

Estudio de factores genéticos para cáncer de mama en Colombia

DIANA TORRES¹
ÁNGELA UMAÑA¹
JOSÉ FERNANDO ROBLEDO²
JOSÉ JOAQUÍN CAICEDO²
ELÍAS QUINTERO³
ALEJANDRO OROZCO^{4,5}
LILIAN TORREGROSA¹
MAURICIO TAWIL¹
UTE HAMMAN⁶
IGNACIO BRICEÑO^{1,7}

Resumen

El cáncer de mama es uno de los principales problemas de salud y, aproximadamente, 10% de los casos son de origen genético. En un estudio previo realizado por nosotros, se encontraron mutaciones fundadoras en los genes *BRCA1* y *BRCA2*; esto permite trazar estrategias de detección temprana para personas con alta susceptibilidad en Colombia e implementar medidas profilácticas.

El objetivo de este estudio fue estimar el componente genético del cáncer de mama en Colombia, mediante el estudio de la frecuencia y penetrancia de las mutaciones germinales en *BRCA1* y *BRCA2*.

Se estudiaron 766 pacientes que cumplieron el criterio de haberseles diagnosticado cáncer de mama después de 2004 y se realizaron estudios moleculares para las mutaciones fundadoras. Se entregaron los resultados a las pacientes y se analizaron los datos para frecuencia y penetrancia. La frecuencia total para mutaciones fundadoras para *BRCA1* y *BRCA2* fue de 4,2% (IC95% 2,9-5,8), y la penetrancia a los 50 años fue de 33,3 (IC95% 15,2-63,1) para *BRCA1* y de 32 (IC95% 11,8-70,9) para *BRCA2*.

1 Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

2 Clínica del Country, Bogotá, D.C., Colombia.

3 Centro Médico de los Andes, Bogotá, D.C., Colombia.

4 Salud Coop, Bogotá, D.C., Colombia.

5 Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia.

6 DKFZ German Cancer Research Center, Heidelberg, Alemania.

7 Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

La alta frecuencia de mutaciones justifica la necesidad de ofrecer este tipo de examen a mujeres con cáncer de mama, independientemente de los antecedentes. Es necesario ampliar los estudios para realizar cálculos de penetrancia a los 70 años.

Palabras clave: neoplasias de la mama, mutación, breast diseases.

Title

Breast cancer risk factors in Colombia

Abstract

Breast cancer is one of the main public health problems, approximately 10% are genetic. In a previous study carried out by our group, founder mutations in *BRCA1* and *BRCA2* genes were detected; this will allow early testing and detection of patients with high breast and ovarian cancer susceptibility in Colombia, and to implement prophylactic strategies.

The aim of this study was to estimate the genetic component of breast cancer in Colombia, testing for the frequency and penetrance of germinal mutations in *BRCA1* and *BRCA2*.

766 patients fulfilling the criteria of breast cancer diagnosis after 2004 were studied for founder mutations. The results were reported to the patients; frequency and penetrance were tested.

Total frequency for founder mutations in *BRCA1* and *BRCA2* was 4.2% (CI 95%: 2.9-5.8), and penetrance at 50 years was 33, 3(CI 95%: 15.2 - 63.1) for *BRCA1* and 32(CI 95%:11.8 - 70.9) for *BRCA2*.

The high frequency of the mutations supports the need to implement genetic testing policy for patients with breast cancer independently of family history or age. It is necessary to continue the study to perform penetrance testing at the 70 year limit.

Key words: breast neoplasms, mutation, enfermedades de la mama.

Introducción

El de cáncer de mama es el tipo de cáncer más común entre las mujeres a nivel mundial, con mayor incidencia en Europa y Norteamérica, aunque las tasas en los países en vías de desarrollo, incluida Suramérica, se han venido incrementando. En Colombia, la incidencia estandarizada por edad para el cáncer de mama (Registro de Cali) se estimó en 38,8 pacientes por 100.000 casos, por año[1-3].

