráfico 8.- Evolución temporal del número de primeras consultas a pacientes y familiares dentro del Programa de Consejo Genético en Cáncer de Mama y Ovario de Castilla y León. **Tomado y modificado de:** Consejería de Sanidad⁽³²³⁾.

Del mismo modo, aunque se inició más tarde, estas mismas tendencias se repiten para el cáncer colorrectal (Gráfico 9).

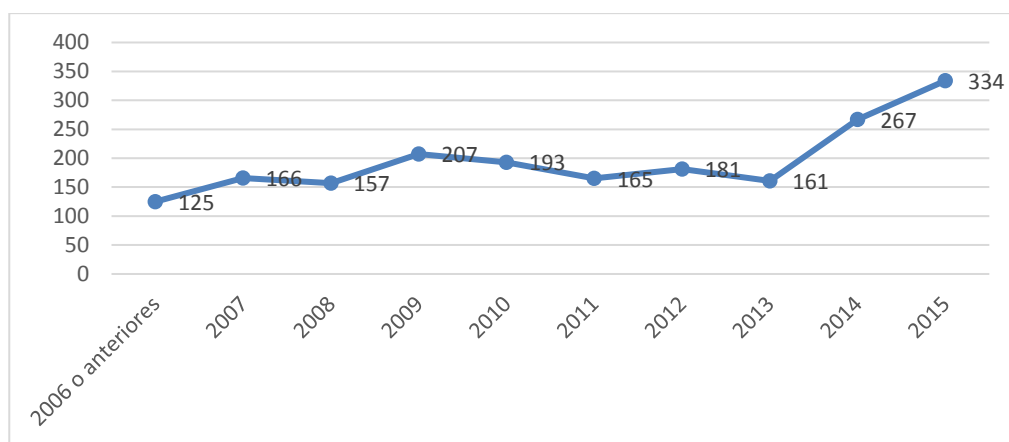


Gráfico 9.- Evolución temporal del número de primeras consultas a pacientes y familiares dentro del Programa de Consejo Genético en Cáncer Colorrectal de Castilla y León. **Tomado y modificado de:** Consejería de Sanidad⁽³²³⁾.

6.5.- Selección de familias candidatas a realizar el estudio genético dentro del Programa de Consejo Genético en Cáncer de Mama y Ovario Hereditario

Con el fin de conseguir una mayor efectividad y eficiencia es necesario seleccionar adecuadamente las personas que pueden iniciar el estudio genético, para lo cual se deberán determinar unos criterios de selección específicos.

La selección inicial se realiza considerando la probabilidad individual de ser portador de una mutación, teniendo en cuenta los antecedentes personales y familiares de cáncer.

Entre los criterios clínicos actualizados por SEOM para selección de familias con probable mutación en BRCA1/2⁽³²⁶⁾ (Tabla 10), destacan dos no condicionados por historia familiar y/o personal de cáncer y que, por tanto, obedecerían a una estrategia universal:

- Cáncer de mama triple negativo en mujeres menores de 50 años; y
- Cáncer de ovario (o trompa de Falopio o peritoneal) epitelial no mucinoso de alto grado.

<p>UN CASO INDEPENDIENTEMENTE DE LA HISTORIA FAMILIAR</p> <p>A. Cáncer de mama y cáncer de ovario sincrónico o metacrónico.</p> <p>B. Cáncer de mama ≤ 35 años (o cáncer de mama ≤ 40 años y familia no informativa)*.</p> <p>C. Cáncer de mama bilateral (el primero diagnosticado ≤ 40 años).</p> <p>D. Cáncer de mama triple negativo ≤ 50 años.</p> <p>E. Cáncer de ovario epitelial no mucinoso de alto grado (o trompa de Falopio peritoneal primario).</p>
<p>DOS FAMILIARES DE PRIMER GRADO** CON ALGUNA DE ESTAS COMBINACIONES</p> <p>F. Cáncer de mama bilateral + otro caso de Cáncer de mama < 50 años.</p> <p>G. Cáncer de mama en varón.</p> <p>H. Cáncer de mama + Cáncer de ovario.</p> <p>I. 2 casos de Cáncer de mama diagnosticados < 50 años.</p>
<p>TRES O MÁS FAMILIARES DIRECTOS ** CON CÁNCER DE MAMA Y/O CÁNCER DE OVARIO</p> <p>J. ≥ 3 Cáncer de mama \pm Cáncer de ovario</p>

Tabla 10.- Criterios de selección para estudio genético BRCA en cáncer de mama y cáncer de ovario. * Menos de 2 mujeres que hayan vivido hasta los 45 años o más en cada rama familiar. ** En la misma rama familiar. Tomado y modificado de: SEOM⁽³²⁶⁾.

6.6.- Seguimiento de los pacientes con Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario

El seguimiento en sujetos en los que se ha obtenido un resultado positivo tras realizar el test genético ha de individualizarse. A continuación, se describen las principales medidas de reducción de riesgo y seguimiento en portadores de mutación en BRCA1 o BRCA2^(324,326,327):

- Reducir la ingesta calórica, moderar el consumo de alcohol y realizar ejercicio físico regularmente. No existe evidencia científica alta que sustente esta medida.
- Control y vigilancia frente a cáncer de mama: autoexploración mamaria mensual en mayores de 18 años; exploración mamaria médica semestral a partir de los 25 años; mamografía anual (con o sin ecografía) en mayores de 30, o 10 años antes del diagnóstico más joven en la familia; resonancia magnética mamaria anual en mujeres entre los 25 y 55 años.
- Control y vigilancia frente al cáncer de ovario: exploración ginecológica, ecografía transvaginal y determinación sérica de CA125. La edad en la que debe iniciarse el control no es clara. Sin embargo, debido a que el riesgo de

desarrollar cáncer de ovario en mujeres con mutación en BRCA aumenta a partir de los 40 años, se recomienda iniciar estas medidas a los 35 años.

- Vigilancia en varones con mutación BRCA: debido a que el riesgo en varones es menor, se recomienda la autoexploración mamaria y, en caso de detectar anomalías, mamografía con o sin ecografía. La presencia de mutación en BRCA aumenta el riesgo de cáncer de próstata, por lo que a partir de los 40 años se recomienda la determinación sérica de PSA y tacto rectal.
- Quimioprevención: Al día de hoy, en Europa, la quimioprevención solo se puede aplicar en el contexto de ensayos clínicos^(328,329). Diversos estudios han demostrado la eficacia de tamoxifeno y raloxifeno como tratamiento preventivo en mujeres de alto riesgo (algo menor para raloxifeno comparando ambos según el estudio STAR⁽³³⁰⁾). Los dos han sido aprobados por la *Food and Drug Administration (FDA)*, aunque hasta ahora su utilización no ha sido ampliamente admitida por sus efectos secundarios (cáncer de endometrio con tamoxifeno y eventos tromboembólicos en ambos). Otros fármacos, como el letrozol, también se están estudiando como métodos de quimioprevención en pacientes portadoras de mutación en BRCA1 o BRCA2.
- Cirugía reductora de riesgo: La mastectomía profiláctica disminuye el riesgo de cáncer de mama en un 90%. Sin embargo, no se ha confirmado su beneficio en la supervivencia de las pacientes con respecto al seguimiento. Por otro lado, con la salpingooforectomía bilateral profiláctica se consigue reducir el riesgo de cáncer de ovario/trompa/peritoneo en un 80%. Se realiza una vez finalizado el deseo reproductivo de la mujer portadora, y si se efectúa antes de los 45 años, se asocia a una reducción del riesgo de cáncer de mama del 50%^(331,332).

6.7.- Estimación del riesgo

La estimación del riesgo se basa inicialmente en los antecedentes familiares de cáncer de mama y/u ovario, por lo que se debe elaborar una historia personal y familiar cuidadosa y detallada.

Hay que diferenciar entre la estimación del riesgo de desarrollar cáncer de mama y la estimación del riesgo de ser portador de una mutación genética en los genes de alta

penetrancia BRCA1 y BRCA2. Para ambas estimaciones se dispone de criterios clínicos y de diferentes modelos matemáticos que pueden respaldar la decisión de realizar un estudio genético⁽¹⁰⁵⁾.

Para seleccionar mejor las familias a las que se les debe recomendar el estudio, es necesario el desarrollo de métodos precisos, sencillos y rápidos de estimación de la probabilidad pre-test de sufrir un síndrome asociado a estos genes.

Por ello, deberemos basar nuestras predicciones en estimaciones estadísticas como son los modelos empíricos, los modelos genéticos o las tablas de prevalencia:

- **Modelos empíricos:** Se identifican una serie de variables independientes que se asocian a mutación en una serie de familias a las que se realiza el estudio genético. Se construye un modelo estadístico multivariable (generalmente mediante regresión logística) que predice la probabilidad de que una familia con unas características determinadas sea portadora. Ejemplos son U Penn, Myriad I, Myriad II, el español HCSC, etc⁽¹⁰⁵⁾.
- **Modelos genéticos:** Se establece un modelo de susceptibilidad génica al suponer la existencia de determinados genes de susceptibilidad (con frecuencia y penetrancia determinada) y que siguen un patrón de herencia mendeliano. Se emplea una aproximación estadística para determinar la probabilidad de que un individuo con una serie de características sea portador de una mutación en uno de esos genes de susceptibilidad. Se incluyen el método de Claus, el modelo BRCAPRO, el modelo italiano IC y el BOADICEA⁽³³³⁾.
- **Tablas de prevalencia:** Se clasifica la familia en categorías definidas asumiendo que la probabilidad de detectar una mutación deletérea es igual a la frecuencia con que se ha detectado mutación en dicha categoría. La utilidad dependerá del número de familias analizadas en dicha categoría y el grado de ajuste de nuestra familia a esas categorías establecidas. A través de la siguiente web <http://www.myriadtest.com> que se actualiza continuamente, se puede acceder fácilmente a la consulta⁽¹⁰⁵⁾.

6.8.- Beneficios y Limitaciones del Consejo Genético

El consejo genético es una herramienta útil en la prevención del cáncer. La puesta en marcha de medidas preventivas y la posibilidad de diagnosticar precozmente la enfermedad es uno de los principales beneficios de la asesoría genética. Sin embargo, el proceso de consejo genético es complejo y requiere un abordaje multidisciplinar. Además, los síndromes de cáncer hereditario tienen una prevalencia e incidencia baja, y representan un pequeño porcentaje de todos los casos de cáncer⁽³²⁷⁾.

Es muy importante aportar toda la información al paciente y familiares, explicando las limitaciones y riesgos del consejo genético, con el fin de que la decisión de continuar con el proceso se tome de forma autónoma. El sujeto ha de conocer que un resultado positivo no implica la certeza de desarrollar cáncer, sino una probabilidad mayor que la del resto de la población al ser portador de una mutación genética predisponente. Además, el resultado puede ser incierto, siendo imposible identificar una mutación concreta, lo que puede generar trastornos psicológicos en el individuo como ansiedad o incertidumbre, que pueden derivar en una depresión o baja autoestima. Para prevenir impactos psicológicos negativos, es preciso valorar la situación emocional del sujeto, ofrecer apoyo psicológico y aportar la información apropiada y adaptada a las condiciones del individuo, respetando en todo momento sus decisiones respecto al proceso de asesoramiento y seguimiento. Sin embargo, también existen beneficios psicológicos importantes en individuos con resultado negativo concluyente. Este resultado refleja que el sujeto no es portador de la mutación a pesar de pertenecer a una familia con mutación conocida en un caso índice. De este modo, se excluye a los sujetos con resultado negativo concluyente de las medidas de cribado establecidas para portadores de la mutación. Sin embargo, es recomendable la entrada de estos sujetos en los programas de cribado 5-10 años antes que la población general^(105,324).

En cuanto al SCMOH, las medidas de reducción de riesgo en sujetos portadores de mutación en BRCA presentan limitaciones, sobre todo para los cánceres de ovario, ya que se han descrito casos en los que se han detectado tumores ováricos en estadios precoces una vez realizada la ooforectomía, poniendo en duda la efectividad de la ecografía como método de vigilancia y detección precoz de la enfermedad. También hay evidencia de la existencia de casos en los que la cirugía profiláctica no previene la aparición de tumores de mama, ovario o peritoneo. En relación con esto, existe un 4% de riesgo de desarrollar

tumores peritoneales tras la extirpación ovárica, por lo que se sigue realizando la determinación sérica de CA125 tras la ooforectomía⁽³²⁴⁾.



JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en la población femenina en nuestro medio. La mayoría de los tumores malignos de mama están causados por mutaciones somáticas. Sin embargo, entre el 5-10% de los casos se originan por mutaciones en la línea germinal.

La forma principal de cáncer de mama hereditario es el Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario (SCMOH) debido a mutaciones de alta penetrancia en los genes supresores BRCA1 y BRCA2. La identificación de familias portadoras de mutación en estos genes posibilita la puesta en marcha de medidas de seguimiento y estrategias para la detección precoz del cáncer de mama y ovario.

Las diferencias en la historia natural y el comportamiento clínico entre el cáncer de mama esporádico y el asociado al SCMOH (BRCA1/2 positivo y BRCA1/2 negativo) son poco conocidas. De hecho, diversos estudios han puesto de manifiesto resultados contradictorios al contrastar la agresividad tumoral entre ambos grupos. Además, la ausencia de características patognomónicas, hace que la identificación sea un reto para el clínico que debe basarse en la combinación de criterios clínicos, histopatológicos como también la confirmación del estudio mutacional.

En este contexto se proponen los siguientes objetivos:

Objetivos Generales:

Describir las características clínicas y anatomopatológicas, así como la evolución clínica de aquellas pacientes diagnosticadas con cáncer de mama esporádico, al igual que las remitidas a la Unidad de Consejo Genético por cumplir criterios personales y/o familiares de cáncer de mama según el programa de la Junta de Castilla y León, todas ellas con seguimiento por el Servicio de Oncología Médica del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca entre 2007-2013.

Objetivos Específicos:

1. Determinar las diferencias de las características clínico-anatomopatológicas entre las pacientes con cáncer de mama esporádico y asociado al SCMOH sin mutación en BRCA1/2.
2. Establecer las diferencias de las características clínico-anatomopatológicas entre las pacientes con cáncer de mama esporádico y asociado al SCMOH con mutación en BRCA1/2.
3. Estudiar las diferencias de las características clínico-anatomopatológicas entre las pacientes con cáncer de mama asociado al SCMOH (con y sin mutación en BRCA1/2).
4. Conocer las diferencias de las características clínico-anatomopatológicas entre las pacientes con cáncer de mama esporádico y el subgrupo asociado al SCMOH sin mutación en BRCA1/2 con antecedentes familiares (1º y 2º grado) de la enfermedad.
5. Analizar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de los grupos en estudio.



PACIENTES Y MÉTODOS

1.- PACIENTES

1.1- Selección de pacientes

Con el fin de cumplir los objetivos planteados, quisimos obtener una muestra representativa de la población con cáncer de mama esporádico y cáncer de mama asociado al SCMOH con seguimiento por el Servicio de Oncología Médica del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Para ello, hemos consultado el listado de registro de tumores elaborado por el Servicio de Oncología Médica, buscando aquellas pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama entre enero de 2007 y diciembre de 2013 dado que a partir del año 2007, se incluyó la terapia con anticuerpo monoclonal de forma protocolaria en el tratamiento de los tumores Her2 positivos, y por ende, fueron tratadas con una pauta uniforme.

Clasificación de los grupos en estudio:

- ❖ **Cáncer de Mama Esporádico:** pacientes que no cumplen criterios de derivación personales y/o familiares preestablecidos por la UCGC.
- ❖ **Cáncer de Mama asociado al SCMOH:** pacientes que cumplen criterios personales y/o familiares asociados al SCMOH preestablecidos por la UCGC, todas ellas con estudio de mutación de los genes BRCA1/2:
 - A) *Cáncer de Mama BRCA1/2 positivo:* pacientes con herencia de mutación autosómica dominante en BRCA1 o BRCA2.
 - B) *Cáncer de Mama BRCA1/2 negativo:* pacientes sin evidencia herencia autosómica dominante en BRCA1 o BRCA2.

1.2.- Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

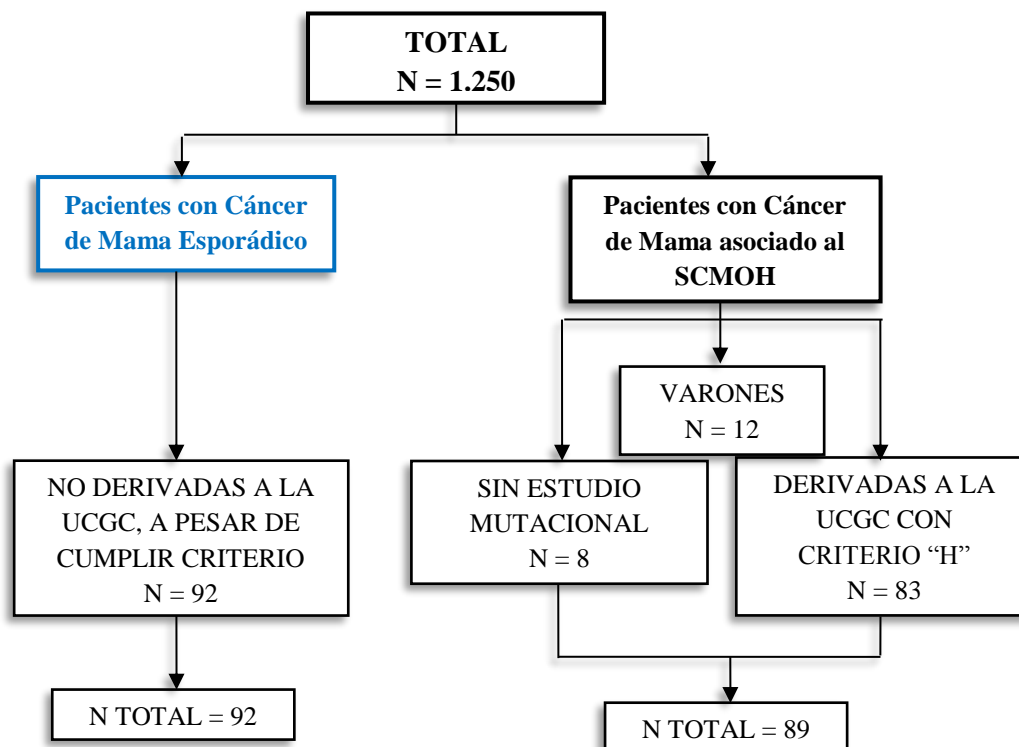
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama confirmado por anatomía patológica.
- Pacientes con seguimiento por el Servicio de Oncología Médica del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.
- Pacientes con la edad al diagnóstico confirmada.
- *Criterios exclusivamente para pacientes remitidos a la UCGC:*

- Pacientes que cumplan estrictamente los criterios personales y/o familiares de derivación a la UCGC (Criterios A, B, D, E, F y G).
- Pacientes con estudio de mutación en los genes BRCA1 y BRCA2.

Criterios de exclusión:

- Pacientes diagnosticados en años distintos al periodo entre el 2007-2013.
- Pacientes del sexo masculino (Criterio C).
- Pacientes no derivados a la UCGC, a pesar de cumplir los criterios personales y/o familiares de inclusión en el programa.
- *Criterios exclusivamente para pacientes remitidos a la UCGC:*
 - Pacientes sin criterios personales y/o familiares de derivación, que a pesar de todo, fueron incluidos en el programa por motivo H (otros criterios de derivación).
 - Pacientes sin los resultados del estudio mutacional en los genes BRCA1 y BRCA2.

De las 1.250 pacientes iniciales, hemos excluido 181 (14,5%), por las siguientes razones:



Esquema 1.- Pacientes con cáncer de mama esporádico y cáncer de mama asociado al SCMOH excluidos del estudio por incumplimiento de criterios preestablecidos.

1.3.- Variables recogidas

Datos demográficos/clínicos:

- Sexo
- Edad al diagnóstico
- Estado menstrual al diagnóstico
- Edad de la menarquia
- Edad de la menopausia
- Número de embarazos
- Número de abortos
- Número de hijos
- Edad del primer parto
- Tiempo de lactancia materna
- Uso de anticonceptivos orales
- Uso de terapia hormonal sustitutiva
- Hábitos tóxicos (Tabaco/Alcohol)
- Índice de masa corporal (Talla/Peso) al diagnóstico
- Antecedentes de haber padecido o padecer otras neoplasias
- Antecedentes familiares de cáncer de mama y/u ovario
- Antecedentes familiares de patología tumoral

Datos del tumor:

- Localización del tumor
- Tipo histológico
- Grado de diferenciación
- Tamaño tumoral (T)
- Afectación ganglionar axilar (N)
- Si metástasis (M)
- Localización de la metástasis
- Estadio tumoral
- Receptores hormonales (estrógeno y progesterona)
- Expresión de la proteína Her2
- Mib-1
- Expresión de p53

Datos de tratamiento:

- Tipo de cirugía local
- Tipo de cirugía en los ganglios axilares
- Tipo de tratamiento sistémico (quimioterapia, hormonoterapia, terapia biológica)
- Tratamiento con radioterapia

Datos del estudio genético:

- Presencia o no de mutación en BRCA1 o BRCA2
- Localización de la mutación
- Tipo de criterio de derivación

Datos de seguimiento:

- Si recaída
- Localización de la recaída
- Tratamiento recibido en la recaída
- Respuesta al tratamiento
- Si progresión de la enfermedad metastásica
- Localización de la progresión
- Estado: vivo (sin enfermedad, estabilización, respuesta, recaída/progresión) o éxitus
- Causa de la muerte (cáncer de mama, otras neoplasias u otras causas)

1.4.- Criterios de derivación

Debido a la laboriosidad del estudio de ambos genes y la escasa prevalencia de mutaciones en la población, los análisis de toda la población se hacen inviables. Por lo tanto, es necesaria la selección de individuos y familias en las que existe una probabilidad razonable de detectar una alteración o en los que las consecuencias del estudio pueden ser clínicamente beneficiosas.

La frecuencia de detección en ambos genes depende del método usado para el análisis y de la probabilidad del individuo analizado de ser portador, según sus antecedentes personales y familiares de cáncer. Aunque los criterios de selección pueden variar, incluyen los indicios de riesgo de predisposición heredada.

Los criterios de derivación para el SCMOH utilizados en este estudio fueron los establecidos entonces por el Programa de Consejo Genético de la Junta de Castilla y León y se exponen a continuación⁽³²⁴⁾:

Único caso en la familia	
A	Cáncer de mama bilateral. Dos cánceres primarios ipsilaterales. Mama y ovario en el mismo individuo
B	Cáncer de mama u ovario, diagnosticado ≤ 40 años
C	Cáncer de mama en el varón
Dos casos en la familia	
D	Dos casos de cáncer de mama, uno de ellos diagnosticado antes de los 50 años (familiares de 1º grado)
E	Un caso de cáncer de mama diagnosticado antes de los 50 años y un caso de ovario (familiares de 1º y 2º grado)
F	Dos casos de cáncer de ovario, diagnosticados a cualquier edad (familiares de 1º y 2º grado)
Tres casos en la familia	
G	Tres o más casos de cáncer de mama (dos de ellos en familiares de 1º grado) y/u ovario (familiares de 1º y 2º grado), diagnosticados a cualquier edad
Otros casos	
H	Otros casos a ser considerados en la UCGC

Con el propósito de obtener una muestra lo más homogénea posible y que cumpliera criterios de derivación claramente preestablecidos, hemos excluido aquellos pacientes incluidos en el programa por criterios C y H.

Es importante aclarar que **hijo/a, padre, madre y hermano/a se consideraron familiares de primer grado**. Se consideraron **familiares de segundo grado a abuelos, nietos, tíos, sobrinos en la misma línea materna o paterna**⁽³³⁴⁾.

2.- METODOLOGÍA

2.1.- Recogida de la información

Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo, obtuvimos información acerca de los antecedentes personales y/o familiares de los pacientes, así como la evolución de la enfermedad mediante la revisión de 1.250 historias clínicas (944 pacientes con cáncer de mama esporádico + 306 casos índice o probando derivados al Programa de Consejo Genético de Salamanca) elaboradas por el Servicio de Oncología Médica del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Las características histopatológicas

del tumor fueron recogidas en los informes proporcionados por el Servicio de Anatomía Patológica.

La información acerca de los antecedentes familiares y/o personales de aquellas pacientes asociadas al SCMOH, se obtuvieron mediante la revisión de historias clínicas elaboradas por la Unidad de Consejo Genético. En estos casos, verificamos los árboles genealógicos de forma ascendente, descendente y lateral. Por otro lado, en el caso de las esporádicas, este dato se adquirió a través de las historias clínicas del Servicio de Oncología Médica, Radioterapia y Patología Mamaria.

Dado que la Unidad de Consejo Genético de Salamanca, trabaja en colaboración con el Laboratorio 14 de biología molecular en el CIC, la información sobre el estudio molecular de los genes BRCA1 y BRCA2, fue obtenida mediante los informes emitidos por el mismo laboratorio.

2.2.- Descripción de las variables analizadas

Datos demográficos/clínicos:

Se consideró la edad de las pacientes en el momento del diagnóstico.

Se tuvo en cuenta el estado menstrual inicial, fuera premenopáusico o postmenopáusico, tal como se reflejaban en la historia clínica de las pacientes. En los casos cuyo dicho dato no constara, se consideraron desconocidos.

Para la edad de la menarquia y de menopausia, se tuvo en cuenta la descrita en los antecedentes personales de las pacientes. En los casos cuyos dichos datos no se reflejaran en la historia clínica, se consideraron desconocidos.

El número de embarazos, abortos, hijos, edad del primer parto y tiempo de lactancia materna se obtuvieron mediante la información descrita en los antecedentes personales de las pacientes. Para conseguir un análisis de datos menos estratificado, hemos clasificado el embarazo en “sí”, en los casos que refirieron haber tenido 1 o más gestaciones y en “no” cuando eran nuligestas. Los abortos fueron catalogados como “si” al referirse 1 o más abortos y como “no” en ausencia de ellos. La paridad se consideró como “si” en aquellas mujeres con 1 o más hijos y como “no” si no los tuviesen. Se tuvo en cuenta la adherencia o no a la lactancia materna y, a su vez, la duración en meses de la misma, cuya categorización fue \leq o >3 meses, ya que en las historias clínicas era la

referencia que se tomaba para la descripción de dicho dato. La edad del primer parto se recogió de los antecedentes personales de las pacientes descritos en sus historias clínicas. En los casos cuyos dichos datos no se reflejaran en la historia clínica, se consideraron desconocidos.

Para el uso de anticonceptivos orales y terapia hormonal sustitutiva, solamente hemos considerado si se ha adoptado o no. En los casos cuyo dicho dato no se reflejara en la historia clínica, se consideraron desconocidos.

Respecto al hábito tabáquico, consideramos como “sí” cuando se trataban de mujeres descritas como fumadoras o exfumadoras y como “no” si negaban haberlo sido. En cuanto al consumo de alcohol, catalogamos como “sí” los casos descritos como consumidores frecuentes, ocasionales, leves o moderados, no obstante, se catalogaron como “no” los descritos como no consumidores. En los casos cuyos dichos datos no se reflejaran en la historia clínica, se consideraron desconocidos.

La medida de la masa corporal se determinó mediante el cálculo de división de los kilogramos de peso por el cuadrado de la estatura en metros ($IMC = \text{peso [kg]} / \text{estatura [m}^2\text{]}$). En suma, para la clasificación del índice de masa corporal (IMC), nos basamos en la definición propuesta por la OMS(335), considerando infrapeso si $<18,5$, normopeso entre $18,5-24,9$, sobrepeso entre $\geq 25-29,9$ y obesidad si ≥ 30 . En los casos cuyo peso y/o altura no se reflejaran en la historia clínica, se consideraron desconocidos.

La información sobre los antecedentes familiares de cáncer de mama y/u ovario, se agrupó en función del grado de parentesco con el caso índice (1º o 2º grado). A su vez, clasificamos en función de grado familiar y tipo de cáncer (mama y/u ovario), el número de familiares con la enfermedad (0, 1, 2, 3 o 4). En los casos cuyos dichos datos no se reflejaran en la historia clínica, se consideraron desconocidos.

Datos del tumor:

Para la localización tumoral, se consideró el lado de la mama cuyo tumor primario fue identificado inicialmente, fuera en la mama derecha, izquierda o en ambas mamas sincrónicamente. Se catalogó como bilateral metacrónico, aquellos tumores cuya nueva aparición del tumor se dio en la mama contralateral en un intervalo superior a los 6 meses desde la detección del tumor primario y/o si además, eran de diferente tipo histológico del primario⁽³³⁶⁾.

Los tipos histológicos fueron agrupados en carcinoma ductal infiltrante, lobulillar infiltrante, carcinoma *in situ*, medular, metaplásico, micropapilar, mixto, mucinoso, papilar, tubular y otros (cribiforme, apocrino y adenoescamoso). A su vez, hemos realizado una mayor agrupación para el estudio comparativo, considerando 4 grupos histológicos: carcinoma ductal infiltrante, lobulillar infiltrante, *in situ* y otros (medular, metaplásico, micropapilar, mixto, mucinoso, papilar, tubular, cribiforme, apocrino y adenoescamoso).

Para el grado tumoral, se tuvo en cuenta la clasificación utilizada por el Servicio de Anatomía Patológica: grado 1 (bien diferenciado), grado 2 (moderadamente diferenciado) y grado 3 (pobrementemente diferenciado). En los casos cuyo dicho dato no se reflejara en la historia clínica, se consideraron desconocidos. Asimismo, para facilitar el estudio comparativo, hemos agrupado el grado en 1-2 y 3.

Tanto el tamaño tumoral (pT0, pTx, pTis, pT1, pT2, pT3, pT4), como la afectación de ganglios linfáticos axilares (pN0, pN1, pN2, pN3) fueron recogidos del informe de anatomía patológica. En los casos cuyos datos de pT y pN no se reflejaran en los informes de anatomía patológica, se consideraron desconocidos. Por otro lado, no tuvimos en cuenta los subgrupos T1mi, T1a, T1b, T1c, T4a, T4b, T4c, T4d, al igual que para N2a, N2b, N3a, N3b, N3c, dado que no teníamos dicha información detallada por parte de anatomía patológica en todos los casos. Asimismo, para facilitar el estudio comparativo, hemos agrupado el tamaño tumoral en <2cm (T1) y \geq 2cm (T2-T4) y la afectación ganglionar en presente (N+: N1-N3) o ausente (N-: N0).

El estadio tumoral (0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV) fue codificado según la clasificación TNM de la AJCC (7ª edición)⁽³³⁷⁾. En los casos cuyos datos de T, N y/o M no se reflejaran en los informes de anatomía patológica y/o en la historia clínica, se consideraron desconocidos. Asimismo, para facilitar el estudio comparativo, hemos agrupado los estadios en I, II, III y IV.

El estado de los receptores hormonales (estrógeno y progesterona) fueron basados en el análisis de IHQ realizado por el Servicio de Anatomía Patológica según el *College of American Pathologists (CAP)*⁽³³⁸⁾. Así pues, éstos se consideraron negativos cuando carecían de células positivas (puntuación -) y se catalogaron como positivos cuando el porcentaje de células positivas era \geq 1% (puntuación 1+, 2+ y 3+). Para obtener la actual

definición de los tumores IHC-luminal A y B, consideramos el punto de corte de células positivas para los RP del 20%, según lo publicado por Prat et al.⁽²³⁹⁾. En los casos cuyos dichos datos no se reflejaran en la historia clínica, se consideraron desconocidos.

Se definió el Her2 como negativo cuando la puntuación por IHQ era -, 1+ y 2+ con resultado negativo determinado por FISH (no amplificado). Se determinó el Her2 como positivo cuando la puntuación era de 3+ y 2+ con resultado positivo determinado por FISH (amplificado), todo ello según los criterios establecidos por el Servicio de Anatomía Patológica de nuestro hospital⁽³³⁸⁾. En los casos cuyos dichos datos no se reflejaran en la historia clínica, se consideraron desconocidos.

En el caso del Mib-1, hemos determinado el punto de corte del 13,25% basándonos en el estudio realizado por Cheang et al.⁽²³⁸⁾. Por ese motivo, para la actual definición de los subtipos moleculares, se clasificó el Mib-1 en <14% y ≥14%. En los casos cuyo dicho dato no se reflejara en los informes de anatomía patológica, se consideraron desconocidos.

Los subtipos moleculares fueron clasificados según lo publicado en las guías de *St. Gallen*⁽¹⁾ (véase introducción, Tabla 4)

Datos del tratamiento:

El tratamiento local fue clasificado como conservador cuando se trataba de tumorectomía, cuadrantectomía o extirpación con arpón. La cirugía considerada radical, hace referencia a la mastectomía.

El tipo de cirugía empleada a nivel de ganglios axilares, fue o bien la biopsia del ganglio centinela, o bien la linfadenectomía o vaciamiento axilar.

Para la determinación del tratamiento sistémico, hemos considerado la utilización de la quimioterapia, hormonoterapia (tamoxifeno o inhibidores de aromatasas) y terapia biológica (trastuzumab o pertuzumab).

También tuvimos en cuenta si las pacientes fueron tratadas o no con radioterapia.

Datos del estudio genético:

A través de los informes elaborados por el CIC, específicamente el laboratorio 14, hemos obtenido los resultados sobre el tipo de mutación (BRCA1 o BRCA2) y la localización de la mutación en dichos genes.

Además, en función en los antecedentes personales y familiares de nuestras pacientes, hemos podido averiguar el tipo de criterio utilizado para su inclusión en el programa (véase criterios de derivación).

Datos de seguimiento:

Con razón de obtener un análisis más fiable respecto a la respuesta y evolución del cáncer de mama, únicamente estudiamos la supervivencia de los individuos con enfermedad locorregional (estadios I, II y III).

El tiempo de SLE se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha de exéresis del tumor hasta la fecha de aparición de cualquier evento relacionado a la nueva aparición del cáncer de mama (recaída locorregional o a distancia originada por el tumor primario o 2º tumor de mama), así como los éxitos.

El tiempo de SG fue definido como el intervalo entre la fecha de extirpación del tumor primario de mama y la fecha éxitos relacionado o no con la neoplasia mamaria.

Consideramos como censurados aquellos casos cuyo evento no se detectó hasta la finalización del estudio o por pérdida de seguimiento.

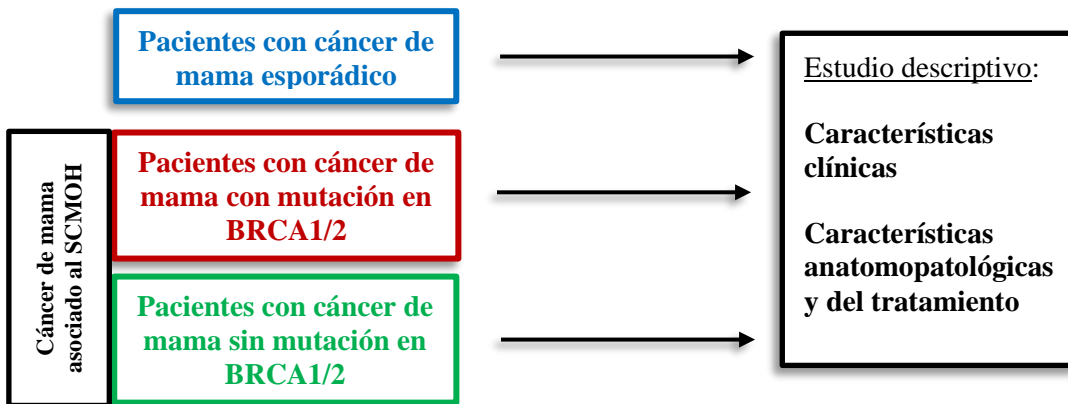
El seguimiento de la evolución de la enfermedad en las pacientes se realizó hasta el 31 de diciembre de 2015. Con todo, el intervalo de tiempo se calculó en meses.

Cabe añadir que decidimos excluir el estudio sobre la supervivencia libre de progresión, dado el bajo número de pacientes portadoras que debutaron con metástasis (estadio IV).

Organización del estudio:

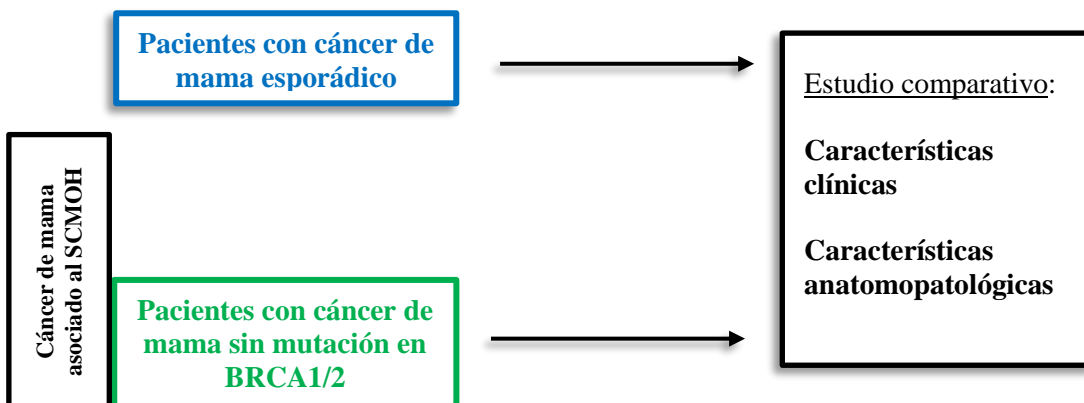
Con el fin de conocer el perfil clínico, anatomopatológico y del tratamiento de los tres grupos en estudio, primeramente, hemos realizado un estudio descriptivo de las variables de las pacientes con cáncer de mama esporádico y de aquellas que cumplían

criterios personales y/o familiares asociados al SCMOH preestablecidos por la UCGC de Salamanca, las denominadas con y sin mutación en BRCA1/2:

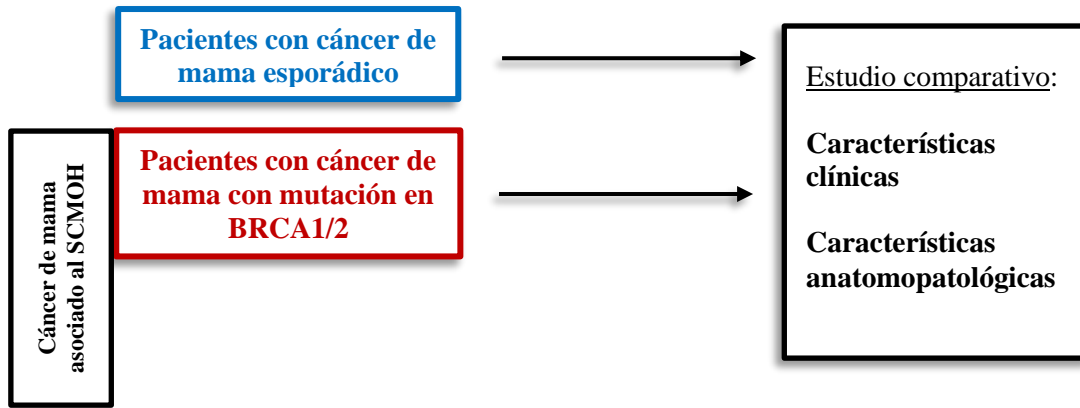


Esquema 2.- Planteamiento del estudio descriptivo de las características clínicas y anatomopatológicas en los tres grupos en estudio.

