
La lucha contra el cáncer de mama: una revisión sistemática sobre la prevalencia del BRCA en Colombia

Laura Valentina Alarcón-Forero¹, María Salomé Mora², Luisa Fernanda Pérez^{3,4}
Temática 5: Salud pública Modalidad 3: Revisión sistemática

Resumen

El gen BRCA (*breast cancer*, en inglés) es un gen identificado con alta incidencia en los casos de cáncer de mama y ovario. Existen varios factores ambientales que pueden influir en la aparición de cáncer; sin embargo, la identificación de una mutación en alguno de estos genes BRCA (BRCA1 y BRCA2) es uno de los indicadores más confiables para pronosticar un diagnóstico de cáncer. La aparición de estas mutaciones también se atribuye al “efecto del fundador” en países de Latinoamérica y Colombia, donde la escasa variabilidad genética secundaria a la colonización de estos territorios permitiría identificar la mutación basándose en un rastreo genético. De esta forma, el principal propósito de esta revisión sistemática es reunir una buena cantidad de datos sobre la incidencia de las mutaciones en el gen BRCA en cáncer de mama y su relación con la ascendencia de las pacientes.

Palabras clave: BRCA, breast cancer, Colombia, genetics.

1 lv.alarconf@unisanitas.edu.co

2 ms.morabe@unisanitas.edu.co

3 lf.perezgo@unisanitas.edu.co

4 Fundación Universitaria Sanitas (Unisanitas)

Introducción

El cáncer de mama es uno de los cánceres con mayor incidencia en Colombia. Según cifras de Globocan (International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Breast, 2020), para el 2020, el cáncer con mayor número de casos nuevos era el de mama, con 11,7% de los diagnósticos totales para ese año. Las tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad de 35,7 y 10,8 casos por 100.000 personas al año (Torres *et al.*, 2007). Además, a nivel mundial, este tipo de cáncer es el más frecuente en mujeres y supone un gran problema de salud pública en el ámbito mundial (Briceño-Balcázar *et al.*, 2017; Tuazon *et al.*, 2020; Vargas *et al.*, 2022).

La presencia de este gen tiene, además, un gran factor de agregación familiar, puesto que este se considera un gran factor de riesgo para la aparición de cáncer. La historia familiar supone ser uno de los indicativos más confiables a la hora de una posible incidencia de cáncer en torno a los parientes cercanos, como revelan varios estudios (Benavides *et al.*, 2020; Cifuentes *et al.*, 2019; Cortés *et al.*, 2019; Vargas *et al.*, 2019).

De esta forma, es fundamental entender que los componentes genéticos están influenciados por una historia de herencia

compleja. Aunque si bien es cierto que hay varios factores de riesgo y de protección que se deben tener en cuenta, la carga genética es uno de los componentes más determinantes, tanto en la aparición como en el pronóstico de cáncer.

Por tanto, es de importancia encontrar una relación entre la descendencia de la paciente, con la aparición del cáncer y la presencia de una mutación en estos genes. Ya que al identificar y describir mutaciones similares (o incluso iguales) dentro de grupos poblacionales con ancestros comunes, se estaría presenciando un efecto de fundador notorio y claro (Torres *et al.*, 2017; Ossa y Torres, 2016; Zavala *et al.*, 2019).

Sin embargo, considerando a Colombia como el país pluricultural y multiverso que es, es necesaria una descripción completa de todas (o por lo menos, gran parte) de las regiones colombianas. Puesto que esta misma heterogeneidad impediría la creación de una estrategia común y aplicable a todos los contextos del país (Cifuentes *et al.*, 2019). El componente genético, se recalca, es fundamental y no se puede obviar (Hernández *et al.*, 2014).