De la totalidad de los casos de cáncer de mama, aproximadamente, el 10% son de origen genético. Desde 1995, una gran proporción de casos hereditarios son atribuibles a mutaciones en dos genes, *BRCA1* y *BRCA2* (10%). Las mujeres portadoras de una mutación en estos genes tienen un riesgo de 80% de desarrollar cáncer de mama, de ovario o ambos durante la vida[4-7]. Desde hace ocho años venimos desarrollando la técnica para detectar estas pacientes e implementar estrategias preventivas para este tipo de cáncer[8].

Se han encontrado mutaciones específicas en poblaciones, que constituyen un efecto fundador[8, 9]. Esto implica que hay mutaciones que tienen una alta frecuencia y, por lo tanto, se pueden desarrollar estrategias de tamización que permiten una alta detección. El examen para un número limitado de mutaciones requiere me-

nos mano de obra, tiempo y recursos, que la secuenciación completa, lo que reduce los costos a menos de 5%.

El objetivo principal de esta investigación fue estimar el componente genético del cáncer de mama en Colombia. Para esto, se estudió la frecuencia y penetrancia de las mutaciones germinales *BRCA1* y *BRCA2*, encontradas previamente por el Grupo de Genética Humana en la fase inicial del proyecto, para desarrollar las técnicas de genética molecular para detectar pacientes en alto riesgo y evitar que presenten cáncer de mama.

Metodología

Se estudiaron 766 pacientes con cáncer de mama diagnosticado después de 2004, provenientes de Bogotá. Las pacientes se citaron a consulta donde se les explicó el proyecto y sus implicaciones. Después de firmar el consentimiento informado, completaron un

cuestionario y se les tomó una muestra de sangre para extracción de ADN.

Se procedió a buscar las mutaciones colombianas previamente descritas por el grupo mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y análisis de restricción, utilizando los cebadores descritos en la base de datos BIC (*Breast Cancer Information Core*)[14], con base en los resultados reportados previamente[8]. El resultado se entregó a los pacientes personalmente en sesión de consejería genética. Los datos recolectados en los cuestionarios y los resultados del análisis molecular de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, se analizaron para frecuencia y penetrancia.

Resultados

De las 766 pacientes con cáncer de mama, 32 fueron positivas para una de las cinco mutaciones (tabla 1). La penetrancia calculada a los 40 y a los

Tabla 1
Frecuencia de las tres mutaciones fundadoras en población colombiana no seleccionada

| | Mutación n (%) | IC 95% |
|---|----------------|-------------|
| 3450del4 positivos (<i>BRCA1</i>) | 12 (1,6%) | (0,8 - 2,7) |
| A1708E positivos (<i>BRCA2</i>) | 10 (1,3%) | (0,6 - 2,4) |
| Total <i>BRCA1</i> positivos | 22 (2,9%) | (1,8 - 4,3) |
| Total <i>BRCA2</i> (3034del4) positivos | 10 (1,3%) | (0,6 - 2,4) |
| Total <i>BRCA1/BRCA2</i> | 32 (4,2%) | (2,9 - 5,8) |

Total pacientes analizadas: 766

Total pacientes portadoras de mutación: 32

50 años se presenta en la tabla 2. Se encontró penetrancia a los 50 años de 33,3% para *BRCA1* y de 32,5% para *BRCA2*.

Discusión

Este es el primer estudio que demuestra la importancia de estudiar las mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* en todas las mujeres colombianas con cáncer de mama no seleccionadas por antecedentes, para realizar detección de alta susceptibilidad en el entorno familiar y establecer medidas preventivas.

Los estudios anteriores habían estudiado la prevalencia de mutaciones en mujeres con cáncer de mama seleccionadas por antecedentes familiares[8, 10-13] y mostraron hasta cerca de 30% de detección de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* en pacientes con antecedentes familiares o edad temprana. En países como Colombia, posiblemente sería más económico realizar una tamización para las cinco mutaciones descritas pre-

viamente por nosotros, que realizar secuenciación de la totalidad de los dos genes, conservando una buena capacidad de detección.