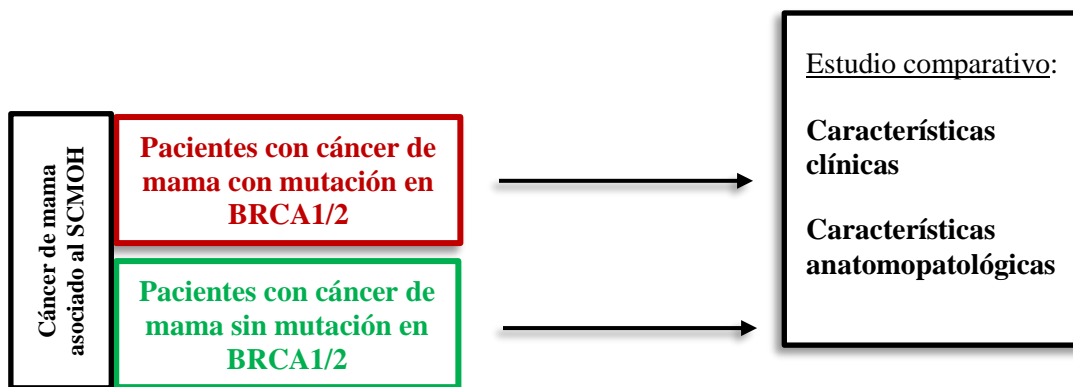
Posteriormente hemos realizado estudios comparativos sobre las variables clínico-anatomopatológicas segmentando los distintos grupos propuestos:



Esquema 3.- Planteamiento del estudio comparativo de las características clínicas y anatomopatológicas entre las pacientes con cáncer de mama esporádico y asociado al SCMOH sin mutación en BRCA1/2.

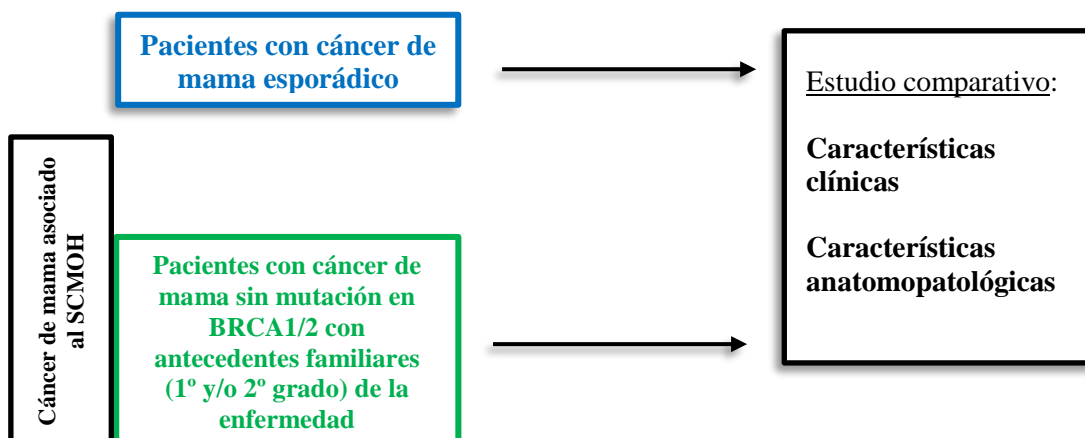


Esquema 4.- Planteamiento del estudio comparativo de las características clínicas y anatomopatológicas entre las pacientes con cáncer de mama esporádico y asociado al SCMOH con mutación en BRCA1/2.



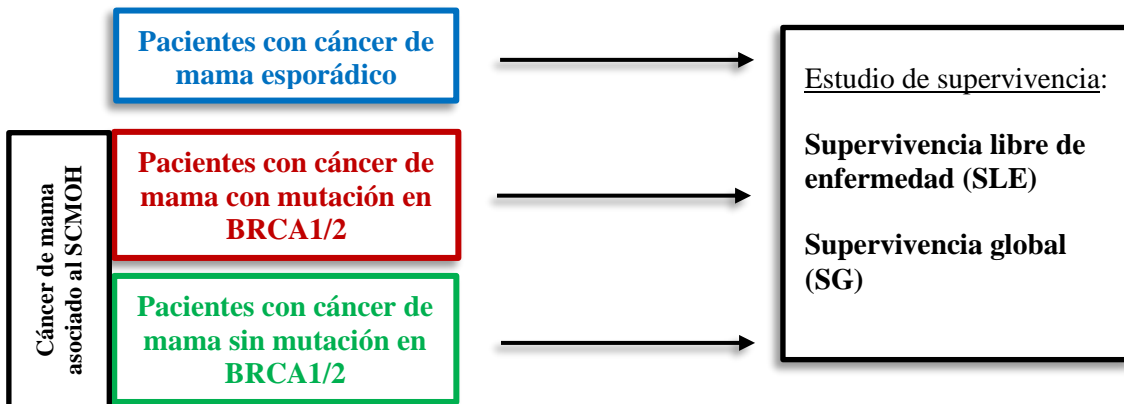
Esquema 5.- Planteamiento del estudio comparativo de las características clínicas y anatomopatológicas entre las pacientes con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2.

Asimismo, hemos realizado un estudio comparativo de las características clínico-anatomopatológico entre las pacientes con cáncer de mama esporádico y el subgrupo de mujeres sin mutación en BRCA1/2 con antecedentes familiares (1° y/o 2° grado) de la enfermedad:

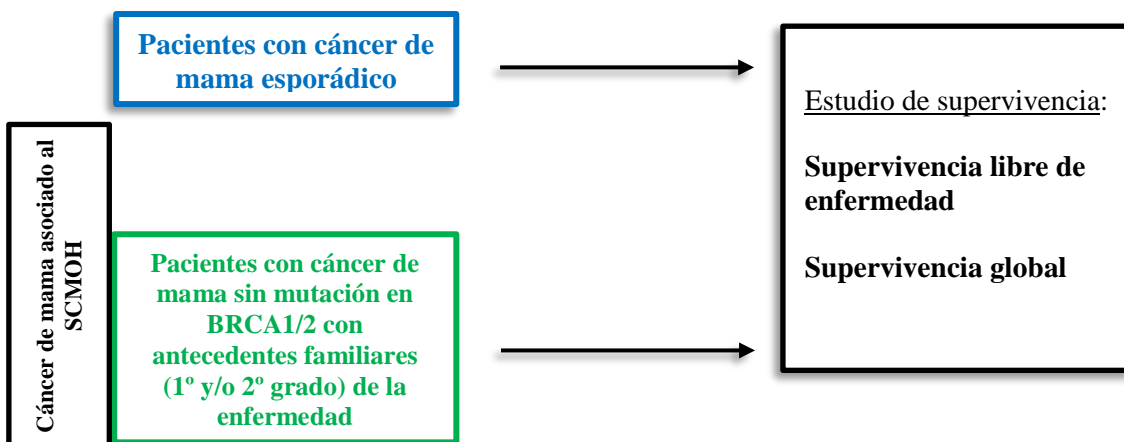


Esquema 6.- Planteamiento del estudio comparativo de las características clínicas y anatomopatológicas entre las pacientes con cáncer de mama esporádico y asociado al SCMOH sin mutación en BRCA1/2 con antecedentes familiares (1° y/o 2° grado) de la enfermedad.

Por último, estudiamos la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global de los diferentes grupos:



Esquema 7.- Planteamiento del estudio de supervivencia (SLE y SG) en los tres grupos en estudio.



Esquema 8.- Planteamiento del estudio de supervivencia (SLE y SG) entre las pacientes con cáncer de mama esporádico y asociado al SCMOH sin mutación en BRCA1/2 con antecedentes familiares (1º y/o 2º grado) de la enfermedad.

2.3.- Tipo de estudio genético realizado en las pacientes con cáncer de mama asociado al SCMOH

Previamente al planteamiento de nuestro estudio, la determinación de mutación en BRCA1 y BRCA2 ya había sido realizada por el equipo del laboratorio 14 del CIC mediante técnica de Heterodúplex (90% de eficiencia) hasta diciembre del 2011. Posteriormente, a partir de enero de 2012, empezaron a emplear la secuenciación por Sanger cuya utilización se extendió a un año, cuando a partir del 18 de enero del 2013

adoptaron el uso de la secuenciación masiva (Junior o MiSeq) (ambas últimas con un nivel de sensibilidad del 99%) hasta la actualidad.

En el estudio genético de los genes BRCA1 y BRCA2 se realizó el estudio de los exones 2 al 24 para el gen BRCA1, y del 2 al 27 del gen BRCA2.

Asimismo, en algunas pacientes, únicamente se realizó el estudio de mutaciones recurrentes, es decir, de mutaciones más prevalentes en la población española:

BRCA1	
Exón 2	185_186delAG/Stop39
Exón 5	330A>G/R71G
Exón 8	589_590delCT/S157X
Exón 18	5236G>A/G1706E
Exón 18	5242C>A/A1708E
BRCA2	
Exón 11	3036_3039delACAA/Stop958
Exón 11	6857_6858delAA/Stop2223
Exón 23	9254_9258delATCAT/Stop3016
Exón 25	9538_9539delAA/Stop3109

Además, también se han analizado las mutaciones frecuentes en la población de la zona oeste de Castilla y León:

BRCA1	
Exón 11	2031delG/Stop650
Exón 11	1806C>T/Q563X
Exón 11	1793delA/Stop571
Intrón 15	IVS15+1G>A

Todo ello, realizado mediante secuenciación directa con Big Dye Terminators en el analizador genético ABI 3100.

2.4.- Análisis estadístico de los datos

Se fueron completando los datos de cada paciente en una base de datos creada a tal efecto en el programa Excel 2013. Una vez recogidos todos los datos, se codificaron las respectivas variables para trasladarlas al programa informático SPSS versión 22 para su posterior análisis estadístico.

Inicialmente, realizamos un análisis descriptivo para conocer las características clínicas, tumorales y del tratamiento de los sujetos a estudio. Para las variables cuantitativas se calcularon media (desviación típica), mediana y valor mínimo/máximo. En el caso de las variables categóricas nominales y ordinales se calculó la frecuencia y la proporción para cada categoría.

Para comprobar si existía asociación entre la variable cuantitativa (edad al diagnóstico) y dos grupos (únicamente entre portadoras y no portadoras de BRCA1/2) se utilizó el test t cuando las variables eran normales y el test no paramétrico U de Mann-Whitney cuando no cumplían dicho supuesto. Para contrastar normalidad, se ha utilizado las pruebas de Shapiro-Wilk, si la “n” era menor de 50 y de Kolmogorov-Smirnov, si la “n” era mayor de 50.

Para el análisis de las diferencias de medias definidas por los grupos en estudio (esporádicas, portadoras y no portadoras de mutación en BRCA1/2) en las variables edad de menarquia, edad de menopausia y edad al 1º parto, se ha utilizado el Análisis de la Varianza (ANOVA) de un factor. El supuesto de homogeneidad de varianzas necesario para la utilización de este análisis se ha contrastado mediante el test de Levene. En el caso de incumplimiento de este supuesto (varianzas distintas), se ha utilizado el test no paramétrico Kruskal-Wallis. Si la distribución era asimétrica, el test a posteriori utilizado para detectar entre qué grupos había diferencias fue la U de Mann-Whitney con la corrección de Bonferroni. Por otro lado, en el caso de cumplimiento del supuesto mediante el test de Levene (varianzas iguales), realizamos el test ANOVA para detectar diferencias entre los grupos. En los casos significativos, seguimos con el test de Bonferroni. Dado que este test es muy restrictivo a la hora de corregir el nivel de significación, y dado que, el número de comparaciones no fue alto, se utilizó el test de Diferencias Significativas Mínimas (DMS) en el caso de que el ANOVA fuera significativo pero el test de Bonferroni no significativo.

Para determinar la asociación entre las variables clínico-anatomopatológicas y los grupos propuestos se realizó la prueba de chi-cuadrado para tablas de contingencia. Se ha utilizado la prueba exacta de Fisher en aquellas tablas donde un porcentaje mayor o igual al 5% de frecuencias esperadas fueron menores de 5. Para el estudio de las categorías involucradas en la asociación de las variables se analizaron los residuos estandarizados de las tablas de contingencia.

Para el análisis de supervivencia calculamos las curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier para las dos variables de respuesta elegidas (SLE y SG). Además, se calcularon los percentiles 50% y 75%. La comparación de las curvas se realizó mediante el test Log-Rank en el caso de riesgos proporcionales y el test de Tarone-Ware si no se cumplía el supuesto de riesgos proporcionales. Para la valoración de la proporcionalidad de riesgos utilizamos el método gráfico exploratorio donde se representa el $\ln T$ frente al $\ln(-\log S)$, de manera, que si las curvas son más o menos paralelas se consideran que los riesgos eran proporcionales. Finalmente, obtuvimos las estimaciones de Cox de la razón de riesgos.

Para todos los contrastes se utilizó el nivel de significación del 0,05.



RESULTADOS

1.- DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión propuestos en nuestro estudio, hemos obtenido un total de 1.069 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama entre 2007-2013, de las cuales, 852 (79,7%) fueron clasificadas con cáncer de mama esporádico y 217 (20,3%) fueron catalogadas con cáncer de mama asociado al SCMOH ya que cumplían criterios asociados al riesgo de padecerlo. De éstas últimas, 192 (88,5%) presentaron resultado negativo en el estudio de mutación en los genes BRCA1/2 representando el 18% del total, mientras que, 25 (11,5%) obtuvieron resultado positivo, siendo el 2,3% del total de pacientes estudiados (Gráfico 10).

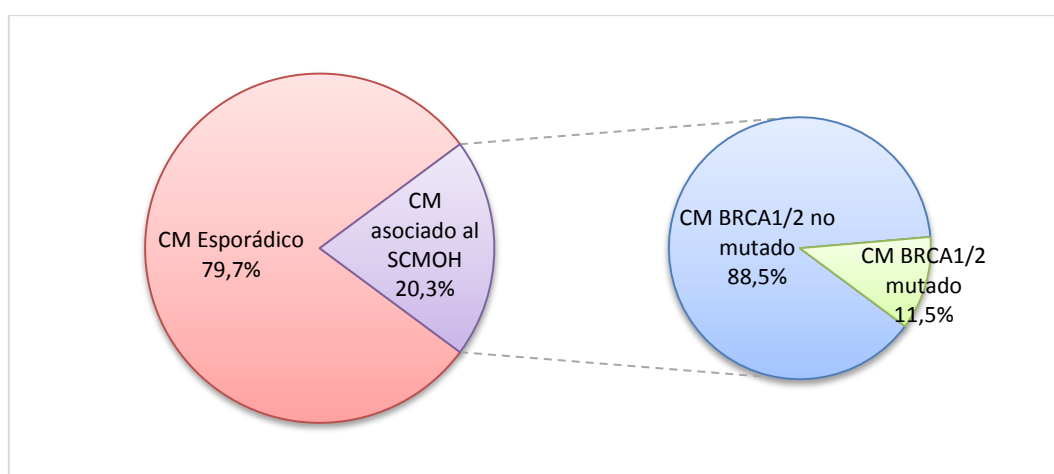


Gráfico 10.- Distribución del cáncer de mama esporádico y cáncer de mama asociado al SCMOH (con y sin mutación en BRCA1/2), entre 2007-2013 (CM: cáncer de mama).

Con respecto a la edad global al diagnóstico de las pacientes incluidas, hemos encontrado que la edad media fue de 61,37 años (desviación típica: 14,70) y la mediana de 60,91 años (edad mínima: 24 años; edad máxima: 92 años) (Tabla 11).

Edad al diagnóstico (años)	
<i>Media±DE</i>	61,37±14,70
<i>Mediana</i>	60,91
<i>Edad mínima</i>	24
<i>Edad máxima</i>	92

Tabla 11.- Edad al diagnóstico (años) de las pacientes con cáncer de mama diagnosticadas entre los años 2007-2013 (DE: desviación estándar).

Al segmentar nuestra muestra en función del año de diagnóstico, observamos en el Gráfico 11 que la distribución fue muy similar, tanto en el grupo de esporádicas como en el grupo de pacientes asociados al SCMOH (con y sin mutación en BRCA1/2).

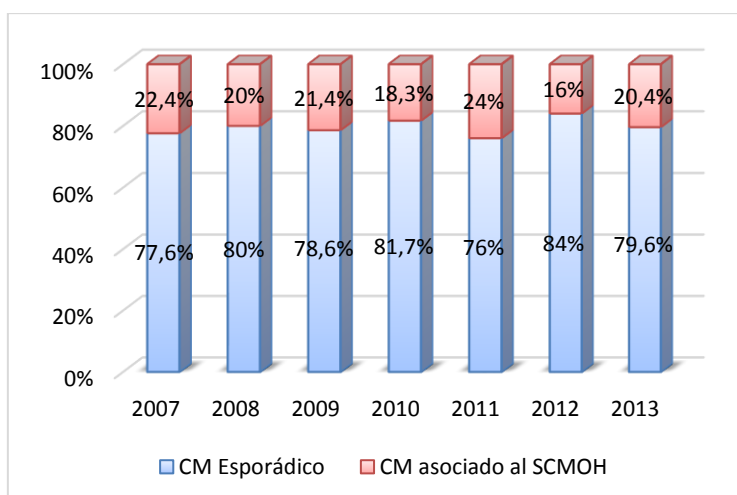


Gráfico 11.- Distribución del cáncer de mama esporádico y cáncer de mama asociado al SCMOH (con y sin mutación en BRCA1/2) entre 2007-2013 (CM: cáncer de mama).

Como se ha mencionado en apartados anteriores, el porcentaje de casos índice que cumplieron criterios asociados al cáncer de mama hereditario entre 2007-2013 fue de 20,3% (217 pacientes).

En el Gráfico 12 podemos observar la distribución de portadoras y no portadoras de mutación en BRCA1/2 en los distintos años de recogida de datos que abarca este estudio.

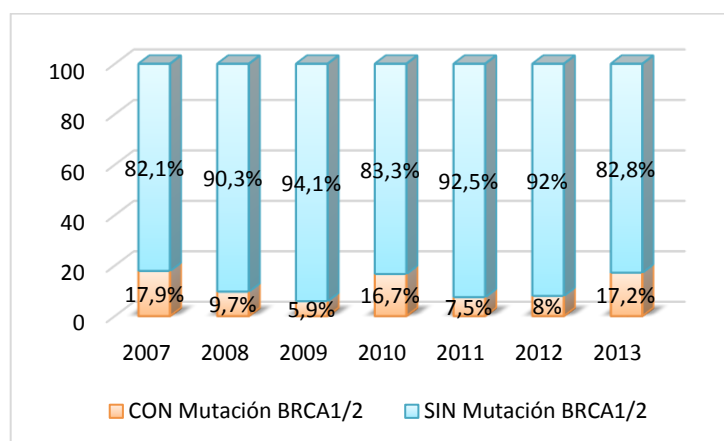


Gráfico 12.- Distribución del cáncer de mama asociado al SCMOH (con y sin mutación en BRCA1/2) en función del estado de mutación de BRCA1/2 entre 2007-2013.

Por lo que se refiere a los criterios de derivación a la UCGC de las pacientes con cáncer de mama, se evidenció que en las portadoras de BRCA1/2, fueron más frecuentes la presencia de dos casos de cáncer de mama y/u ovario en la familia (criterios D, E y F) con 10 (40%) pacientes. Los siguientes criterios de mayor incidencia fueron los que abarcaban un solo caso familiar (criterios A y B) con 8 (32%) pacientes y, por último, fue

la presencia de tres o más casos en la familia (criterio G) con 7 (28%) pacientes (Gráfico 13).

En contraposición, en el grupo de no portadoras de BRCA1/2, predominaron los criterios de un caso familiar (criterios A y B) con 82 (42,7%) pacientes, consecutivamente, el criterio de tres o más casos de cáncer de mama y/u ovario en la familia (criterio G) con 68 (35,4%) pacientes y, por último, la presencia de dos casos en la familia (criterios D, E y F) con 42 (21,9%) pacientes (Gráfico 13).

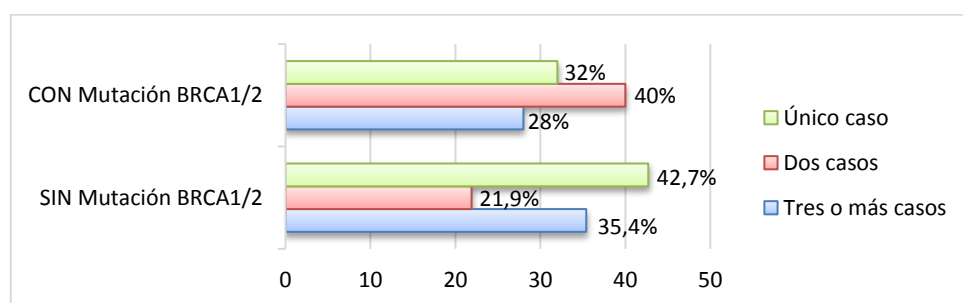


Gráfico 13.- Distribución del tipo de criterio de derivación de los casos índice con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2 a la UCGC.

2.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICAS DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ESPORÁDICO

2.1.- Características clínicas de las pacientes con cáncer de mama esporádico

2.1.1.- Edad al diagnóstico

De las 852 mujeres con cáncer de mama denominado esporádico, la edad de aparición de la enfermedad alcanzó su mayor frecuencia sobre todo en los rangos entre 50-59 años (198 pacientes) y 60-69 años (207 pacientes), descendiendo a edades más avanzadas (Gráfico 14).

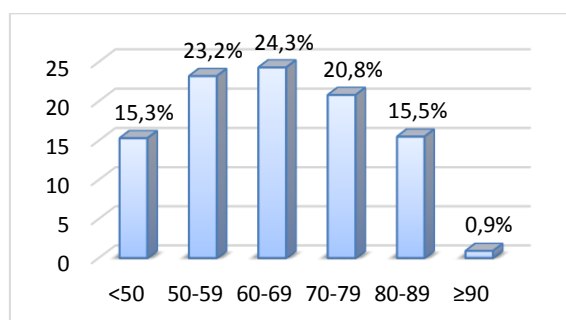


Gráfico 14.- Distribución por rangos de edad al diagnóstico de las pacientes con cáncer de mama esporádico.

Con todo, la media de edad de estas pacientes fue de 64,78 años (desviación típica: 13,08) y la mediana fue de 64,66 años (edad mínima de 41 años; edad máxima de 92 años) (Tabla 12).

Edad al diagnóstico (años)	
<i>Media±DE</i>	64,78±13,08
<i>Mediana</i>	64,66
<i>Edad mínima</i>	41
<i>Edad máxima</i>	92

Tabla 12.- Edad al diagnóstico (años) de las pacientes con cáncer de mama esporádico (DE: desviación estándar).

Debemos de tener en cuenta que para este grupo, la variable edad, presenta un relevante sesgo, dado que aquellas pacientes ≤ 40 años fueron derivadas a la UCGC, por cumplir el criterio B y por ende, no fueron incluidas en este conjunto.

2.1.2.- Estado menstrual al diagnóstico

La distribución del estado hormonal inicial en las pacientes clasificadas con cáncer de mama esporádico fue la siguiente: 658 (77,2%) mujeres eran postmenopáusicas, 192 (22,5%) eran premenopáusicas y en 2 (0,3%) de ellas se desconocía este dato (Gráfico 15).

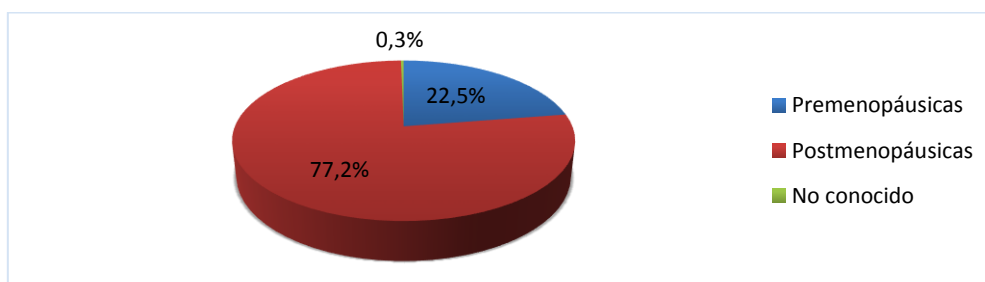


Gráfico 15.- Distribución del estado menstrual al diagnóstico de las pacientes con cáncer de mama esporádico.

De todos modos, tal como se ha descrito en el apartado anterior, la proporción de este resultado puede verse afectada por la ausencia de mujeres a edades tempranas en este grupo.

2.1.3.- Historia hormonal y reproductiva

La información sobre la edad de menarquia constó en 583 casos, cuya media de edad fue de 13,14 años (desviación típica: 1,51) y la mediana fue de 13 años (edad

mínima: 9 años; edad máxima: 18 años). Por otro lado, teniendo en cuenta que obtuvimos un total de 658 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama esporádico, este dato estaba reflejado en el 476 de ellas, siendo la edad media de menopausia de 49,50 años (desviación típica: 4,10) y mediana de 50 años (edad mínima: 32 años; edad máxima: 58 años) (Tabla 13).

Edad de menarquia (años)	
<i>Media±DE</i>	13,14±1,51
<i>Mediana</i>	13
<i>Edad mínima</i>	9
<i>Edad máxima</i>	18
Edad de menopausia (años)	
<i>Media±DE</i>	49,50±4,10
<i>Mediana</i>	50
<i>Edad mínima</i>	32
<i>Edad máxima</i>	58

Tabla 13.- Edad de menarquia y de menopausia (años) de las pacientes con cáncer de mama esporádico (DE: desviación estándar).

En cuanto a los antecedentes de embarazo y aborto, conseguimos estos datos en 715 pacientes: la mediana de embarazos fue de 2 (valor mínimo: 0; valor máximo: 12). Asimismo, la mediana de abortos en esta población fue de 0 (valor mínimo: 0; valor máximo: 5). Mientras tanto, el dato sobre el número de hijos se obtuvo en 802 casos, donde la mediana de hijos fue de 2 (valor mínimo: 0; valor máximo: 17).

Para la edad del primer parto, solamente se reflejaba este antecedente en 376 mujeres de las 658 que tuvieron hijos. La media de edad del primer parto fue de 26,96 años (desviación típica: 4,90) y la mediana de 26 años (edad mínima: 15 años; edad máxima: 43 años) (Tabla 14).

Edad al 1º parto (años)	
<i>Media±DE</i>	26,96±4,90
<i>Mediana</i>	26
<i>Edad mínima</i>	15
<i>Edad máxima</i>	43

Tabla 14.- Edad al 1º parto (años) de las pacientes con cáncer de mama esporádico (DE: desviación estándar).

Sobre la lactancia materna, de las 658 mujeres que tuvieron descendencia, este dato estaba recogido en 446 casos. De ellas, 379 (57,6%) adoptaron la lactancia materna, mientras que 67 (10,2%) no lo hicieron. De las que sí lo hicieron, el tiempo de lactancia constaba en 332 pacientes, donde 246 mujeres lactaron durante más de 3 meses y 86 de ellas lo hicieron en un tiempo igual o menor a 3 meses.

2.1.4.- Antecedentes familiares de cáncer de mama y/u ovario

Dado que tener antecedentes familiares de cáncer de mama y/u ovario de 1º y/o 2º grado conlleva a la inclusión al Programa de Consejo Genético de Cáncer por criterios D, E, F y G (véase pacientes y métodos), esta sección se encuentra sesgada.

2.1.5.- Uso de anticonceptivos orales y terapia hormonal sustitutiva

El 5,3% (45 casos) de las mujeres con cáncer de mama esporádico habían tomado anticonceptivos orales en algún momento de su vida, el 9% (77 casos) no lo habían hecho y en el 85,7% (730 casos) no se pudo obtener esta información.

Respecto al uso de terapia hormonal sustitutiva, se evidenció su uso en el 2,7% (18 mujeres). El 5,2% (34 mujeres) no lo habían tomado y en el 92,1% (606 casos) este dato no estaba recogido.

2.1.6.- Índice de masa corporal

En el cáncer de mama esporádico, las mujeres tuvieron una mayor tendencia al sobrepeso con 28,6% (244 pacientes), seguido del normopeso con 26,9% (229 pacientes), la obesidad con 23,8% (203 pacientes) y el infrapeso con 1,1% (9 pacientes). En el 19,6% (167 pacientes) de los casos no se pudo obtener este dato (Gráfico 16).

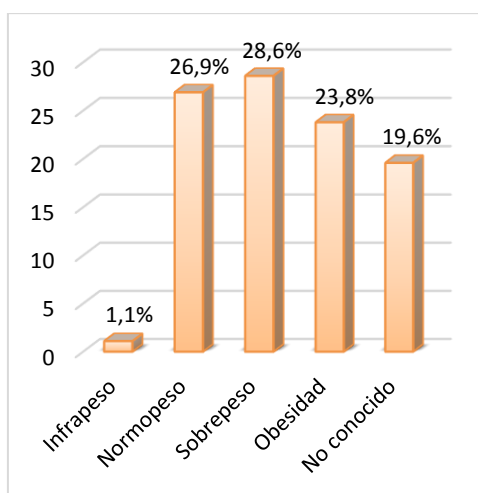


Gráfico 16.- Distribución del índice de masa corporal en las mujeres con cáncer de mama esporádico.

2.1.7.- Hábitos tóxicos

En relación al hábito tabáquico, se documentó que el 67,5% (575 pacientes) de las mujeres no fumaban, el 19,1% (163 pacientes) eran fumadoras o exfumadoras y en el 13,4% (114 pacientes) de los casos, se desconocía este dato. A la vez, respecto al consumo de alcohol, el 78,5% (669 pacientes) eran no bebedoras, mientras que, el 8% (68 pacientes) refirieron consumirlo de forma ocasional o reiterada y en el 13,5% (115 pacientes) no pudimos obtener información sobre esta variable, tal como se ilustra en el Gráfico 17.

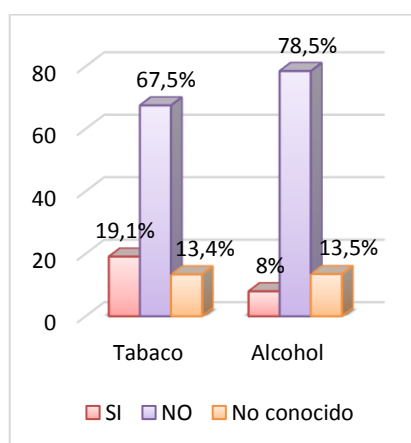


Gráfico 17.- Distribución de los hábitos tóxicos (hábito tabáquico y consumo de alcohol) en las mujeres con cáncer de mama esporádico.

2.2.- Características anatomopatológicas del tumor en las pacientes con cáncer de mama esporádico

Las características histopatológicas del tumor se adquirieron mediante estudio anatomopatológico del tejido tumoral.

En el caso de las mujeres con cáncer de mama esporádico, la localización del tumor primario fue muy similar en ambas mamas: el 50,6% (431 pacientes) de los casos afectaron a la mama izquierda y el 49,4% (421 pacientes) a la mama derecha.

Debemos de tener en cuenta que para este grupo, la localización del tumor, presenta un relevante sesgo, dado que aquellas pacientes con cáncer de mama bilateral fueron derivadas a la UCGC, por cumplir el criterio A y por ende, no fueron incluidas en este conjunto.

2.2.1.- Estirpe histológica

El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante afectando el 77,8% (663 pacientes) del cáncer de mama esporádico de nuestra muestra, seguido del carcinoma *in situ* (62 pacientes), carcinoma lobulillar infiltrante (58 pacientes) y carcinoma mucinoso (26 pacientes). Las estirpes histológicas menos frecuentes fueron la mixta (13 pacientes), micropapilar (10 pacientes), papilar (6 pacientes), medular (4 pacientes), metaplásico (3 pacientes), tubular (3 pacientes) y otros menos frecuentes (4 pacientes) (Gráfico 18).

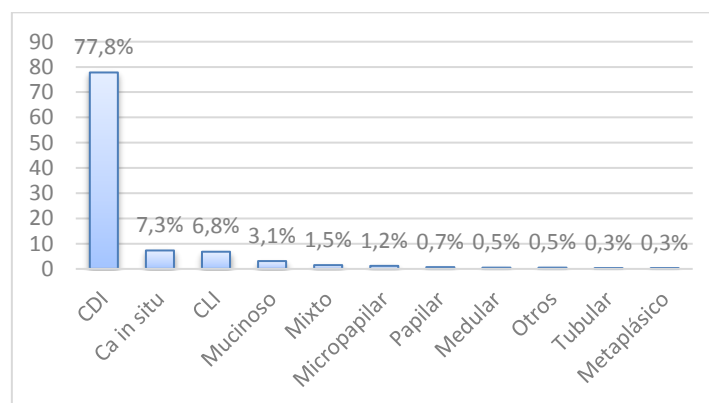


Gráfico 18.- Distribución del tipo histológico en el cáncer de mama esporádico.

2.2.2.- Grado histológico

Respecto al grado histológico, hemos obtenido un elevado porcentaje sobre todo para los grados 2, con un 43,1% (357 pacientes) y 3 con un 31,1% (265 pacientes). La proporción para el grado 1 fue del 17,4% (148 pacientes) y en el 8,4% (72 pacientes) este dato fue desconocido (Gráfico 19).

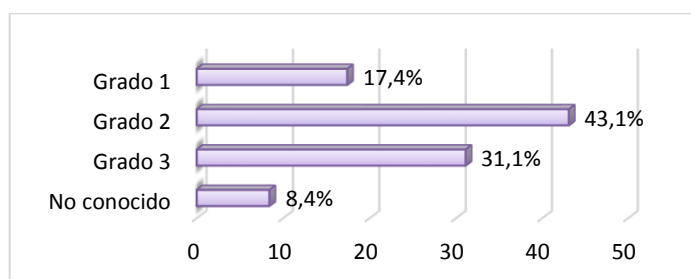


Gráfico 19.- Distribución del grado histológico en el cáncer de mama esporádico.

2.2.3.- TNM y estadio tumoral

La clasificación del tamaño y afectación ganglionar fue basada en la clasificación TNM de la 7ª edición del *Cancer Staging Manual de la AJCC*⁽³³⁷⁾.

Descendentemente, la frecuencia del tamaño tumoral fue la siguiente: 499 (58,6%) pacientes para T1, 224 (26,3%) pacientes para T2, 62 (7,3%) pacientes para Tis y 31 y 29 (3,6% y 3,4%) pacientes para T3 y T4, respectivamente. En 3 (0,4%) pacientes el tumor primario no pudo ser evaluado (Tx) y en 4 (0,4%) pacientes este dato no era conocido (Gráfico 20).

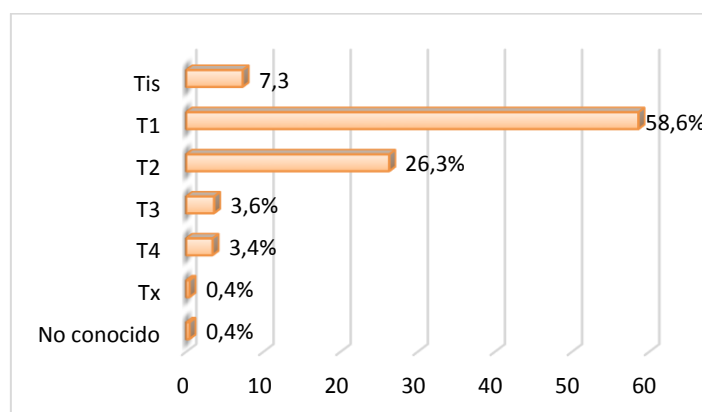


Gráfico 20.- Distribución del tamaño tumoral en el cáncer de mama esporádico.

En cuanto a la afectación ganglionar de la enfermedad, no se obtuvo evidencia de la enfermedad a nivel axilar (N0) en 443 (52%) pacientes. En cambio, 280 (32,9%)

tumores fueron N1, 78 (9,2%) de ellos fueron N2, 43 (5%) presentaron la clasificación N3 y por último, 7 (0,8%) de los tumores no pudieron ser evaluados a ese nivel (Nx). No se evidenció este dato en 1 (0,1%) paciente (Gráfico 21).

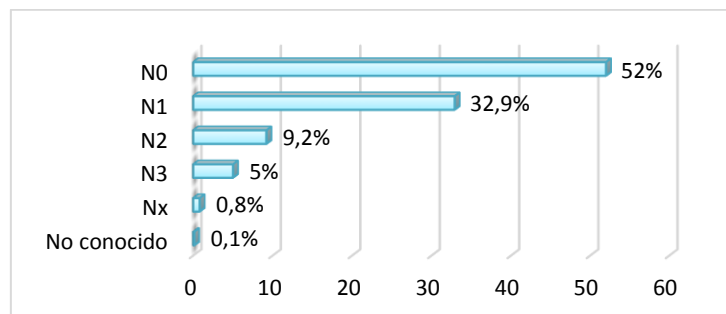


Gráfico 21.- Distribución de la afectación ganglionar en el cáncer de mama esporádico.

Del total de 844 mujeres con cáncer de mama esporádico y determinación de la N, el porcentaje de ausencia de la afectación ganglionar a nivel axilar fue mayor con 443 (52,5%) (443 pacientes), comparado a la presencia de ganglios axilares con 47,5% (401 pacientes).

Dentro de la clasificación TNM por estadios, pudimos observar una elevada frecuencia de casos diagnosticados sobre todo en estadios tempranos: estadio IA, un total de 281 (33%) mujeres y estadio IIA con 197 (23,1%) mujeres. Así pues, los menores porcentajes se presentaron en los estadios más avanzados, tales como, el estadio IIIB (22 pacientes), el estadio IIIC (39 pacientes) y el estadio IV (23 pacientes). En 8 (0,9%) pacientes no se obtuvo este dato (Gráfico 22).