Resultados

Las mutaciones de fundador en los genes se consideran como la presencia

de cambios en el ADN asociados a la baja variabilidad genética de un grupo poblacional que, por diversas circunstancias, se separaron de su “población madre”, la cual es más grande y diversa (Ossa y Torres, 2016). En este sentido, era necesaria la identificación de las mutaciones genéticas asociadas a cáncer de mama (y de ovario) que estuviesen ligadas a un efecto de fundador. En tanto que las poblaciones o los individuos que tuviesen mayor descendencia de grupos con una alta tasa de cáncer por genética, se identificaría más fácil y se elaborarían estrategias de prevención más precisas.

En diversas poblaciones de Europa y Asia, se han llevado a cabo numerosos estudios genéticos de las variantes de los genes BRCA para este cáncer. No obstante, en poblaciones con ascendencia africana son muy pocos los estudios realizados, aun cuando tienen tasas de mortalidad más altas y edades de presentación más tempranas (Vargas *et al.*, 2019). Lo que deja una brecha en la caracterización de estas mutaciones de fundador en regiones con una alta proporción de individuos de ascendencia africana, como ocurre en la región del Pacífico. Más aún, cuando hay datos que nos aseguran que una mujer portadora de mutaciones en los genes BRCA tiene 87% más de pro-

babilidades de desarrollar cáncer de mama (Cortés *et al.*, 2019).

Si bien es cierto que en Colombia se han identificado seis mutaciones de fundador, según los datos proporcionados por Briceño-Balcázar *et al.* (2017), en los artículos consultados solo eran tres las mencionadas en la mayoría de estos, como se muestra en la tabla 1.

En las investigaciones elaboradas por Torres *et al.* (2007), se asegura que los cánceres de mama con un factor genético asociado más comunes son aquellos con una mutación en el gen BRCA1. En su estudio, que incluyó a 53 familias con historia familiar de cáncer, se encontraron las tres mutaciones fundadoras discutidas, pero en el 100% de los casos se presentó al menos una mutación en BRCA1 (Torres *et al.*, 2007). Los resultados de una investigación diferente, elaborada por el mismo autor (Torres *et al.*, 2017), arrojan resultados muy parecidos. También, el estudio elaborado en Medellín, Colombia, Hernández *et al.* (2014) encontraron mayor incidencia de mutaciones en BRCA1 y no en BRCA2 (con una relación de 2:1).

Asimismo, las investigaciones elaboradas por Briceño-Balcázar *et al.* (2017) y Benavides *et al.* (2020) se centraron en la identificación de mutaciones

Tabla 1.
Mención del gen

Referencia del artículo	BRCA1 3450del4	BRCA2 3034del4	BRCA1 A1708E
Torres <i>et al.</i> (2007)	Sí	Sí	Sí
Tuazon <i>et al.</i> (2020)	Sí	No	No
Vargas <i>et al.</i> (2022)	Sí	Sí	Sí
Briceño-Balcázar <i>et al.</i> (2017)	Sí	Sí	Sí
Benavides <i>et al.</i> (2020)	Si	No	No
Vargas <i>et al.</i> (2019)	No	No	Sí
Cortés <i>et al.</i> (2019)	No	No	No
Cifuentes <i>et al.</i> (2019)	No	No	No
Zavala <i>et al.</i> (2019)	No	No	No
Torres <i>et al.</i> (2017)	Sí	Sí	Sí
Ossa y Torres (2016)	Sí	Sí	Sí
Hernández <i>et al.</i> (2014)	Sí	Sí	Sí
Total	8 (66,6%)	6 (50%)	7 (58,3%)

en el gen BRCA1 por su alta prevalencia. Además, ambas investigaciones discuten la presencia del gen BRCA-13450del4, caracterizado en las poblaciones de Tolima y Huila.

De igual forma, los resultados presentes en el artículo de Cortés *et al.* (2019) señalan un mayor número de mutaciones encontradas en BRCA1. Aunque el resultado poco varía de un gen a otro. Es relevante destacar que, a pesar de confirmar los resultados de otros proyectos consultados, ninguno de ellos proporcionó una descripción detallada de los genes fundadores de mayor caracterización.