Debido a la limitación del número de pacientes, la penetrancia fue calculada a los 40 y 50 años de edad. La penetrancia fue mayor para la mutación 3450del4 de *BRCA1*, pero es necesario ampliar sustancialmente el número de pacientes, para obtener mejores intervalos de confianza y realizar estudios a 70 años que puedan compararse con otros reportes de la literatura, y establecer parámetros para calcular el riesgo de desarrollar cáncer en pacientes portadores.

Bibliografía

1. Globocan 2002 database. Marzo 2009 Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr>.
2. Neuhausen SL, Ozcelik H, Southey MC, John EM, Godwin AK, Chung W, et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutation car-

Tabla 2
Cálculo de penetrancia de las mutaciones fundadoras en población colombiana no seleccionada

| Mutación | Penetrancia - 40 años | | Penetrancia - 50 años | |
|-------------------------------|-----------------------|--------------|-----------------------|---------------|
| | % | IC 95% | % | IC 95% |
| 3450del4 | 25,0 | (6,9 - 68,5) | 43,8 | (15,9 - 85,3) |
| A1708E | 12,5 | (1,9 - 61,3) | 25 | (6,9 - 68,5) |
| Total <i>BRCA1</i> | 18,8 | (6,5 - 47,5) | 33,3 | (15,2 - 63,1) |
| Total <i>BRCA2</i> (3034del4) | 10,0 | (1,5 - 52,7) | 32,5 | (11,8 - 70,9) |

- riers in the Breast Cancer Family Registry: an open resource for collaborative research. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Jul;116(2):379-86.
3. Liede A, Narod SA. Hereditary breast and ovarian cancer in Asia: genetic epidemiology of BRCA1 and BRCA2. *Hum Mutat.* 2002;20:413-24.
 4. Fackenthal JD, Olopade OI. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:937-48.
 5. Szabo CI, King MC. Population genetics of BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet.* 1997;60:1013-20.
 6. Jara L, Ampuero S, Santibañez E, Seccia L, Rodríguez J, Bustamante M, *et al.* BRCA1 and BRCA2 mutations in a South American population. *Cancer Genet Cytogenet.* 2006;166:36-45.
 7. Rashid MU, Zaidi A, Torres D, Sultan F, Benner A, Naqvi B, *et al.* Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in Pakistani breast and ovarian cancer patients. *Int J Cancer.* 2006;119:2832-9.
 8. Torres D, Rashid MU, Gil F, Umaña A, Ramelli G, Robledo JF, *et al.* High proportion of BRCA1/2 founder mutations in Hispanic breast/ovarian cancer families from Colombia. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;103:225-32.
 9. Ferla R, Calo V, Cascio S, Badalamenti G, Carreca I, Surmacz E, *et al.* Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Ann Oncol.* 2007;18(Suppl.6):vi93-8.
 10. Hamann U, Liu X, Lange S, Ulmer HU, Benner A, Scott RJ. Contribution of BRCA2 germline mutations to hereditary breast/ovarian cancer in Germany. *J Med Genet.* 2002;39:E12.
 11. Schwartz GF, Hughes KS, Lynch HT, *et al.* Fabian CJ, Fentiman IS, Robson ME, Domchek SM, Hartmann LC, Holland R, Winchester DJ; Proceedings of the International Consensus Conference on Breast Cancer Risk, Genetics, and Risk Management, April, 2007. *Cancer.* 2008;113:2627-37.
 12. Weitzel JN, Lagos V, Blazer KR, Nelson R, Ricker C, Herzog J, *et al.* Prevalence of BRCA mutations and founder effect in high-risk Hispanic families. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:1666-71.
 13. Toh GT, Kang P, Lee SS, Lee DS, Lee SY, Selamat S, *et al.* BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Malaysian women with early-onset breast cancer without a family history. *Breast Cancer Information Core.* Enero 2009 Disponible en: <http://research.nhgri.nih.gov/bic>.