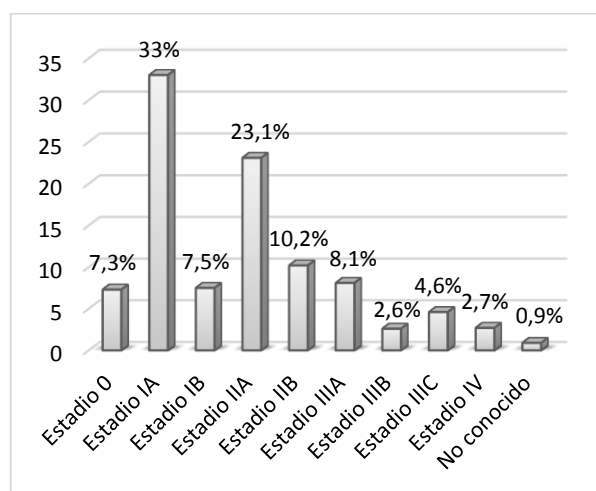


Gráfico 22.- Distribución de estadios en el cáncer de mama esporádico.

Al tener en cuenta solamente las pacientes que debutaron con metástasis (23 mujeres), la afectación de la enfermedad en una sola localización fue de 73,9% (17 pacientes). En los casos de dos, tres o más localizaciones los porcentajes fueron de 17,4% y 8,7% (4 y 2 pacientes), respectivamente (Gráfico 23).

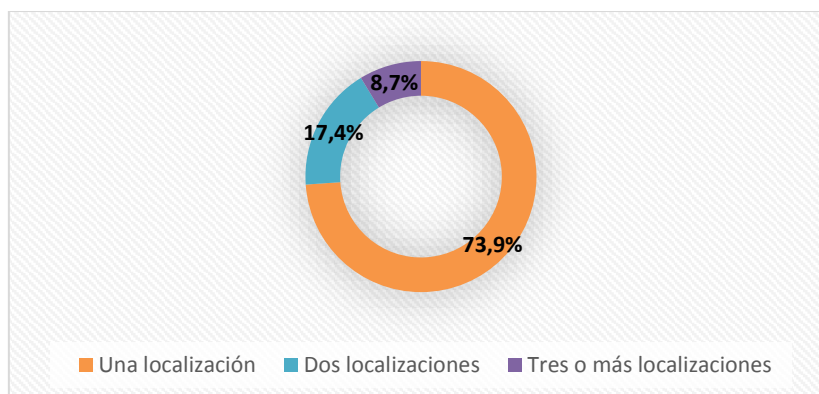


Gráfico 23.- Distribución del n° de localizaciones de metástasis a distancia en las mujeres con cáncer de mama esporádico.

2.2.4.- Receptores hormonales, Her2 y Mib-1

Respecto a los receptores de estrógeno y progesterona, se evidencia que en ambos casos, el predominio fue para el resultado positivo, con 82,3% y 73,5% (701 y 626 casos), respectivamente. El resultado negativo fue del 17% (145 casos) para los receptores de estrógeno y del 25,7% (219 casos) para los receptores de progesterona. No se documentó el estado de los receptores en 6 (0,7%) pacientes, en el caso de los estrógenos y en 7 (0,8%) pacientes para la progesterona (Gráfico 24).

Para la expresión de la proteína Her2, se consideró el estado positivo en el 14,7% (125 casos), negativo en el 80,9% (689 casos) y desconocido en el 4,4% (38 casos) (Gráfico 24).

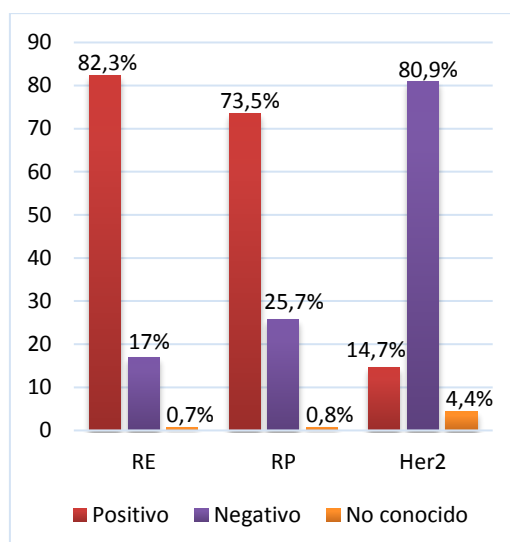


Gráfico 24.- Distribución de los receptores de estrógeno y progesterona y expresión de la proteína Her2 en el cáncer de mama esporádico (RE: receptores de estrógeno; RP: receptores de progesterona; Her2: *Human Epidermal growth factor Receptor 2*).

Teniendo en cuenta la clasificación de *St. Gallen*⁽¹⁾, para los subtipos moleculares, hemos averiguado la distribución de los receptores de progesterona teniendo en cuenta un corte del 20% en su valor, determinándose que el 61,9% (527 casos) fueron $\geq 20\%$, el 37,3% (318 casos) fueron $< 20\%$ y el 0,8% (7 casos) desconocidos (Gráfico 25).

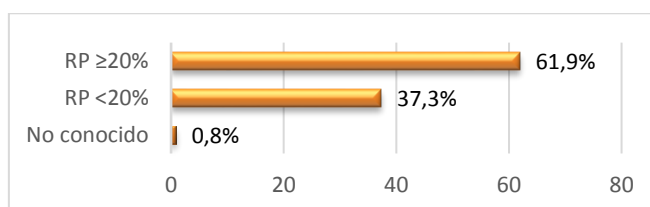


Gráfico 25.- Distribución de los receptores de progesterona en el cáncer de mama esporádico (RP: receptores de progesterona).

Según el estudio realizado por Cheang et al.⁽²³⁸⁾ y la clasificación más reciente de *St. Gallen*⁽¹⁾, hemos considerado el porcentaje para Mib-1 del $< o \geq 14\%$.

De este modo, se evidenció un total de 51,3% de Mib-1 $\geq 14\%$ (437 casos), de 44,5% (379 casos) de Mib-1 $< 14\%$ y de 4,2% (36 casos) de determinaciones no conocidas (Gráfico 26).

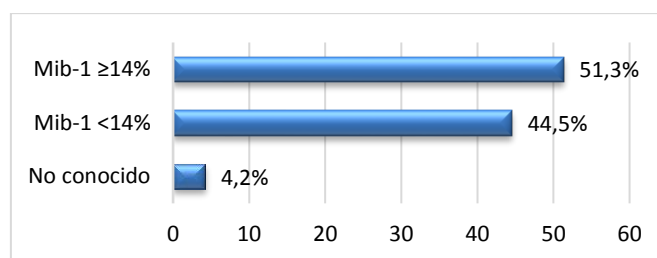


Gráfico 26.- Distribución del índice de proliferación Mib-1 en el cáncer de mama esporádico.

2.2.5.- Subtipos moleculares

Siguiendo la clasificación de *St. Gallen*⁽¹⁾ para los subtipos moleculares: el 8,8% (75 casos) de los tumores esporádicos fueron considerados triple negativo y el 4,5% (38 casos) fueron clasificados Her2 enriquecido. De los subtipos luminales se evidenció que el 9,4% (80 casos) fueron de tipo luminal B *like*-Her2 positivo, el 40,3% (343 casos) fueron luminal B *like*-Her2 negativo y el 28,4% (242 casos) fueron luminal A *like*. Dado que no todos los tumores mostraban la evaluación de los receptores hormonales, Her2 y/o Mib-1, el 8,7% (74 casos) fueron considerados desconocidos (Gráfico 27).

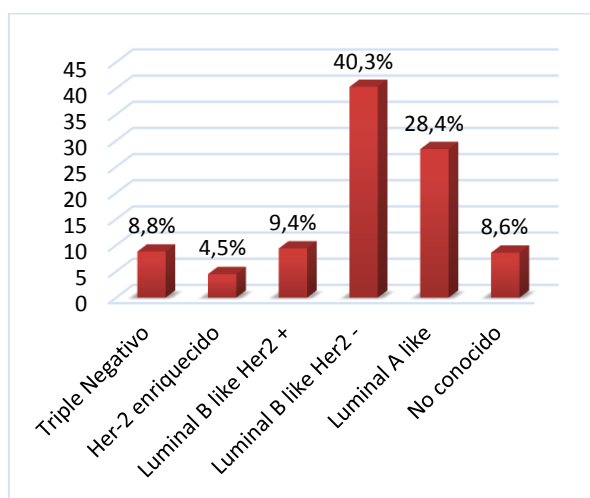


Gráfico 27.- Distribución de los subtipos moleculares según *St. Gallen*⁽¹⁾ en el cáncer de mama esporádico.

2.3.- Características del tratamiento realizado

Como indica el Gráfico 28, la cirugía es la primera opción como tratamiento local del cáncer de mama. La tendencia de la cirugía conservadora, como la cuadrantectomía/tumorectomía, se observó en la mayor parte de los casos, representando el 66,9% (570 pacientes) frente el 32,9% (280 pacientes) de la cirugía radical, como es la mastectomía. Respecto a técnicas diagnósticas (PAAF y BAG) como único método, sólo obtuvimos el 0,2% (2 pacientes).

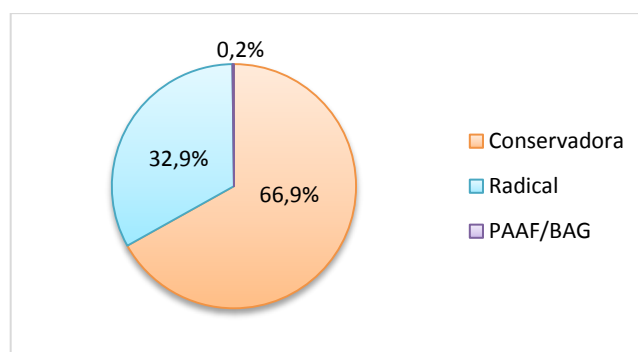


Gráfico 28.- Distribución del tipo de cirugía utilizada en las mujeres con cáncer de mama esporádico.

También analizamos la tendencia quirúrgica en cuanto a los ganglios linfáticos axilares: en el 73% (622 casos) sí se realizó biopsia del ganglio centinela, mientras que, en el 27% (230 casos) no se llevó a cabo esta técnica. Por otro lado, no se realizó la linfadenectomía axilar en el 53% (452 casos) de las mujeres, en cambio, la realización de este tipo de cirugía se evidenció en el 47% (400 mujeres) de los casos (Gráfico 29).

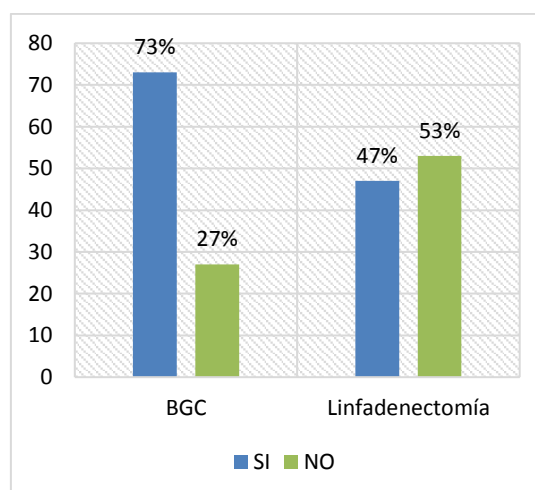


Gráfico 29.- Distribución del tipo de cirugía axilar utilizada en las mujeres con cáncer de mama esporádico (BGC: biopsia de ganglio centinela).

Sobre el tratamiento sistémico proporcionado a este grupo de pacientes, observamos que 480 (56,3%) pacientes fueron tratadas con quimioterapia. Así pues, 413 (48,5%) recibieron quimioterapia adyuvante y 51 (6%) recibieron tratamiento neoadyuvante. Como primera línea de tratamiento sistémico en metastásicas, 16 (1,9%) pacientes fueron las que lo recibieron. En definitiva, 372 (43,7%) mujeres incluidas en este grupo no recibieron ningún régimen terapéutico con quimioterapia (Gráfico 30).

A lo que se refiere al tratamiento radioterápico, se indicó su uso en 598 (70,2%) casos. Por el contrario, en 253 (29,7%) mujeres no se documentó este tipo de terapia y en 1 (0,1%) caso no se pudo conocer este dato. En relación al tratamiento hormonal, este

fue utilizado en 738 (86,6%) pacientes, si bien 113 (13,3%) pacientes no la recibieron y en 1 (0,1%) caso el dato es desconocido (Gráfico 30).

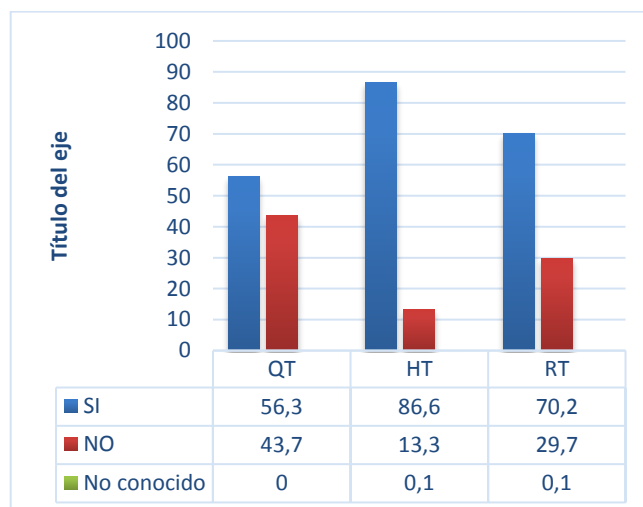


Gráfico 30.- Distribución del tipo de tratamiento recibido en las mujeres con cáncer de mama esporádico (QT: quimioterapia; HT: hormonoterapia; RT: radioterapia).

Cabe añadir que de las 125 pacientes con Her2 positivo, 93 (74,4%) recibieron tratamiento con anticuerpo monoclonal y 32 (25,6%) no lo recibieron.

3.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICAS DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ASOCIADO AL SCMOH CON Y SIN MUTACIÓN EN BRCA1/2

3.1.- Características clínicas de las pacientes con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2

3.1.1.- Edad al diagnóstico

De las 217 mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH, la edad de aparición de la enfermedad en pacientes con y sin mutación en BRCA1/2, alcanzó su mayor frecuencia sobre todo antes de los 50 años, en el 80% y 62,5% (20 y 120 pacientes), respectivamente. Como se puede observar en el Gráfico 31, en ambos grupos, la incidencia de la enfermedad fue descendiendo a más edad.

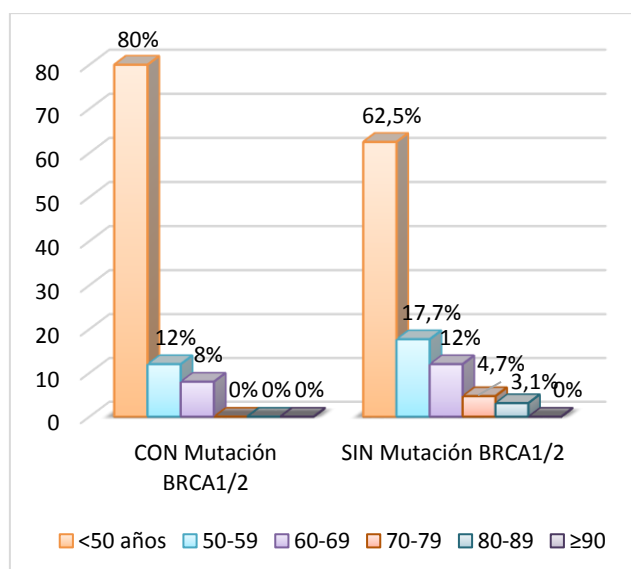


Gráfico 31.- Distribución de los rangos de edad en pacientes con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2.

Entretanto, la media de edad de las pacientes fue de 44,3 años (desviación típica: 8,98) para las portadoras de mutación y de 48,4 años (desviación típica: 13,43) para las no portadoras (Tabla 15).

Edad al diagnóstico (años)		
Variabes	CON Mutación BRCA1/2	SIN Mutación BRCA1/2
<i>Media ± DE</i>	44,32 ± 8,98	48,44 ± 13,43
<i>Mediana</i>	41,8	45,9
<i>Edad mínima</i>	32	24
<i>Edad máxima</i>	67	86

Tabla 15.- Edad al diagnóstico (años) de las pacientes con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2 (DE: desviación estándar).

Como las mujeres con cáncer de mama esporádico pero a la inversa, debemos de tener en cuenta que para este grupo, las mujeres presentaron una mayor tendencia de enfermedad a edades tempranas dado que la edad ≤ 40 años (Criterio B) es un criterio que se ha tenido en cuenta para el estudio genético de los genes BRCA1/2.

3.1.2.- Estado menstrual al diagnóstico

El estado premenopáusico en el momento del diagnóstico fue el más habitual en ambos grupos de este apartado (21 (84%) mujeres BRCA1/2 positivo; 129 (67,2%) mujeres BRCA1/2 negativo). A su vez, la distribución de la postmenopausia en esta muestra fue más baja: 4 (16%) mujeres BRCA1/2 positivo y 63 (32,8%) mujeres BRCA1/2 negativo (Gráfico 32).

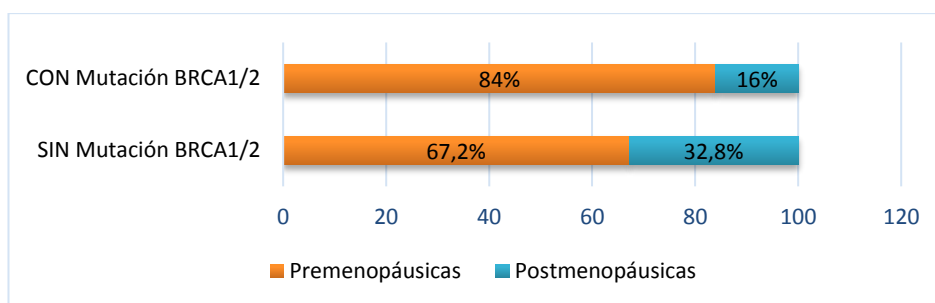


Gráfico 32.- Distribución del estado menstrual al diagnóstico de cáncer de mama asociado al SCMOH en las pacientes con y sin mutación en BRCA1/2.

3.1.3.- Historia hormonal y reproductiva

Respecto a la menarquia, la media de edad fue de 13,3 años con una desviación típica de 1,84 (edad mínima: 11 años; edad máxima: 17 años) en las portadoras de mutación y de 12,82 años con una desviación típica de 1,68 (edad mínima: 8 años; edad máxima: 17 años) en las no portadoras. Por otro lado, solamente 4 mujeres con mutación en BRCA1/2 manifestaron ser postmenopáusicas al diagnóstico, con que, la edad media fue de 53,5 años con una desviación típica de 1,29 (edad mínima: 52 años; edad máxima: 55 años). Acerca de las mujeres sin mutación, de las 63 postmenopáusicas, 56 historias clínicas obtenían esta información, siendo la edad media de menopausia de 49 años con una desviación típica de 4,54 (edad mínima: 38 años; edad máxima: 60 años) (Tabla 16).

Dispersión y tendencia central		CON MUTACIÓN BRCA1/2	SIN MUTACIÓN BRCA1/2
Edad de menarquia (años)	<i>Media±DE</i>	13,3±1,84	12,8±1,68
	<i>Mediana</i>	13	13
	<i>Edad mínima</i>	11	8
	<i>Edad máxima</i>	17	17
Edad de menopausia (años)	<i>Media±DE</i>	53,5±1,29	49±4,54
	<i>Mediana</i>	53,5	49,5
	<i>Edad mínima</i>	52	38
	<i>Edad máxima</i>	55	60

Tabla 16.- Edad de menarquia y de menopausia (años) de las pacientes con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2 (DE: desviación estándar).

En cuanto a los antecedentes de embarazo, obtuvimos que el grupo con mutación presentó una mediana de embarazos de 1 (valor mínimo: 0; valor máximo: 6) y las no mutadas de 2 (valor mínimo: 0; valor máximo: 9). Ambos grupos exhibieron una mediana de abortos de 0 (BRCA positiva valor mínimo: 0 y valor máximo: 2; BRCA negativa

valor mínimo: 0; valor máximo: 3). Asimismo, la mediana de número de hijos fue de 1 en las portadoras (valor mínimo: 0; valor máximo: 4) y de 2 en las no portadoras de mutación (valor mínimo: 0; valor máximo: 8).

Para la edad del primer parto, solamente se reflejaba este antecedente en 157 mujeres de las 216 que tuvieron hijos. Por consiguiente, la media de edad entre las portadoras fue de 29,5 años con una desviación típica de 5,9 (edad mínima: 19 años; edad máxima: 41 años), en cambio, entre las no portadoras fue de 28 años con una desviación típica de 4,5 (edad mínima: 20 años; edad máxima: 39 años) (Tabla 17).

Edad al 1º parto (años)	CON MUTACIÓN BRCA1/2	SIN MUTACIÓN BRCA1/2
<i>Media±DE</i>	29,5±5,9	28±4,5
<i>Mediana</i>	29	28
<i>Edad mínima</i>	19	20
<i>Edad máxima</i>	41	39

Tabla 17.- Edad al 1º parto (años) de las pacientes con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2 (DE: desviación estándar).

Sobre la lactancia materna, de las 21 mujeres con mutación en BRCA1/2 que tuvieron descendencia, este dato estaba recogido en 16 casos. De ellas, 12 (57%) adoptaron la lactancia materna, mientras que 4 (19%) no lo hicieron. De las que sí lo hicieron, el tiempo de lactancia constaba en las 12 pacientes, donde 5 mujeres lactaron durante más de 3 meses y 7 de ellas lo hicieron en un tiempo igual o menor a 3 meses. Por otro lado, del total de 142 pacientes no portadoras de mutación que tuvieron hijos, encontramos información sobre la lactancia en 115 de ellas. Así, 96 (67,6%) mujeres lactaron frente a 19 (13,4%) que no lo ejercieron. De los 96 casos que recurrieron a la lactancia materna, 55 la realizaron durante más de 3 meses y 31 en un tiempo igual o inferior a 3 meses.

3.1.4.- Antecedentes familiares de cáncer de mama y/u ovario

Entre las mujeres con cáncer de mama familiar, los antecedentes de cáncer de mama en parentescos de 1º y/o 2º grado, aparecían en el 80% (total de 20) de las pacientes con BRCA1/2 positivo y en el 67,7% (total de 130) de las pacientes con BRCA1/2 negativo. El 20% y 32,3% (total de 5 y 62, respectivamente) de las pacientes con y sin mutación, en este orden, carecían de familiares de ramas cercanas con cáncer de mama (Gráfico 33).

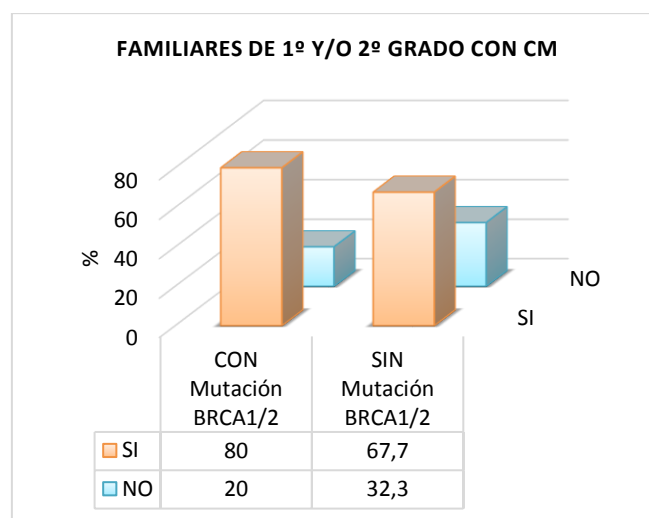


Gráfico 33.- Distribución de la presencia o no de familiares de 1º y/o 2º grado con cáncer de mama asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2 (CM: cáncer de mama).

Al desglosar el grado de parentesco, observamos que del total de 150 pacientes con antecedentes de cáncer de mama en familiares de 1º y/o 2º grado, 15 (75%) mujeres con mutación en BRCA1/2 y 103 (79,3%) sin mutación en estos genes, tenían parentescos de 1º grado con la enfermedad. En cambio, la presencia de familiares de 2º grado con cáncer de mama, tuvo una proporción del 50% (10 mujeres) en las pacientes con mutación y del 61,5% (80 mujeres) en las que no la tenían (Tabla 18).

Grado de Parentesco	Número de familiares	CON Mutación BRCA1/2 N (%)	SIN Mutación BRCA1/2 N (%)
Familiares de 1º grado con Cáncer de Mama	0	5 (25)	27 (20,7)
	1	12 (60)	86 (66,2)
	2	3 (15)	14 (10,8)
	3	0 (0)	1 (0,8)
	4	0 (0)	2 (1,5)
	Total	20 (100)	130 (100)
Familiares de 2º grado con Cáncer de Mama	0	10 (50)	50 (38,5)
	1	7 (35)	59 (45,4)
	2	1 (5)	15 (11,5)
	3	1 (5)	5 (3,8)
	4	1 (5)	1 (0,8)
	Total	20 (100)	130 (100)

Tabla 18.- Frecuencia de familiares de 1º y/o 2º grado con cáncer de mama asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2.

En cuanto a los antecedentes familiares de cáncer de ovario, se evidenció que los parentescos de 1º y/o 2º grado estaban presentes solamente en el 16% (4 pacientes) de los

casos con mutación en BRCA1/2 y en el 10,9% (21 pacientes) de aquellos sin mutación (Gráfico 34).

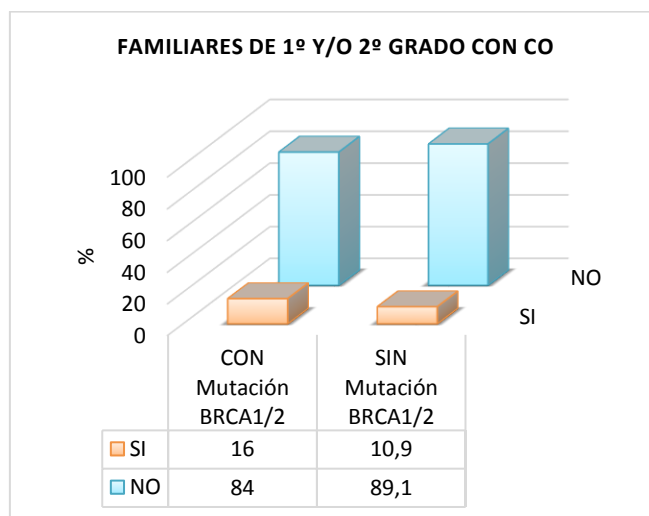


Gráfico 34.- Distribución de la presencia o no de familiares de 1º y/o 2º grado con cáncer de ovario asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2 (CO: cáncer de ovario).

Del total de 25 mujeres con antecedente familiar de cáncer de ovario en familiares de 1º y/o 2º grado, pudimos observar que en ambos grupos, la existencia de parientes de 1º grado con este tipo de cáncer fue mínima. Sin embargo, gran parte de los pacientes con y sin mutación en BRCA1/2, manifestaron tener un mayor número de familiares de 2º grado con cáncer de ovario (Tabla 19).

Grado de Parentesco	Número de familiares	CON Mutación BRCA1/2 N (%)	SIN Mutación BRCA1/2 N (%)
Familiares de 1º grado con Cáncer de Ovario	0	3 (75)	12 (57,1)
	1	1 (25)	8 (38,1)
	2	0 (0)	1 (4,8)
	Total	4 (100)	21 (100)
Familiares de 2º grado con Cáncer de Ovario	0	1 (25)	8 (38,1)
	1	2 (50)	13 (61,9)
	2	1 (25)	0 (0)
	Total	4 (100)	21 (100)

Tabla 19.- Frecuencia de familiares de 1º y/o 2º grado con cáncer de ovario asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2.

En este apartado también debemos de tener en cuenta que la proporción de parentescos de 1º y/o 2º grado con cáncer de mama y/u ovario se encuentra sesgada, dado que también es un criterio de inclusión en el Programa de Consejo Genético en Cáncer.

3.1.5.- Uso de anticonceptivos orales y terapia hormonal sustitutiva

El uso de anticonceptivos orales se produjo en 3 (12%) pacientes con mutación y en 50 (26%) pacientes sin la mutación. El 24% (6 pacientes) de portadoras y el 19,8% (38 pacientes) de no portadoras, no hicieron uso de anticonceptivos. No pudimos obtener este dato en 120 pacientes.

Respecto al uso de terapia hormonal sustitutiva, se evidenció que en no portadoras de la mutación, el 7,9% (5 mujeres) sí utilizaron este tipo de tratamiento hormonal, mientras que el 11,1% (7 mujeres) negaron su uso. No obtuvimos datos de su uso en pacientes mutadas. En 55 (4 mutadas y 51 no mutadas) pacientes menopáusicas este dato no estaba recogido.

3.1.6.- Índice de masa corporal

En las mujeres con cáncer de mama familiar, se demostró que gran parte de ambos grupos presentaron normopeso al diagnóstico (con mutación: 13 (52%) pacientes; sin mutación: 103 (53,6%) pacientes). Consecutivamente, fueron el sobrepeso (con mutación: 4 (16%) pacientes; sin mutación: 49 (25,5%) pacientes), la obesidad (con mutación: 4 (16%) pacientes; sin mutación: 26 (13,5%) pacientes) y en menor medida, el infrapeso (con mutación: 2 (8%) pacientes; sin mutación: 5 (2,6%) pacientes). En 11 pacientes no se pudo determinar esta información (Gráfico 35).

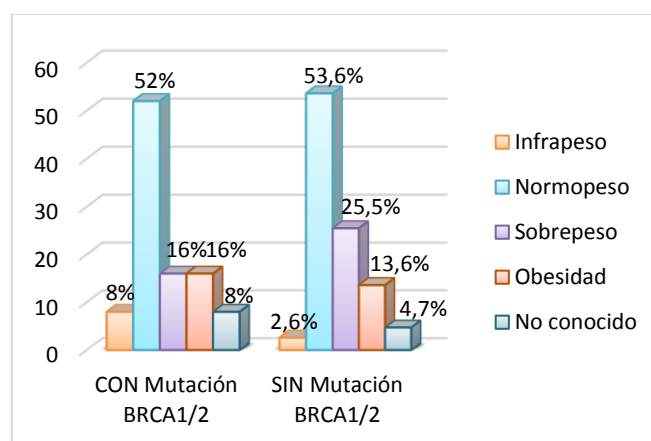


Gráfico 35.- Distribución del índice de masa corporal en mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2.

3.1.7.- Hábitos tóxicos

En relación al hábito tabáquico, se documentó que no fumaban el 52% (13 pacientes) de las mujeres con mutación en BRCA1/2 y el 67,7% (130 pacientes) de aquellas sin mutación. El 36% (9 pacientes) de BRCA1/2 positivas y el 31,3% (60 pacientes) de BRCA1/2 negativas eran fumadoras o exfumadoras. Se desconocía este dato en 5 pacientes del total.

A la vez, respecto al consumo de alcohol, el 80% (20 pacientes) de BRCA1/2 mutado y el 84,9% (163 pacientes) BRCA1/2 no mutado referían no beber alcohol, mientras que, el 8% (2 pacientes) BRCA1/2 mutado y el 14,1% (27 pacientes) BRCA1/2 no mutado, describieron consumirlo de forma ocasional o reiterada. En 5 pacientes no se pudo obtener ese dato.

3.2.- Características anatomopatológicas del tumor en las pacientes con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2

Al igual que en el cáncer de mama esporádico, las características histopatológicas del tumor de las mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH se adquirieron mediante estudio anatomopatológico del tejido tumoral.

La distribución de la localización del tumor primario en las pacientes portadoras y no portadoras de mutación en BRCA1/2 fue la siguiente: mama izquierda en el 52% y 45,8% (total de 13 y 88), mama derecha en el 28% y 40,6% (total de 7 y 78), bilateral sincrónico en el 12% y 11,5% (total de 3 y 22) y bilateral metacrónico en el 8% y 2,1% (total de 2 y 4), respectivamente.

No podemos olvidar que para este grupo la localización bilateral del tumor tendrá una elevada proporción respecto a las esporádicas, dado que cumple el criterio A de derivación a la UCGC.

3.2.1.- Estirpe histológica

La estirpe histológica más encontrada en ambos grupos fue de tipo carcinoma ductal infiltrante representando el 92% (23 pacientes) en las portadoras de BRCA1/2 y el 82,3% (158 pacientes) en las no portadoras de la mutación. Sucesivamente, en las mujeres con y sin mutación en BRCA1/2 fueron: carcinoma *in situ* en el 4% (1 paciente) y 6,3% (12

pacientes), el carcinoma lobulillar infiltrante en el 4% (1 paciente) y 5,2% (10 pacientes), respectivamente. Los demás tipos histológicos, únicamente se manifestaron en el grupo de no portadoras (Gráfico 36).

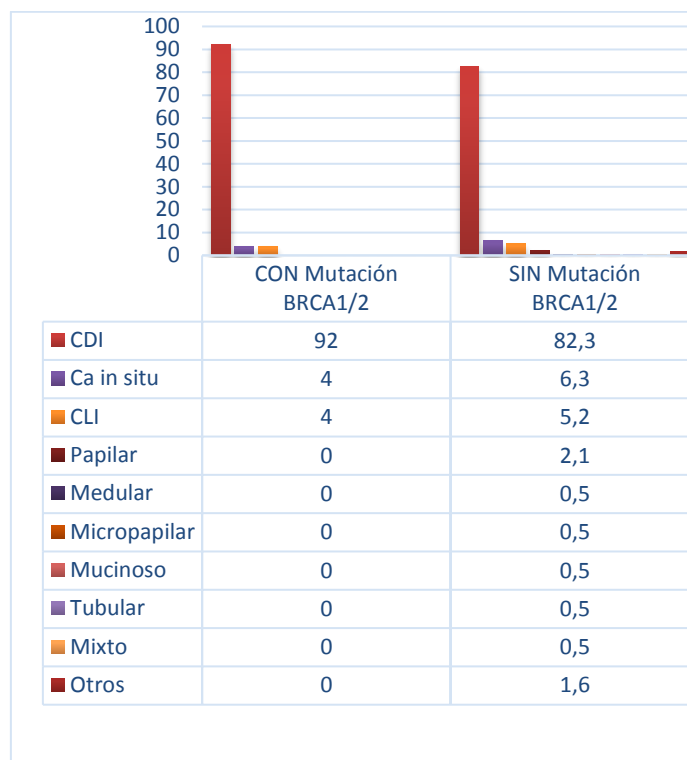


Gráfico 36.- Distribución del tipo histológico en el cáncer de mama asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2 (CDI: carcinoma ductal infiltrante; CLI: carcinoma lobulillar infiltrante).

3.2.2.- Grado histológico

Respecto al grado de diferenciación, en el caso de las mujeres con BRCA1/2 positivo, el más frecuente fue el grado 3 en el 60% (total de 15) de los casos, seguido del grado 2 en el 28% (total de 7). No obstante, estas pacientes carecían de tumor tipo bien diferenciado. Por otro lado, en el grupo de no mutadas, el grado 2 fue el de mayor incidencia afectando el 42,2% (total de 81) de los casos. Consecutivamente, fueron los grados 3 en el 34,9% (total de 67) y 1 en el 15,6% (total de 30) (Gráfico 37).

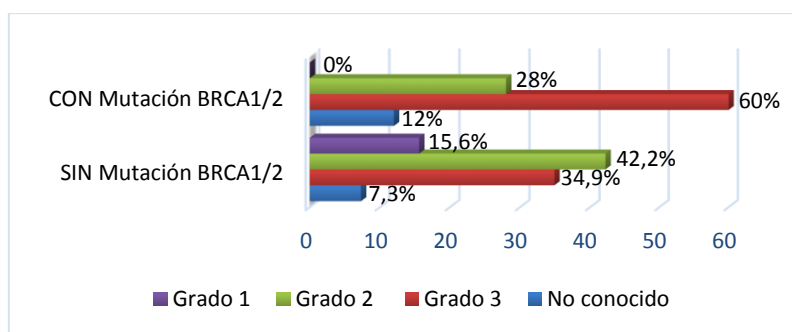


Gráfico 37.- Distribución del grado histológico en el cáncer de mama asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2.

3.2.3.- TNM y estadio tumoral

Al igual que en los tumores esporádicos, la clasificación del tamaño y afectación ganglionar del cáncer de mama familiar fue basada en la clasificación TNM de la 7ª edición del *Cancer Staging Manual de la AJCC*⁽³³⁷⁾.

En las pacientes portadoras de la mutación en BRCA1/2, de forma descendente, el tamaño al diagnóstico fue de: 13 (52%) pacientes para T2, 8 (32%) pacientes para T1, 1 (4%) paciente para Tis, T3 y T4. En 1 (4%) paciente no se pudo determinar este dato. No obstante, en las pacientes no portadoras de la mutación, la distribución del tamaño tumoral inicial fue de: 113 (59%) pacientes para T1, 45 (23,3%) pacientes para T2, 12 (6,3%) pacientes para Tis, 6 (3,1%) pacientes para T3 y T4 y 1 (0,5%) paciente para Tx y T0. En 9 (4,2%) pacientes no se pudo determinar este dato (Gráfico 38).

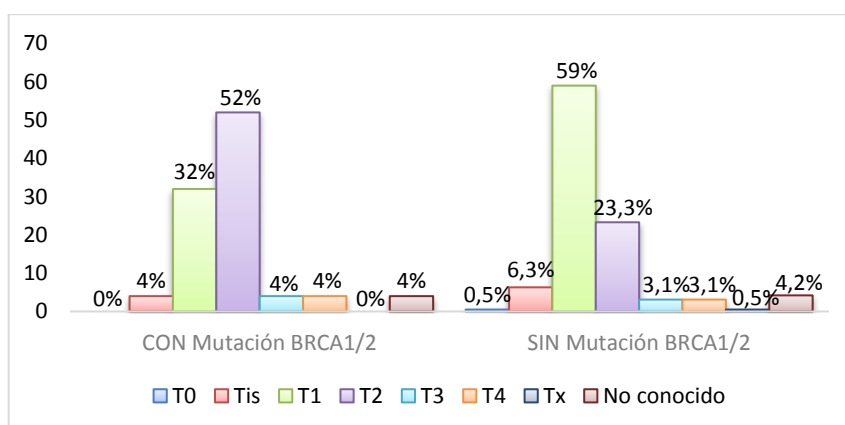


Gráfico 38.- Distribución del tamaño tumoral en el cáncer de mama asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2.

En cuanto a la afectación ganglionar de la enfermedad, ocupando el primer y segundo puesto en los casos con y sin mutación fueron N0 en el 40% y 49,5% (10 y 95 mujeres) y N1 en el 36% y 34,9% (9 y 67 mujeres), respectivamente (Gráfico 39).