Por otro lado, los resultados publicados por Vargas *et al.* (2019) muestra-

ron un empate en la cantidad de genes en BRCA1 y en BRCA2. Siendo así que dentro de las familias del estudio, se encontraron dos para BRCA1 y dos para BRCA2. No obstante, en este último no se mencionó ni el gen BRCA13450del4 ni el BRCA23034del4.

En el artículo realizado por Cifuentes *et al.* (2019), es relevante destacar que, además de resaltar la importancia del reconocimiento de las mutaciones en los genes BRCA, se obtuvo un resultado inusual: se encontró una mayor incidencia en las mutaciones para BRCA2. Dado que de las 58 familias con alto riesgo de presentar cáncer de mama u ovario y de las 20 familias control, se

encontraron en ocho mutaciones para los genes BRCA2. En contraposición a las cuatro familias con mutaciones en los genes BRCA1. Se debe resaltar, además, que esta investigación se llevó a cabo en la región del Pacífico.

Ahora bien, la localización de los estudios también tiene una gran importancia en la elaboración de cifras concretas y conclusiones pertinentes sobre la incidencia de las mutaciones BRCA1 en las BRCA2 (o, al contrario). Como bien se discute en la investigación realizada por Hernández *et al.* (2014), la mayor parte de los datos sobre la presencia de mutaciones en mujeres con cáncer de mama son obtenidos en Bogotá.

Para concluir, es importante destacar los resultados obtenidos por Vargas y sus colaboradores, al margen de dos investigaciones distintas (Vargas *et al.*, 2019, 2022), los cuales encontraron una asociación racial más relevante con la mutación del gen BRCA1 A1708E, la cual también se identificó en poblaciones afro.

Sin embargo, esto no elimina ni se superpone a la importancia de la ascendencia europea como factor de riesgo en la presentación de cáncer de mama. Aunque es cierto que en épocas de la colonización el efecto de fundador afectó la variabilidad genética en todas las etnias

conglomeradas en Suramérica, investigaciones recientes sugieren la aparición de las mutaciones en los genes BRCA1 en un ancestro común de la península ibérica (Europa) (Tuazon *et al.*, 2020).

Materiales y métodos

Por medio de la base de datos PUBMED se hizo una consulta usando los términos BRCA, Colombia, Breast Cancer [cáncer de mama], Latin America [Latinoamérica], con un filtro de selección de artículos no mayor a cinco años (2017-2022) con una modalidad de artículo completo gratis. Se efectuó una excepción con el artículo de Torres *et al.* (2007), el cual tiene fecha de 2007. La búsqueda se hizo en inglés. Se encontraron 22 artículos, de los cuales 12 fueron considerados relevantes.

Conclusión

Colombia es un país con una amplia historia y una heterogeneidad cultural, que no solo se expresa en las diversas identidades sociales, sino también en las distintas cargas genéticas de los pacientes. El cáncer de mama seguirá siendo una constante lucha para el país.

Es esencial que las estrategias de prevención de la enfermedad y de la mortalidad se enfoquen adecuadamente en un

futuro en el que el cáncer de mama no sea un riesgo significativo para las mujeres.

De esta forma, la identificación de los diversos genes asociados a la ascendencia, es un paso en la dirección correcta para seguir mejorando en la lucha contra el cáncer de mama.

El espectro mutacional no debe ignorarse. Es un deber como sociedad seguir fomentando los estudios de caracterización de estas mutaciones. Ello con el fin de prevenir e informar sobre el riesgo aumentado de cáncer, para generar diagnósticos tempranos y acordes, y para continuar con la elaboración de políticas públicas que comprendan a las pacientes como un conjunto diverso de factores, y no como un evento aislado.

Somos el resultado de años de historia que es imposible olvidar o evitar.