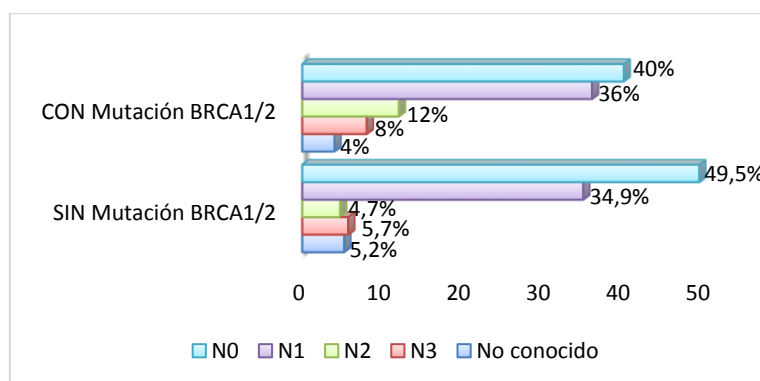


Gráfico 39.- Distribución de la afectación ganglionar en el cáncer de mama asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2.

El porcentaje de afectación ganglionar fue sobre todo positiva en aquellas mujeres portadoras de BRCA1/2 (58,3%). En cambio, fue mayormente negativa (52,2%) en las mujeres no portadoras.

Dentro de la clasificación TNM por estadios, las pacientes con mutación presentaron especialmente por relevancia el estadio IIA en el 44% (11 casos), el estadio IIB en el 12% (3 casos), los estadio IA, IIIA y IIIC en el 8% (2 casos), y por último los estadios 0, IB, IIIB y IV en el 4% (1 caso).

Ya en las no portadoras, pudimos observar una elevada frecuencia de casos diagnosticados sobre todo en el estadio IA en el 32,3% (62 casos) y en el IIA en el 25,5% (49 casos). Así pues, les siguen los estadio IB en el 8,3% (16 casos), IIB (15 casos), estadio 0 y IIIA en el 6,3% (12 pacientes), IIIC en el 4,2% (8 casos), IV en el 3,6% (7 casos) y estadio IIIB en el 2,6% (5 casos) (Gráfico 40).

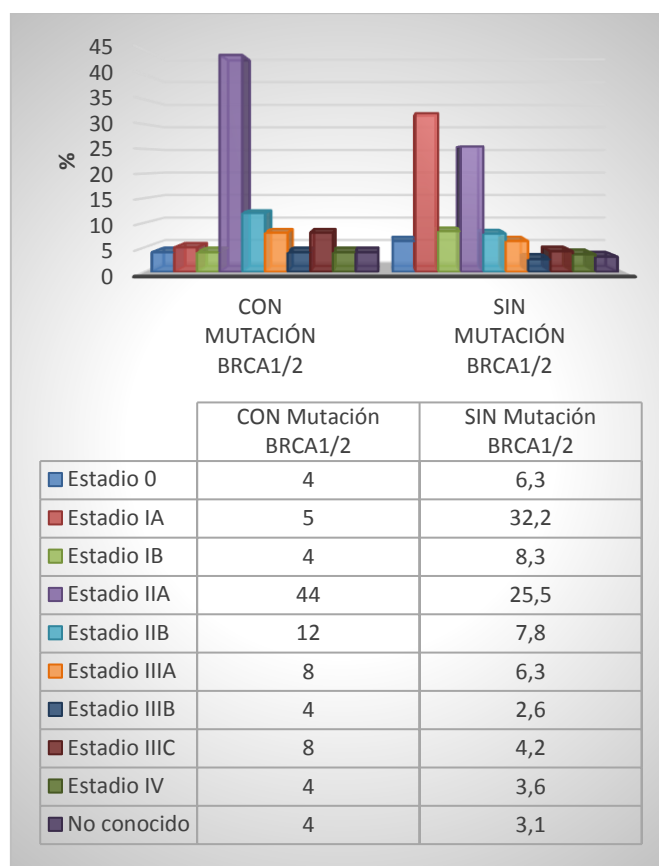


Gráfico 40.- Distribución de estadios en el cáncer de mama asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2.

Al tener en cuenta solamente las pacientes que debutaron con metástasis (total de 8 mujeres), observamos que la única paciente con mutación y metastásica presentó enfermedad a distancia a nivel óseo.

De las 7 mujeres no portadoras de mutación, se documentó que 1 de ellas presentó metástasis óseas, hepáticas y pleurales, 2 lo hicieron en hueso e hígado y 4 pacientes debutaron con una única localización (2 fueron hepáticas y 2 óseas).

3.2.4.- Receptores hormonales, Her2 y Mib-1

Respecto a los receptores de estrógeno, se evidenció un predominio de la negatividad en 15 (60%) pacientes con mutación, mientras que 9 (36%) de ellas lo tenía positivo. En 1 (4%) paciente no se pudo saber el estado de estos receptores. En contraposición, en las mujeres con BRCA1/2 negativo, el predominio fue para el resultado positivo, con 154 (80,2%) pacientes, mientras que el resultado negativo se manifestó en 35 (18,2%) pacientes. No se pudo obtener este resultado en 3 (1,6%) pacientes (Gráfico 41).

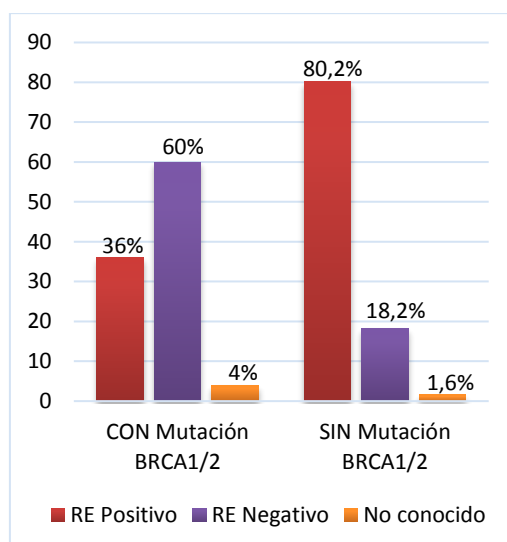


Gráfico 41.- Distribución de los receptores de estrógeno en el cáncer de mama asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2. (RE: receptores de estrógeno).

Lo mismo sucede con los receptores de progesterona: en las pacientes con BRCA1/2 mutado, la tendencia fue mayor para los receptores negativos en el 56% (14 pacientes) y menor para la positividad en el 40% (10 pacientes). En 1 (4%) paciente no se pudo saber el estado de estos receptores. Las pacientes no portadoras, presentaron receptores de progesterona positivo en el 74,5% (143 pacientes), siendo negativo en el 24,5% (47 pacientes). En 2 (1%) pacientes no se pudo determinar esta variable (Gráfico 42).

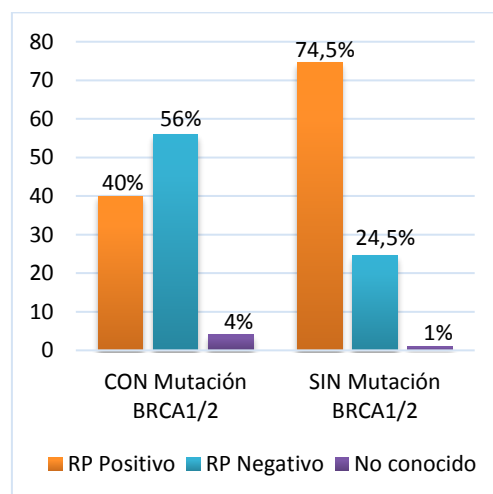


Gráfico 42.- Distribución de los receptores de progesterona en el cáncer de mama asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2 (RP: receptores de progesterona).

Teniendo en cuenta la clasificación de *St. Gallen*⁽¹⁾, para los subtipos moleculares, hemos averiguado la distribución de los receptores de progesterona teniendo en cuenta un corte del 20% en su valor, determinándose que el 72% y el 33,3% (18 y 64 casos,

respectivamente) fueron $<20\%$ y el 24% y el $65,6\%$ (6 y 126 casos, respectivamente) fueron $\geq 20\%$, para las mutadas y no mutadas, en este orden (Gráfico 43).

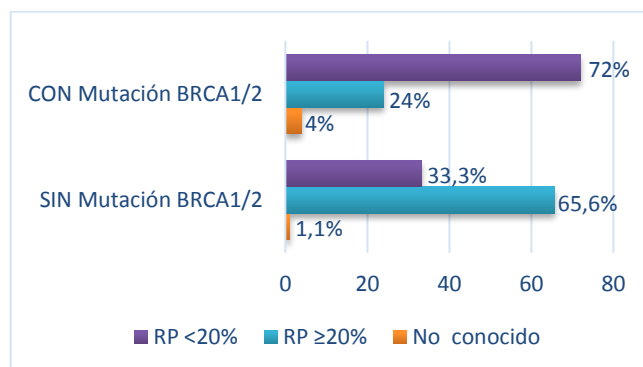


Gráfico 43.- Distribución de los receptores de progesterona en el cáncer de mama asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2 (RP: receptores de progesterona).

Para la proteína Her2, se evidenció un mayor porcentaje de estado negativo en ambos grupos: 88% y $72,9\%$ (22 y 140 casos, en este orden) en portadoras y no portadoras de BRCA1/2, en este orden. Fueron positivos en el 8% y $22,4\%$ (2 y 43 casos), respectivamente (Gráfico 44).

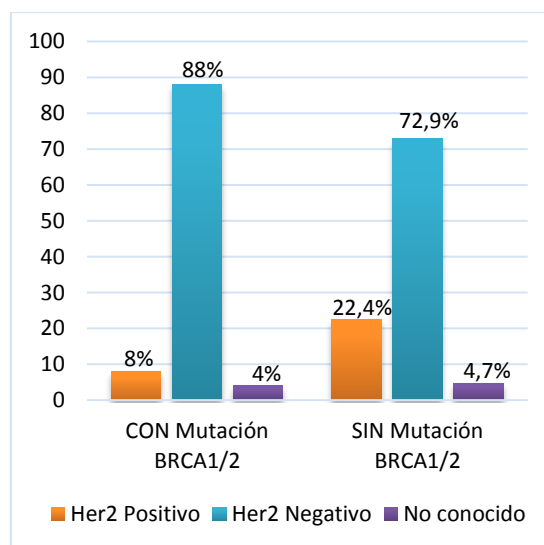


Gráfico 44.- Distribución de expresión de la proteína Her2 en el cáncer de mama asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2 (Her2: *Human Epidermal growth factor Receptor 2*).

Según el estudio realizado por Cheang et al.⁽²³⁸⁾ y la clasificación más reciente de *St. Gallen*(1), hemos considerado el porcentaje para Mib-1 del < 0 o $\geq 14\%$. De este modo, se determinó en las pacientes con y sin mutación en BRCA1/2 un total de 84% y $54,7\%$ (21 y 105 casos, respectivamente) de Mib-1 $\geq 14\%$; de 8% y $40,1\%$ (2 y 77 casos) para Mib-1 $< 14\%$, respectivamente. En 12 pacientes esta determinación fue desconocida (Gráfico 45).

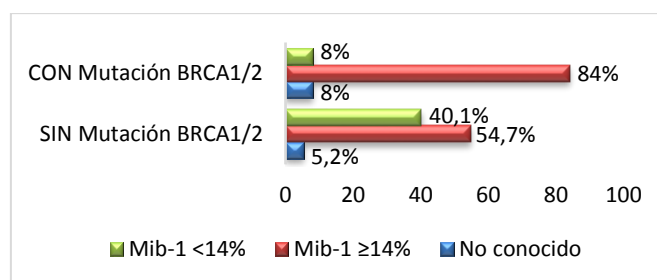


Gráfico 45.- Distribución del Mib-1 en el cáncer de mama asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2.

3.2.5.- Subtipos moleculares

Siguiendo la clasificación de *St. Gallen*⁽¹⁾ para los subtipos moleculares se consideró para el grupo de pacientes con mutación en BRCA1/2 lo siguiente: el 48% (12 casos) fueron considerados triple negativo y el 28% (7 casos) fueron clasificados Luminal B *like*-Her2 negativo. El 4% (1 caso) fueron de tipo Her2-enriquecido, de tipo luminal B *like*-Her2 positivo y luminal A *like*.

Los subtipos usualmente descritos en el grupo de no portadoras de la mutación en los genes BRCA1/2: el 37% (71 casos) fueron luminal B-*like* Her2 negativo, el 26% (50 casos) fueron luminal A *like*, el 14,6% (28 casos) luminal B-*like* Her2 positivo, el 6,8% (13 casos) fueron triple negativo y el 5,2% (10 casos) fueron de tipo Her2-enriquecido.

Dado que no todos los tumores mostraban la evaluación de los receptores hormonales, Her2 y/o Mib-1, el un total de 23 tumores no se pudo extraer esa información (Gráfico 46).

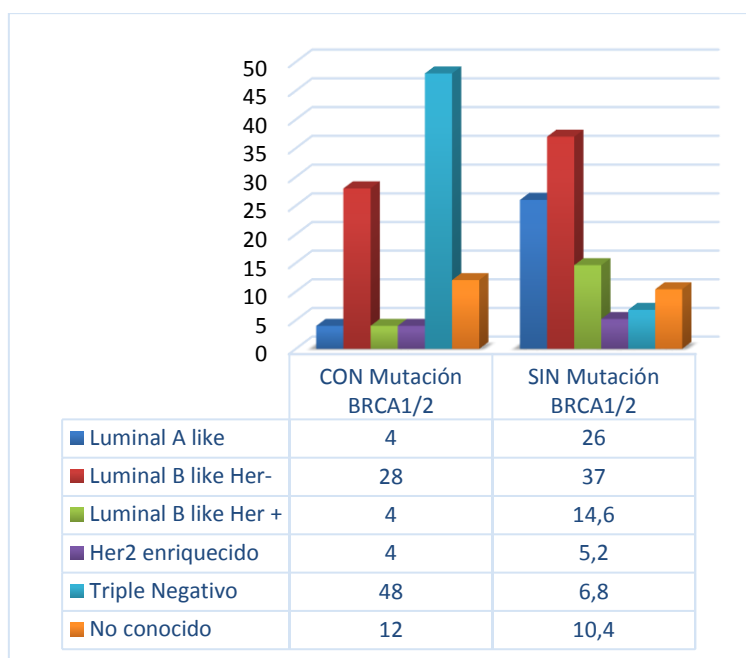


Gráfico 46.- Distribución de los subtipos moleculares según *St. Gallen*⁽¹⁾ en el cáncer de mama asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2.

Del mismo modo, dividiéndolos solamente en dos grandes grupos: Triple Negativo y No Triple Negativo, tenemos que 12 (48%) pacientes portadoras y 13 (6,8%) pacientes no portadoras de la mutación, presentaron tumores con características de triple negativo. En cambio, 10 (40%) pacientes con mutación en BRCA1/2 y 159 (82,8%) exenta de la mutación, manifestaban tumores no triple negativo. Nuevamente a 23 pacientes no fue posible clasificarlos (Gráfica 47).

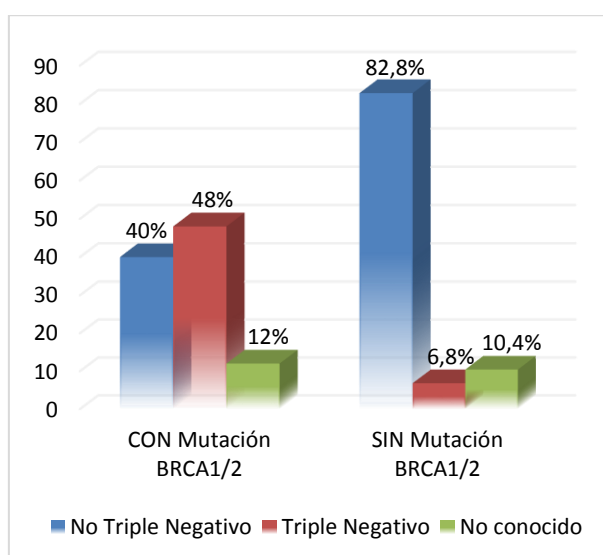


Gráfico 47.- Distribución de los subtipos moleculares triple negativo y no triple negativo en el cáncer de mama asociado al SCMOH en mujeres con y sin mutación en BRCA1/2.

3.3.- Características del tratamiento realizado

En relación al tratamiento local quirúrgico, se demostró que la cirugía conservadora fue predominante en ambos grupos (mutadas: 60% (15 pacientes); no mutadas: 66,7% (128 pacientes)). La cirugía radical apareció en el 40% (10 pacientes) de las portadoras de la mutación y en el 31,8% (61 pacientes) de las no portadoras de BRCA1/2. En 3 (1,6%) pacientes únicamente se realizó PAAF y/o BAG (Gráfico 48).

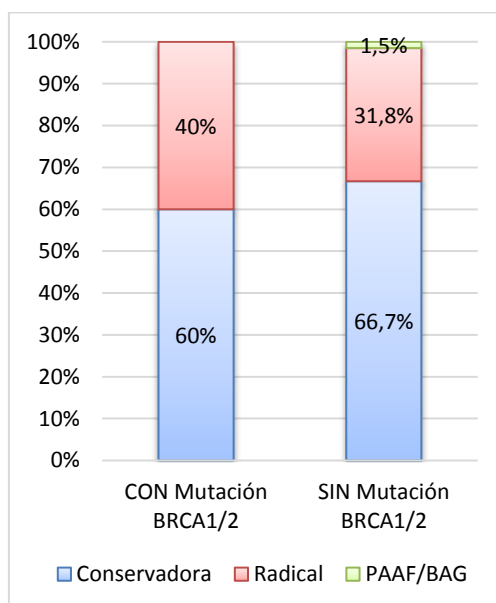


Gráfico 48.- Distribución del tipo de cirugía utilizada en las mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2.

En cuanto al estudio ganglionar, se documentó la técnica de biopsia de ganglio centinela en 14 (56%) portadoras y 150 (78,1%) no portadoras, mientras que, en 10 (40%) mujeres con BRCA1/2 positivo y 42 (21,9%) BRCA1/2 negativo, este procedimiento no se llevó a cabo. En 1 (4%) paciente portadora se desconoce este dato (Gráfico 49).

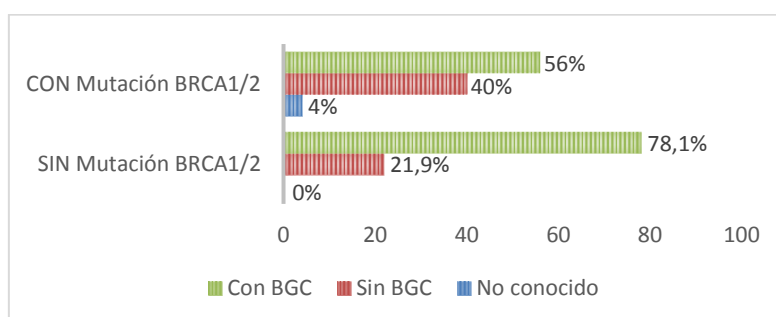


Gráfico 49.- Distribución del empleo de biopsia del ganglio centinela (BGC) en las mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2.

En las pacientes con mutación en BRCA1/2, se evidenció el empleo del vaciamiento axilar en el 72% (18 pacientes). No se utilizó esta técnica en el 24% (6 pacientes), sin

embargo, en 1 (4%) paciente no fue posible obtener este dato. Para el grupo de no mutadas, encontramos 46,9% (90 pacientes) linfadenectomizadas y 53,1% (102 pacientes) sin la cirugía a nivel axilar (Gráfico 50).

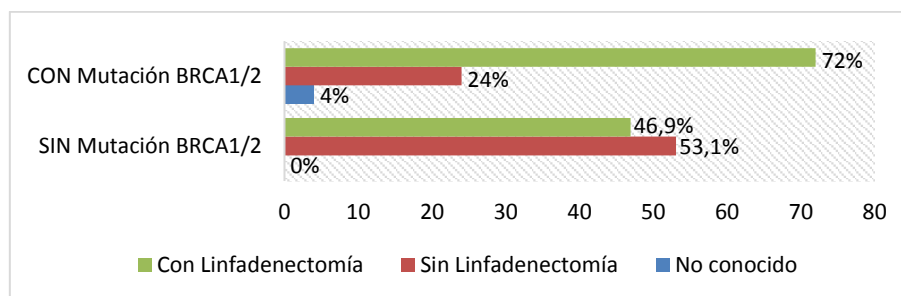


Gráfico 50.- Distribución del empleo de linfadenectomía en las mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2.

Globalmente recibieron quimioterapia, 24 (96%) pacientes con BRCA1/2 positivo y 146 (76%) mujeres BRCA1/2 negativo. En contraposición, no lo recibieron 1 y 46 (4% y 24%) pacientes con y sin mutación, respectivamente (Gráfico 51). De las que recibieron este tipo de tratamiento sistémico entre las mutadas, 15 (62,5%) fueron de modo adyuvante, 8 (33,3%) neoadyuvante y 1 (4,2%) como primera línea en metastásica. Entre las no mutadas la distribución fue de 112 (58,3%) con tratamiento adyuvante, 28 (14,6%) con neoadyuvante y 6 (3,1%) como primera línea en metastásicas.

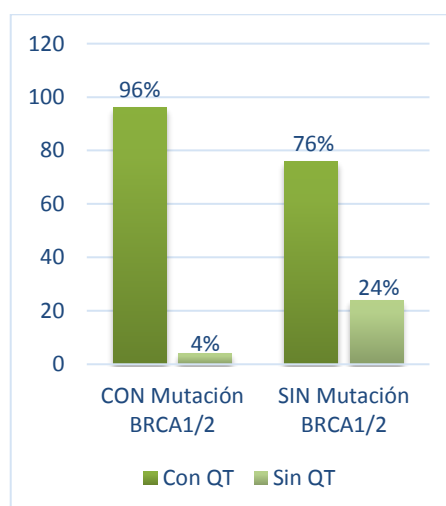


Gráfico 51.- Distribución del empleo de quimioterapia en las mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2 (QT: quimioterapia).

A lo que se refiere al tratamiento radioterápico, se indicó su uso en 20 (80%) portadoras y 151 (78,6%) no portadoras. Por el contrario, en 5 (20%) mujeres con

mutación y en 41 (21,4%) pacientes sin la mutación, no se documentó este tipo de terapia (Gráfico 52).

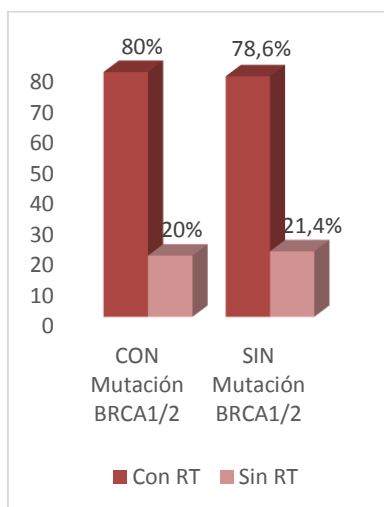


Gráfico 52.- Distribución del empleo de radioterapia en las mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2 (RT: radioterapia).

En relación al tratamiento hormonal, 10 (40%) pacientes con mutación y 166 (86,5%) sin ella adhirieron la hormonoterapia, si bien 15 y 25 (60% y 13%, respectivamente) pacientes con y sin mutación en BRCA1/2 no la recibieron. Se ha desconocido este dato en 1 (0,5%) paciente sin la mutación (Gráfico 53).

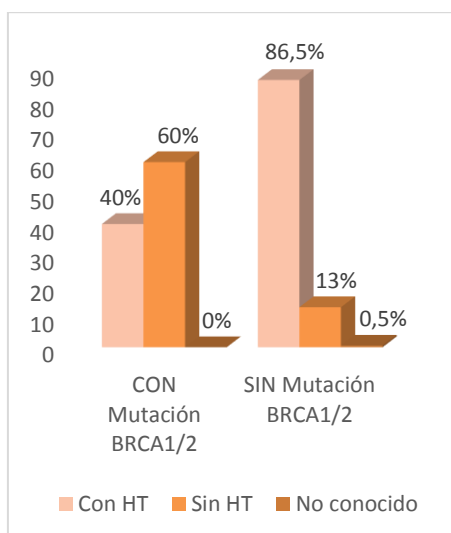


Gráfico 53.- Distribución del empleo de hormonoterapia en las mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2 (HT: hormonoterapia).

Cabe añadir que entre las mutadas, las 2 pacientes con Her2 positivo recibieron tratamiento con anticuerpo monoclonal. Sin embargo, de las 43 mujeres no mutadas con

Her2 positivo, 37 (86%) recibieron este tipo de terapia biológica y 6 (14%) no lo recibieron.

3.4.- Características del estudio de los genes BRCA1/2

Del total de 217 probandos catalogados con cáncer de mama familiar, 25 (25% del total) mujeres presentaron mutación patogénica en BRCA1 y BRCA2: 14 (56%) pacientes en BRCA1 y 11 (44%) pacientes en BRCA2. Por el contrario, 192 (88,5% del total) mujeres fueron clasificadas con resultado negativo en el estudio de los genes BRCA1 y BRCA2. De éstas, 139 (72,4%) pacientes tenían el estudio completo de BRCA1/2; 44 (23%) pacientes únicamente tenían estudio de mutación recurrente en BRCA1/2 y 9 (4,6%) pacientes presentaron resultado de significado incierto (Gráfico 54).

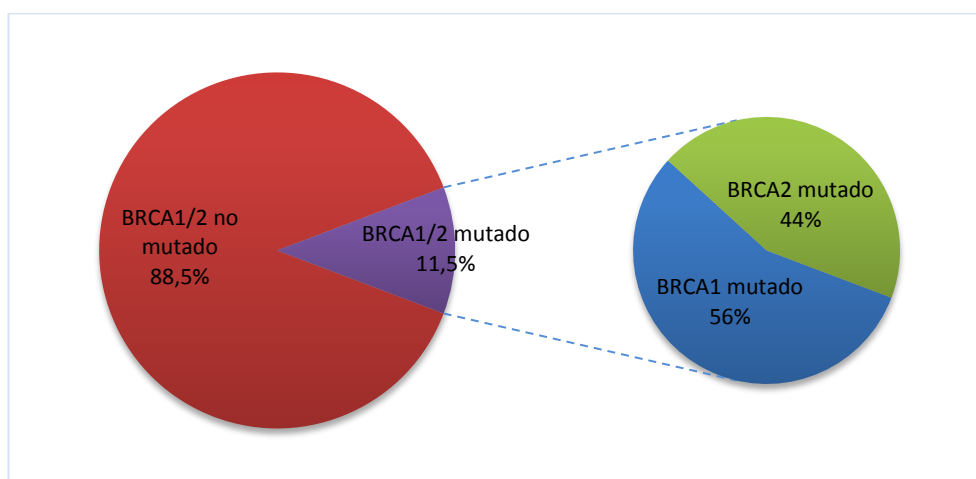


Gráfico 54.- Distribución del cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2, entre los años 2007-2013.

En BRCA1 observamos una mayor frecuencia de mutación localizada sobre todo en el exón 11 (43%), exón 20 (21,4%) y exón 8 (14,3%). Así pues, en el gen BRCA2, la mutación fue localizada fundamentalmente en el exón 11 (63,6%), intrón 15 (18,2%), exón 10 y 15 (9,1%) (Tabla 20).

Localización en el gen	BRCA 1 N (%)	BRCA 2 N (%)
Exón 5	1 (7,1)	0 (0)
Exón 8	2 (14,3)	0 (0)
Exón 10	0 (0)	1 (9,1)
Exón 11	6 (43)	7 (63,6)
Exón 13	1 (7,1)	0 (0)
Exón 15	0 (0)	1 (9,1)
Exón 20	3 (21,4)	0 (0)
Intrón 3	1 (7,1)	0 (0)
Intrón 15	0 (0)	2 (18,2)
Total	14 (100)	11 (100)

Tabla 20.- Distribución de la localización de la mutación en los genes BRCA1 y BRCA2.

4.- ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ESPORÁDICO Y ASOCIADO AL SCMOH SIN MUTACIÓN EN BRCA1/2

En la Tabla 21 se comparan las principales características clínicas y reproductivas de pacientes con cáncer de mama esporádico y no portadoras de BRCA1/2 (véase pacientes y métodos, Esquema 3), reflejando su correspondiente tamaño muestral, porcentaje válido, así como p-valor (significancia estadística $p < 0,05$).

Variables Clínicas (Edad)	CM Esporádico	BRCA1/2 no mutado	P-Valor
<i>Edad de menarquia</i>			
<i>Media ± DE</i>	13,14±1,51	12,82±1,68	0,116
<i>Edad de menopausia</i>			
<i>Media ± DE</i>	49,47±4,10	49,04±4,54	0,112
<i>Edad de 1º parto</i>			
<i>Media ± DE</i>	26,96±4,97	28,09±4,51	0,228
Variables Clínicas	CM Esporádico N (%)	BRCA1/2 no mutado N (%)	P-Valor
<i>Embarazos</i>			
<i>Si</i>	614 (85,9)	140 (74,9)	0,000
<i>No</i>	101 (14,1)	47 (25,1)	
<i>Total</i>	715 (100)	187 (100)	
<i>Abortos</i>			
<i>Si</i>	167 (23,4)	41 (21,9)	0,679
<i>No</i>	548 (76,6)	146 (78,1)	
<i>Total</i>	715 (100)	187 (100)	
<i>Paridad</i>			
<i>Si</i>	658 (82)	142 (74)	0,011
<i>No</i>	144 (18)	50 (26)	
<i>Total</i>	802 (100)	192 (100)	
<i>Lactancia</i>			
<i>Si</i>	379 (85)	96 (83,5)	0,691
<i>No</i>	67 (15)	19 (16,5)	
<i>Total</i>	446 (100)	116 (100)	

Tiempo de lactancia (meses)			
≤3	86 (25,9)	31 (36)	0,062
>3	246 (74,1)	55 (64)	
Total	332 (100)	86 (100)	
Índice de Masa Corporal			
Infrapeso	9 (1,3)	5 (2,7)	0,000
Normopeso	229 (33,4)	103 (56,3)	
Sobrepeso	244 (35,7)	49 (26,8)	
Obesidad	203 (29,6)	26 (14,2)	
Total	685 (100)	183 (100)	

Tabla 21.- Distribución del cáncer de mama esporádico y cáncer de mama asociado al SCMOH sin mutación en BRCA1/2 en función de las características clínicas de las pacientes (CM: cáncer de mama; DE: desviación estándar).

El estudio comparativo mediante chi-cuadrado sobre las características clínicas y reproductivas, **mostró diferencias estadísticamente significativas, siendo las pacientes con cáncer de mama esporádico las que tuvieron un mayor porcentaje de embarazos ($p=0,000$) y partos ($p=0,011$), respecto a las no portadoras de mutación en BRCA1/2.**

El estudio comparativo mediante chi-cuadrado sobre **el índice de masa corporal, mostró diferencias estadísticamente significativas, siendo las pacientes con cáncer de mama esporádico las que tuvieron mayormente sobrepeso, mientras que, las no portadoras de BRCA1/2 presentaron fundamentalmente normopeso ($p=0,000$).**

No obstante, para la edad de menarquia ($p=0,116$), edad de menopausia ($p=0,112$), la edad de 1° parto ($p=0,228$), el aborto ($p=0,679$), la lactancia ($p=0,691$) y el tiempo de lactancia materna en meses ($p=0,062$), **no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.**

En la Tabla 22 se comparan las principales características histopatológicas al diagnóstico de las pacientes con cáncer de mama esporádico y no portadoras de BRCA1/2 (véase pacientes y métodos, Esquema 3), reflejando su correspondiente tamaño muestral, porcentaje válido, así como p-valor (significancia estadística $p<0,05$).

Variables Anatomopatológicas	CM Esporádico N (%)	BRCA1/2 no mutado N (%)	P-Valor
Tipo histológico			
CDI	663 (77,8)	158 (82,3)	0,585
CLI	58 (6,8)	10 (5,2)	
Ca in situ	62 (7,3)	12 (6,3)	
Otros	69 (8,1)	12 (6,3)	
Total	852 (100)	192 (100)	
Grado de diferenciación			
1-2	515 (66)	111 (62,4)	0,200
3	265 (34)	67 (37,6)	
Total	780 (100)	178 (100)	

Tamaño del tumor			
<i>T<2cm</i>	499 (63,7)	113 (66,5)	0,499
<i>T≥2cm</i>	284 (36,3)	57 (33,5)	
Total	783 (100)	170 (100)	
Afectación ganglionar axilar			
<i>N+</i>	401 (47,5)	87 (47,8)	1,000
<i>N-</i>	443 (52,5)	95 (52,2)	
Total	844 (100)	182 (100)	
Estadio tumoral			
<i>I</i>	345 (44,1)	78 (44,8)	0,801
<i>II</i>	284 (36,3)	64 (36,8)	
<i>III</i>	130 (16,6)	25 (14,4)	
<i>IV</i>	23 (2,9)	7 (4)	
Total	782 (100)	174 (100)	
Mib-1			
<i><14%</i>	379 (46,4)	77 (42,3)	0,311
<i>≥14%</i>	437 (53,6)	105 (57,7)	
Total	816 (100)	182 (100)	
RE			
<i>Positivo</i>	701 (82,9)	154 (81,5)	0,651
<i>Negativo</i>	145 (17,1)	35 (18,5)	
Total	846 (100)	189 (100)	
RP			
<i>Positivo</i>	626 (74,1)	143 (75,3)	0,737
<i>Negativo</i>	219 (25,9)	47 (24,7)	
Total	845 (100)	190 (100)	
Her-2			
<i>Positivo</i>	125 (15,4)	43 (23,5)	0,008
<i>Negativo</i>	689 (84,6)	140 (76,5)	
Total	814 (100)	183 (100)	
Subtipos moleculares			
<i>Luminal A like</i>	242 (31,1)	50 (29,1)	0,215
<i>Luminal B like-Her2 negativo</i>	343 (44,1)	71 (41,3)	
<i>Luminal B like-Her2 positivo</i>	80 (10,3)	28 (16,3)	
<i>Her2-enriquecido</i>	38 (4,9)	10 (5,8)	
<i>Triple Negativo</i>	75 (9,6)	13 (7,6)	
Total	778 (100)	172 (100)	
Subgrupo molecular			
<i>Triple negativo</i>	75 (9,6)	13 (7,6)	0,394
<i>No triple negativo</i>	703 (90,4)	159 (92,4)	
Total	778 (100)	172 (100)	

Tabla 22.- Distribución del cáncer de mama esporádico y cáncer de mama asociado al SCMOH sin mutación en BRCA1/2 en función de las características histopatológicas del tumor (CM: cáncer de mama).

El estudio comparativo mediante chi-cuadrado sobre las características anatomopatológicas tumorales, **mostró diferencias estadísticamente significativas únicamente acerca del Her2, siendo las pacientes con cáncer de mama esporádico, las que tuvieron mayormente tumores Her2 negativo (p=0,008)**, respecto a las no portadoras de mutación en BRCA1/2.

Sin embargo, para el tipo histológico (p=0,585), grado de diferenciación (p=0,200), tamaño del tumor (p=0,499), afectación ganglionar axilar (p=1,000), estadio tumoral al diagnóstico (p=0,801), Mib-1 (p=0,311), receptores de estrógeno (p=0,651) y de

progesterona ($p=0,737$) y subtipos moleculares ($p=0,215$), **no se encontraron diferencias significativamente estadísticas.**

5.- ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ESPORÁDICO Y ASOCIADO AL SCMOH CON MUTACIÓN EN BRCA1/2

En la Tabla 23 se comparan las principales características clínicas y reproductivas de pacientes con cáncer de mama esporádico y portadoras de BRCA1/2 (véase pacientes y métodos, Esquema 4), reflejando su correspondiente tamaño muestral, porcentaje válido, así como p-valor (significancia estadística $p<0,05$).

VARIABLES CLÍNICAS (EDAD)	CM ESPORÁDICO	BRCA1/2 MUTADO	P-VALOR
<i>Edad de menarquia</i> <i>Media ± DE</i>	13,14±1,51	13,30±1,84	0,116
<i>Edad de menopausia</i> <i>Media ± DE</i>	49,47±4,10	53,50±1,29	0,112
<i>Edad de 1º parto</i> <i>Media ± DE</i>	26,96±4,97	29,48±5,99	0,023
VARIABLES CLÍNICAS	CM ESPORÁDICO N (%)	BRCA1/2 MUTADO N (%)	P-VALOR
<i>Embarazos</i>			
<i>Si</i>	614 (85,9)	20 (87)	1,000
<i>No</i>	101 (14,1)	3 (13)	
<i>Total</i>	715 (100)	23 (100)	
<i>Abortos</i>			
<i>Si</i>	167 (23,4)	1 (4,3)	0,039
<i>No</i>	548 (76,6)	22 (95,7)	
<i>Total</i>	715 (100)	23 (100)	
<i>Paridad</i>			
<i>Si</i>	658 (82)	21 (87,5)	0,785
<i>No</i>	144 (18)	3 (12,5)	
<i>Total</i>	802 (100)	24 (100)	
<i>Lactancia</i>			
<i>Si</i>	379 (85)	12 (75)	0,220
<i>No</i>	67 (15)	4 (25)	
<i>Total</i>	446 (100)	16 (100)	
<i>Tiempo de lactancia (meses)</i>			
≤ 3	86 (25,9)	7 (58,3)	0,013
> 3	246 (74,1)	5 (41,7)	
<i>Total</i>	332 (100)	12 (100)	
<i>Índice de Masa Corporal</i>			
<i>Infrapeso</i>	9 (1,3)	2 (8,7)	0,007
<i>Normopeso</i>	229 (33,4)	13 (56,5)	
<i>Sobrepeso</i>	244 (35,7)	4 (17,4)	
<i>Obesidad</i>	203 (29,6)	4 (17,4)	
<i>Total</i>	685 (100)	23 (100)	

Tabla 23.- Distribución del cáncer de mama esporádico y cáncer de mama asociado al SCMOH con mutación en BRCA1/2 en función de las características clínicas de las pacientes (CM: cáncer de mama; DE: desviación estándar).

El estudio comparativo mediante chi-cuadrado sobre las características clínicas y reproductivas, **mostró diferencias estadísticamente significativas, siendo las pacientes portadoras de mutación en BRCA1/2, las que tuvieron una mayor edad al 1º parto (p=0,023)**, respecto a las mujeres con cáncer de mama esporádico.

Igualmente, a cerca del aborto, nuestro análisis **mostró diferencias estadísticamente significativas, siendo las pacientes portadoras de mutación en BRCA1/2 las que tuvieron un mayor porcentaje de ausencia de abortos (p=0,039)**, respecto a las mujeres con cáncer de mama esporádico.

También observamos que **el tiempo de lactancia mostró diferencias estadísticamente significativas, siendo las pacientes con cáncer de mama esporádico las que mayormente lactaron por un tiempo >3 meses (p=0,013)**, respecto a las mutadas.

El estudio comparativo mediante chi-cuadrado sobre **el índice de masa corporal, mostró diferencias estadísticamente significativas, siendo las pacientes con cáncer de mama esporádico las que tuvieron mayormente sobrepeso**, mientras que, **las portadoras de BRCA1/2 presentaron fundamentalmente normopeso (p=0,007)**.

No obstante, para la edad de menarquia (p=0,116), la edad de menopausia (p=0,112), el embarazo (p=1,000), la paridad (p=0,785) y lactancia (p=0,286), **no se encontraron diferencias significativamente estadísticas**.

En la Tabla 24 se comparan las principales características histopatológicas al diagnóstico de las pacientes con cáncer de mama esporádico y portadoras de BRCA1/2 (véase pacientes y métodos, Esquema 4), reflejando su correspondiente tamaño muestral, porcentaje válido, así como p-valor (significancia estadística p<0,05).

Variables Anatomopatológicas	CM Esporádico N (%)	BRCA1/2 mutado N (%)	P-Valor
Tipo histológico			
<i>CDI</i>	663 (77,8)	23 (92)	0,480
<i>CLI</i>	58 (6,8)	1 (4)	
<i>Ca in situ</i>	62 (7,3)	1 (4)	
<i>Otros</i>	69 (8,1)	0 (0)	
<i>Total</i>	852 (100)	25 (100)	
Grado de diferenciación			
<i>1-2</i>	515 (66)	7 (31,8)	0,002
<i>3</i>	265 (34)	15 (68,2)	

<i>Total</i>	780 (100)	22 (100)	
<i>Tamaño del tumor</i>			
<i>T<2cm</i>	499 (63,7)	8 (34,8)	0,005
<i>T≥2cm</i>	284 (36,3)	15 (65,2)	
<i>Total</i>	783 (100)	23 (100)	
<i>Afectación ganglionar axilar</i>			
<i>N+</i>	401 (47,5)	14 (58,3)	0,309
<i>N-</i>	443 (52,5)	10 (41,7)	
<i>Total</i>	844 (100)	24 (100)	
<i>Estadio tumoral</i>			
<i>I</i>	345 (44,1)	3 (13)	0,028
<i>II</i>	284 (36,3)	14 (60,9)	
<i>III</i>	130 (16,6)	5 (21,7)	
<i>IV</i>	23 (2,9)	1 (4,3)	
<i>Total</i>	782 (100)	23 (100)	
<i>Mib-1</i>			
<i><14%</i>	379 (46,4)	2 (8,7)	0,000
<i>≥14%</i>	437 (53,6)	21 (91,3)	
<i>Total</i>	816 (100)	23 (100)	
<i>RE</i>			
<i>Positivo</i>	701 (82,9)	9 (37,5)	0,000
<i>Negativo</i>	145 (17,1)	15 (62,5)	
<i>Total</i>	846 (100)	24 (100)	
<i>RP</i>			
<i>Positivo</i>	626 (74,1)	10 (41,7)	0,001
<i>Negativo</i>	219 (25,9)	14 (58,3)	
<i>Total</i>	845 (100)	24 (100)	
<i>Her-2</i>			
<i>Positivo</i>	125 (15,4)	2 (8,3)	0,562
<i>Negativo</i>	689 (84,6)	22 (91,7)	
<i>Total</i>	814 (100)	24 (100)	
<i>Subtipos moleculares</i>			
<i>Luminal A like</i>	242 (31,1)	1 (4,5)	0,000
<i>Luminal B like-Her2 negativo</i>	343 (44,1)	7 (31,8)	
<i>Luminal B like-Her2 positivo</i>	80 (10,3)	1 (4,5)	
<i>Her2-enriquecido</i>	38 (4,9)	1 (4,5)	
<i>Triple Negativo</i>	75 (9,6)	12 (54,5)	
<i>Total</i>	778 (100)	22 (100)	
<i>Subgrupo molecular</i>			
<i>Triple negativo</i>	75 (9,6)	12 (54,5)	0,000
<i>No triple negativo</i>	703 (90,4)	10 (45,5)	
<i>Total</i>	778 (100)	22 (100)	

Tabla 24.- Distribución del cáncer de mama esporádico y cáncer de mama asociado al SCMOH con mutación en BRCA1/2 en función de las características histopatológicas del tumor (CM: cáncer de mama).

El estudio comparativo mediante chi-cuadrado sobre las características anatomopatológicas tumorales, **mostró diferencias estadísticamente significativas** acerca del grado histológico, **siendo las pacientes con mutación en BRCA1/2, las que tuvieron un mayor porcentaje de tumores grado 3**, mientras que, las mujeres con **cáncer de mama esporádico presentaron principalmente tumores grado 1-2 (p=0,002)**.

El estudio comparativo sobre el tamaño tumoral y estadio de la enfermedad al diagnóstico, **mostraron diferencias estadísticamente significativas, siendo las pacientes con cáncer de mama esporádico, las que tuvieron una mayor frecuencia de tumores <2cm y estadio I. En cambio, las portadoras de mutación en BRCA1/2 presentaron mayormente tumores $T \geq 2$ cm y enfermedad en estadio II (tamaño tumoral $p=0,005$; estadio $p=0,028$).**

El estudio comparativo sobre el Mib-1, **mostró diferencias estadísticamente significativas, siendo las pacientes portadoras de BRCA1/2, las que tuvieron mayormente tumores con un índice de proliferación $\geq 14\%$ ($p=0,000$), respecto a las mujeres con cáncer de mama esporádico.**

En contraste, el estudio comparativo sobre los RE y RP, **mostraron diferencias estadísticamente significativas, siendo las pacientes con cáncer de mama esporádico, las que tuvieron principalmente tumores con RE ($p=0,000$) y RP ($p=0,001$) positivos, respecto a las mujeres con mutación en BRCA1/2.**

El estudio comparativo sobre los subtipos moleculares, **mostró diferencias estadísticamente significativas, siendo las pacientes con cáncer de mama esporádico las que tuvieron un mayor porcentaje de tumores Luminal B *like*-Her2 negativo, mientras que, las portadoras de mutación en BRCA1/2 presentaron especialmente tumores triple negativos ($p=0,000$).**

No obstante, para el tipo histológico ($p=0,480$), afectación ganglionar axilar ($p=0,309$) y expresión de Her2 ($p=0,562$), **no se encontraron diferencias significativamente estadísticas.**

6.- ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ASOCIADO AL SCMOH CON Y SIN MUTACIÓN EN BRCA1/2

En la Tabla 25 se comparan las principales características clínicas y reproductivas de pacientes con cáncer de mama con y sin mutación en BRCA1/2 (véase pacientes y métodos, Esquema 5), reflejando su correspondiente tamaño muestral, porcentaje válido, así como p-valor (significancia estadística $p < 0,05$).

Variables Clínicas (Edad)	CM asociado al SCMOH		P-Valor
	BRCA1/2 mutado	BRCA1/2 no mutado	
<i>Edad al diagnóstico</i> <i>Media ± DE</i>	44,32±8,98	48,44±13,43	0,205
<i>Edad de menarquia</i> <i>Media ± DE</i>	13,30±1,84	12,82±1,68	0,116
<i>Edad de menopausia</i> <i>Media ± DE</i>	53,50±1,29	49,04±4,54	0,112
<i>Edad de 1° parto</i> <i>Media ± DE</i>	29,48±5,99	28,09±4,51	0,228
Variables Clínicas	BRCA1/2 mutado N (%)	BRCA1/2 no mutado N (%)	P-Valor
<i>Embarazos</i>			
<i>Si</i>	20 (87)	140 (74,9)	0,299
<i>No</i>	3 (13)	47 (25,1)	
<i>Total</i>	23 (100)	187 (100)	
<i>Abortos</i>			
<i>Si</i>	1 (4,3)	41 (21,9)	0,053
<i>No</i>	22 (95,7)	146 (78,1)	
<i>Total</i>	23 (100)	187 (100)	
<i>Paridad</i>			
<i>Si</i>	21 (87,5)	142 (74)	0,208
<i>No</i>	3 (12,5)	50 (26)	
<i>Total</i>	24 (100)	192 (100)	
<i>Lactancia</i>			
<i>Si</i>	12 (75)	96 (83,5)	0,481
<i>No</i>	4 (25)	19 (16,5)	
<i>Total</i>	16 (100)	115 (100)	
<i>Tiempo de lactancia (meses)</i>			
<i>≤3</i>	7 (58,3)	31 (36)	0,138
<i>>3</i>	5 (41,7)	55 (64)	
<i>Total</i>	12 (100)	86 (100)	
<i>Índice de Masa Corporal</i>			
<i>Infrapeso</i>	2 (8,7)	5 (2,7)	0,293
<i>Normopeso</i>	13 (56,5)	103 (56,3)	
<i>Sobrepeso</i>	4 (17,4)	49 (26,8)	
<i>Obesidad</i>	4 (17,4)	26 (14,2)	
<i>Total</i>	23 (100)	183 (100)	

Tabla 25.- Distribución del cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2 en función de las características clínicas de las pacientes (SCMOH: Síndrome de Cáncer de mama y Ovario Hereditario/CM: cáncer de mama/DE: desviación estándar).

El estudio comparativo de las características clínicas entre las mujeres con cáncer de mama con y sin mutación en BRCA1/2 **no mostró diferencias estadísticamente significativas.**

En la Tabla 26 se comparan las principales características histopatológicas al diagnóstico de las pacientes con cáncer de mama con y sin mutación en BRCA1/2 (véase

pacientes y métodos, Esquema 5), reflejando su correspondiente tamaño muestral, porcentaje válido, así como p-valor (significancia estadística $p < 0,05$).

Variables Anatomopatológicas	CM asociado al SCMOH		P-Valor
	BRCA1/2 mutado N (%)	BRCA1/2 no mutado N (%)	
Tipo histológico			
<i>CDI</i>	23 (92)	158 (82,3)	0,786
<i>CLI</i>	1 (4)	10 (5,2)	
<i>Ca in situ</i>	1 (4)	12 (6,3)	
<i>Otros</i>	0 (0)	12 (6,3)	
Total	25 (100)	192 (100)	
Grado de diferenciación			
<i>1-2</i>	7 (31,8)	111 (62,4)	0,006
<i>3</i>	15 (68,2)	67 (37,6)	
Total	22 (100)	178 (100)	
Tamaño del tumor			
<i>T<2cm</i>	8 (34,8)	113 (66,5)	0,003
<i>T≥2cm</i>	15 (65,2)	57 (33,5)	
Total	23 (100)	170 (100)	
Afectación ganglionar axilar			
<i>N+</i>	14 (58,3)	87 (47,8)	0,388
<i>N-</i>	10 (41,7)	95 (52,2)	
Total	24 (100)	182 (100)	
Estadio tumoral			
<i>I</i>	3 (13)	78 (44,8)	0,034
<i>II</i>	14 (60,9)	64 (36,8)	
<i>III</i>	5 (21,7)	25 (14,4)	
<i>IV</i>	1 (4,3)	7 (4)	
Total	23 (100)	174 (100)	
Mib-1			
<i><14%</i>	2 (8,7)	77 (42,3)	0,001
<i>≥14%</i>	21 (91,3)	105 (57,7)	
Total	23 (100)	182 (100)	
RE			
<i>Positivo</i>	9 (37,5)	154 (81,5)	0,000
<i>Negativo</i>	15 (62,5)	35 (18,5)	
Total	24 (100)	189 (100)	
RP			
<i>Positivo</i>	10 (41,7)	143 (75,3)	0,001
<i>Negativo</i>	14 (58,3)	47 (24,7)	
Total	24 (100)	190 (100)	
Her-2			
<i>Positivo</i>	2 (8,3)	43 (23,5)	0,116
<i>Negativo</i>	22 (91,7)	140 (76,5)	
Total	24 (100)	183 (100)	
Subtipos moleculares			
<i>Luminal A like</i>	1 (4,5)	50 (29,1)	0,000
<i>Luminal B like-Her2 negativo</i>	7 (31,8)	71 (41,3)	
<i>Luminal B like-Her2 positivo</i>	1 (4,5)	28 (16,3)	
<i>Her2-enriquecido</i>	1 (4,5)	10 (5,8)	
<i>Triple Negativo</i>	12 (54,5)	13 (7,6)	
Total	22 (100)	172 (100)	

<i>Subgrupo molecular</i>			
<i>Triple negativo</i>	12 (54,5)	13 (7,6)	0,000
<i>No triple negativo</i>	10 (45,5)	159 (92,4)	
<i>Total</i>	22 (100)	172 (100)	

Tabla 26.- Distribución del cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2 en función de las características histopatológicas del tumor (SCMOH: Síndrome de Cáncer de mama y Ovario Hereditario/CM: cáncer de mama).

El estudio comparativo mediante chi-cuadrado sobre las características anatomopatológicas tumorales, **mostró diferencias estadísticamente significativas** acerca del grado histológico, **siendo las pacientes con mutación en BRCA1/2, las que tuvieron un mayor porcentaje de tumores grado 3**, mientras que, las **no portadoras presentaron principalmente tumores grado 1-2 (p=0,006)**.

El estudio comparativo sobre el tamaño tumoral y estadio de la enfermedad al diagnóstico, **mostraron diferencias estadísticamente significativas, siendo las pacientes sin mutación en BRCA1/2, las que tuvieron una mayor frecuencia de tumores T<2cm y estadio I**. En cambio, las **portadoras de mutación presentaron mayormente tumores ≥2cm y enfermedad en estadio II (tamaño tumoral p=0,003; estadio p=0,024)**.

El estudio comparativo sobre el Mib-1, **mostró diferencias estadísticamente significativas, siendo las pacientes portadoras de BRCA1/2, las que tuvieron mayormente tumores con un índice de proliferación ≥14% (p=0,001)**, respecto a las mujeres no portadoras de mutación.

En contraste, el estudio comparativo sobre los RE y RP, **mostraron diferencias estadísticamente significativas, siendo las portadoras de mutación en BRCA1/2, las que tuvieron principalmente tumores con RE (p=0,000) y RP (p=0,001) positivos**, respecto a las mujeres con mutación.

El estudio comparativo sobre los subtipos moleculares, **mostró diferencias estadísticamente significativas, siendo las pacientes sin mutación en BRCA1/2, las que tuvieron un mayor porcentaje de tumores Luminal B *like*-Her2 negativo**, mientras que, las **portadoras de mutación en BRCA1/2 presentaron especialmente tumores triple negativos (p=0,000)**.

No obstante, para el tipo histológico (p=0,786), afectación ganglionar axilar (p=0,388) y expresión de Her2 (p=0,116), **no se encontraron diferencias significativamente estadísticas**.

7.- ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ESPORÁDICO Y ASOCIADO AL SCMOH SIN MUTACIÓN EN BRCA1/2 CON ANTECEDENTES FAMILIARES (1º Y/O 2º GRADO) DE LA ENFERMEDAD

En la Tabla 27 se comparan las principales características clínicas y reproductivas de pacientes con cáncer de mama esporádico y sin mutación en BRCA1/2 con 2 o más casos de cáncer de mama en la familia (1 y/o 2º grado) (véase pacientes y métodos, Esquema 6), reflejando su correspondiente tamaño muestral, porcentaje válido, así como p-valor (significancia estadística $p < 0,05$).

Variables Clínicas (Edad)	CM Esporádico	BRCA1/2 no mutado - 2 o más casos familiares con CM	P-Valor
<i>Edad de menarquia</i> <i>Media ± DE</i>	13,14±1,51	12,89±1,66	0,130
<i>Edad de menopausia</i> <i>Media ± DE</i>	49,47±4,10	48,91±4,26	0,334
<i>Edad de 1º parto</i> <i>Media ± DE</i>	26,96±4,97	27,57±4,47	0,138
Variables Clínicas	CM Esporádico N (%)	BRCA1/2 no mutado - 2 o más casos familiares de CM N (%)	P-Valor
<i>Embarazos</i>			
<i>Si</i>	614 (85,9)	102 (81)	0,152
<i>No</i>	101 (14,1)	24 (19)	
<i>Total</i>	715 (100)	126 (100)	
<i>Abortos</i>			
<i>Si</i>	167 (23,4)	32 (25,4)	0,619
<i>No</i>	548 (76,6)	94 (74,6)	
<i>Total</i>	715 (100)	126 (100)	
<i>Paridad</i>			
<i>Si</i>	658 (82)	104 (80)	0,575
<i>No</i>	144 (18)	26 (20)	
<i>Total</i>	802 (100)	130 (100)	
<i>Lactancia</i>			
<i>Si</i>	379 (85)	70 (85,4)	0,928
<i>No</i>	67 (15)	12 (14,6)	
<i>Total</i>	446 (100)	82 (100)	
<i>Tiempo de lactancia (meses)</i>			
≤ 3	86 (25,9)	24 (37,5)	0,104
> 3	246 (74,1)	40 (62,5)	
<i>Total</i>	332 (100)	64 (100)	

<i>Índice de Masa Corporal</i>			
<i>Infrapeso</i>	9 (1,3)	4 (3,3)	0,001
<i>Normopeso</i>	229 (33,4)	59 (48,8)	
<i>Sobrepeso</i>	244 (35,7)	40 (33,1)	
<i>Obesidad</i>	203 (29,6)	18 (14,9)	
<i>Total</i>	685 (100)	121 (100)	

Tabla 27.- Distribución del cáncer de mama esporádico y asociado al SCMOH sin mutación (dos o más casos en la familia de CM) en función de las características clínicas de las pacientes (CM: cáncer de mama).

El estudio comparativo mediante chi-cuadrado sobre **el índice de masa corporal, mostró diferencias estadísticamente significativas, siendo las pacientes con cáncer de mama esporádico las que tuvieron mayormente sobrepeso, mientras que, las no portadoras de BRCA1/2 con dos o más casos en la familia de cáncer de mama, presentaron fundamentalmente normopeso (p=0,001).**

No obstante, para la edad de menarquia (p=0,130), la edad de menopausia (p=0,334), la edad al 1º parto (p=0,138), el embarazo (p=0,152), el aborto (p=0,619), la paridad (p=0,575), la lactancia (p=0,928) y el tiempo de lactancia (p=0,104), **no se encontraron diferencias significativamente estadísticas.**

En la Tabla 28 se comparan las principales características histopatológicas al diagnóstico de las pacientes con cáncer de mama esporádico y sin mutación en BRCA1/2 con 2 o más casos de cáncer de mama en la familia (1 y/o 2º grado) (véase pacientes y métodos, Esquema 6), reflejando su correspondiente tamaño muestral, porcentaje válido, así como p-valor (significancia estadística p<0,05).

Variables Anatomopatológicas	CM Esporádico N (%)	BRCA1/2 no mutado - 2 o más casos familiares de CM N (%)	P-Valor
<i>Tipo histológico</i>			0,377
<i>CDI</i>	663 (77,8)	107 (82,3)	
<i>CLI</i>	58 (6,8)	8 (6,2)	
<i>Ca in situ</i>	62 (7,3)	10 (7,7)	
<i>Otros</i>	69 (8,1)	5 (3,8)	
<i>Total</i>	852 (100)	130 (100)	
<i>Grado de diferenciación</i>			0,663
<i>1-2</i>	515 (66)	83 (68)	
<i>3</i>	265 (34)	39 (32)	
<i>Total</i>	780 (100)	122 (100)	
<i>Tamaño del tumor</i>			0,272
<i>T<2cm</i>	499 (63,7)	80 (69)	
<i>T≥2cm</i>	284 (36,3)	36 (31)	
<i>Total</i>	783 (100)	116 (100)	
<i>Afectación ganglionar axilar</i>			0,748
<i>N+</i>	401 (47,5)	57 (46)	
<i>N-</i>	443 (52,5)	67 (54)	
<i>Total</i>	844 (100)	124 (100)	

<i>Estadio tumoral</i>			
<i>0</i>	62 (7,3)	10 (7,8)	
<i>I</i>	345 (41)	56 (43,8)	
<i>II</i>	284 (33,6)	43 (33,6)	0,856
<i>III</i>	130 (15,4)	15 (11,7)	
<i>IV</i>	23 (2,7)	4 (3,1)	
<i>Total</i>	844 (100)	128 (100)	
<i>Mib-1</i>			
<i><14%</i>	379 (46,4)	63 (51,6)	
<i>≥14%</i>	437 (53,6)	59 (48,4)	0,284
<i>Total</i>	816 (100)	122 (100)	
<i>RE</i>			
<i>Positivo</i>	701 (82,9)	110 (86,6)	0,290
<i>Negativo</i>	145 (17,1)	17 (13,4)	
<i>Total</i>	846 (100)	127 (100)	
<i>RP</i>			
<i>Positivo</i>	626 (74,1)	93 (72,7)	0,732
<i>Negativo</i>	219 (25,9)	35 (27,3)	
<i>Total</i>	845 (100)	128 (100)	
<i>Her-2</i>			
<i>Positivo</i>	125 (15,4)	19 (15,7)	0,922
<i>Negativo</i>	689 (84,6)	102 (84,3)	
<i>Total</i>	814 (100)	121 (100)	
<i>Subtipos moleculares</i>			
<i>Luminal A like</i>	242 (31,1)	40 (34,5)	
<i>Luminal B like-Her2 negativo</i>	343 (44,1)	50 (43,1)	
<i>Luminal B like-Her2 positivo</i>	80 (10,3)	15 (12,9)	0,570
<i>Her2-enriquecido</i>	38 (4,9)	4 (3,4)	
<i>Triple Negativo</i>	75 (9,6)	7 (6)	
<i>Total</i>	778 (100)	116 (100)	
<i>Subgrupo molecular</i>			
<i>Triple negativo</i>	75 (9,6)	7 (6)	0,209
<i>No triple negativo</i>	703 (90,4)	109 (94)	
<i>Total</i>	778 (100)	116 (100)	

Tabla 28.- Distribución del cáncer de mama esporádico y asociado al SCMOH sin mutación (dos o más casos en la familia de CM) en función de las características histopatológicas del tumor (CM: cáncer de mama).

El estudio comparativo de las características anatomopatológica entre las mujeres con cáncer de mama esporádico y sin mutación en BRCA1/2 con 2 o más casos de cáncer de mama en la familia (1 y/o 2º grado), **no mostró diferencias significativamente estadísticas en ninguna de las variables estudiadas.**

8.- SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD ENTRE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ESPORÁDICO Y CÁNCER DE MAMA ASOCIADO AL SCMOH (CON Y SIN MUTACIÓN EN BRCA1/2)

Tal como mencionamos anteriormente (véase pacientes y métodos), para el análisis de SLE, solamente consideramos aquellas pacientes con cáncer de mama locorregional (estadios I, II, III), suponiendo un total de 948 pacientes.

Del total de 948 mujeres con cáncer de mama esporádico, 92 (9,7%) presentaron el evento (recaída del tumor primario o 2° tumor de cáncer de mama), mientras que, 856 (90,3%) de ellas fueron censuradas, es decir, no presentaron eventos relacionados a la nueva aparición del cáncer de mama, así como por pérdida de seguimiento.

Por otro lado, de la suma de 22 individuos con cáncer de mama asociado al SCMOH con mutación en los genes BRCA1/2, 7 (31,8%) presentaron algún tipo de evento vinculado a la enfermedad mamaria, entretanto, 17 (68,2%) no lo hicieron. Respecto a las pacientes sin mutación, 22 (13,2%) de las 167 mujeres manifestaron dichos eventos frente a 145 (86,8%) sin evidencia de enfermedad (Tabla 29).

POBLACION	N total	N eventos	Censurados	
			N	%
Con mutación end BRCA1/2	22	7	15	68,2
Sin mutación en BRCA1/2	167	22	145	86,8
Esporádicas	759	63	696	91,7
Global	948	92	856	90,3

Tabla 29.- Distribución del número de eventos y censurados (%) respecto a la supervivencia libre de enfermedad para el cáncer de mama esporádico y el cáncer de mama asociado al SCMOH (con y sin mutación en BRCA1/2).

La curva de SLE pone de manifiesto que ésta es diferente según la población, siendo menor en las portadoras de mutación en BRCA1/2, seguido de las esporádicas y mayor en las mujeres sin mutación en BRCA1/2 (Figura 6).

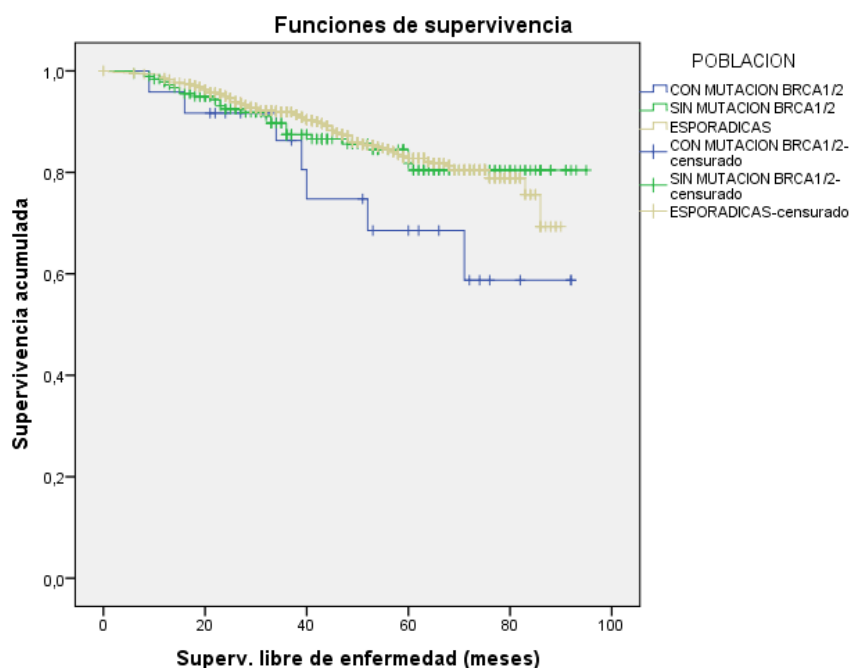


Figura 6.- Supervivencia libre de enfermedad entre el cáncer de mama esporádico y el cáncer de mama asociado al SCMOH (con y sin mutación en BRCA1/2).

La mediana de la SLE no se pudo estimar dado que en los tres grupos, las curvas fueron superiores al 0,5. Se estimó que el 75% del grupo de esporádicas estuvo libre de enfermedad a los 86 meses (error estándar: 10,6). Entre las pacientes con cáncer de mama asociado al SCMOH, se estimó que el 75% de las mujeres portadoras de mutación estuvo libre de enfermedad a los 40 meses (error estándar: 10,8), entretanto, en las no portadoras de mutación, la probabilidad de estar libre de enfermedad en el rango de tiempo estudiado estuvo por encima del 75%.

Así pues, el estudio comparativo de la SLE entre los distintos grupos incluidos en este trabajo, **no mostraron diferencias estadísticamente significativas**.

En la Tabla 30 podemos observar los porcentajes de la SLE a los 36, 60 y 84 meses en los diferentes grupos.

Grupos	Supervivencia libre de enfermedad (SLE)		
	3 años (%)	5 años (%)	7 años (%)
Con mutación en BRCA1/2	86,30 (71,60-100)	68,30 (47,10-90,00)	58,70 (33,22-84,18)
Sin mutación en BRCA1/2	87,40 (82,11-92,69)	81,80 (74,94-88,66)	80,40 (73,15-87,65)
Esporádicas	91,90 (89,94-93,86)	82,80 (79,66-85,94)	75,60 (68,15-83,05)

Tabla 30.- Supervivencia libre de enfermedad a los 3, 5 y 7 años (%), en los distintos grupos en estudio.

La Figura 7 muestra que el comportamiento de las líneas indica que el riesgo se mantiene proporcional a lo largo del tiempo de estudio, por lo tanto, utilizamos el test Log- Rank para la comparación de las curvas. **No se han detectado diferencias significativas entre alguno de los tres grupos (p-valor=0,183)**, si bien, el bajo número de observaciones en el grupo de mutación puede ser el causante de estos resultados.

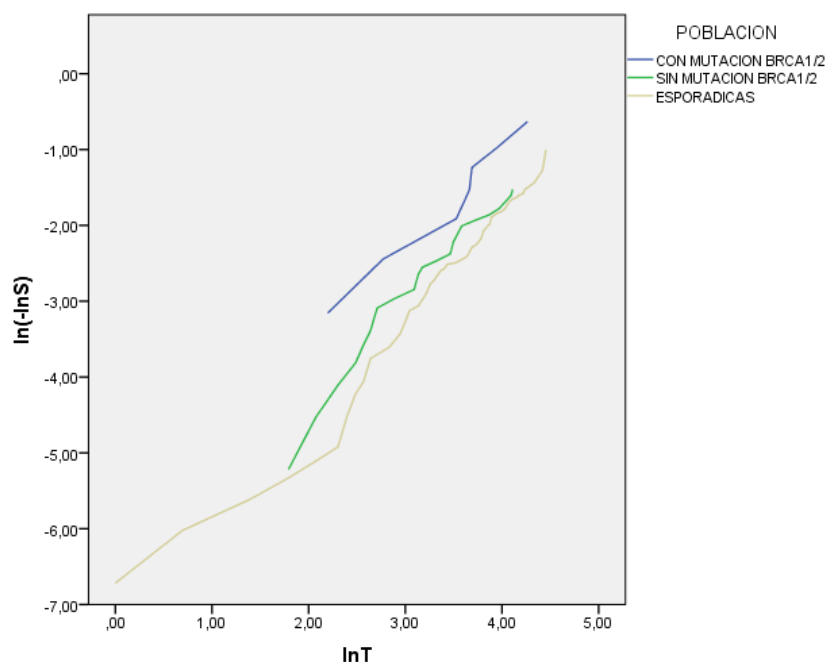


Figura 7.- Gráfico exploratorio del supuesto de proporcionalidad de riesgos para el tiempo libre de enfermedad.

Así, en nuestra población, **no se encontraron diferencias estadísticamente significativas** respecto al riesgo de padecer nuevamente la enfermedad (Tabla 31).

POBLACION	B	ES	Wald	gl	P-valor	HR	IC95% para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Con mutación en BRCA1/2	0,703	0,390	3,258	1	0,071	2,021	0,941	4,337
Sin mutación en BRCA1/2	0,043	0,218	0,039	1	0,844	1,044	0,681	1,599

Tabla 31.- Estimación de la razón de riesgos mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. La categoría elegida como basal o de referencia ha sido el grupo de esporádicas (IC: intervalo de confianza; B: coeficiente de regresión de Cox; ES: error estándar; HR: razón de riesgos (hazard ratio); gl: grado de libertad).

La curva de SLE pone de manifiesto que ésta es diferente según la población, siendo menor en las esporádicas y mayor en las mujeres sin mutación en BRCA1/2 con antecedentes familiares de cáncer de mama (Figura 8). Asimismo, **no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,784$)**.

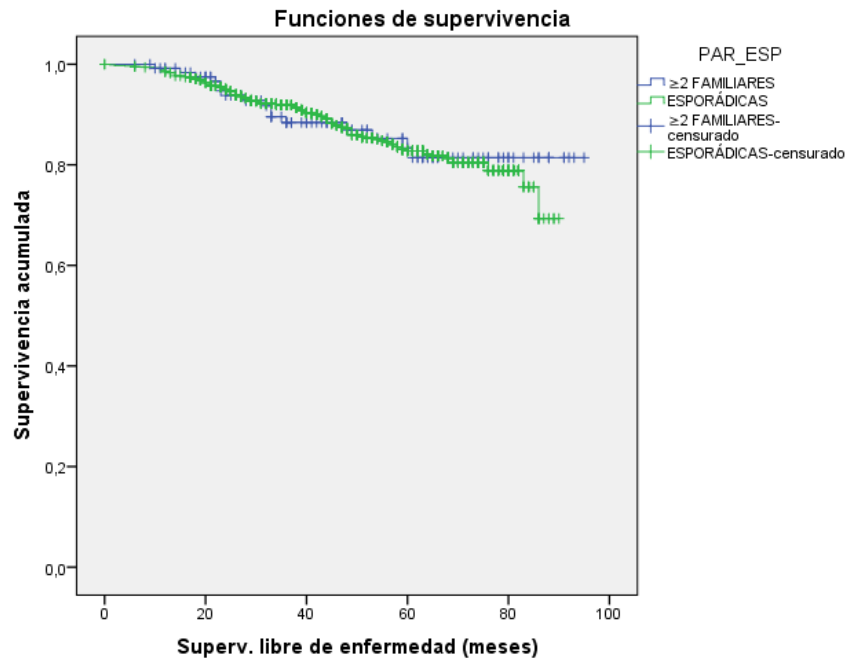


Figura 8.- Supervivencia libre de enfermedad entre las mujeres con cáncer de mama esporádico y asociado al SCMOH en no portadoras de BRCA1/2 con antecedentes familiares de cáncer de mama.

La mediana de la SLE no se pudo estimar dado que en los tres grupos, las curvas fueron superiores al 0,5. Se estimó que el 75% del grupo de esporádicas estuvo libre de enfermedad a los 86 meses (error estándar: 10,6), entretanto, en las no portadoras de mutación con antecedentes familiares de cáncer de mama, la probabilidad de estar libre de enfermedad en el rango de tiempo estudiado estuvo por encima del 75%.

9.- SUPERVIVENCIA GLOBAL ENTRE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ESPORÁDICO Y CÁNCER DE MAMA ASOCIADO AL SCMOH (CON Y SIN MUTACIÓN EN BRCA1/2)

Al igual que en la SLE, para la SG nos basamos únicamente en las 948 pacientes con cáncer de mama locorregional (estadios I, II, III).

Del total de 759 mujeres con cáncer de mama esporádico, 76 (10%) presentaron el evento (éxito), mientras que, 683 (90%) de ellas fueron censuradas, es decir, estaban vivas con o sin enfermedad hasta su pérdida o finalización del estudio.

Por otro lado, de la suma de 22 individuos con mutación en los genes BRCA1/2, 3 (13,6%) fallecieron por cualquier causa, entretanto, 19 (86,4%) no lo hicieron. Respecto

a las pacientes sin mutación, 8 (4,8%) de las 167 mujeres fallecieron frente a 159 (95,2%) vivas (Tabla 32).

POBLACION	N total	N eventos	Censurados	
			N	%
Con mutación en BRCA1/2	22	3	19	86,4
Sin mutación en BRCA1/2	167	8	159	95,2
Esporádicas	759	76	683	90
Global	948	87	861	90,8

Tabla 32.- Distribución del número de eventos y censurados, respecto a la supervivencia global (muerte por cualquier causa) para el cáncer de mama esporádico y el cáncer de mama asociado al SCMOH (con y sin mutación en BRCA1/2).

La curva de SG (muerte por cualquier causa), pone de manifiesto que ésta es diferente según la población, siendo menor en las portadoras de mutación en BRCA1/2, seguida de las esporádicas y mayor en las mujeres sin mutación en BRCA1/2 (Figura 9).

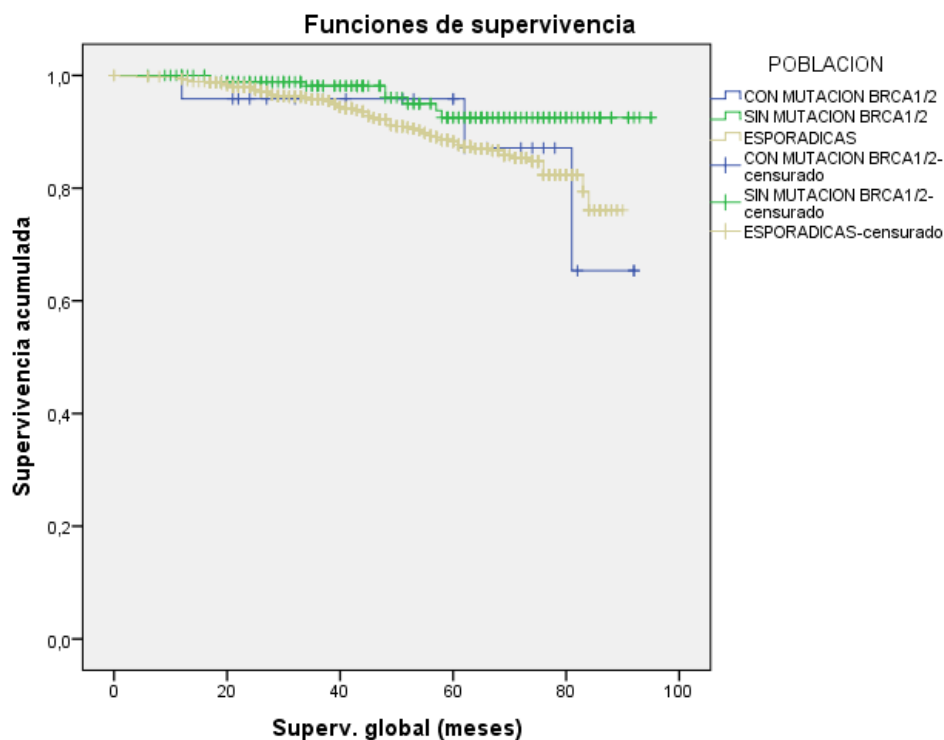


Figura 9.- Supervivencia global (muerte por cualquier causa) entre el cáncer de mama esporádico y el cáncer de mama asociado al SCMOH (con y sin mutación BRCA1/2).

La mediana de la SG (muerte por cualquier causa), no se pudo estimar dado que las tres curvas se presentan por encima del 0,5. Sin embargo, se estimó que el 75% del grupo de portadoras de mutación en BRCA1/2 tuvieron una sobrevida de 81 meses (error estándar: 17,498), entretanto, en las no portadoras de mutación y en las esporádicas la probabilidad de sobrevida en el rango de tiempo estudiado estuvo por encima del 75%.

Así pues, el estudio comparativo de la SG (muerte por cualquier causa) entre los distintos grupos incluidos en este trabajo, únicamente **mostró diferencias estadísticamente significativas entre las esporádicas y no portadoras de mutación en BRCA1/2 (p=0,019)**.

En la Tabla 33 podemos observar los porcentajes de la SG (muerte por cualquier causa), a los 36, 60 y 84 meses en los diferentes grupos.

Grupos	Supervivencia global (SG)		
	3 años (%)	5 años (%)	7 años (%)
Con mutación en BRCA1/2	95,80 (87,76-100)	95,80 (87,76-100)	65,30 (25,90-100)
Sin mutación en BRCA1/2	98,10 (95,94-100)	92,50 (87,40-97,60)	92,50 (87,40-97,60)
Esporádicas	95,70 (94,33-97,07)	88,30 (85,56-91,04)	76,10 (66,88-85,31)

Tabla 33.- Supervivencia global (muerte por cualquier causa a los 3, 5 y 7 años (%), en los distintos grupos en estudio.

Si analizamos la proporcionalidad de los riesgos a lo largo del tiempo se muestra que no es clara dicha proporcionalidad, debido principalmente al bajo número de observaciones en el grupo con mutación (Figura 10). Por ello, utilizamos el test de Tarone-Ware que es un test más robusto al incumplimiento del supuesto de proporcionalidad de riesgos. **No se ha detectado diferencias significativas entre alguno de las poblaciones definidas (p-valor=0,095)**.