Referencias

- Benavides, J., Suárez, J., Estrada, A., Bohórquez, M., Ramírez, C., Olaya, J., *et al.* (2020). Cáncer de mama en seis familias del Tolima y el Huila: mutación BRCA13450del4. *Biomédica*, 40(1), 185-194. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.4673>
- Briceño-Balcázar, I., Gómez-Gutiérrez, A., Díaz-Dussán, N. A., Noguera-Santamaría, M. C., Díaz-Rincón, D., & Casas-Gómez, M. C. (2017). Mutational spectrum in breast cancer associated BRCA1 and BRCA2 genes in Colombia. *Colomb Med*, 48(2), 58-63. <http://dx.doi.org/10.25100/cm.v48i2.1867>
- Cifuentes, L., Rivera-Herrera, A. L., & Barreto, G. (2019). BRCA1 and BRCA2 mutations in a sample of breast and ovarian cancer families from the Colombian pacific. *Colomb Med*, 50(3), 163-175. <http://dx.doi.org/10.25100/cm.v50i3.2385>
- Cortés, C., Rivera, A. L., Trochez, D., Solarte, M., Gómez, D., Cifuentes, L., *et al.* (2019). Mutational analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in women with familial breast cancer from different regions of Colombia. *Hered Cancer Clin Pract*, 17(20). <http://dx.doi.org/10.1186/s13053-019-0120-x>
- Hernández, J. E. L., Llacuachaqui, M., Palacio, G. V., Figueroa, J. D., Madrid, J., Lema, M., *et al.* (2014). Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected breast cancer patients from Medellín, Colombia. *Hered Cancer Clin Pract*, 12(11). <http://dx.doi.org/10.1186/1897-4287-12-11>
- International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Breast. (2020). <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
- Ossa, C. A., & Torres, D. (2016). Founder and recurrent mutations in BRCA1 and BRCA2 genes in Latin American countries: State of the art and literature review. *Oncologist*, 21(7), 832-839. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0416>

Torres, D., Bermejo, J. L., Rashid, M. U., Briceño, I., Gil, F., Beltrán, A., *et al.* (2017). Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Colombian breast cancer patients. *Sci Rep*, 7(1), 4713. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-05056-y>

Torres, D., Rashid, M. U., Gil, F., Umana, A., Ramelli, G., Robledo, J. F., *et al.* (2007). High proportion of BRCA1/2 founder mutations in Hispanic breast/ovarian cancer families from Colombia. *Breast Cancer Res Treat*, 103(2), 225-232. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-006-9370-1>

Tuazon, A. M. D. A., Lott, P., Bohórquez, M., Benavides, J., Ramírez, C., Criollo, A., *et al.* (2020). Haplotype analysis of the internationally distributed BRCA1 c.3331_3334delCAAG founder mutation reveals a common ancestral origin in Iberia. *Breast Cancer Res*, 22(108). <http://dx.doi.org/10.1186/s13058-020-01341-3>

Vargas, E., de Deugd, R., Villegas, V. E., Gil, F., Mora, L., Viaña, L. F., *et al.* (2022). Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in patients of African descent with early-onset and familial Colombian breast cancer. *Oncologist*, 27(2), e151-e157. <http://dx.doi.org/10.1093/oncolo/oyab026>

Vargas, E., Torres López, D. M., de Deugd, R., Gil, F., Nova, A., Mora, L., *et al.* (2019). Low prevalence of the four common Colombian founder mutations in BRCA1 and BRCA2 in early-onset and familial Afro-Colombian patients with breast cancer. *Oncologist*, 24(7), e475-e479. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0346>

Zavala, V. A., Serrano-Gómez, S. J., Dutil, J., & Fejerman, L. (2019). Genetic epidemiology of breast cancer in Latin America. *Genes (Basel)*, 10(2), 153. <http://dx.doi.org/10.3390/genes10020153>

Contribución de las autoras

Diseño: Laura V. Alarcón-Forero

Provisión de material de estudio: Laura V. Alarcón Forero, María Salomé Mora y Luisa Fernanda Pérez

Colección de datos: Laura V. Alarcón Forero, María Salomé Mora y Luisa Fernanda Pérez

Análisis e interpretación de datos: Laura V. Alarcón Forero, María Salomé Mora y Luisa Fernanda Pérez

Elaboración del manuscrito: Laura V. Alarcón Forero, María Salomé Mora y Luisa Fernanda Pérez

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de interés.