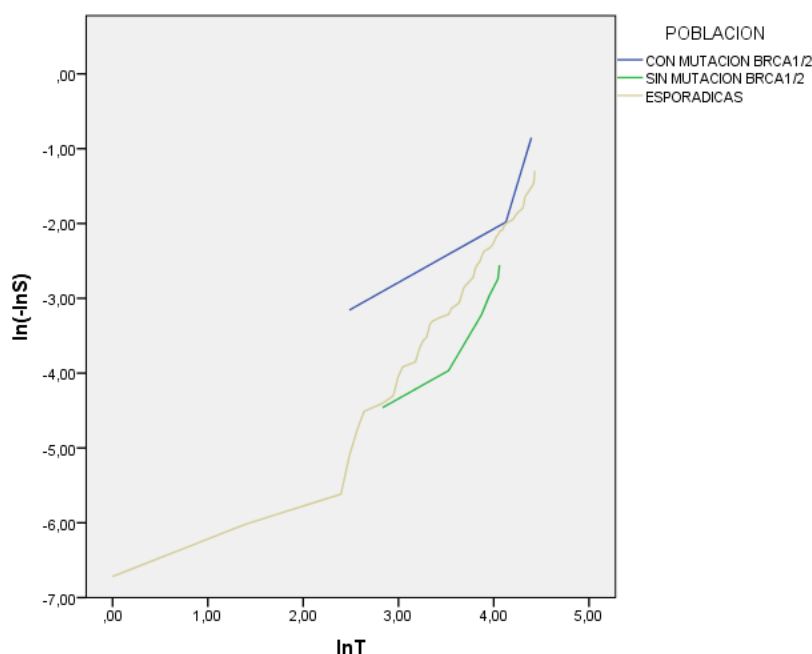


Figura 10.- Gráfico exploratorio del supuesto de proporcionalidad de riesgos para la supervivencia global (muerte por cualquier causa).

A pesar del incumplimiento del supuesto de proporcionalidad se ha calculado los estimadores de la razón de riesgos mediante el modelo de Cox, si bien, su interpretación ha de hacerse con cautela.

Al estimar el ratio de riesgos, observamos que las mujeres sin mutación en BRCA1/2 tuvieron menos de la mitad de riesgo (0,426 veces) de fallecer por cualquier causa respecto a las esporádicas, **de forma estadísticamente significativa (p-valor=0,021)** (Tabla 34).

POBLACION	B	ES	Wald	gl	P-valor	HR	IC95% para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Con mutación en BRCA1/2	0,057	0,588	0,009	1	0,923	1,059	0,334	3,335
Sin mutación en BRCA1/2	-0,854	0,371	5,286	1	0,021	0,426	0,206	0,882

Tabla 34.- Estimación de la razón de riesgos mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. La categoría elegida como basal o de referencia ha sido el grupo de esporádicas. ((IC: intervalo de confianza; B: coeficiente de regresión de Cox; ES: error estándar; HR: razón de riesgos (hazard ratio); gl: grado de libertad).

La curva de SG (muerte por cualquier causa), pone de manifiesto que ésta es diferente según la población, siendo menor en las esporádicas y mayor en las mujeres sin mutación en BRCA1/2 con antecedentes familiares de cáncer de mama (Figura 11). Asimismo, **no encontramos diferencias estadísticamente significativas (p=0,064)**.

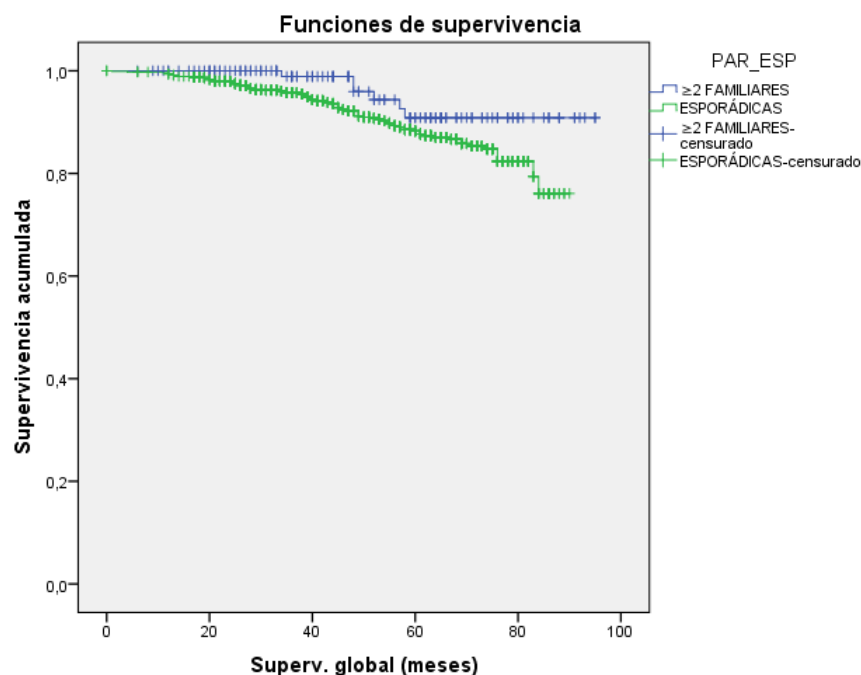


Figura 11.- Supervivencia global (muerte por cualquier causa) entre las mujeres con cáncer de mama esporádico y asociado al SCMOH en no portadoras de BRCA1/2 con antecedentes familiares de cáncer de mama.

La probabilidad de sobrevivida en el rango de tiempo estudiado estuvo por encima del 75% entre las mujeres con cáncer de mama esporádico y las no portadoras de BRCA1/2 con antecedentes familiares de cáncer de mama.

Por otro lado, también hemos analizado la supervivencia global por causa específica de muerte (cáncer de mama) entre las pacientes con cáncer de mama esporádico y asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2.

Del total de 759 mujeres con cáncer de mama esporádico, 30 (4%) presentaron el evento (éxitus) por cáncer de mama, mientras que, 729 (96%) de ellas fueron censuradas, es decir, estaban vivas con o sin enfermedad hasta su pérdida o finalización del estudio o tuvieron éxitus por cualquier otra causa.

De la suma de 22 individuos con mutación en los genes BRCA1/2, 3 (13,6%) fallecieron a causa del cáncer de mama, entretanto, 19 (86,4%) no lo hicieron. Respecto a las pacientes sin mutación, 7 (4,2%) de las 167 mujeres fallecieron por la enfermedad frente a 160 (95,8%) fueron censuradas (Tabla 35).

POBLACION	N total	N eventos	Censurados	
			N	%
Con mutación en BRCA1/2	22	3	19	86,4
Sin mutación en BRCA1/2	167	7	160	95,8
Esporádicas	759	30	729	96
Global	948	40	908	95,8

Tabla 35.- Distribución del número de eventos y censurados, respecto a la supervivencia global por causa específica (cáncer de mama) para el cáncer de mama esporádico y el cáncer de mama asociado al SCMOH (con y sin mutación en BRCA1/2).

Asimismo, al analizar la supervivencia global por causa específica de muerte (cáncer de mama) entre las pacientes con cáncer de mama esporádico y asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2 (Figura 12), **no encontramos diferencias estadísticas entre los tres grupos (p=0,215).**

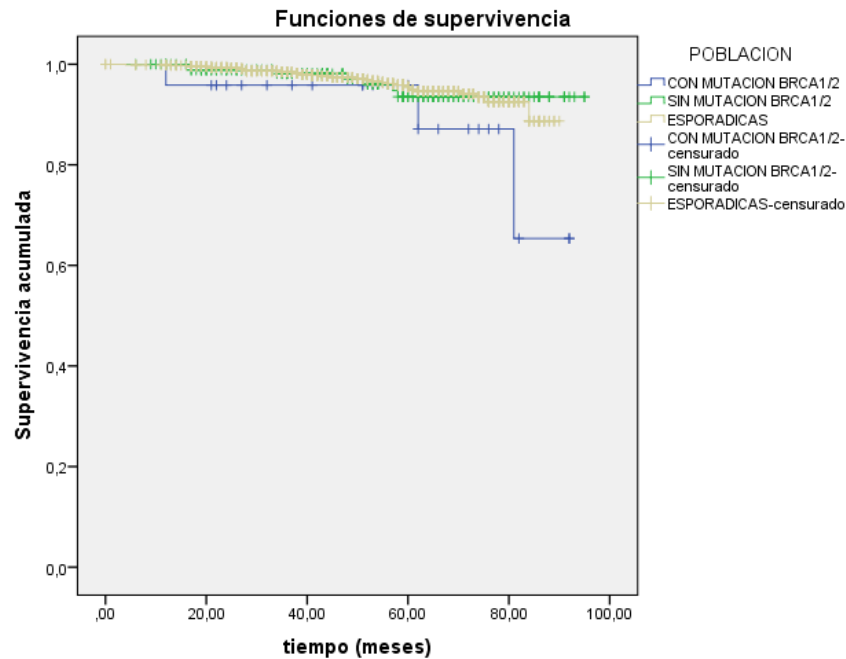


Figura 12.- Supervivencia global por causa específica de muerte (cáncer de mama) entre las mujeres con cáncer de mama esporádico y asociado al SCMOH en no portadoras de BRCA1/2 con antecedentes familiares de cáncer de mama.

En la Tabla 36 podemos observar los porcentajes de la SG por causa específica de muerte (cáncer de mama) a los 36, 60 y 84 meses en los diferentes grupos.

Grupos	Supervivencia global		
	3 años (%)	5 años (%)	7 años (%)
Con mutación en BRCA1/2	95,80 (87,76-100)	95,80 (87,76-100)	65,30 (25,90-100)
Sin mutación en BRCA1/2	98,10 (95,94-100)	93,50 (88,60-98,40)	93,50 (88,60-98,40)
Esporádicas	98,50 (97,59-99,44)	95,60 (93,84-97,36)	94,10 (91,75-96,45)

Tabla 36.- Supervivencia global por causa específica de muerte (cáncer de mama) a los 3, 5 y 7 años (%), en los distintos grupos en estudio.



DISCUSIÓN

Como se ha comentado anteriormente, el cáncer de mama es la neoplasia más frecuente entre las mujeres a nivel mundial^(2,3). De hecho, es una enfermedad poligénica multifactorial cuya historia familiar se ha establecido ampliamente como un factor de riesgo de gran peso^(105,107), aunque el impacto del pronóstico relacionado a esta causa aún no está del todo claro^(143,174,199,202).

El descubrimiento del vínculo entre los genes BRCA1/2 y el cáncer de mama han mejorado la identificación de los casos relacionados con la susceptibilidad genética. Las mutaciones germinales de los genes BRCA1 y BRCA2 son responsables del Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario (SCMOH) y confieren un elevado riesgo a padecer el cáncer de mama y ovario a lo largo de la vida, junto a un pequeño riesgo a padecer otros tipos de neoplasias^(126,127). Estos genes se caracterizan por tener herencia autosómica dominante con alta penetrancia⁽¹²⁸⁾ y la probabilidad de detectar que un individuo porte una mutación en la línea germinal BRCA1 o BRCA2 se basa principalmente en datos clínicos tales como antecedentes familiares, el nivel de consanguineidad, edad al diagnóstico de los casos acontecidos, bilateralidad o afectación del cáncer de mama y ovario en el mismo individuo⁽¹⁰⁵⁾.

A pesar de que existen diversos estudios en la población española sobre mutaciones genéticas de BRCA1/2, no hemos encontrado estudios que hayan buscado en profundidad las posibles asociaciones y diferencias en las características clínico-anatomopatológicas entre las mujeres con cáncer de mama con criterios personales y/o familiares asociados al SCMOH (BRCA1/2 positivo y BRCA1/2 negativo) y el cáncer de mama esporádico en nuestra población⁽¹¹⁴⁾. Por lo tanto, en el presente estudio, hemos tratado de buscar las singularidades clínicas y patológicas del cáncer de mama en estos colectivos, con el objetivo de averiguar si los tres grupos presentan distintos perfiles de la enfermedad.

Para ello, hemos considerado a las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama entre 2007-2013 y segmentamos nuestra muestra en: mujeres con cáncer de mama esporádico y mujeres con cáncer de mama derivadas a la UCGC dado que cumplían criterios personales y/o familiares asociados al SCMOH (portadoras y no portadoras de mutación en BRCA1/2). Así, este último grupo fue estudiado en función de la presencia o ausencia de mutación en los genes BRCA1 y BRCA2 (véase pacientes y métodos, Esquema 2). Basándonos en dicha distribución, encontramos en nuestra serie que, el 79,7% fueron mujeres con cáncer de mama esporádico y el 20,3% de las pacientes

presentaron algún criterio relacionado al SCMOH (Gráfico 10), dato que concuerda con el estudio publicado por Olopade et al.⁽¹⁰⁸⁾, cuya descripción asocia hasta el 20-30% de casos con criterios asociados al SCMOH. No obstante, dentro de este grupo, obtuvimos un porcentaje de casos con mutación en BRCA1/2 asociado al SCMOH inferior (2,3%) al descrito en la literatura (5-10%)⁽¹⁰⁸⁻¹¹⁰⁾.

Los criterios de derivación, tienen una enorme variabilidad con relación a encontrar o no mutación, así las pacientes sin mutación en BRCA1/2, presentaron mayormente criterios individuales de derivación (afectación bilateral de la enfermedad, dos cánceres ipsilaterales o cáncer de mama y/u ovario en el mismo individuo, diagnóstico a edad ≤ 40 años), mientras que, las portadoras de mutación fueron relacionadas sobre todo con la presencia de cáncer de mama y/u ovario en al menos dos familiares. Estos resultados refuerzan lo publicado por Díez et al.⁽¹¹⁴⁾ dado sus hallazgos de mayor porcentaje de mutación en las series con más casos de familiares afectos con cáncer de mama/ovario, frente a una proporción de mutaciones inferior en mujeres jóvenes sin antecedentes y en aquellas familias sólo con casos de cáncer de mama.

Características clínicas de las pacientes con cáncer de mama esporádico y cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2

Pese a que gran parte de los estudios que examinan asociaciones entre distintos factores de riesgo y el cáncer de mama entre portadoras de mutación entre BRCA1 y 2, no portadoras y esporádicas son retrospectivos y con muchas limitaciones intrínsecas, nos propusimos averiguar el perfil clínico de nuestra población y compararlos con la literatura, dado sus implicaciones en el mayor o menor riesgo de padecer la enfermedad en la población general.

La edad al diagnóstico de las mujeres incluidas en los grupos de la presente tesis no es comparable dado que constituye un sesgo. Las mujeres derivadas a la UCGC de nuestra muestra ya habían sido seleccionadas por padecer cáncer de mama a edades tempranas. Por ello, este factor únicamente fue comparado entre las mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH (BRCA1/2 positivo y BRCA1/2 negativo) y, por otro lado, contrastado con la literatura en todos los casos.

Varios estudios informaron que el cáncer de mama relacionado con mutaciones en BRCA1/2 a menudo se asocia con una edad temprana al diagnóstico⁽¹⁴⁸⁻¹⁵⁰⁾. Teniendo en

cuenta estos hallazgos, observamos que, de igual forma, las pacientes portadoras de mutación en BRCA1/2 de nuestro estudio mostraron tener una edad al diagnóstico inferior respecto a las no portadoras (44,32 y 48,44 años, respectivamente, Tabla 25), y a su vez, superiores a las descritas por Jauhadi et al.⁽¹⁵⁰⁾ (37,90 y 44,48, respectivamente), aunque en ningún caso se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Por otra parte, en líneas generales, las mujeres con cáncer de mama esporádico presentaron una media de edad al diagnóstico equiparable a los rangos de mayor incidencia descritos por la literatura^(6,38) teniendo en cuenta que, globalmente, el riesgo de padecer la enfermedad en la población femenina se incrementa a edades más avanzadas.

Por consiguiente, el estado menstrual al diagnóstico presenta la misma limitación descrita anteriormente respecto a la edad de las pacientes al diagnóstico en los distintos grupos. Así pues, esta variable no difiere entre las mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH que fueron mayormente premenopáusicas (BRCA1/2 negativo: 67,2%; BRCA1/2 positivo: 84%, Gráfico 32), aproximándose, en parte, con lo publicado por Atchley et al.⁽¹⁴⁹⁾ que describió un porcentaje del 60,7% y 69,6% de mujeres premenopáusicas sin mutación en BRCA1/2 y con mutación en BRCA1, respectivamente, pese a que el 53,3% de las mujeres con mutación en BRCA2 fueron postmenopáusicas. Sin embargo, Larsen et al.⁽³³⁹⁾ describió que el 60,6% y el 68,2% de las mujeres con mutación en BRCA1 y BRCA2, respectivamente, fueron premenopáusicas. Con todo, pensamos que el elevado porcentaje de mujeres premenopáusicas con mutación en BRCA1/2 del presente trabajo se debe a que gran parte de esta muestra ha presentado la enfermedad a edades tempranas. A pesar de ello, el bajo número de pacientes incluidas en dicho grupo, nos ha imposibilitado estudiar y contrastar verazmente las diferencias individualmente entre BRCA1 y BRCA2.

Como lo comentado en apartados anteriores, en relación a la menarquia, al igual que en el cáncer de mama esporádico⁽⁵⁷⁾, algunos estudios sugieren que la exposición acumulativa a las hormonas sexuales, especialmente el estrógeno, está probablemente asociada al riesgo de cáncer de mama en portadores de mutación en BRCA1⁽¹⁴³⁻¹⁴⁵⁾, así como en no portadoras de la mutación⁽¹⁴³⁾, proponiendo que las mujeres que presentan una menarquia tardía parecen estar protegidas ante el desarrollo del cáncer de mama.

En nuestro estudio, la edad de la primera menstruación fue similar entre las portadoras, no portadoras de BRCA1/2 y esporádicas, y por ende, en ningún caso encontramos diferencias estadísticamente significativas. Esta observación fue coherente con algunos estudios anteriormente publicados^(149,150).

Respecto a la menopausia, debido a la marcada relación entre la menopausia tardía y el cáncer de mama en los distintos estudios poblacionales^(54,63,64), también hemos valorado este parámetro en los tres grupos seleccionados teniendo en cuenta las limitaciones ya dichas previamente. Nuestros hallazgos no demostraron diferencias estadísticamente significativas en la media de edad de menopausia entre el grupo de esporádicas y las mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH BRCA1/2 positivo y BRCA1/2 negativo. De todos modos, la media de edad de menopausia entre las mujeres portadoras y no portadoras de mutación en BRCA1/2 (53,5 años y 49 años, respectivamente, Tabla 25) fueron bastantes similares para las no portadoras a las descritas por Jouhadi et al.⁽¹⁵⁰⁾ (portadoras de BRCA1/2: 47,5 años; no portadoras de BRCA1/2: 48,5 años) que tampoco resultaron tener diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, no hallamos estudios que contrastara este dato entre las mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH BRCA1/2 positivo y BRCA1/2 negativo y el esporádico, aunque en nuestro caso, este dato fue muy similar entre las mujeres con cáncer de mama esporádico y las no portadoras (49,47 años y 49 años, respectivamente, Tabla 21) y, por ende, algo inferior al del grupo de portadoras de mutación en BRCA1/2. Cabe recordar que, el hecho de haber pocas mujeres con mutación en BRCA1/2 postmenopáusicas confiere un sesgo de esta variable que nos instiga estudiarla con un mayor número de pacientes en un futuro.

La mayoría de los estudios que examinan posibles asociaciones entre la historia reproductiva y el cáncer de mama entre portadoras de BRCA1/2 reportan resultados mixtos y contradictorios. El aumento de la paridad a término parece conferir protección frente al cáncer de mama en la población general, especialmente en aquellos tumores de mama hormonosensibles⁽⁷¹⁾. Por el contrario, entre las portadoras de mutación BRCA1/2 la influencia de este factor no está tan claro^(151,152,340).

En nuestro análisis, evidenciamos diferencias estadísticamente significativas de la paridad entre las pacientes con cáncer de mama BRCA1/2 negativo y las esporádicas, con un mayor porcentaje de embarazos y, por ende, de partos en las mujeres con cáncer de

mama esporádico. Este suceso podría estar relacionado con la diferencia de edad al diagnóstico, dado que las pacientes sin mutación eran más jóvenes respecto a las esporádicas, por lo que no habrían concluido su vida reproductiva. Sin embargo, no encontramos dicha asociación estadística entre las mujeres con cáncer de mama esporádico y las portadoras mutación en BRCA1/2 cuya edad al diagnóstico fue aún menor, posiblemente consecuencia del pequeño número de mujeres incluidas en este grupo.

Tras la revisión exhaustiva de la literatura, no encontramos estudios que contrastasen esta variable entre las mujeres con cáncer de mama esporádico y no portadoras de mutación en BRCA1/2. De todos modos, se han propuesto varios mecanismos para explicar el efecto protector del embarazo en la población general, tales como la disminución de los niveles de estrógeno y progesterona, aumento de la globulina vinculante a las hormonas sexuales⁽³⁴¹⁾ y diferenciación del tejido mamario inducida por el embarazo⁽⁶¹⁾. En nuestro estudio, no podemos afirmar que la ausencia de estos mecanismos de protección del embarazo condicionan o no la aparición de la enfermedad en las no portadoras de mutación en BRCA1/2, pero sí nos hace reflexionar sobre la necesidad de investigar más a fondo este hallazgo para delinear posibles correlaciones entre la paridad y el riesgo del cáncer de mama en este grupo de la población.

Por otro lado, varios estudios indican que las mujeres con una edad avanzada en el primer embarazo a término constituyen un grupo de alto riesgo⁽⁷⁵⁾. En la presente tesis, únicamente encontramos diferencias estadísticamente significativas de la edad media del 1º parto entre las mujeres con cáncer de mama esporádico y las portadoras de mutación en BRCA1/2 (26,96 años y 29,48 años, respectivamente, Tabla 23). A falta de artículos que estudiaran este precedente entre ambos grupos, no pudimos contrastarlo con nuestros hallazgos. A pesar de ello, pensamos que estos resultados pueden deberse al azar sumado al bajo número de paciente con mutación en BRCA1/2, ya mencionado anteriormente, incitándonos, todo ello, a sondear esta factible relación de forma más detallada en un posterior trabajo.

Al igual que en nuestra serie, estudios comparativos reseñan medias de edad al primer parto similares entre portadoras y no portadoras de mutación en BRCA1/2^(149,150). Sin embargo, el metaanálisis realizado por Pan et al.⁽¹⁵⁵⁾ apoya que la asociación entre la edad al primer nacimiento y el riesgo de cáncer de mama difiere sobre todo entre las

portadoras de mutación BRCA1 y BRCA2. Las mujeres portadoras de BRCA1 con mayor edad aportan un riesgo 38% menor de cáncer de mama en comparación a las más jóvenes (RR= 0,62; IC95%= 0,45-0,85; p= 0,946). Contrariamente, defienden que entre las portadoras de BRCA2, la edad del primer parto no se asocia estadísticamente con el riesgo de cáncer de mama (RR= 1,16; IC95% = 0,87-1,55; p= 0,398).

Por otra parte, obtuvimos que la duración de la lactancia materna fue estadísticamente significativa entre las mujeres esporádicas y portadoras de BRCA1/2, siendo más corta en éstas últimas (≤ 3 meses). Dicha observación apoya en parte los resultados publicados por Jernström et al.⁽¹⁵⁷⁾ que muestra un período de lactancia materna significativamente más corto en mujeres con mutación en BRCA1 en comparación con los controles. Es posible que el efecto protector de la lactancia materna funcione a través de diferentes mecanismos hormonales (y/o no hormonales) del embarazo^(342,343), de tal manera que este mecanismo de protección se vea obstaculizado en los portadores de mutación BRCA1/2. Se ha descrito que los portadores de mutación en BRCA1 son más propensos a experimentar una pobre producción de leche y dejar de amamantar tempranamente⁽³⁴⁴⁾. Sin embargo, no está claro si los portadores de la mutación BRCA2 tienen problemas similares o si esto modifica el efecto protector de la lactancia materna en el tejido mamario.

Respecto al estilo de vida, existen evidencias epidemiológicas que sugieren que un mayor índice de masa corporal (IMC) se asocia positivamente con el aumento del riesgo de cáncer de mama hormonal en mujeres postmenopáusicas⁽³⁴⁵⁻³⁴⁷⁾. Se propone que esta relación se debe al mecanismo de conversión hormonal de las grasas periféricas a estrógeno por la enzima aromatasa⁽⁷⁶⁾. Puede que nuestros hallazgos sigan esta misma línea dado que el sobrepeso fue significativamente superior en mujeres con cáncer de mama esporádico respecto a las mujeres con y sin mutación en BRCA1/2 y, a su vez, las primeras fueron mayormente postmenopáusicas y de subtipo tumoral luminales.

No obstante, existe controversia sobre el estatus de los receptores hormonales en mujeres obesas. Algunos autores no describen diferencias significativas entre los subtipos moleculares y sugieren que la influencia de la obesidad en las características agresivas de los tumores de mama está mediada por otros factores, además de los estrógenos⁽³⁴⁸⁾. Hay estudios que concluyen que las mujeres postmenopáusicas desarrollan, con mayor frecuencia, tumores de mama RE y RP positivos⁽³⁴⁷⁾, mientras que, otros señalan la

obesidad y el sobrepeso como factores que incrementan el riesgo de desarrollar el subtipo triple negativo, particularmente en mujeres premenopáusicas⁽³⁴⁹⁾.

No encontramos estudios que comparasen el índice de masa corporal entre los grupos catalogados en el presente trabajo, pero sí hallamos un artículo publicado por Nahaleh et al.⁽³⁵⁰⁾ que comparan el IMC (≤ 30 y >30) entre mujeres mejicanas portadoras y no portadoras de mutación en BRCA1/2. En este análisis, los autores obviaron resultados estadísticamente significativos respecto a esta variable ($p=0,002$), con un elevado porcentaje de mujeres portadoras de mutación en BRCA1/2 con $IMC > 30$, al contrario de las no portadoras que presentaron un $IMC \leq 30$. Sin embargo, al comparar dicha característica entre portadoras y no portadoras de mutación en BRCA1/2 con cáncer de mama triple negativo, no encontraron resultados significativos ($p=0,057$). Nuestros datos no concuerdan con dicho estudio, dado que no encontramos asociación estadística entre el IMC y los grupos mencionados ($p=0,293$, Tabla 25), ya que la obesidad fue el rango de menor proporción en ambos grupos. Aun así, debemos tener en cuenta que nuestra población se compone de raza caucásica a diferencia del citado artículo basado en mujeres hispanas.

Así pues, observamos que nuestra población de portadoras de mutación en BRCA1/2, en su gran mayoría premenopáusicas, obtuvieron una mayor tendencia al normopeso y tumores triple negativos. Estos hechos parecen indicar que el factor de riesgo hereditario es el que precede en el desarrollo del cáncer de mama de las mujeres portadoras de mutación en BRCA1/2 en nuestro medio.

Al igual que las portadoras, las mujeres no portadoras de mutación en BRCA1/2, fueron predominantemente premenopáusicas, normopesas, aunque presentaron tumores mayormente luminales. Nos llamó la atención que dichas mujeres tuviesen una mayor tendencia al normopeso pese a que presentaron sobre todo tumores hormonodependientes y por ello, quisimos averiguar si se daba la misma particularidad al comparar el grupo de esporádicas con el subgrupo de mujeres no portadoras con 2 o más familiares con cáncer de mama. Pues bien, la única característica que mostró resultados claramente significativos fue el IMC, reflejando una vez más el normopeso (48,8%, Tabla 27) en dicho grupo. Este hecho nos hace pensar que, a pesar de la ausencia de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, estas mujeres podrían presentar una predisposición familiar en padecer cáncer de mama, ocasionada por mutaciones de genes aún no conocidos.

Por otro lado, añadir que, a pesar de los cambios en el estilo de vida relacionados al creciente consumo del tabaco y del alcohol entre las mujeres, la evidencia del papel de estos hábitos tóxicos como factor de riesgo es más limitada y contradictoria^(97,99,100), requiriéndose más estudios para dar respuestas a estos interrogantes. La mayor proporción de las pacientes de las tres series mostraron ser no fumadoras y no consumidoras de alcohol. Asimismo, Kwong et al.⁽¹⁴⁸⁾ reflejaron en su estudio la misma tendencia sin hallar diferencias significativas entre portadoras y no portadoras de mutación en BRCA1/2.

Cabe decir, que optamos descartar el estudio comparativo sobre el uso de anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva y hábitos tóxicos, dado la subjetividad de la información y el escaso número de pacientes cuyo antecedente se reflejara.

Con todo, añadimos que en el presente estudio, las características clínicas de las pacientes tienen sus limitaciones. Nuestros resultados se basan en información retrospectiva obtenida de historias clínicas, sumado a la pequeña muestra de mujeres con mutación en BRCA1/2 y criterios de derivación específicos empleados para la derivación de las mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH del Programa de Consejo Genético de Salamanca.

Características anatomopatológicas del tumor y tratamiento realizado en las pacientes con cáncer de mama esporádico y cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2

En la actualidad la estratificación de las pacientes y la selección del tratamiento se realiza con base en factores pronósticos clásicos como lo son: el tamaño tumoral, la afectación ganglionar axilar, el grado histológico, la variedad histológica, los receptores hormonales, la expresión del oncogen HER2/neu, el índice proliferativo y el estadio tumoral principalmente; así como factores pronósticos no clásicos como lo es la clasificación de los tumores en subtipos moleculares. Esta es la principal razón por la que hemos descrito estas variables en los diferentes grupos de nuestra muestra.

Cabe añadir que, a pesar de las diferencias anatomopatológicas entre el cáncer de mama con mutación en BRCA1 y BRCA2 descritas por la literatura, el escaso número de

pacientes portadoras de esta mutación de nuestra muestra, nos impidió analizarlos por separado.

Tanto en el caso de los pacientes con cáncer de mama asociado al SCMOH BRCA1/2 positivos, como BRCA1/2 negativos y los esporádicos, el tipo histológico más frecuentemente reportado son los carcinomas ductales infiltrantes⁽¹⁶⁷⁻¹⁷¹⁾. Nuestro estudio concuerda con lo publicado respecto a las tres series analizadas. Por otro lado, cabe añadir que, según diversos autores, los carcinomas medulares están sobrerrepresentados en pacientes portadores de BRCA1⁽¹⁶⁷⁻¹⁷¹⁾, describiéndose una frecuencia de hasta el 13%⁽¹⁷²⁾ de este tipo histológico. En el presente trabajo, encontramos que el grupo de portadoras de mutación en BRCA1/2 careció de tumores tipo medular, posiblemente consecuencia de la pequeña muestra obtenida en dicho grupo.

A lo que se refiere al grado histológico, hubo una tendencia significativa para las mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH portadoras de mutación en BRCA1/2 a tener tumores grado 3 (68,2%, Tabla 24 y 26) respecto a esporádicas (34%, Tabla 24) y no portadoras (37,6%, Tabla 26). Estos datos son coherentes con el estudio realizado por Musolino et al.⁽³⁵¹⁾ cuyo estudio demostró que la mayoría de los tumores de pacientes BRCA1/2 positivas son de alto grado (73-75%) y tienen una mayor proporción de proliferación en comparación con tumores de mujeres esporádicas con cáncer de mama temprano.

En realidad, son varios los estudios que relacionan las mutaciones en BRCA1 a tumores pobremente diferenciados. Mientras tanto, en los BRCA2, BRCA negativos y esporádicas, son frecuentes los tumores moderadamente o pobremente diferenciados^(168,169,172,176,184,185). De este modo, encontramos en nuestro análisis diferencias estadísticamente significativas acerca del grado histológico entre el cáncer de mama BRCA1/2 positivo y negativo con una mayor frecuencia en estos últimos de tumores grado 1-2 (62,4%, Tabla 26) y en los primeros de tumores grado 3 (68,2%, Tabla 26), exponiendo características biológicas similares entre los tumores de las no portadoras de mutación en BRCA1/2 y esporádicas ya que ambos presentaron mayormente tumores grado 1-2 (62,4% y 66%, respectivamente, Tabla 22), como también lo pone de manifiesto otros autores^(148,150,351). En definitiva, en el cáncer de mama BRCA1/2 negativo, los tumores se caracterizan por presentar un menor grado histológico, bajos

índices de mitosis, pleomorfismo nuclear, infiltración linfocitaria y necrosis cuando son comparados con los carcinomas de las BRCA1/2 positivas^(150,168,169,187).

Respecto al estadio, hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, entre el grupo de pacientes con cáncer de mama asociado al SCMOH con mutación en BRCA1/2 y las esporádicas (II (60,9%) y estadio I (44,1%), respectivamente, Tabla 24) y también entre las mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH portadoras y no portadoras de mutación en BRCA1/2 (estadio II (60,9%) y I (44,8%), respectivamente, Tabla 26). Entre portadoras y no portadoras de mutación en BRCA1/2 se han descrito resultados contradictorios para ambos grupos, aunque ninguno de ellos demostró diferencias estadísticamente significativas^(148,149,350).

Respecto al tamaño tumoral y la afectación de ganglios axilares, encontramos que los tumores de las mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH portadoras de mutación en BRCA1/2 tenían un mayor porcentaje de tumores con tamaño ≥ 2 cm y N+ (65,2% y 58,3%, respectivamente, Tabla 24 y 26), entretanto, las mujeres esporádicas y no portadoras de mutación en BRCA1/2 presentaron mayormente tumores < 2 cm (63,7% y 66,5%, en este orden, Tabla 22) y N- (52,5% y 52,2%, en este orden, Tabla 22). De igual manera, Arpino et al.⁽³⁵²⁾ describen un mayor predominio de tumores ≥ 2 cm (50%) e infiltración de los ganglios axilares (54%) entre las pacientes portadoras de mutación en BRCA1/2 y tumores < 2 cm y N+/- en las pacientes con neoplasia mamaria esporádica (T < 2 cm: 51%; N+/-:50%), al igual que en las no portadoras de mutación en BRCA1/2 (T < 2 cm: 55%; N-: 58%). Sin embargo, otros autores demuestran resultados contradictorios^(148,167,351).

En cuanto a los receptores hormonales, en la presente tesis, los tumores de mama asociado al SCMOH en portadoras de mutaciones en BRCA1/2, expresaron RE y RP solamente en un 37,5% y 41,7% (Tabla 24), respectivamente, prevalencia acorde a las descritas por otros autores (33-54% y 36,4-54%, respectivamente)^(351,352). Seguramente esta tendencia sea reflejo de los tumores de las mujeres con mutación en BRCA1, ya que la ausencia de expresión de receptores hormonales es un rasgo propio de las neoplasias de mama en portadoras de mutación en dicho gen, que se relaciona con el carácter basal de estos tumores^(184,192,353). Johannsson et al.⁽¹⁸⁶⁾ fue el primer grupo en publicar esta asociación y en el mismo año, Karp et al.⁽¹⁸⁸⁾ reportó una baja frecuencia de RE expresados en los BRCA1 cuando fueron comparados al cáncer de mama esporádico.

Aunque se ha sugerido que esta relación podría explicarse por la tendencia de este grupo al alto grado histológico y la menor edad de los pacientes, los tumores BRCA1 positivos son más propensos a presentar RE negativos respecto a los esporádicos cuando son comparados con pacientes de la misma edad⁽¹⁸⁴⁾.

Con todo, encontramos diferencias significativas en los RE y RP entre el grupo de mutadas y esporádicas. Los tumores de las mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH portadoras de mutación en BRCA1/2, presentaron menor expresión de los receptores hormonales (RE: 37,5%; RP: 41,7%, Tabla 24), mientras que, en las esporádicas estos tumores fueron sobre todo hormonodependientes (RE: 82,9%; RP: 74,1%, Tabla 24), así como lo reportan otros artículos con similares criterios de selección para la derivación de pacientes a la UCGC^(148,167,352).

Según otros autores, al igual que lo descrito para los tumores asociados a BRCA2, la frecuencia de RE y RP para las pacientes sin mutación en BRCA, no difiere de forma significativa con el cáncer de mama esporádico^(167,184,192), tal como también lo concuerda nuestro estudio. En los tumores de mama de las no portadoras de mutación en BRCA1/2, las prevalencias observadas para la expresión de los RE y RP (81,5% y 75,3%, respectivamente, Tabla 22) fueron superiores a las reportadas en otras publicaciones (60-67% y 54-68%, respectivamente)^(150,351,352) que también tenían como muestra sobre todo mujeres no portadoras de mutación en BRCA1/2 con la enfermedad a edad temprana. Asimismo, en nuestro análisis, la frecuencia de RE y RP para las pacientes sin mutación en BRCA1/2 no difiere de forma significativa de las pacientes con cáncer de mama esporádico, tal como lo confirman Palacios et al.⁽¹⁸⁴⁾.

En relación a la expresión de Her2, la mayoría de los estudios en carcinomas de mama asociados al SCMOH BRCA1/2 positivos, han revelado una baja frecuencia de expresión de Her2 en comparación a los tumores esporádicos^(339,351,352), dato que concuerda con nuestros hallazgos. Así pues, nuestros resultados en las series de portadoras, no portadoras de mutación en BRCA1/2 y esporádicas (8,3%, 23,5% y 15,4%, respectivamente, Tablas 22, 24 y 26) presentan similitudes a los descritos por Arpino et al. (9%, 36% y 17%, respectivamente)⁽³⁵²⁾. Por otro lado, encontramos diferencias estadísticamente significativa en tumores de esporádicas (Her2 negativo: 84,6%, Tabla 22) comparado a las no portadoras de mutación en BRCA1/2 (Her2 negativo: 76,5%, Tabla 22), con una mayor frecuencia de Her2 negativo en las primeras, dato que coincide,

aunque con una menor proporción, con lo publicado por Arpino et al.⁽³⁵²⁾ (83% y 64%, respectivamente).

En nuestro análisis, el índice proliferativo estudiado por inmunohistoquímica para el marcador de proliferación celular Mib-1 demostró diferencias estadísticamente significativas al compararse los carcinomas mamarios asociados al SCMOH con mutación en BRCA1/2 y esporádicos, con una mayor proporción de Mib-1 \geq 14% en los primeros (91,3% y 53,6%, respectivamente, Tabla 24). Al comparar este dato con la literatura, encontramos que algunos estudios no detallaban el corte de porcentaje entre alto y bajo índice de proliferación, o bien, utilizaban valores de corte muy dispares a la presente tesis. Por ello, únicamente pudimos contrastar nuestros resultados con el artículo de Musolino et al.⁽³⁵¹⁾, cuyo porcentaje se acercaba al considerado en este análisis (\geq 15% y $<$ 15%). Los mismos autores no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, aunque, como en nuestra muestra, obtuvieron un mayor porcentaje de tumores con un alto Mib-1 en las mutadas respecto a las esporádicas (69% y 31%, respectivamente), aunque en menor proporción.

Respecto al estudio comparativo del índice proliferativo Mib-1 entre el grupo de mujeres con y sin mutación en BRCA1/2, igualmente obtuvimos un resultado estadísticamente significativo, con un mayor porcentaje de Mib-1 \geq 14% en los tumores del grupo de mutadas respecto a las no mutadas (BRCA1/2 positivo: 91,3%; BRCA1/2 negativo: 57,7%, Tabla 26). Así pues, discrepamos en parte con lo descrito por Musolino et al.⁽³⁵¹⁾, dado que a pesar de la ausencia de asociación estadística entre esta variable en dichos grupos, relatan en su artículo un mayor porcentaje de tumores con Mib-1 $<$ 15% entre las mujeres no portadoras de mutación en BRCA1/2 (53%). En cambio, su serie de portadoras de mutación en BRCA1/2, al igual que en nuestra muestra, presentaron sobre todo tumores con Mib-1 \geq 15% (69%) aunque con un porcentaje bastante inferior. Este hecho puede ser a causa del distinto corte de porcentaje para el Mib-1, sumado al pequeño tamaño muestral de mujeres con mutación en BRCA1/2 de nuestro estudio, lo que nos invita a seguir investigando a posteriori para lograr resultados más consistentes.

En cuanto a los subtipos moleculares, obtuvimos tumores mayormente luminales en las pacientes con cáncer de mama esporádico y asociado al SCMOH BRCA1/2 negativo, mientras que, en las mujeres con mutación en BRCA1/2 fueron sobre todo de subtipo triple negativo, lo que concuerda con lo descrito hasta la actualidad^(148,188,350). Sin

embargo, basándonos en un estudio con semejante clasificación para los subtipos moleculares a la utilizada en la presente tesis (*St. Gallen*^(1,237)), encontramos ciertas disimilitudes respecto a nuestra serie: obtuvimos un predominio de tumores de subtipo Luminal B (*like*-Her2 negativo y *like*-Her2-positivo) en las pacientes esporádicas y BRCA1/2 negativo (54,4% y 57,6%, respectivamente, Tabla 22), mientras tanto, Riahi et al.⁽¹⁹⁰⁾ describieron un mayor porcentaje de tumores de tipo Luminal A para ambos grupos (50% y 45,8%, respectivamente). Estas discrepancias pueden ser resultado de la diferente población (mujeres tunecinas) en la que se basan, sumado a los distintos criterios de selección utilizados para la inclusión de las pacientes, dado que únicamente distinguieron pacientes con historia familiar de cáncer de mama (asociado al SCMOH BRCA1/2 positivo y negativo) y sin la misma (esporádicas). Por otro lado, a pesar de la imposibilidad de estudiar las características de los tumores BRCA1 y BRCA2 de forma independiente, por razones ya puntualizadas anteriormente, observamos que el 54,5% (Tablas 24 y 26) de los tumores BRCA1/2 positivos fueron triple negativos. Basándonos en la descripción de los mismos autores, vemos que la elevada proporción de este subtipo intrínseco, caracteriza a los tumores BRCA1 (75%), como ya es conocido, mientras que, aquellos BRCA2 fueron mayormente de tipo Luminal A (75%)⁽¹⁹⁰⁾. De todos modos, si tenemos en cuenta el estudio realizado por Nahleh et al.⁽³⁵⁰⁾, observamos que nuestros resultados (54,5%, Tabla 24 y 26) se aproximan a los porcentajes de tumores triple negativos obtenidos en las portadoras de mutación en BRCA1/2 (61,1%)⁽³⁵⁰⁾ aunque difiere en gran proporción de las no portadoras (7,6%, Tabla 22 y 26) que también lo fueron (28,6%)⁽³⁵⁰⁾ en este artículo.

De todos modos, en una serie de 491 pacientes con cáncer de mama, siendo 86 de ellos BRCA1/2 positivos, se halló un perfil triple negativo en el 57,1% de los pacientes BRCA1 positivos, 23,3% de los pacientes BRCA2 positivos, y sólo en el 13,8% de los BRCA negativos⁽¹⁴⁷⁾. Dentro de los pacientes triple negativo, portadores y no portadores de mutaciones BRCA1 suelen ser más jóvenes que los diagnosticados con mutaciones BRCA2. Por todo ello, se ha propuesto que las mujeres con cáncer de mama triple negativo de inicio temprano deberían ser consideradas para realizar pruebas genéticas, incluso en ausencia de antecedentes familiares de cáncer de mama o de ovario⁽¹⁹⁴⁾.

Sobre el tratamiento local aplicado en las tres series estudiadas, observamos que la proporción de mujeres que fueron sometidas a cirugía conservadora fue predominante en

todos los grupos y muy similar a lo descrito por Musolino et al.⁽³⁵¹⁾. En contraposición, este hallazgo fue discordante si lo comparamos con otros artículos dado que algunos destacan la mastectomía como cirugía de elección en portadoras de mutación en BRCA1/2^(350,355) y otros la reseñan como mayoritaria en portadoras y no portadoras de la mutación en BRCA1/2⁽¹⁶⁵⁾. Respecto al empleo de la linfadenectomía axilar, encontramos que la misma tuvo un mayor porcentaje solamente en mujeres BRCA1/2 positivas, discrepando con lo publicado por Nahleh et al.⁽³⁵⁰⁾ ya que la puntualiza sobre todo en mujeres BRCA1/2 negativas. Cabe añadir que a pesar de no encontrar estudios que describan la utilización de la biopsia del ganglio centinela en los tres grupos analizados, encontramos en todos ellos una mayor prevalencia del uso de esta técnica.

Con todo, globalmente, percibimos que serán necesarios más estudios, con una mayor muestra, para poder determinar las características clínico-patológicas propias de los tumores relacionados con mujeres de nuestro ámbito hospitalario portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2.

Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama esporádico y cáncer de mama asociado al SCMOH

Como lo comentado anteriormente, el cáncer de mama es el tumor más frecuente entre las mujeres occidentales y su incidencia continua aumentando en todo el mundo; sin embargo, los programas de detección precoz junto con los avances diagnósticos y terapéuticos se han traducido en un incremento de la supervivencia que se sitúa por encima del 90% a 5 años⁽²⁷⁾.

A pesar de la importancia de la historia familiar como un factor de riesgo para el cáncer de mama⁽³⁵⁸⁾, hay desacuerdo sobre su impacto en el pronóstico de los pacientes con cáncer de mama con una fuerte historia familiar asociada o no a una mutación en el gen BRCA1/2⁽³⁵⁹⁻³⁶²⁾. La información actualmente disponible tiene diversas limitaciones ya que deriva principalmente de estudios retrospectivos o datos indirectos, con diversos sesgos intrínsecos, basados en un número pequeño de casos y ausencia de controles apropiados. Además, valorar y comparar el porcentaje y la localización de las recurrencias es difícil dada la influencia que tienen en este punto el tratamiento local y sistémico utilizados, los cuales varían según el centro de investigación, las características de las pacientes y los periodos revisados.

En nuestro estudio, la muestra total de pacientes esporádicas, asociadas al SCMOH portadoras y no portadoras de mutación en BRCA1/2 con enfermedad locorreional, mostraron estar libres de enfermedad a los 5 años en el 82,8%, 68,3% y 81,1% de los casos, respectivamente, donde observamos porcentajes similares entre la serie de esporádicas y no portadoras, posiblemente reflejo de las semejantes características pronósticas anatomopatológicas de los tumores en ambos grupos. Asimismo, al comparar nuestros hallazgos con el estudio realizado por Brekelmans et al.⁽¹⁶⁷⁾, éstos describen inferiores proporciones en la SLE a los 5 años en el grupo de esporádicas (78%), aunque superiores entre las mujeres con mutación en BRCA1/2 (BRCA1: 73%; BRCA2: 80%) y no portadoras (87%). Dichas variaciones pueden ser consecuencia de las distintas consideraciones de la nueva aparición de la enfermedad sumado a los diferentes criterios de inclusión utilizados en la derivación de pacientes al Programa de Consejo Genético de nuestro estudio respecto a dicho artículo, dado que en el mismo no se incluían mujeres con cáncer de mama bilateral, ipsilateral, con edad ≤ 40 años o con más de 3 familiares con la enfermedad, por lo que deducimos que las mujeres con dichas características estarían incluidas en el grupo de esporádicas, pudiendo ser el causante de la variabilidad de los porcentajes.

Sobre la supervivencia global a los 5 años, las mujeres clasificadas como esporádicas, con y sin mutación en BRCA1/2, obtuvieron un porcentaje del 88,3%, 95,8% y 92,5%, respectivamente, datos superiores a los descritos por otros autores como Brekelmans et al.⁽¹⁶⁷⁾ (esporádicas: 75%; BRCA1: 69%; BRCA2: 75%; BRCA1/2 negativo: 83%) y Eerola et al.⁽¹⁴²⁾ (esporádicas: 78%; BRCA1: 67%; BRCA2: 77%; BRCA1/2 negativo: 86%, respectivamente). Cabe añadir que las publicaciones encontradas sobre el análisis de SG en las tres poblaciones contemplaban el estudio de mutaciones en BRCA1 y BRCA2 individualmente, resultando dificultoso contrastarlo con nuestras series. Este hecho nos hace pensar que la elevada SG encontrada en las portadoras de mutación en BRCA1/2 en el presente trabajo, es reflejo de la inclusión de las portadoras de mutación en BRCA2, dado que las evidencias señalan índices más altos de supervivencia en dicha población. Además de lo anterior, los artículos comparativos fueron realizados en un intervalo de tiempo anterior al año 2007, por lo que, estas disimilitudes proporcionales, tanto en la SLE como en la SG, pueden ser a causa de la inutilización del trastuzumab asociado a la quimioterapia, hecho que ha demostrado incrementar la SLE y la SG en las pacientes con cáncer de mama Her2 positivo^(305,306).

De todos modos, en nuestro estudio, la SLE no difirió significativamente entre las mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH BRCA1/2 positivo, negativo y las esporádicas, tal como también lo describe Musolino et al.⁽³⁵¹⁾.

En relación a la SG, teniendo en cuenta cualquier causa de muerte, curiosamente, ésta fue estadísticamente mayor en pacientes con cáncer de mama asociado al SCMOH tipo BRCA1/2 negativo que en pacientes con cáncer de mama esporádico resultando en la mitad de riesgo de fallecer respecto a las esporádicas, hecho posiblemente relacionado con la diferencia de edad en estos grupos, dado que las mujeres con cáncer de mama esporádico resultaron tener mayor edad al diagnóstico.

Así pues, al analizar la SG por causa específica de muerte (cáncer de mama), no encontramos diferencias estadísticamente significativas, a diferencia de Arpino et al.⁽³⁵²⁾ que describieron en su artículo una SG estadísticamente mayor en las no portadoras de mutación en BRCA1/2, seguido de las portadoras y, por último, de las esporádicas, todas ellas diagnosticadas con enfermedad en estadios I, II y III.

Un meta-análisis reciente, concluye que en los pacientes con mutación en BRCA1, la SG es peor que en aquellos con cáncer de mama BRCA negativo y esporádicos (HR=1,30), mientras que, en los portadores de BRCA2, la SG es similar respecto a las BRCA1/2 negativas y esporádicas, aunque con una supervivencia específica peor (HR=1,29). No obstante, en el cáncer de mama triple negativo, los portadores de mutaciones en BRCA1/2 tuvieron mejor SG que la contraparte BRCA1/2 negativa (HR=0,49). Asimismo, entre las mujeres judías ashkenazíes, las portadoras de mutaciones en BRCA1/2 presentaron un mayor riesgo de muerte por cáncer de mama (HR=1,44) y de metástasis a distancia (HR=1,82) que las esporádicas y BRCA1/2 negativas⁽²⁰¹⁾.

Es conocido que las mutaciones en BRCA1/2 hacen que las células cancerosas sean más sensibles a los agentes que rompen el ADN, tales como agentes alquilantes y platino, que se usan a menudo en el tratamiento adyuvante.

Así pues, aunque la mayoría de nuestras mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH con mutación en BRCA1/2 recibieron quimioterapia adyuvante, dado nuestro limitado número de pacientes con mutación en BRCA1/2 no podemos concluir de manera consistente que este grupo tenga mejor o peor pronóstico de la enfermedad en nuestro

medio, pero sí observamos que presentan una menor supervivencia respecto a los demás grupos aunque no hayamos obtenido diferencias estadísticamente significativas.

En suma, consideramos en nuestra tesis tres tipos de poblaciones con cáncer de mama: las esporádicas y las que cumplen criterios de derivación personales y/o familiares asociados al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2.

El grupo de mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH portadoras de mutación en BRCA1/2 nos supuso una limitación para extraer mayores consideraciones en algunos de los apartados estudiados. De todos modos, pudimos observar que dichas pacientes presentaban una serie de características clínico-anatomopatológicas muy diferentes a las esporádicas como lo fueron: la edad al 1º parto, el tiempo de lactancia, el índice de masa corporal, el grado histológico, el tamaño tumoral, el estadio de la enfermedad, el índice proliferativo, los receptores hormonales y los subtipos moleculares.

De todos modos, lo más importante a considerar en nuestro estudio, es observar que las pacientes con cáncer de mama asociado al SCMOH no portadoras de mutación en BRCA1/2 presentaron características clínico-anatomopatológicas y pronóstico muy similares a las esporádicas pese al mismo patrón de historia familiar y/o personales que las portadoras de mutación en BRCA1/2.



Conclusiones

1. En nuestra muestra, las pacientes con cáncer de mama esporádico y asociado al SCMOH sin mutación en BRCA1/2, así como el subgrupo sin mutación en BRCA1/2 con dos o más familiares (1º y/o 2º grado) con cáncer de mama, presentan características clínico-anatomopatológicas similares (edad de menarquia, edad de menopausia, edad al 1º parto, lactancia, grado histológico, tamaño tumoral, afectación ganglionar, estadio tumoral, índice proliferativo y receptores hormonales).
2. En nuestra serie, las pacientes con cáncer de mama asociado al SCMOH con mutación en BRCA1/2 mostraron distintas características clínico-anatomopatológico respecto a las mujeres con cáncer de mama esporádico (mayor edad al 1º parto, menor tiempo de lactancia, normopeso, mayor grado histológico, tamaño tumoral, estadio e índice proliferativo, receptores hormonales negativos y subtipo molecular triple negativo).
3. Las pacientes con cáncer de mama asociado al SCMOH con y sin mutación en BRCA1/2 no presentaron diferencias clínicas entre sí. Pero, las mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH sin mutación en BRCA1/2 presentaron diferencias anatomopatológicas respecto a las mujeres con mutación en BRCA1/2 (menor grado histológico, tamaño tumoral, estadio e índice proliferativo, receptores hormonales negativos y subtipo molecular luminal *B-like* Her2 negativo).
4. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global por causa de muerte específica no mostraron diferencias estadísticas entre los tres grupos estudiados.
5. Las mujeres con cáncer de mama asociado al SCMOH sin mutación en BRCA1/2 tuvieron menos de la mitad de riesgo de fallecer por cualquier causa respecto a las esporádicas, probablemente debido a la que las mujeres con cáncer de mama esporádico eran más longevas al diagnóstico.



BIBLIOGRAFÍA

1. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 1 de septiembre de 2013;24(9):2206-23.
2. J. Schnitt S, R. Lakhani S, O. Anderson B, S. Mathew B, Rajkumar T, editores. Breast Cancer. En: *World cancer report 2014*. Lyon: International Agency for Research in Cancer; 2014. p. 509-27.
3. Ferlay J, Héry C, Autier P, Sankaranarayanan R. Global Burden of Breast Cancer. En: Li C, editor. *Breast Cancer Epidemiology*. Springer New York; 2010. p. 1-19.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer J Int Cancer.* 1 de marzo de 2015;136(5):359-386.
5. Pollán M. Epidemiology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat.* Septiembre de 2010;123 Suppl 1:3-6.
6. Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. International Agency for Research on Cancer. [citado 16 de diciembre de 2015]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>
7. Bandi P, Brinton L, Buchert S, Cokkinides V, Cowens-Alavarado R, Elk R. Breast Cancer Facts & Figures 2009-2010. [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2009. [citado 16 de diciembre de 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.org>
8. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1374–1403.
9. Pollán M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E, Argüelles M, Martos C, Galcerán J, et al. Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980-2004. *J Natl Cancer Inst.* 18 de noviembre de 2009;101(22):1584-91.
10. Pollán M, Michelena MJ, Ardanaz E, Izquierdo A, Sánchez-Pérez MJ, Torrella A, et al. Breast cancer incidence in Spain before, during and after the implementation of screening programmes. *Ann Oncol.* 1 de mayo de 2010;21(suppl 3):97-102.
11. REDECAN Working Group, Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol.* 16 de enero de 2017.
12. Youlten DR, Cramb SM, Dunn NAM, Muller JM, Pyke CM, Baade PD. The descriptive epidemiology of female breast cancer: An international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Cancer Epidemiol.* junio de 2012;36(3):237-48.
13. Instituto Nacional de Estadística (National Statistics Institute) [Internet]. [citado 19 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.ine.es>
14. Botha JL, Bray F, Sankila R, Parkin DM. Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. *Eur J Cancer.* Agosto de 2003;39(12):1718-29.

15. Parkin DM, Fernández LM. Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. *Breast J.* 2006;12(s1):70–80.
16. Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Cancer mortality in the European Union, 1970-2003, with a joinpoint analysis. *Ann Oncol.* 5 de octubre de 2007;19(4):631-40.
17. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* Abril de 2013;49(6):1374-403.
18. Pollán M, García-Mendizabal MJ, Gómez BP, Aragonés N, Lope V, Pastor R, et al. Situación epidemiológica del cáncer de mama en España. *Psicooncología.* 2007;4(2):231–248.
19. Bernal M, Gómez F, Gómez G. Trends in cancer mortality in Spain: 1975-2004. *Tumori.* 2009;(95):669-74.
20. Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, Perez-Gomez B, Pollán M, Lope V, et al. Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2010;21:14–20.
21. Autier P, Boniol M, LaVecchia C, Vatten L, Gavin A, Hery C, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ.* 11 de agosto de 2010;341(aug11 1):3620p.
22. Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. [Internet]. Instituto de Salud Carlos III. Madrid; 2009. [citado 16 de diciembre de 2015]. Disponible en: <http://www.isciii.es>
23. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Indicadores de salud 2013. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.
24. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Año 2014. 2016.
25. Sant M, Aareleid T, Berrino F, BielskaLasota M, Carli PM, Faivre J, et al. EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990–94 results and commentary. *Ann Oncol.* 1 de diciembre de 2003;14(suppl 5):61-118.
26. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R, et al. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Abril de 2009;45(6):931-91.
27. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol.* Septiembre de 2007;8(9):784-96.

28. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. World cancer report 2008. Lyon : Geneva: International Agency for Research on Cancer ; Distributed by WHO Press; 2008. 510p.
29. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCORE-5—a population-based study. *Lancet Oncol.* Enero de 2014;15(1):23-34.
30. Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Lasota MB, Coebergh JW, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995–99: results of the EUROCORE-4 study. *Lancet Oncol.* Septiembre de 2007;8(9):773-83.
31. Rodríguez Sanchez CA, Gómez Bernal A, Cruz Hernandez JJ. Cáncer de mama. En: *Oncología clínica*. 5ª. Madrid: Grupo Aula Médica; 2012.
32. Meister K, Morgan J. Risk factors for breast cancer. *Am Cncl on Science, Health;* 2000.
33. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ.* 9 de septiembre de 2000;321(7261):624-8.
34. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol.* Marzo de 2001;2(3):133-40.
35. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med.* 2007;356(16):1670–1674.
36. Coombs NJ, Cronin KA, Taylor RJ, Freedman AN, Boyages J. The impact of changes in hormone therapy on breast cancer incidence in the US population. *Cancer Causes Control.* Enero de 2010;21(1):83-90.
37. DeSantis C, Howlader N, Cronin KA, Jemal A. Breast cancer incidence rates in U.S. women are no longer declining. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 de mayo de 2011;20(5):733-9.
38. DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, Kramer JL, Smith RA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. *CA Cancer J Clin.* 1 de enero de 2016;66(1):31-42.
39. Alteri R, Bertaut T, Brinton L, Fedewa S, Freedman R, Gansler T. Breast Cancer Facts & Figures 2015-2016 [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2015. [citado 16 de diciembre de 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.org>
40. DeSantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* Enero de 2014;64(1):52-62.
41. Rennert G, Bisland-Naggan S, Barnett-Griness O, Bar-Joseph N, Zhang S, Rennert HS, et al. Clinical outcomes of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *N Engl J Med.* 12 de julio de 2007;357(2):115-23.

42. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 21 de julio de 2005;353(3):229-37.
43. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*. 17 de enero de 1985;312(3):146-51.
44. Page DL. Atypical hyperplastic lesions of the female breast: a long-term follow-up study. *Plast Reconstr Surg*. 1986;77(4):688.
45. Hartmann LC, Radisky DC, Frost MH, Santen RJ, Vierkant RA, Benetti LL, et al. Understanding the premalignant potential of atypical hyperplasia through its natural history: A Longitudinal Cohort Study. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 1 de febrero de 2014;7(2):211-7.
46. Worsham MJ, Abrams J, Raju U, Kapke A, Lu M, Cheng J, et al. Breast cancer incidence in a cohort of women with benign breast disease from a multiethnic, primary health care population. *Breast J*. 2007;13(2):115–121.
47. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. Febrero de 2015;149(3):569-75.
48. Tice JA, O'Meara ES, Weaver DL, Vachon C, Ballard-Barbash R, Kerlikowske K. Benign breast disease, mammographic breast density, and the risk of breast cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 17 de julio de 2013;105(14):1043-9.
49. Preston-Martin S, Pike MC, Ross RK, Jones PA, Henderson BE. Increased cell division as a cause of human cancer. *Cancer Res*. 1990;50(23):7415–7421.
50. De Waard F, Trichopoulos D. A unifying concept of the aetiology of breast cancer. *Int J Cancer*. 1988;41(5):666–669.
51. Roy D, Liehr JG. Estrogen, DNA damage and mutations. *Mutat Res Mol Mech Mutagen*. 1999;424(1):107–115.
52. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2001;344(4):276–285.
53. Toniolo PG, Levitz M, Zeleniuch-Jacquotte A, Banerjee S, Koenig KL, Shore RE, et al. A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 1 de febrero de 1995;87(3):190-7.
54. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G, Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 17 de abril de 2002;94(8):606-16.
55. Apter D, Reinilä M, Vihko R. Some endocrine characteristics of early menarche, a risk factor for breast cancer, are preserved into adulthood. *Int J Cancer*. 15 de noviembre de 1989;44(5):783-7.

56. Garland M, Hunter DJ, Colditz GA, Manson JE, Stampfer MJ, Spiegelman D, et al. Menstrual cycle characteristics and history of ovulatory infertility in relation to breast cancer risk in a large cohort of US women. *Am J Epidemiol*. 1 de abril de 1998;147(7):636-43.
57. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118.964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. Noviembre de 2012;13(11):1141-51.
58. Sisti JS, Collins LC, Beck AH, Tamimi RM, Rosner BA, Eliassen AH. Reproductive risk factors in relation to molecular subtypes of breast cancer: results from the nurses' health studies. *Int J Cancer*. 15 de mayo de 2016;138(10):2346-56.
59. O'Brien KM, Sun J, Sandler DP, DeRoo LA, Weinberg CR. Risk factors for young-onset invasive and in situ breast cancer. *Cancer Causes Control CCC*. Diciembre de 2015;26(12):1771-8.
60. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, Alberg AJ, et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol*. Septiembre de 2013;14(10):1009-19.
61. Vogel PM, Georgiade NG, Fetter BF, Vogel FS, McCarty Jr KS. The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol*. 1981;104(1):23.
62. Henderson BE, Ross RK, Judd HL, Krailo MD, Pike MC. Do regular ovulatory cycles increase breast cancer risk? *Cancer*. 1985;56(5):1206-1208.
63. Thomas HV, Reeves GK, Key TJ. Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer: a quantitative review. *Cancer Causes Control*. 1997;8(6):922-928.
64. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet Lond Engl*. 11 de octubre de 1997;350(9084):1047-59.
65. Li CI, Beaber EF, Tang M-TC, Porter PL, Daling JR, Malone KE. Reproductive factors and risk of estrogen receptor positive, triple-negative, and HER2-neu overexpressing breast cancer among women 20-44 years of age. *Breast Cancer Res Treat*. Enero de 2013;137(2):579-87.
66. MacMahon B, Cole P, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP, Ravnihar B, et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ*. 1970;43(2):209-21.
67. Reeves GK, Pirie K, Green J, Bull D, Beral V. Reproductive factors and specific histological types of breast cancer: prospective study and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2009;100(3):538-44.

68. Lambe M, Hsieh C, Chan H, Ekblom A, Trichopoulos D, Adami H-O. Parity, age at first and last birth, and risk of breast cancer: a population-based study in Sweden. *Breast Cancer Res Treat.* Octubre de 1996;38(3):305-11.
69. Ewertz M, Duffy SW, Adami H-O, Kvale G, Lund E, Meirik O, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the nordic countries. *Int J Cancer.* 1990;46(4):597-603.
70. Nagata C, Hu Y-H, Shimizu H. Effects of Menstrual and Reproductive Factors on the Risk of breast cancer: meta-analysis of the case-control studies in Japan. *Jpn J Cancer Res.* 1 de octubre de 1995;86(10):910-5.
71. Tamakoshi K, Yatsuya H, Wakai K, Suzuki S, Nishio K, Lin Y, et al. Impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Japan: results of the JACC study. *Cancer Sci.* Enero de 2005;96(1):57-62.
72. Lipworth L, Bailey LR, Trichopoulos D. History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst.* 16 de febrero de 2000;92(4):302-12.
73. Cancer CG on HF in B, others. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50.302 women with breast cancer and 96.973 women without the disease. *The Lancet.* 2002;360(9328):187-195.
74. Li CI, Malone KE, Daling JR, Potter JD, Bernstein L, Marchbanks PA, et al. Timing of menarche and first full-term birth in relation to breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 15 de enero de 2008;167(2):230-9.
75. Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive Factors and Breast Cancer Risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat.* Marzo de 2002;72(2):107-15.
76. Cortés Funes H, Colomer Bosch R, Alba Conejo E, Trigo Pérez JM. *Tratado de oncología.* Barcelona: Permanyer; 2009.
77. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 27 de junio de 2002;346(26):2025-32.
78. Thomas DB. Oral contraceptives and breast cancer: review of the epidemiologic literature. *Contraception.* Junio de 1991;43(6):597-642.
79. Romieu I, Berlin JA, Colditz G. Oral contraceptives and breast cancer. Review and meta-analysis. *Cancer.* 1 de diciembre de 1990;66(11):2253-63.
80. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Contraception.* Septiembre de 1996;54(3 Suppl):1S-106S.
81. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami H-O, Lund E. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: the norwegian-Swedish women's lifestyle and

- health cohort study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. Noviembre de 2002;11(11):1375-81.
82. Collaborators MWS, others. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet*. 2003;362(9382):419-427.
83. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 15 de junio de 1995;332(24):1589-93.
84. Wynder EL, Cohen LA, Muscat JE, Winters B, Dwyer JT, Blackburn G. Breast cancer: weighing the evidence for a promoting role of dietary fat. *J Natl Cancer Inst*. 4 de junio de 1997;89(11):766-75.
85. Howe GR, Hirohata T, Hislop TG, Iscovich JM, Yuan JM, Katsouyanni K, et al. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J Natl Cancer Inst*. 4 de abril de 1990;82(7):561-9.
86. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Adami HO, Beeson WL, van den Brandt PA, Folsom AR, et al. Types of dietary fat and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer*. 1 de junio de 2001;92(5):767-74.
87. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Beeson L, van den Brandt PA, Folsom AR, et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer-a pooled analysis. *N Engl J Med*. 8 de febrero de 1996;334(6):356-61.
88. Glade MJ. Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. Junio de 1999;15(6):523-6.
89. Pollan M, Pérez B. Epidemiología del cáncer de mama. En: Díaz-Rubio E, Martín Jiménez M, eds. *En: Tratado de cáncer de mama Tomo I. Tres Cantos, Madrid: You & Us; 2008.*
90. Terry P, Jain M, Miller AB, Howe GR, Rohan TE. Dietary carotenoids and risk of breast cancer. *Am J Clin Nutr*. Octubre de 2002;76(4):883-8.
91. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 3 de enero de 2007;99(1):64-76.
92. Wolf I, Sadetzki S, Catane R, Karasik A, Kaufman B. Diabetes mellitus and breast cancer. *Lancet Oncol*. Febrero de 2005;6(2):103-11.
93. Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 15 de septiembre de 2000;152(6):514-27.
94. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Baron JA, Storer BE, et al. Weight change and risk of postmenopausal breast cancer (United States). *Cancer Causes Control CCC*. Julio de 2000;11(6):533-42.

95. Cancer and obesity [Internet]. [citado 6 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/>
96. Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, Sullivan-Halley J, Ross RK. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst.* 21 de septiembre de 1994;86(18):1403-8.
97. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58.515 women with breast cancer and 95.067 women without the disease. *Br J Cancer.* 18 de noviembre de 2002;87(11):1234-45.
98. Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, Bogdan GF, et al. Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst.* 21 de junio de 1995;87(12):923-9.
99. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. Alcohol consumption and the risk of cancer: a meta-analysis. *Alcohol Res Health J Natl Inst Alcohol Abuse Alcohol.* 2001;25(4):263-70.
100. Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M. Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. *Lancet Lond Engl.* 5 de octubre de 2002;360(9339):1044-9.
101. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res.* 2005;7(1):21-32.
102. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer of the Breast: From Cancer: Principles & Practice of Oncology.* 10th ed. Lippincott Williams&Wilki; 2016. 536p.
103. Boice JD, Harvey EB, Blettner M, Stovall M, Flannery JT. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 19 de marzo de 1992;326(12):781-5.
104. Broca P. *Traité des tumeurs.* Paris: Asselin; 1866.
105. Alonso Sánchez MA, Sociedad Española de Oncología Médica. *Cáncer hereditario.* Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2010.
106. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58.209 women with breast cancer and 101.986 women without the disease. *The Lancet.* 2001;358(9291):1389-99.
107. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer: Principles & Practice of Oncology: Primer of the Molecular Biology of Cancer.* Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 456p.
108. Olopade OI, Grushko TA, Nanda R, Huo D. Advances in breast cancer: pathways to personalized medicine. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2008;14(24):7988-99.

109. Lynch HT, Lynch JF. Genetics, natural history, and DNA-based genetic counseling in hereditary breast cancer. En: Breast Cancer. 2^a. B.C. Decker; 2006. p. 61-82.
110. Balmain A, Gray J, Ponder B. The genetics and genomics of cancer. Nat Genet. 2003;33:238-44.
111. Penrose LS, Mackenzie HJ, Karn MN. A genetical study of human mammary cancer. Ann Eugen. 1 de enero de 1947;14(1):234-66.
112. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science. 7 de octubre de 1994;266(5182):66-71.
113. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature. 21 de diciembre de 1995;378(6559):789-92.
114. Díez O, Osorio A, Durán M, Martínez-Ferrandis JI, de la Hoya M, Salazar R, et al. Analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Spanish breast/ovarian cancer patients: a high proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effects. Hum Mutat. octubre de 2003;22(4):301-12.
115. Esteban Cardeñosa E, Bolufer Gilabert P, Palanca Suela S, Barragán González E, Oltra Soler S, Chirivella González I, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in families studied in the program of genetic counselling in cancer of the Valencian community (Spain). Med Clínica. 9 de febrero de 2008;130(4):121-6.
116. Infante M, Durán M, Esteban-Cardenosa E, Miner C, Velasco E. High proportion of novel mutations of BRCA1 and BRCA2 in breast/ovarian cancer patients from Castilla-León (central Spain). J Hum Genet. 2006;51(7):611-7.
117. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. Science. 21 de diciembre de 1990;250(4988):1684-9.
118. Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet. Abril de 1993;52(4):678-701.
119. Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. Nature. 24 de abril de 1997;386(6627):761,763.
120. Breivik J. The evolutionary origin of genetic instability in cancer development. Semin Cancer Biol. Febrero de 2005;15(1):51-60.
121. Campeau PM, Foulkes WD, Tischkowitz MD. Hereditary breast cancer: new genetic developments, new therapeutic avenues. Hum Genet. Agosto de 2008;124(1):31-42.
122. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. Nat Rev Cancer. Septiembre de 2004;4(9):665-76.

123. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell*. 25 de enero de 2002;108(2):171-82.
124. Thorslund T, Esashi F, West SC. Interactions between human BRCA2 protein and the meiosis-specific recombinase DMC1. *EMBO J*. 20 de junio de 2007;26(12):2915-22.
125. Thorslund T, West SC. BRCA2: a universal recombinase regulator. *Oncogene*. 10 de diciembre de 2007;26(56):7720-30.
126. Thompson D, Easton D. The genetic epidemiology of breast cancer genes. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. Julio de 2004;9(3):221-36.
127. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. Mayo de 2003;72(5):1117-30.
128. Lalloo F, Evans DG. Familial breast cancer. *Clin Genet*. Agosto de 2012;82(2):105-14.
129. Milne RL, Osorio A, Cajal TRY, Vega A, Lloret G, de la Hoya M, et al. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 de mayo de 2008;14(9):2861-9.
130. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*. marzo de 1998;62(3):676-89.
131. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*. Enero de 1995;56(1):265-71.
132. Hopper JL, Southey MC, Dite GS, Jolley DJ, Giles GG, McCredie MRE, et al. Population-based estimate of the average age-specific cumulative risk of breast cancer for a defined set of protein-truncating mutations in BRCA1 and BRCA2. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 1 de septiembre de 1999;8(9):741-7.
133. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 18 de septiembre de 2002;94(18):1358-65.
134. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet Lond Engl*. 18 de febrero de 2006;367(9510):595-604.
135. Tryggvadóttir L, Vidarsdóttir L, Thorgeirsson T, Jonasson JG, Ólafsdóttir EJ, Ólafsdóttir GH, et al. Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 20 de junio de 2007;99(12):929-35.

136. King M-C, Marks JH, Mandell JB, New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*. 24 de octubre de 2003;302(5645):643-6.
137. Zhang L, Fleischut M, Kohut K, Spencer S, Wong K, Stadler Z, et al. Assessment of the prevalence of de novo mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes. *Clin Genet*. 1 de julio de 2011;80(1):97-8.
138. Didraga MA, van Beers EH, Joosse SA, Brandwijk KIM, Oldenburg RA, Wessels LFA, et al. A non-BRCA1/2 hereditary breast cancer sub-group defined by aCGH profiling of genetically related patients. *Breast Cancer Res Treat*. Noviembre de 2011;130(2):425-36.
139. Smith P, McGuffog L, Easton DF, Mann GJ, Pupo GM, Newman B, et al. A genome wide linkage search for breast cancer susceptibility genes. *Genes Chromosomes Cancer*. 1 de julio de 2006;45(7):646-55.
140. Rosa-Rosa JM, Pita G, Urioste M, Llorc G, Brunet J, Lázaro C, et al. Genome-wide linkage scan reveals three putative breast-cancer-susceptibility loci. *Am J Hum Genet*. Febrero de 2009;84(2):115-22.
141. Pharoah PDP, Antoniou A, Bobrow M, Zimmern RL, Easton DF, Ponder BAJ. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. *Nat Genet*. Mayo de 2002;31(1):33-6.
142. Eerola H, Vahteristo P, Sarantaus L, Kyyrönen P, Pyrhönen S, Blomqvist C, et al. Survival of breast cancer patients in BRCA1, BRCA2, and non-BRCA1/2 breast cancer families: a relative survival analysis from Finland. *Int J Cancer*. 1 de agosto de 2001;93(3):368-72.
143. Lee E, Ma H, McKean-Cowdin R, Van Den Berg D, Bernstein L, Henderson BE, et al. Effect of reproductive factors and oral contraceptives on breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers: results from a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1 de noviembre de 2008;17(11):3170-8.
144. Kotsopoulos J, Lubinski J, Lynch HT, Neuhausen SL, Ghadirian P, Isaacs C, et al. Age at menarche and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Causes Control CCC*. Agosto de 2005;16(6):667-74.
145. Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, Cybulski C, Sun P, Tulman A, et al. Influence of selected lifestyle factors on breast and ovarian cancer risk in BRCA1 mutation carriers from Poland. *Breast Cancer Res Treat*. Enero de 2006;95(2):105-9.
146. Kotsopoulos J, Lubinski J, Salmena L, Lynch HT, Kim-Sing C, Foulkes WD, et al. Breastfeeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res*. 2012;14(2):1.
147. Chang-Claude J, Andrieu N, Rookus M, Brohet R, Antoniou AC, Peock S, et al. Age at menarche and menopause and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1 de abril de 2007;16(4):740-6.

148. Kwong A, Wong LP, Wong HN, Law FBF, Ng EKO, Tang YH, et al. Clinical and pathological characteristics of Chinese patients with BRCA related breast cancer. *HUGO J*. Diciembre de 2009;3(1-4):63-76.
149. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, Valero V, Amos CI, Gonzalez-Angulo AM, et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de septiembre de 2008;26(26):4282-8.
150. 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. *BMC Res Notes*. Diciembre de 2016;9(1).
151. Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL, Ghadirian P, Lynch HT, Isaacs C, et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer*. 2005;117(6):988–991.
152. Jernström H, Lerman C, Ghadirian P, Lynch HT, Weber B, Garber J, et al. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. *The Lancet*. 1999;354(9193):1846–1850.
153. Milne RL, Osorio A, Ramón y Cajal T, Baiget M, Lasa A, Diaz-Rubio E, et al. Parity and the risk of breast and ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. Enero de 2010;119(1):221-32.
154. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, Rookus M, Brohet R, Antoniou AC, et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study (IBCCS). *JNCI J Natl Cancer Inst*. 19 de abril de 2006;98(8):535-44.
155. Pan H, He Z, Ling L, Ding Q, Chen L, Zha X, et al. Reproductive factors and breast cancer risk among BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: results from ten studies. *Cancer Epidemiol*. Febrero de 2014;38(1):1-8.
156. Hartge P, Chatterjee N, Wacholder S, Brody LC, Tucker MA, Struwing JP. Breast cancer risk in Ashkenazi BRCA1/2 mutation carriers: effects of reproductive history. *Epidemiology*. 2002;13(3):255–261.
157. Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Neuhausen S, Isaacs C, et al. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 21 de julio de 2004;96(14):1094-8.
158. Tryggvadottir L, Olafsdottir EJ, Gudlaugsdottir S, Thorlacius S, Jonasson JG, Tulinius H, et al. BRCA2 mutation carriers, reproductive factors and breast cancer risk. *Breast Cancer Res*. 2003;5(5):1.
159. Nkondjock A, Robidoux A, Paredes Y, Narod SA, Ghadirian P. Diet, lifestyle and BRCA-related breast cancer risk among French-Canadians. *Breast Cancer Res Treat*. Agosto de 2006;98(3):285-94.

160. Kotsopoulos J, Olopade OI, Ghadirian P, Lubinski J, Lynch HT, Isaacs C, et al. Changes in body weight and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res.* 2005;7:833.
161. Dennis J, Ghadirian P, Little J, Lubinski J, Gronwald J, Kim-Sing C, et al. Alcohol consumption and the risk of breast cancer among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Edinb Scotl.* diciembre de 2010;19(6):479-83.
162. Narod SA, Dubé M-P, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 4 de diciembre de 2002;94(23):1773-9.
163. Milne RL, Knight JA, John EM, Dite GS, Balbuena R, Ziogas A, et al. Oral contraceptive use and risk of early-onset breast cancer in carriers and noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* Febrero de 2005;14(2):350-6.
164. Madalinska JB, Hollenstein J, Bleiker E, van Beurden M, Valdimarsdottir HB, Massuger LF, et al. Quality-of-life effects of prophylactic salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening among women at increased risk of hereditary ovarian cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de octubre de 2005;23(28):6890-8.
165. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, Moller P, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Hormone replacement therapy after menopause and risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat.* Enero de 2016;155(2):365-73.
166. Chlebowski RT, Rohan TE, Manson JE, Aragaki AK, Kaunitz A, Stefanick ML, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin and estrogen alone: analyses of data from 2 women's health initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol.* Junio de 2015;1(3):296-305.
167. Brekelmans CTM, Tilanus-Linthorst MMA, Seynaeve C, vd Ouweland A, Menke-Pluymers MBE, Bartels CCM, et al. Tumour characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from BRCA2-, BRCA1- and non-BRCA1/2 families as compared to sporadic breast cancer cases. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* Marzo de 2007;43(5):867-76.
168. Eerola H, Heikkilä P, Tamminen A, Aittomäki K, Blomqvist C, Nevanlinna H. Histopathological features of breast tumours in BRCA1, BRCA2 and mutation-negative breast cancer families. *Breast Cancer Res.* 19 de noviembre de 2004;7(1):R93.
169. Lakhani SR, Gusterson BA, Jacquemier J, Sloane JP, Anderson TJ, Vijver MJ van de, et al. The pathology of familial breast cancer: histological features of cancers in families not attributable to mutations in BRCA1 or BRCA2. *Clin Cancer Res.* 1 de marzo de 2000;6(3):782-9.
170. Triantafyllidou O, Vlachos IS, Apostolou P, Konstantopoulou I, Grivas A, Panopoulos C, et al. Epidemiological and clinicopathological characteristics of BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer patients in Greece. *J BU Off J Balk Union Oncol.* 2015;20(4):978.

171. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, Domchek SM, Eccles D, Nevanlinna H, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. Enero de 2012;21(1):134-47.
172. Stratton MR. Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. *The Lancet*. Mayo de 1997;349(9064):1505-10.
173. Marcus JN, Watson P, Page DL, Narod SA, Tonin P, Lenoir GM, et al. BRCA2 hereditary breast cancer pathophenotype. *Breast Cancer Res Treat*. Julio de 1997;44(3):275-7.
174. Marcus JN, Watson P, Page DL, Narod SA, Lenoir GM, Tonin P, et al. Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer*. 15 de febrero de 1996;77(4):697-709.
175. Armes JE, Egan AJ, Southey MC, Dite GS, McCredie MR, Giles GG, et al. The histologic phenotypes of breast carcinoma occurring before age 40 years in women with and without BRCA1 or BRCA2 germline mutations: a population-based study. *Cancer*. 1 de diciembre de 1998;83(11):2335-45.
176. Agnarsson BA, Jonasson JG, Björnsdóttir IB, Barkardóttir RB, Egilsson V, Sigurdsson H. Inherited BRCA2 mutation associated with high grade breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. Enero de 1998;47(2):121-7.
177. Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, Gusterson BA, Anderson TJ, van de Vijver MJ, et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst*. 5 de agosto de 1998;90(15):1138-45.
178. Yu J-H, Lee JW, Son BH, Kim S-W, Park SK, Lee MH, et al. Characteristics of BRCA1/2 mutation-positive breast cancers in Korea: a comparison study based on multicenter data and the Korean breast cancer registry. *J Breast Cancer*. Junio de 2014;17(2):129-35.
179. Claus EB, Petruzella S, Matloff E, Carter D. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in women diagnosed with ductal carcinoma in situ. *JAMA*. 23 de febrero de 2005;293(8):964-9.
180. Smith KL, Adank M, Kauff N, Lafaro K, Boyd J, Lee JB, et al. BRCA Mutations in women with ductal carcinoma in situ. *Am Assoc Cancer Res*. 15 de julio de 2007;13(14):4306-10.
181. Hwang ES, McLennan JL, Moore DH, Crawford BB, Esserman LJ, Ziegler JL. Ductal carcinoma in situ in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de febrero de 2007;25(6):642-7.
182. Yang SY, Aisimutula D, Li HF, Hu Y, Du X, Li J, et al. Mutational analysis of BRCA1/2 gene and pathologic characteristics from Kazakh population with sporadic breast cancer in northwestern China. *Genet Mol Res GMR*. 2015;14(4):13151-61.

183. Chappuis PO, Nethercot V, Foulkes WD. Clinico-pathological characteristics of BRCA1- and BRCA2-related breast cancer. *Semin Surg Oncol*. Junio de 2000;18(4):287-95.
184. Palacios J, Honrado E, Osorio A, Cazorla A, Sarrió D, Barroso A, et al. Immunohistochemical characteristics defined by tissue microarray of hereditary breast cancer not attributable to BRCA1 or BRCA2 mutations differences from breast carcinomas arising in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Clin Cancer Res*. 1 de septiembre de 2003;9(10):3606-14.
185. Lynch BJ, Holden JA, Buys SS, Neuhausen SL, Gaffney DK. Pathobiologic characteristics of hereditary breast cancer. *Hum Pathol*. Octubre de 1998;29(10):1140-4.
186. Jóhannsson OT, Idvall I, Anderson C, Borg A, Barkardóttir RB, Egilsson V, et al. Tumour biological features of BRCA1-induced breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Marzo de 1997;33(3):362-71.
187. Ottini L, Silvestri V, Rizzolo P, Falchetti M, Zanna I, Saieva C, et al. Clinical and pathologic characteristics of BRCA-positive and BRCA-negative male breast cancer patients: results from a collaborative multicenter study in Italy. *Breast Cancer Res Treat*. Julio de 2012;134(1):411-8.
188. Karp SE, Tonin PN, Bégin LR, Martinez JJ, Zhang JC, Pollak MN, et al. Influence of BRCA1 mutations on nuclear grade and estrogen receptor status of breast carcinoma in Ashkenazi Jewish women. *Cancer*. 1 de agosto de 1997;80(3):435-41.
189. Phillips KA, Andrulis IL, Goodwin PJ. Breast carcinomas arising in carriers of mutations in BRCA1 or BRCA2: are they prognostically different? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. Noviembre de 1999;17(11):3653-63.
190. Riahi A, Gourabi ME, Chabouni-Bouhamed H. Dissimilarity between sporadic, non-BRCA1/2 families and hereditary breast cancer, linked to BRCA genes, in the Tunisian population. *Breast Cancer Tokyo Jpn*. Septiembre de 2016;23(5):807-12.
191. Bane AL, Beck JC, Bleiweiss I, Buys SS, Catalano E, Daly MB, et al. BRCA2 mutation-associated breast cancers exhibit a distinguishing phenotype based on morphology and molecular profiles from tissue microarrays. *Am J Surg Pathol*. Enero de 2007;31(1):121-8.
192. Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, Anderson TJ, Osin PP, McGuffog L, et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de mayo de 2002;20(9):2310-8.
193. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, Bégin LR, Goffin JR, Wong N, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1 de octubre de 2003;95(19):1482-5.
194. Xu J, Wang B, Zhang Y, Li R, Wang Y, Zhang S. Clinical implications for BRCA gene mutation in breast cancer. *Mol Biol Rep*. Marzo de 2012;39(3):3097-102.

195. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci*. 8 de julio de 2003;100(14):8418-23.
196. Young S, Pilarski RT, Donenberg T, Shapiro C, Hammond LS, Miller J, et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2009;9:86.
197. Bordeleau L, Panchal S, Goodwin P. Prognosis of BRCA-associated breast cancer: a summary of evidence. *Breast Cancer Res Treat*. 30 de septiembre de 2009;119(1):13.
198. Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. abril de 2014;144(3):443-55.
199. Porter DE, Cohen BB, Wallace MR, Smyth E, Chetty U, Dixon JM, et al. Breast cancer incidence, penetrance and survival in probable carriers of BRCA1 gene mutation in families linked to BRCA1 on chromosome 17q12-21. *Br J Surg*. Octubre de 1994;81(10):1512-5.
200. Stoppa-Lyonnet D, Ansquer Y, Dreyfus H, Gautier C, Gauthier-Villars M, Bourstyn E, et al. Familial invasive breast cancers: worse outcome related to BRCA1 mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 de diciembre de 2000;18(24):4053-9.
201. Brekelmans CTM, Seynaeve C, Menke-Pluymers M, Brüggewirth HT, Tilanus-Linthorst MMA, Bartels CCM, et al. Survival and prognostic factors in BRCA1-associated breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. Marzo de 2006;17(3):391-400.
202. Nilsson MP, Hartman L, Idvall I, Kristoffersson U, Johannsson OT, Loman N. Long-term prognosis of early-onset breast cancer in a population-based cohort with a known BRCA1/2 mutation status. *Breast Cancer Res Treat*. Febrero de 2014;144(1):133-42.
203. Baretta Z, Mocellin S, Goldin E, Olopade OI, Huo D. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. Octubre de 2016;95(40):4975.
204. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 de junio de 2004;22(12):2328-35.
205. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen SL, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Lancet Lond Engl*. 2 de diciembre de 2000;356(9245):1876-81.
206. Ripperger T, Gadzicki D, Meindl A, Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(6):722-31.

207. Bajo Arenas JM, Lailla Vicens JM, Xercavins Montosa J. Fundamentos de ginecología. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2009. 561p.
208. Bravo MLS, Bujanda DA, Sedeño BP, Jimenez PCL. Cáncer de mama. Biocáncer. Enero de 2004;34.
209. López-Lara Martín F. Manual de oncología clínica. Valladolid: Secr. de Public. e Interc. Científico, Univ. de Valladolid; 1999.
210. Lluch Hernández A. Cáncer de mama. En: Oncología clínica básica. Madrid: Arán; 2000. p. 386-371.
211. Stewart BW, Wild C, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. World cancer report 2014. Lyon; Geneva: International Agency for Research on Cancer ; Distributed by WHO Press; 2014.
212. Hernández JJC, Sánchez CAR. Lecciones de oncología clínica. Arán; 1999. 389p.
213. Rakha EA, Putti TC, Abd El-Rehim DM, Paish C, Green AR, Powe DG, et al. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. J Pathol. Marzo de 2006;208(4):495-506.
214. Brachtel E. Molecular Pathology of the Breast. Surg Pathol Clin. Diciembre de 2012;5(4):793-819.
215. Casciato DA, Lowitz BB. Manual de oncología clínica. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
216. Rakha EA, Ellis IO. Modern classification of breast cancer: should we stick with morphology or convert to molecular profile characteristics. Adv Anat Pathol. Julio de 2011;18(4):255-67.
217. Rosen PP. Rosen's Breast Pathology. Lippincott Williams & Wilkins; 2001. 1014p.
218. Cruz Hernandez JJ, Rodríguez Sánchez CA. Lecciones de oncología clínica. Madrid: Arán Ediciones; 1998.
219. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. World Health Organization classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2003. 19-23 p.
220. Sinn H-P, Kreipe H. A brief overview of the WHO classification of breast tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. Breast Care. Mayo de 2013;8(2):149-54.
221. Tavassoli FA, Devilee P, Organization WH. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC; 2003. 436p.
222. Martín Jiménez MM. Cáncer de mama. Arán Ediciones; 2007. 110p.
223. TNM History, Evolution and Milestones [Internet]. Union for International Cancer Control. [citado 1 de febrero de 2016]. Disponible en: <http://www.uicc.org>

224. AJCC - What is Cancer Staging? [Internet]. American Joint Committee on Cancer. 2010 [citado 2 de febrero de 2016]. Disponible en: <https://cancerstaging.org/>
225. Wittekind C, Sobin LH, Unión Internacional contra el Cáncer. TNM: classification of malignant tumours. 6º. New York: Wiley-Liss; 2002. 240p.
226. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(17):3628–3636.
227. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editores. TNM classification of malignant tumours. Eighth edition. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2017.
228. Viana Zulaica C. Guía clínica de Cáncer de mama. 2009.
229. Sørliie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci*. 2001;98(19):10869–10874.
230. Perou CM, Sørliie T, Eisen MB, Rijn M van de, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 17 de agosto de 2000;406(6797):747-52.
231. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: how special are they? *Mol Oncol*. Junio de 2010;4(3):192-208.
232. Tang P, Wang J, Bourne P. Molecular classifications of breast carcinoma with similar terminology and different definitions: are they the same? *Hum Pathol*. 2008;39(4):506–513.
233. Perou CM, Sørliie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 17 de agosto de 2000;406(6797):747-52.
234. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci*. 11 de septiembre de 2001;98(19):10869-74.
235. Weigelt B, Glas AM, Wessels LFA, Witteveen AT, Peterse JL, Veer LJ van't. Gene expression profiles of primary breast tumors maintained in distant metastases. *Proc Natl Acad Sci*. 23 de diciembre de 2003;100(26):15901-5.
236. Sotiriou C, Neo S-Y, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci*. 2 de septiembre de 2003;100(18):10393-8.
237. Aparicio AP, Adamo B. Expresión génica en cáncer de mama. En: Perfiles de expresión génica en cáncer de mama. Transworld; 2015. p. 87-114.

238. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 20 de mayo de 2009;101(10):736-50.
239. Prat A, Cheang MCU, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de enero de 2013;31(2):203-9.
240. Colditz GA, Rosner BA, Chen WY, Holmes MD, Hankinson SE. Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst.* 4 de febrero de 2004;96(3):218-28.
241. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA.* 7 de junio de 2006;295(21):2492-502.
242. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 de agosto de 2005;11(16):5678-85.
243. Carey LA, Oh D, Sawyer L, Edmiston S, Tolbert D, Moore D, et al. Gene expression subtype and p53 mutational status are correlated among neoadjuvantly treated breast cancers in UNC LCCC9819 and I-SPY1 (CALGB 150007/ACRIN 6657). *ASCO Meet Abstr.* 20 de junio de 2006;24(18_suppl):10048.
244. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 de agosto de 2004;10(16):5367-74.
245. Curtis C, Shah SP, Chin S-F, Turashvili G, Rueda OM, Dunning MJ, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature.* 21 de junio de 2012;486(7403):346-52.
246. Smid M, Wang Y, Zhang Y, Sieuwerts AM, Yu J, Klijn JGM, et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res.* 1 de mayo de 2008;68(9):3108-14.
247. Domínguez MA, Marcos M, Meiriño R, Villafranca E, Dueñas MT, Arias F, et al. Factores pronósticos y predictivos en el cáncer de mama temprano. *An Sist Sanit Navar.* 8 de abril de 2009;24(0):99-110.
248. Hamilton A, Piccart M. The contribution of molecular markers to the prediction of response in the treatment of breast cancer: a review of the literature on HER-2, p53 and BCL-2. *Ann Oncol.* 2000;11(6):647-663.
249. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies. *J Clin Oncol.* 20 de diciembre de 2005;23(36):9067-72.

250. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine Online*. 2009.
251. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn H-J, et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. Octubre de 2005;16(10):1569-83.
252. National Cancer Institute SEER*Stat software (seer.cancer.gov/seer-stat). Surveillance Research Program [Internet]. 2015. [citado 6 de febrero de 2017]. Disponible en: seer.cancer.gov/seer-stat
253. van der Hage JA, Mieog JSD, van de Velde CJ, Putter H, Bartelink H, van de Vijver MJ. Impact of established prognostic factors and molecular subtype in very young breast cancer patients: pooled analysis of four EORTC randomized controlled trials. *Breast Cancer Res*. 2011;13:68.
254. Carter C, Allen C, Henson D. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181–187.
255. Estrada GH, Forgach ES, Hernández HM, Noé J, Corona M, Villaseñor EM, et al. Factores de pronóstico en cáncer de mama. *Gamo*. 2004;3(2):33.
256. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project protocol B-06 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer*. 1993;71(8):2507–2514.
257. Lee W-S, Lee JE, Kim JH, Nam SJ, Yang J-H. Analysis of prognostic factors and treatment modality changes in breast cancer: a single institution study in Korea. *Yonsei Med J*. 30 de junio de 2007;48(3):465-73.
258. Huvos AG, Hutter RV, Berg JW. Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. *Ann Surg*. Enero de 1971;173(1):44-6.
259. Clayton F, Hopkins CL. Pathologic correlates of prognosis in lymph node-positive breast carcinomas. *Cancer*. 1993;71(5):1780–1790.
260. Rosen PP, Saigo PE, Braun DW Jr, Beattie EJ Jr, Kinne DW. Occult axillary lymph node metastases from breast cancers with intramammary lymphatic tumor emboli. *Am J Surg Pathol*. Octubre de 1982;6(7):639-41.
261. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *The Lancet*. 30 de junio de 1990;335(8705):1565-8.
262. Sedmak DD, Meineke TA, Knechtges DS, Anderson J. Prognostic significance of cytokeratin-positive breast cancer metastases. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. Septiembre de 1989;2(5):516-20.

263. Trojani M, de Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, Delsol G. Micrometastases to axillary lymph nodes from carcinoma of breast: detection by immunohistochemistry and prognostic significance. *Br J Cancer*. Marzo de 1987;55(3):303-6.
264. Bussolati G, Gugliotta P, Morra I, Pietribiasi F, Berardengo E. The immunohistochemical detection of lymph node metastases from infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Br J Cancer*. Octubre de 1986;54(4):631-6.
265. Attiyeh FF, Jensen M, Huvos AG, Fracchia A. Axillary micrometastasis and macrometastasis in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet*. Junio de 1977;144(6):839-42.
266. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res BCR*. 2010;12(4):207.
267. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AHS, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de julio de 2008;26(19):3153-8.
268. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. Noviembre de 1991;19(5):403-10.
269. Rakha EA, El-Sayed ME, Menon S, Green AR, Lee AHS, Ellis IO. Histologic grading is an independent prognostic factor in invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat*. Septiembre de 2008;111(1):121-7.
270. Pathology Reporting of Breast Disease: A joint document incorporating the third edition of the NHS breast screening programme's guidelines for pathology reporting in breast cancer screening and the second edition of The Royal College of Pathologists' Minimum Dataset for breast cancer histopathology. NHS Cancer Screening Programmes jointly with The Royal College of Pathologists; 2005.
271. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Combinatorial biomarker expression in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. Abril de 2010;120(2):293-308.
272. White J, Morrow M, Moughan J, Owen J, Pajak T, DesHarnais S, et al. Compliance with breast-conservation standards for patients with early-stage breast carcinoma. *Cancer*. 2003;97(4):893-904.
273. Dağlar G, Yüksek YN, Gözalan AU, Tütüncü T, Güngör Y, Kama NA. The prognostic value of histological grade in the outcome of patients with invasive breast cancer. *Turk J Med Sci*. 2010;40(1):7-15.
274. Harris JR, Lippman ME, Morow M, Osborne CK. *Disease of breast*. 3^a. Vol. 2. Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
275. Lakhani SR, Ellis, I.O., Achnitt, S.J., Tan, P.H., Van de Vijver, M.J., editores. *WHO classification of tumours of the breast*. 4. ed. Lyon: Internat. Agency for Research on Cancer; 2012. 240 p.

276. Li CI. Risk of mortality by histologic type of breast cancer in the United States. *Horm Cancer*. Junio de 2010;1(3):156-65.
277. Sprangue BL, Trentham-Dietz A. In situ breast cancer. En: *Breast Cancer Epidemiology*. Springer Science & Business Media; 2009. p. 47-72.
278. Badge SA, Gangane NM, Shivkumar VB, Sharma SM. Primary squamous cell carcinoma of the breast. *Int J Appl Basic Med Res*. 2014;4(1):53-5.
279. Brower ST, Ahmed S, Tartter PI, Bleiweiss I, Amberson JB. Prognostic variables in invasive breast cancer: contribution of comedo versus noncomedo in situ component. *Ann Surg Oncol*. Septiembre de 1995;2(5):440-4.
280. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editores. *Cancer: principles & practice of oncology*. 10th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. 2234 p.
281. Ito M, Moriya T, Ishida T, Usami S, Kasajima A, Sasano H, et al. Significance of pathological evaluation for lymphatic vessel invasion in invasive breast cancer. *Breast Cancer Tokyo Jpn*. 2007;14(4):381-7.
282. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. Septiembre de 1989;7(9):1239-51.
283. Neville AM, Bettelheim R, Gelber RD, Sève-Söderbergh J, Davis BW, Reed R, et al. Factors predicting treatment responsiveness and prognosis in node-negative breast cancer. The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. Mayo de 1992;10(5):696-705.
284. Cui X, Schiff R, Arpino G, Osborne CK, Lee AV. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de octubre de 2005;23(30):7721-35.
285. Liang J, Shang Y. Estrogen and cancer. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:225-40.
286. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Paish EC, Powe DG, Gee J, et al. Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de octubre de 2007;25(30):4772-8.
287. Badve S, Nakshatri H. Oestrogen-receptor-positive breast cancer: towards bridging histopathological and molecular classifications. *J Clin Pathol*. Enero de 2009;62(1):6-12.
288. Liu S, Chia SK, Mehl E, Leung S, Rajput A, Cheang MCU, et al. Progesterone receptor is a significant factor associated with clinical outcomes and effect of adjuvant tamoxifen therapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. Enero de 2010;119(1):53-61.

289. Taneja P, Maglic D, Kai F, Zhu S, Kendig RD, Fry EA, et al. Classical and novel prognostic markers for breast cancer and their clinical significance. *Clin Med Insights Oncol*. 20 de abril de 2010;4:15-34.
290. Lindström LS, Karlsson E, Wilking UM, Johansson U, Hartman J, Lidbrink EK, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de julio de 2012;30(21):2601-8.
291. Oh DS, Troester MA, Usary J, Hu Z, He X, Fan C, et al. Estrogen-regulated genes predict survival in hormone receptor-positive breast cancers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de abril de 2006;24(11):1656-64.
292. Weigel MT, Dowsett M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. *Endocr Relat Cancer*. Diciembre de 2010;17(4):245-262.
293. Lanari C, Wargon V, Rojas P, Molinolo AA. Antiprogestins in breast cancer treatment: are we ready? *Endocr Relat Cancer*. Junio de 2012;19(3):35-50.
294. Lanari C, Lamb CA, Fabris VT, Helguero LA, Soldati R, Bottino MC, et al. The MPA mouse breast cancer model: evidence for a role of progesterone receptors in breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. Junio de 2009;16(2):333-50.
295. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res BCR*. 2007;9(1):6p.
296. Pinto AE, André S, Pereira T, Nóbrega S, Soares J. c-erbB-2 oncoprotein overexpression identifies a subgroup of estrogen receptor positive (ER+) breast cancer patients with poor prognosis. *Ann Oncol*. 1 de abril de 2001;12(4):525-33.
297. Geyer FC, Rodrigues DN, Weigelt B, Reis-Filho JS. Molecular classification of estrogen receptor-positive/luminal breast cancers. *Adv Anat Pathol*. Enero de 2012;19(1):39-53.
298. Fanelli MA, Vargas-Roig LM, Gago FE, Tello O, Lucero De Angelis R, Ciocca DR. Estrogen receptors, progesterone receptors, and cell proliferation in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1996;37(3):217-28.
299. Nair BC, Vallabhaneni S, Tekmal RR, Vadlamudi RK. Roscovitine confers tumor suppressive effect on therapy-resistant breast tumor cells. *Breast Cancer Res BCR*. 2011;13(3):80p.
300. Fiszman GL, Jasnis MA. Molecular Mechanisms of Trastuzumab Resistance in HER2 Overexpressing Breast Cancer. *Int J Breast Cancer*. 6 de septiembre de 2011;2011:e352182.
301. Rakha EA, Ellis IO. Triple-negative/basal-like breast cancer: review. *Pathology (Phila)*. Enero de 2009;41(1):40-7.

302. Madrid MA, Lo RW. Chromogenic in situ hybridization (CISH): a novel alternative in screening archival breast cancer tissue samples for HER-2/neu status. *Breast Cancer Res.* 2004;6:R593.
303. Tsuda H. HER-2 (c-erbB-2) test update: present status and problems. *Breast Cancer Tokyo Jpn.* 2006;13(3):236-48.
304. Hicks DG, Schiffhauer L. Standardized Assessment of the HER2 Status in Breast Cancer by Immunohistochemistry. *Lab Med.* 1 de agosto de 2011;42(8):459-67.
305. Murphy CG, Modi S. HER2 breast cancer therapies: a review. *Biol Targets Ther.* 2009;3:289-301.
306. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet.* 6 de enero de 2007;369(9555):29-36.
307. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1673-84.
308. Abramson V, Arteaga CL. New strategies in HER2-overexpressing breast cancer: many combinations of targeted drugs available. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 de marzo de 2011;17(5):952-8.
309. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 12 de enero de 2012;366(2):109-19.
310. Research American Association for Cancer. FDA Approves Kadcyla for Advanced Breast Cancer. *Cancer Discov.* 28 de febrero de 2013.
311. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer.* 1983;31(1):13-20.
312. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol.* Febrero de 2010;11(2):174-83.
313. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst.* 16 de noviembre de 2011;103(22):1656-64.
314. Sánchez VMP, Chávez TAV, Tiscareño AM. Diagnóstico Histopatológico y Factores Pronóstico en Cáncer Infiltrante de Glándula Mamaria. [citado 12 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.incan.org>
315. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast

- Cancer 2011. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. Agosto de 2011;22(8):1736-47.
316. Horimoto Y, Arakawa A, Tanabe M, Sonoue H, Igari F, Senuma K, et al. Ki67 expression and the effect of neo-adjuvant chemotherapy on luminal HER2-negative breast cancer. *BMC Cancer*. 30 de julio de 2014;14p.
317. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de noviembre de 2007;25(33):5287-312.
318. Zamora P, Espinosa E, Redondo A. Cáncer de mama localizado. En: *Oncología clínica*. 3ª. Madrid: Momento Medico Iberoamericana; 2010. p. 341-66.
319. Park B-W, Kim S-I, Kim EK, Yang W-I, Lee KS. Impact of patient age on the outcome of primary breast carcinoma. *J Surg Oncol*. Mayo de 2002;80(1):12-8.
320. Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Collins J, Thürlimann B, et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet Lond Engl*. 27 de mayo de 2000;355(9218):1869-74.
321. El Saghir NS, Seoud M, Khalil MK, Charafeddine M, Salem ZK, Geara FB, et al. Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. *BMC Cancer*. 20 de julio de 2006;6:194.
322. Morales Chamorro R. Consejo Genético en Cáncer [Internet]. 2015 [citado 2 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/consejo-genetico>
323. Redondo Cardeña PÁ, Cordero L, Lastra Aras E, Martín Gómez T, Vidal Tocino R, Abella Santos LE. Jornada formativa sobre: Consejo Genético en Cáncer Hereditario en Castilla y León. Junta de Castilla y León. Sacyl.; 2016.
324. Dirección General de Salud Pública y Consumo. Programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario. Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad. 2006.
325. Portal de Salud de la Junta de Castilla y León (Contenido: Unidades de Consejo Genético en Cáncer) [Internet]. [citado 20 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es>
326. Llorc G, Chirivella I, Morales R, Serrano R, Sanchez AB, Teulé A, et al. SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. diciembre de 2015;17(12):956-61.
327. Consejo Genético [Internet]. [citado 20 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.seom.org>
328. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Knox J, Cawthorn S, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. marzo de 2014;383(9922):1041-8.

329. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane for Breast-Cancer Prevention in Postmenopausal Women. *N Engl J Med*. 23 de junio de 2011;364(25):2381-91.
330. Vogel VG. The NSABP study of tamoxifen and raloxifene (STAR) trial. *Expert Rev Anticancer Ther*. Enero de 2009;9(1):51-60.
331. Balmaña J, Díez O, Rubio IT, Cardoso F, Group O behalf of the EGW. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 1 de septiembre de 2011;22(suppl 6):vi31-vi34.
332. Cancelo Hidalgo MJ, López Parra M, Marcos González MV, Muñoz Algar MJ, Cancelo Hidalgo C, Álvarez de los Heros JI. Consejo genético en el cáncer de mama y ovario. ¿Y luego qué? *SEMERGEN - Med Fam*. Junio de 2011;37(6):307-11.
333. Antoniou AC, Hardy R, Walker L, Evans DG, Shenton A, Eeles R, et al. Predicting the likelihood of carrying a BRCA1 or BRCA2 mutation: validation of BOADICEA, BRCAPRO, IBIS, Myriad and the Manchester scoring system using data from UK genetics clinics. *J Med Genet*. Julio de 2008;45(7):425-31.
334. Portal de Salud de la Junta de Castilla y León (Contenido: Consejo Genético en Cáncer Hereditario) [Internet]. [citado 27 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es>
335. OMS | Obesidad y sobrepeso [Internet]. WHO. [citado 19 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int>
336. Broët P, de la Rochefordière A, Scholl SM, Fourquet A, Mosseri V, Durand JC, et al. Contralateral breast cancer: metastasis or second primary cancer? *Bull Cancer (Paris)*. Octubre de 1996;83(10):870-6.
337. American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010. 648 p.
338. Longacre TA, Broaddus R, Chuang LT, Cohen MB, Jarboe EA, Mutter GL, et al. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Carcinoma of the Endometrium. 2015 [citado 6 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.cap.org>
339. Larsen MJ, Kruse TA, Tan Q, Lænkholm A-V, Bak M, Lykkesfeldt AE, et al. Classifications within molecular subtypes enables identification of BRCA1/BRCA2 mutation carriers by RNA tumor profiling. *PLOS ONE*. 21 de mayo de 2013;8(5):e64268.
340. Antoniou AC, Shenton A, Maher ER, Watson E, Woodward E, Lalloo F, et al. Parity and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res*. 2006;8(6):1.
341. García-Closas M, Herbstman J, Schiffman M, Glass A, Dorgan JF. Relationship between serum hormone concentrations, reproductive history, alcohol consumption and genetic polymorphisms in pre-menopausal women. *Int J Cancer*. 10 de noviembre de 2002;102(2):172-8.

342. Althuis MD, Fergenbaum JH, Garcia-Closas M, Brinton LA, Madigan MP, Sherman ME. Etiology of hormone receptor-defined breast cancer: a systematic review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. Octubre de 2004;13(10):1558-68.
343. Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Res BCR*. 2006;8(4):R43.
344. Jernström H, Johannsson O, Borg Å, Olsson H. Do BRCA1 mutations affect the ability to breast-feed? Significantly shorter length of breast-feeding among BRCA1 mutation carriers compared with their unaffected relatives. *The Breast*. 1 de diciembre de 1998;7(6):320-4.
345. Kawai M, Minami Y, Kuriyama S, Kakizaki M, Kakugawa Y, Nishino Y, et al. Adiposity, adult weight change and breast cancer risk in postmenopausal Japanese women: the Miyagi Cohort Study. *Br J Cancer*. 26 de octubre de 2010;103(9):1443-7.
346. Suzuki R, Rylander-Rudqvist T, Ye W, Saji S, Wolk A. Body weight and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status among Swedish women: A prospective cohort study. *Int J Cancer*. 1 de octubre de 2006;119(7):1683-9.
347. Biglia N, Peano E, Sgandurra P, Moggio G, Pecchio S, Maggiorotto F, et al. Body mass index (BMI) and breast cancer: impact on tumor histopathologic features, cancer subtypes and recurrence rate in pre and postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. Marzo de 2013;29(3):263-7.
348. Yanai A, Miyagawa Y, Murase K, Imamura M, Yagi T, Ichii S, et al. Influence of body mass index on clinicopathological factors including estrogen receptor, progesterone receptor, and Ki67 expression levels in breast cancers. *Int J Clin Oncol*. 2014;19(3):467-72.
349. Turkoz FP, Solak M, Petekkaya I, Keskin O, Kertmen N, Sarici F, et al. Association between common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients. *Breast Edinb Scotl*. Junio de 2013;22(3):344-50.
350. Nahleh Z, Otoukesh S, Dwivedi AK, Mallawaarachchi I, Sanchez L, Saldivar JS, et al. Clinical and pathological characteristics of Hispanic BRCA-associated breast cancers in the American-Mexican border city of El Paso, TX. *Am J Cancer Res*. 15 de diciembre de 2014;5(1):466-71.
351. Musolino A, Bella MA, Bortesi B, Michiara M, Naldi N, Zanelli P, et al. BRCA mutations, molecular markers, and clinical variables in early-onset breast cancer: a population-based study. *Breast Edinb Scotl*. Junio de 2007;16(3):280-92.
352. Arpino G, Pensabene M, Condello C, Ruocco R, Cerillo I, Lauria R, et al. Tumor characteristics and prognosis in familial breast cancer. *BMC Cancer*. 29 de noviembre de 2016;16(1):924.

353. Foulkes WD, Metcalfe K, Sun P, Hanna WM, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Estrogen receptor status in BRCA1- and BRCA2-related breast cancer: the influence of age, grade, and histological type. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 de marzo de 2004;10(6):2029-34.
354. Grushko TA, Blackwood MA, Schumm PL, Hagos FG, Adeyanju MO, Feldman MD, et al. Molecular-cytogenetic analysis of HER-2/neu gene in BRCA1-associated breast cancers. *Cancer Res*. 1 de marzo de 2002;62(5):1481-8.
355. Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. *Science*. 28 de marzo de 2014;343(6178):1466-70.
356. Chatterjee N, Hartge P, Wacholder S. Adjustment for competing risk in kin-cohort estimation. *Genet Epidemiol*. Diciembre de 2003;25(4):303-13.
357. Byrd LM, Shenton A, Maher ER, Woodward E, Belk R, Lim C, et al. Better life expectancy in women with BRCA2 compared with BRCA1 mutations is attributable to lower frequency and later onset of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. Junio de 2008;17(6):1535-42.
358. Albano WA, Recabaren JA, Lynch HT, Campbell AS, Mailliard JA, Organ CH, et al. Natural history of hereditary cancer of the breast and colon. *Cancer*. 15 de julio de 1982;50(2):360-3.
359. Anderson DE, Badzioch MD. Survival in familial breast cancer patients. *Cancer*. 15 de julio de 1986;58(2):360-5.
360. Liebens FP, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S. Management of BRCA1/2 associated breast cancer: A systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006. *Eur J Cancer*. 1 de enero de 2007;43(2):238-57.
361. Moller P, Evans DG, Reis MM, Gregory H, Anderson E, Maehle L, et al. Surveillance for familial breast cancer: differences in outcome according to BRCA mutation status. *Int J Cancer*. 1 de septiembre de 2007;121(5):1017-20.
362. Robson ME, Chappuis PO, Satagopan J, Wong N, Boyd J, Goffin JR, et al. A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment. *Breast Cancer Res*. 2004;6(1):R8-17.
363. Foulkes WD, Wong N, Brunet JS, Bégin LR, Zhang JC, Martinez JJ, et al. Germ-line BRCA1 mutation is an adverse prognostic factor in Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. Diciembre de 1997;3(12 Pt 1):2465-9.



ANEXOS

ANEXO I- Clasificación TNM del cáncer de mama. American Joint Committee on Cancer, 2017⁽²²⁷⁾.

CLASIFICACIÓN TNM	
TUMOR PRIMARIO (T)	
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No se evidencia el tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> (ductal o lobulillar) Enfermedad de Paget del pezón sin tumor
T1 T1 mic T1a T1b T1c	Tumor de diámetro menor o igual a 2 cm Microinvasión de 0,1 cm de diámetro máximo Tumor > de 0,1 cm y < o igual a 0,5 cm Tumor > de 0,5 y < o igual a 1 cm Tumor > de 1cm y < o igual a 2 cm
T2	Tumor > de 2 cm y < o igual a 5 cm
T3	Tumor > de 5 cm
T4 T4a T4b T4c T4d	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a: Afectación de pared torácica sin incluir músculo pectoral Edema (incluida la piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, o presencia de nódulos dérmicos satélites. T4a + T4b conjuntamente. Carcinoma inflamatorio
GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)	
pNx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos
pN0 pN0 (i-) pN0 (i+) pN0 (mol-) pN0 (mol+)	No se evidencian ganglios metastásicos histológicamente. No metástasis histológicas, inmunohistoquímica negativa No metástasis histológicas, inmunohistoquímica positiva, focos $\leq 0,2\text{mm}$ No metástasis histológicas, hallazgos moleculares negativos No metástasis histológicas, hallazgos moleculares positivos
pN1 pN1mi pN1a pN1b pN1c	Micrometástasis o metástasis en 1 a 3 ganglios axilares y/o en ganglios de la mamaria interna con enfermedad microscópica en el ganglio centinela extirpado, clínicamente no aparente Micrometástasis ($>0,2\text{mm}$ y $\leq 2\text{mm}$) Metástasis de 1 a 3 ganglios axilares, al menos uno > de 2mm Metástasis en ganglios de la mamaria interna con micrometástasis en el ganglio centinela extirpado, clínicamente no aparente Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares y en ganglios de la mamaria interna con micrometástasis o macrometástasis en el ganglio centinela extirpado, clínicamente no aparente
pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares o ganglios de la mamaria interna aparentes clínicamente en ausencia de ganglios axilares

pN2a	metastásicos
pN2b	Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares (uno al menos con tumor > de 2mm) Metástasis en ganglios de la mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metastasis en ganglios axilares
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios axilares, o en ganglios infraclaviculares, o ganglios de la mamaria interna ipsilateral clínicamente aparentes en presencia de 1 ó más ganglios axilares; o más de 3 ganglios axilares con ganglios de la mamaria interna con micro o macrometástasis; o en ganglios supraclaviculares ipsilaterales
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios axilares (al menos un depósito tumoral de >2mm) o metástasis en ganglios infraclaviculares
pN3b	Metástasis en ganglios ipsilaterales de la mamaria interna clínicamente aparentes en presencia de 1 o más ganglios axilares positivos; o más de 3 ganglios axilares con ganglios de la mamaria interna con micro o macrometástasis en el ganglio centinela extirpado, no aparente clínicamente
pN3c	Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales
METÁSTASIS A DISTANCIA (M)	
Mx	Las metástasis no pueden ser evaluadas
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

ANEXO II- Algoritmo de actuación: Programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario

