



**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS  
ESCUELA DE BIOLOGÍA**



**Epidemiología, genética molecular e histopatología del cáncer de mama  
hereditario en Costa Rica.**

Proyecto de Tesis para optar por el grado de Licenciado en Biología con énfasis en  
Genética Humana

Laura García Jiménez

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio  
2009

Este Trabajo Final de Graduación fue aprobado por la Comisión Trabajos Finales de Graduación de la Escuela de Biología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar por el grado de Licenciatura en Genética Humana.

Dra. Virginia Solís  
Decana de la Facultad de Ciencias

---

Dr. Gustavo Gutiérrez Espeleta  
Miembro del Tribunal

---

Dr. Eric Fuchs Castillo  
Miembro del Tribunal

---

Dr. Adolfo Ortiz Barboza  
Miembro del Tribunal

---

Dr. Ramiro Barrantes  
Miembro del Tribunal

---

Laura García Jiménez  
Postulante

---

## Dedicatoria

A mis padres, pilares de mi vida.

## Agradecimiento

Quisiera dar las gracias a mi tutor, Gustavo Gutiérrez por hacerme parte de un proyecto tan importante, por compartir sus conocimientos y por enseñarme la parte humanitaria que hay detrás de la ciencia. A mi comité, Eric Fuchs y Adolfo Ortiz, además a Domingo Campos por todos sus aportes y consejos durante todo el proceso. Gracias a mis padres, hermanos y sobrinos, por ser mi sostén y tener una enorme paciencia para pudiera concluir una meta más. A Pablo por su apoyo incondicional sin importar la distancia. A mis amig@s quienes han sido más que una familia para mí.

Pero sobre todo, gracias a todas las personas que participaron en esta investigación porque ellas que me enseñaron lo que significa luchar por vivir.

| <b>Índice</b>  | <b>Página</b> |
|--|---------------|
| Aprobación.....  | ii            |
| Dedicatoria.....   | iii           |
| Agradecimientos .....  | iii           |
| Lista de cuadros.....  | v             |
| Lista de figuras.....  | v             |
|  |               |
| Epidemiología, genética molecular e histopatología del cáncer de mama hereditario en Costa Rica..... | 1             |
| Resumen/Palabras clave .....   | 1             |
| Introducción.....  | 1             |
| Materiales y métodos.....  | 7             |
| Resultados .....   | 9             |
| Discusión .....  | 13            |
| Referencias.....   | 18            |
| Cuadros .....  | 27            |
| Figuras .....  | 33            |
| Anexo.....   | 39            |

| <b>Lista de cuadros</b>   | <b>Página</b> |
|---|---------------|
| Cuadro 1. Resultados de homogeneidad de variables continuas de las participantes del estudio. ....  | 27            |
| Cuadro 2. Mutaciones identificadas en BRCA1 y BRCA2 en pacientes costarricenses diagnosticadas con cáncer de mama.....  | 28            |
| Cuadro 3. Características histopatológicas para cáncer de mama en pacientes portadoras de una mutación en BRCA1/2, pacientes no portadoras y pacientes sin diagnóstico molecular..... | 29            |
| Cuadro 4. Distribución de las pacientes estudiadas según antecedentes familiares de cáncer de mama.....   | 31            |
| Cuadro 5. Número de familiares de pacientes estudiadas, con patologías distintas al cáncer de mama, hasta tercer grado de parentesco.....   | 32            |

| <b>Lista de figuras</b>   | <b>Página</b> |
|---|---------------|
| Figura 1. Distribución de pacientes de cáncer de mama por provincia de nacimiento y residencia.....   | 33            |
| Figura 2. Distribución de casos de cáncer de mama según antecedentes (si/no) de ingesta de licor y tabaquismo.....  | 33            |
| Figura 3. Distribución de edad de diagnóstico según antecedentes familiares de cáncer de mama en primer grado y ser o no portador de una mutación en BRCA1/2..... | 34            |
| Figura 4. Genealogía de paciente CM10, portadora de la mutación 5531delTT en BRCA2 .....  | 35            |
| Figura 5. Genealogía de la pacientes CM20, portadora de la mutación 6174delT en BRCA2.....  | 36            |

|   |    |
|---|----|
| Figura 6. Genealogía de la pacientes CM24, portadora de la mutación C3522T en BRCA1 .....   | 37 |
| Figura 7. Genealogía de la pacientes CM88, portadora de la mutación 5531delTT en BRCA2..... | 38 |

En formato de artículo científico para ser sometido a la Revista de Biología Tropical.

## **Epidemiología, genética molecular e histopatología del cáncer de mama hereditario en Costa Rica.**

Laura García Jiménez

Escuela de Biología, Universidad de Costa Rica

### **Resumen:**

El cáncer de mama es el segundo tipo de neoplasia más importante entre las mujeres costarricenses, para el año 2009 se tiene una proyección de aproximadamente 868 casos nuevos. En un grupo de 72 pacientes con cáncer de mama, se analizó la prevalencia de los factores de riesgo y de las mutaciones en BRCA1 y BRCA2. Este es el primer estudio epidemiológico de la población que padece cáncer de mama en Costa Rica. Se encontró homogeneidad en las varianzas para la edad de diagnóstico entre los grupos de portadoras y no portadoras, existen diferencias marginalmente significativas en el promedio de edad entre estos grupos ( $t=2.001$ ,  $gl=63$ ,  $p=0.050$ ), la edad promedio de las mujeres con la mutación es menor. Además se identificaron seis pacientes (8.3%) con una mutación: cinco presentaron una mutación en BRCA2 y sólo un caso presenta una mutación en BRCA1. Se encontró una diferencia entre el consumo de alcohol de las portadoras y no portadoras de una mutación ( $\chi^2=12.282$ ,  $gl=1$ ,  $p=0.000$ ). Dado el aumento en la incidencia del cáncer de mama en los últimos años en Costa Rica, es necesario contar con otro tipo de métodos de detección más eficientes, que permitan identificar la patología de una forma anticipada con el objetivo de facilitar la toma de decisiones en cuanto a tratamiento médico y que éste pueda darse de manera temprana.

**Palabras clave:** cáncer de mama, factores de riesgo, mutación, BRCA1/2

El cáncer es una enfermedad que resulta de una acumulación de cambios genéticos, que originalmente ocurren en una sola célula somática y pasan a la progenie celular (Balmain *et al.* 2003). Se caracteriza por una proliferación rápida e incontrolada de células en un tejido; por tanto, los tumores son resultado de múltiples eventos y no aparecen como consecuencia de sucesos genéticos individuales sino que deben acumularse varias mutaciones específicas dentro de la misma célula para que se convierta en una célula cancerosa (Zhang *et al.* 2005).

El cáncer de mama se caracteriza por ser una enfermedad heterogénea, que presenta un amplio ámbito de características genéticas, clínicas e histológicas (Korkola *et al.* 2007). En poblaciones caucásicas la media de aparición es 61 años y la incidencia en mujeres menores de 40 años es muy rara, con la excepción de los casos de cáncer familiar hereditario (Lum *et al.* 2008). El 80% de los casos de este tipo de cáncer se presentan en mujeres sin historia familiar de la enfermedad, es decir, no hay indicio de una susceptibilidad heredada a padecer la enfermedad; el resto de los casos están relacionados con una historia familiar de cáncer (Bermejo-Pérez *et al.* 2007).

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en la mujer. Comprende aproximadamente el 18% de todos los tipos de patologías femeninas y es una de las principales causas de muerte a nivel mundial pues posee una de las mayores tasas de incidencia y mortalidad (McPherson *et al.* 2000). Se proyecta que para el 2009, sólo en Estados Unidos, se diagnosticarán 192 370 casos nuevos y se darán 40 170 muertes por esta enfermedad (Jemal *et al.* 2009).

El Ministerio de Salud (2007) indica que Costa Rica no es la excepción a las tendencias mundiales en el comportamiento de esta enfermedad, ya que el cáncer de mama es el segundo tipo de neoplasia más importante entre las mujeres costarricenses. En el país se diagnostican en promedio más de 700 casos nuevos y más de 250 defunciones por año. En el 2007 se diagnosticaron alrededor de 818 casos nuevos y para el año 2009 se tiene una proyección de aproximadamente 868 casos nuevos (Ortiz sin publicar).

Según la Organización Panamericana de la Salud (2006), en relación con las tasas de incidencia y mortalidad de cáncer en las mujeres en Costa Rica, el cáncer de mama obtuvo el segundo lugar con una tasa de incidencia (ajustada por 100 000 mujeres) de 38.52 en la población femenina. Para esta patología en particular, datos actuales muestran un incremento de más de un 45% en su incidencia para el período entre 1990 -2001. En relación con la tasa de mortalidad, en el 2005 ocupó el primer lugar con una tasa ajustada por 100 000



mujeres de 10.8 (Ortiz 2007) y en el año 2008 murieron 281 mujeres por esta causa (Ortiz sin publicar).

Los senos suelen ser un sitio en el que se desarrollan numerosas enfermedades benignas. Más de la mitad de las mujeres podrían desarrollar alguna forma de enfermedad benigna de mama (BBD) después de los veinte años. Aunque una historia de BBD, indica un incremento en el riesgo de cáncer de mama, sólo una pequeña fracción de quienes son diagnosticados desarrollan una enfermedad maligna (Worsham *et al.* 2007).

En el carcinoma mamario cuando las células cancerosas se encuentran en el sitio de origen del cáncer se denomina no invasivo, dentro de esta categoría si se localiza en el conducto se le llama carcinoma ductal *in situ* (DCIS, por su sigla en inglés) y si se encuentran en los lóbulos se le denomina carcinoma lobular *in situ* (LCIS, por su sigla en inglés). El cáncer de mama invasivo se divide en carcinoma ductal infiltrante, el cual penetra la pared del ducto y comprende entre el 70-80% de todos los casos y carcinoma lobular infiltrante que se dispersa hacia la pared del lóbulo. Representa entre el 10-15% de todos los casos (Anónimo 2006).

El desarrollo de esta enfermedad se ha asociado a diversos factores de riesgo, entre ellos historia familiar, edad, factores hormonales y estilo de vida; pero se destacan los antecedentes familiares como uno de los factores más importantes. Se ha estimado que la predisposición genética al cáncer mamario es responsable del 5-10% de todos los casos de esta patología (Balmain *et al.* 2003). La mayoría de casos familiares de neoplasia de mama y de ovario están asociados con mutaciones en los genes *BRCA1* (Breast Cancer 1) y *BRCA2* (Breast Cancer 2), aunque hay otros genes relacionados con este tipo de cáncer que confieren un riesgo mucho menor, por ejemplo *TP53* (Li-Fraumeni), *PTEN* (Cowden) y *ATM* (ataxia telangiectasia) (Holli 1999, Jara *et al.* 2002, Thompson *et al.* 2002).

Los genes *BRCA1* y *BRCA2* de predisposición al cáncer de mama y ovario fueron aislados en 1994 y 1995, respectivamente (Miki *et al.* 1994, Wooster *et al.* 1995) y desde entonces los investigadores han buscado las

mutaciones en familias con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama y/o cáncer de ovario en muestras de poblaciones con estos tipos de neoplasias para determinar la prevalencia de mutaciones (Neuhausen 2000).

El primer gen de susceptibilidad a esta enfermedad, conocido como *BRCA1* se localiza en el cromosoma 17q12- q21. Es un gen de gran tamaño que posee 24 exones (22 de los cuales son codificantes), con 5592 nucleótidos los cuales codifican una proteína de unos 1863 aminoácidos, que incluye un dominio de dedos de zinc (Miki *et al.* 1994, Langston *et al.* 1996, BCLC 1997, Malone *et al.* 1998, Eeles 2000). El gen *BRCA2* se localizó en el cromosoma 13q12-q13 y es aproximadamente dos veces el tamaño de *BRCA1*, posee 27 exones, 10 443 nucleótidos que codifican para una proteína de 3418 aminoácidos (Wooster *et al.* 1995, BCLC 1997, Eeles 2000). El extremo N-terminal interactúa con un factor de activación el cual tiene una actividad histona acetilasa (Welch *et al.* 2000).

En las neoplasias provocadas por mutaciones en estos genes, se observa que la pérdida de un alelo sano o una copia defectuosa de *BRCA1* o *BRCA2* en la línea germinal, es suficiente para causar predisposición al cáncer, por lo que se sugiere que son genes supresores de tumores (Venkitaraman 2002).

En *BRCA1* y *BRCA2*, se han descrito un alto número de mutaciones asociadas a la enfermedad, las cuales representan el 20% del total de casos de cáncer de mama hereditario (Balmain *et al.* 2003). En *BRCA1*, 49% son mutaciones que producen cambios en el marco de lectura y 66% de éstas son causantes de la enfermedad. En *BRCA2*, las mutaciones que producen cambios en el marco de lectura corresponden a 35% y 43% de ellas son responsables de desarrollo de cáncer (Jara *et al.* 2002). Entre poblaciones, la proporción de familias con casos de cáncer mamario u ovario causados por las mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* varía ampliamente. Gran parte de estas mutaciones aparecen más frecuentemente en poblaciones específicas dado su carácter endogámico, por lo que han sido clasificadas como mutaciones fundadoras; este tipo de mutaciones para *BRCA1* y *BRCA2* han sido descritas para varias poblaciones, como por ejemplo en individuos judíos, holandeses,

alemanes, franceses, italianos, lo cual sugiere que es una mutación relativamente vieja que se dispersó por migraciones (Neuhausen 2000). En algunos de estos grupos, solo una o pocas mutaciones fundadoras pueden explicar la mayoría de casos de estos tipos de tumores heredados, mientras en otras poblaciones se presenta un amplio espectro de diferentes mutaciones sin evidencia de un posible efecto fundador (Jara *et al.* 2006). En la población de judíos Ashkenazi se han observado tres mutaciones fundadoras: la mutación 6174delT en *BRCA2* y en *BRCA1* las mutaciones 185delAG, y 5382insC (Neuhausen 2000). En América Latina se han realizado pocos estudios para observar la prevalencia de mutaciones fundadoras.

Aproximadamente un 10% de mujeres diagnosticadas con carcinoma de mama reportan una historia familiar para la condición, pero la minoría de ellas podría llevar una mutación germinal en *BRCA1* y *BRCA2*. Debido a que una de las características del cáncer de mama hereditario es la tendencia a aparecer en edad temprana, familias con múltiples casos de este tipo de cáncer son las más propensas a llevar una mutación en esos genes. El riesgo de padecer neoplasia de mama en mujeres que llevan una mutación en *BRCA1* y *BRCA2* es cerca de un 80%, pero el riesgo absoluto puede variar según la mutación específica (Comacho *et al.* 2008). Particularmente, familias con solo dos o tres casos de esta patología tienen un riesgo pequeño de una de estas mutaciones y la mayoría del elemento hereditario es debido a otros genes (Lalloo & Gareth 1999).

Existe evidencia de que los tumores en pacientes con mutaciones germinales tienen distintos fenotipos histológicos específicos para los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Muchas de las características asociadas a un fenotipo *BRCA1* se presentan también en mujeres diagnosticadas a temprana edad, como por ejemplo, un conteo mitótico alto, receptores estrógeno y/o progesterona (ER/PR) negativos e histológicamente son de tipo medular o medular atípico. Portadores de mutaciones en *BRCA2* con carcinoma de mama se asocian con carcinomas lobulares pleiomórficos, carcinomas intraductales extensos, tumores de bajo grado histológico y conteo mitótico, ausencia de

márgenes tumorales y pocas características constitutivas de carcinomas medulares (Armes *et al.* 1998, Rubinstein 2008).

La edad es el factor de riesgo más importante para el cáncer de mama, ya que la incidencia aumenta con la edad, duplicándose cada 10 años hasta la menopausia, cuando el ámbito de incremento desciende visiblemente (McPherson *et al.* 2000).

La edad en la que la mujer tiene su primer periodo menstrual influye en el riesgo de cáncer de mama (Narod 2006). Esta edad ha disminuido en el mundo producto de factores antropométricos, nutricionales y la disminución de la actividad física durante la infancia. En un estudio realizado por Kotsopoulos y colaboradores (2005) se indica que la menarca temprana es un predictor positivo de riesgo de cáncer de mama. Quienes tienen una menopausia tardía tienen un riesgo mayor de desarrollar cáncer de mama, las mujeres que tienen una menopausia natural antes de los 55 años tienen el doble de probabilidad de desarrollar cáncer de mama que las mujeres que experimentaron la menopausia antes de los 45 años (McPherson *et al.* 2000).

El embarazo ofrece protección contra el carcinoma mamario, una posible explicación es que durante el embarazo ocurre la diferenciación de la mama y después de eso la población de células se reduce (Narod 2006). La nuliparidad y el primer embarazo a una edad avanzada incrementan la incidencia de neoplasia de mama, así por ejemplo para una mujer que tuvo su primer embarazo a los 30 años el riesgo es el doble que el de una mujer que lo tuvo a los 20 años (McPherson *et al.* 2000).

La lactancia en portadoras de mutaciones en *BRCA1* tiene un efecto significativamente protector pero no ocurre lo mismo con mutaciones en *BRCA2*. Las portadoras de *BRCA1* que amamantaron por más de un año tienen 40% menos probabilidad de tener cáncer de mama que quienes amamantaron por menos tiempo (Narod 2006).

Al identificarse los portadores de mutaciones, podría darse una mejor atención a estos pacientes y las autoridades de salud del país podrían manejar de una mejor manera la situación de dichos pacientes y sus familias. El

conocimiento sobre la prevalencia y naturaleza de mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* en poblaciones específicas podrían facilitar el análisis genético de pacientes con un riesgo elevado de cáncer de mama (Jara *et al.* 2006).

El objetivo general de este estudio fue obtener información epidemiológica, molecular e histopatológica del cáncer de mama hereditario en Costa Rica para identificar los potenciales modificadores de riesgo.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### *Participantes*

Se seleccionó un grupo de 104 familias con antecedentes familiares de cáncer mamario. El reclutamiento fue realizado a conveniencia, los individuos fueron referidos por tres médicos ginecólogos oncólogos, por la Fundación Nacional de la Solidaridad Contra el Cáncer de Mama (FUNDESO), la Fundación Esperanza y otras organizaciones sociales.

Cada una de estas familias tenía que cumplir con los siguientes criterios:

1. Al menos tres individuos afectados con la enfermedad a cualquier edad en primer o segundo grado en la misma línea parental.
2. Dos casos de cáncer de mama en primer grado en la misma línea parental, ambos diagnosticados antes de los 50 años.

Cada una de las participantes debía tener un diagnóstico de cáncer de mama confirmado por el Registro Nacional de Tumores y ser mayor de 18 años, se atendieron pacientes entre los 30 y los 82 años. Los componentes a evaluar fueron factores de estilos de vida, reproductivos, hereditarios e histológicos.

Se analizaron un total de 127 pacientes en las 104 familias. Dentro de este grupo, nueve no tenían un diagnóstico de cáncer mamario y 46 no tenían

registro histológico, por lo que 55 casos fueron excluidos del análisis. Por tanto, este estudio comprende 72 participantes.

Todas las participantes firmaron un consentimiento informado, previamente aprobado por el Comité Ético Científico (CEC-UCIMED), como parte del proyecto 231-1-2006 “Epidemiología genética e identificación de mutaciones en genes asociados con susceptibilidad hereditaria al cáncer de mama en algunas familias de Costa Rica.”

#### *Colecta de datos*

Todas las participantes realizaron un cuestionario (también aprobado por CEC-UCIMED) del cual se obtuvo información sobre antecedentes familiares de cáncer, antecedentes patológicos, no patológicos y ginecoobstétricos.

Los reportes histopatológicos incluyen los datos de identificación de cada paciente y las características patológicas del tumor, para esto se recurrió a la base de datos del Registro Nacional de Tumores (RNT). Esta institución obtiene los reportes en la totalidad de casos de tumores provenientes de hospitales, clínicas públicas y privadas.

Se obtuvieron las genealogías mediante el programa GenoPro 2007, con la información de historia familiar proporcionada por cada paciente en los cuestionarios.

#### *Análisis de laboratorio*

A cada individuo, se le tomó una muestra de sangre de aproximadamente 10 ml. Se utilizó el kit Wizard Genomic DNA Purification (Promega), siguiendo el protocolo indicado para la extracción de ADN a partir de sangre. Las muestras fueron analizadas para las mutaciones 185delAG, 5382insC y ins6kb, en BRCA1 y, 6174delT y 5531delT en BRCA2; dado que la base de datos del Breast Cancer Information Core (BIC) indica que son las mutaciones con el mayor número de registros. Estas mutaciones fueron tratadas con el método “rapid multiplex” (Kupperstain *et al.* 2000). Se utilizó el análisis de proteína truncada (PTT) para tamizar el exón 11 en BRCA1 y los exones 10 y 11 de

BRCA2. La mutación 6174delT se identificó mediante procedimientos estándar y las restantes se identificaron por PTT. Las variantes que fueron identificadas como positivas por esta prueba, se confirmaron por secuenciación directa del ADN. Todo lo anterior se llevó a cabo en el Women's College Research Institute, Toronto, Canadá.

### *Análisis estadístico*

Mediante el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS 17.0), se llevó a cabo un análisis de contraste de medias utilizando la prueba de t-student entre pacientes portadoras/no portadoras de una mutación y variables continuas relacionadas con factores ginecoobstétricos.. Se realizó la prueba de t-student entre los factores relacionados con estilo de vida, historia médica del cáncer y diagnóstico molecular e histopatología y pacientes portadoras/no portadoras de una mutación. Además de la prueba de Friedman entre las pacientes (portadoras/no portadoras) y antecedentes familiares de primer grado. Las diferencias fueron consideradas significativas dentro de un intervalo de confianza del 95% ( $p < 0.05$ ) para todas las muestras.

## RESULTADOS

### *Características de la muestra*

Las participantes en este proyecto tenían una edad promedio de 55.01 años (DE=10.505, n=72). Un 56.9% y un 44.4% de los casos tenían como provincia de residencia y nacimiento, San José. Esto se debe probablemente a un sesgo por la ubicación de los médicos e instituciones referentes (Fig. 1). El nivel de escolaridad mayoritario fue el universitario con un 33.3%, seguido del nivel secundario con un 25.0% (n=71).

En los factores relacionados con el estilo de vida de las pacientes, se observa que el 75% (n=72) de las pacientes dijo nunca haber ingerido licor y un 79.2% (n=72) dice no tener antecedentes de tabaquismo (Fig. 2). La prueba de

t-student generó una distribución desigual entre portadoras y no portadoras y el haber ingerido licor ( $\chi^2=12.282$ ,  $gl=1$ ,  $p=0.000$ ).

La mayoría de las participantes (52.8%) no realiza ningún tipo de actividad física ( $n=65$ ). Con respecto al índice de masa corporal, un 33.3% posee un índice normal mientras que un 29.2% se encuentra en la categoría de sobrepeso ( $n=58$ ), según el criterio establecido por la OMS.

#### *Antecedentes ginecoobstétricos*

Se obtiene una edad de menarca promedio de 12.71 años ( $DE=1.795$ ,  $n=70$ ), con un mínimo de 9 años y un máximo de 18 años. Un 54.8% confirma haber usado anticonceptivos orales, mientras que un 41.7% dice no haberlos ingerido ( $n=70$ ). El número de embarazos promedio para esta población es de 3.19 ( $DE=2.176$ ,  $n=70$ ) y hay cinco mujeres nulíparas. El número de partos promedio es de 2.86 ( $DE=1.812$ ,  $n=70$ ) y el promedio de número de abortos es de 0.33 ( $DE=0.631$ ,  $n=70$ ). La edad del primer embarazo muestra un promedio de 23.00 ( $DE=4.721$ ,  $n=64$ ) y el mayor porcentaje se encuentra en el grupo de edad de 16 a 20 años con un 33.3%. Con respecto a lactancia, un 20.8% de las mujeres dijeron haber amamantado a sus hijos un promedio de uno a cinco meses, mientras que un 6.9% no tuvo periodo de lactancia ( $n=52$ ). La edad de la menopausia promedio es de 46.48 años ( $DE=6.214$ ,  $n=56$ ) con un ámbito entre 28 y 58 años.

#### *Historia médica del cáncer*

Con respecto al método de diagnóstico del cáncer, el principal es el autoexamen mamario (65.3%,  $n=70$ ), seguido de la mamografía (20.8%,  $n=70$ ). La mayoría (45.8%) fueron diagnosticadas en un hospital ( $n=71$ ) y la edad del diagnóstico osciló entre 27 y 75 años, con un promedio de 46.65 años ( $DE=10.117$ ,  $n=71$ ). La mayor incidencia se da en el grupo de edad de 40 a 44 años. El 27.8% de los casos fue diagnosticado antes de los 40 años y un 63.9% antes de los 50 años.



Se realizó un análisis de homogeneidad de la varianza al interior de los dos grupos (portadora/no portadora) mediante la prueba de t-student. El contraste de medias señala que la edad promedio de diagnóstico para las mujeres con la mutación es significativamente menor ( $t=2.001$ ,  $gl=63$ ,  $p=0.050$ . Cuadro 1).

#### *Diagnóstico molecular e histopatología*

Se analizaron 72 casos para las mutaciones 185delAG, 5382insC y ins6kb, en BRCA1 y, 6174delT y 5531delT en BRCA2. En siete casos no se obtuvo datos moleculares.

Se encontraron seis pacientes (8.3%) con una mutación identificada: cinco presentaron una mutación en BRCA2 (6.9%) y sólo una paciente presenta una mutación en BRCA1 (1.4%) (Cuadro 2). Tres de las cinco mutaciones identificadas en BRCA2, fueron 5531delTT, las dos restantes presentaron la mutación 6174delT. La única mutación encontrada en BRCA1 corresponde a C3522T.

Con respecto a la localización del tumor, 15 casos se encontraron en el cuadrante superior externo de la mama (C50/4) y 45 no tienen un reporte específico (C50/9). En cuanto a la morfología del cáncer, se presentaron 44 casos de carcinoma ductal infiltrante SAI (8500/3) (Cuadro 3). No se encontró ninguna asociación significativa entre los distintos tipos histológicos y las portadoras de mutación.

#### *Antecedentes familiares*

Con el propósito de analizar la asociación entre el cáncer de mama y el historial familiar de esta enfermedad u otros tipos de cáncer, se analizaron los antecedentes patológicos de las pacientes. Dentro de la muestra seleccionada, 45 participantes tienen parientes de primer grado diagnosticados con cáncer de mama, 36 tienen antecedentes de segundo, 23 de tercer grado de la enfermedad y 10 no poseen antecedentes familiares (Cuadro 4).

Según la prueba de Friedman, no hay interacción entre los factores mutación/no mutación y tener antecedentes familiares de primer grado. El efecto de la mutación en los dos casos reduce la edad de diagnóstico ( $\chi^2=2$ ,  $gl=1$ ,  $p=0.15$ . Fig. 1)

Específicamente en las pacientes que presentaron una mutación, las participantes CM10-2 y CM10-3, quienes tienen una relación de parentesco en primer grado, presentan en su familia tres casos de cáncer de mama en primer grado, dos casos en segundo grado y un caso en tercer grado, todos con edad de diagnóstico desconocida. Además, un caso de cáncer de próstata en segundo grado (Fig. 4).

Las pacientes CM20-1 y CM-20-2 tienen una relación de primer grado. La paciente CM20-1 tiene dos antecedentes de cáncer de mama en primer grado, uno con edad de diagnóstico desconocida y el otro diagnosticado a los 30 años; además dos casos de patología mamaria en segundo grado con un diagnóstico después de los 50 años. La paciente, CM20-2 quien tuvo un diagnóstico temprano, tiene un antecedente de cáncer de mama en primer grado con diagnóstico antes de los 45 años y un caso en segundo grado diagnosticado después de los cincuenta años (Fig. 5). Esta familia también presenta casos de cáncer de próstata, gástrico y melanoma,

La participante CM24, presenta dos casos de neoplasia de mama en tercer grado antes de los 45 años. Además esta paciente, posee un historial de leucemia y de retinoblastoma y cinco casos familiares de cáncer de estómago (Fig. 6); la paciente CM88 presenta un diagnóstico a los 33 años, además de un caso de cáncer de mama en primer grado diagnosticado a los 69 años y un caso en segundo grado con un diagnóstico a los 52 años (Fig. 7).

En relación con otros tipos de cáncer, se detectaron más casos de tumores distintos al cáncer de mama u ovario en las pacientes que no tienen la presencia de la mutación que en las portadoras de una mutación (Cuadro 5).

## DISCUSIÓN

En un grupo de 72 pacientes con cáncer de mama, se analizó la prevalencia de los factores de riesgo y de las mutaciones en BRCA1 y BRCA2.

En relación con los factores relacionados al estilo de vida, hay una diferencia significativa en el consumo de alcohol entre las portadoras y no portadoras de una mutación (Cuadro 1). El alcohol es el factor de la dieta que consistentemente se ha asociado con el riesgo de cáncer de mama (Berstad *et al.* 2008). Se estima que el 4 % de la incidencia en los países desarrollados se debe al consumo de alcohol (CGHFBC 2002). La asociación del consumo de alcohol y el riesgo de la enfermedad, se observa mayormente entre mujeres postmenopáusicas que en mujeres premenopáusicas, se ha considerado una edad temprana de consumo como un factor de riesgo, sin embargo aún no está clara esta asociación. (McDonald *et al.* 2004). No existe un consenso en la literatura sobre la asociación entre el consumo de alcohol en diferentes períodos de la vida y el riesgo de cáncer de mama a edad temprana (Berstad *et al.* 2008). Se ha propuesto que el mecanismo por el cual el alcohol puede afectar el riesgo de cáncer de seno es a través de su efecto sobre el aumento de los niveles circulantes de hormonas esteroides sexuales, que se sabe afectan el riesgo de cáncer de mama (Rinaldi *et al.* 2006). A pesar de datos que indican este incremento en el riesgo de cáncer de mama, no se encontró estudio alguno que relacione la ingesta de alcohol con mutaciones en BRCA.

Con respecto a la actividad física, Thune *et al.* (1997) encontraron que ésta protege contra el cáncer de mama, particularmente entre mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas dado que podría afectar los niveles hormonales. Aunque en este estudio no se encontró relación alguna, es importante hacer hincapié en el efecto preventivo de la actividad física. En un estudio prospectivo donde se incluyeron 570 000 mujeres (Tretli 1989) indica que el índice de masa corporal (IMC) no es un factor de riesgo en mujeres premenopáusicas lo cual concuerda con resultados obtenidos en este estudio, pero podría ser considerado un factor de protección. Esto es diferente para

mujeres postmenopáusicas, quienes presentan un riesgo relativo más alto de cáncer de mama al aumentar el IMC (Tretli 1989). Este índice debe ser considerado como factor de riesgo menor para la enfermedad en este grupo de edad pues el tejido adiposo es una fuente importante de estrógenos (Clemons & Goss 2001, Verkasalo *et al.* 2001).

No se encontraron diferencias significativas en la edad de la menarca entre portadoras y no portadoras de una mutación (Cuadro 1), no parece que el ser portadora de una mutación influya en la edad de la menarca. Esto concuerda con lo reportado por Kotsopoulos *et al.* (2005) en un estudio con aproximadamente cuatro mil pacientes, sin embargo encontraron entre las mujeres con una mutación en BRCA1 que la edad de la menarca estaba inversamente relacionado con el riesgo de la patología. El hecho que para esta muestra los datos no indiquen esta asociación podría deberse a que solo hay una paciente portadora de una mutación en BRCA1. Para cada año de retraso en la edad de la menarca, hay una disminución del riesgo en alrededor del 5 % (Key *et al.* 2001).

Con respecto a la utilización de anticonceptivos orales (AO), los datos de esta muestra posiblemente debido al tamaño del grupo en estudio no concuerdan con lo reportado en estudios anteriores, donde se ha indicado un leve aumento en el riesgo de cáncer de mama asociado con el uso de AO en la población y en portadores de una mutación en BRCA1 (McPherson *et al.* 2000, Narod *et al.* 2002). El riesgo de cáncer de mama se incrementa alrededor de un 25% en quienes utilizan AO combinados, pero ese riesgo no varía significativamente con la duración del uso, ni con la edad de la primera dosis o con el tipo de hormonas de los AO, pero se piensa puede variar en función de otros factores de riesgo (McPherson *et al.* 2000, Key *et al.* 2001). Se ha propuesto el uso de anticonceptivos orales como medida preventiva contra el cáncer de ovario, sin embargo se ha sugerido un pequeño aumento en el riesgo de cáncer de mama entre portadoras de la mutación en *BRCA1* (Narod 2006).

En el 2007 a nivel nacional se obtuvo una tasa global de fecundidad de 1.96, el 56% de estos nacimientos corresponden a mujeres entre los 20 y los 29 años y el 20.2 % a mujeres menores de 20 años (Ministerio de Salud 2008). En el caso de pacientes diagnosticados con cáncer mamario se obtuvo un promedio mayor para las variables número de partos ( $2.87 \pm 1.804$ ) y edad del primer embarazo ( $22.98 \pm 4.685$ ) que el de la población costarricense en general. El mayor porcentaje de nacimientos en esta muestra se da en el grupo de edad de 16 a 20 años, lo cual concuerda con un estudio previo (Kotsopoulos *et al.* 2007) donde se indica que un embarazo temprano no proporciona protección contra el cáncer de mama en pacientes portadoras de una mutación en BRCA1/2 ni en la población en general. El porcentaje obtenido (2.8%) de mujeres menopáusicas en el grupo de edad antes de los 35 años podrían deberse a una menopausia inducida por el diagnóstico temprano de estas pacientes.

El presente trabajo determina que el autoexamen de mama es el principal método de diagnóstico y hace notar la relevancia que tienen las campañas educativas a la población y la importancia de la concientización de las entidades gubernamentales del valor de un diagnóstico temprano. La edad de promedio de diagnóstico concuerda con la edad pre-menopáusica de las mujeres, sin embargo no concuerda con los datos para la población costarricense donde la mayor incidencia se da en el grupo de 50 a 54 años con una tasa de 117.37 (tasa por 100 000 mujeres) (OPS 2008).

Hay una diferencia marginalmente significativa ( $p=0.050$ , cuadro 1) entre la edad de diagnóstico de las pacientes no portadoras y las portadoras de una mutación, teniendo éstas últimas un diagnóstico aproximadamente diez años antes que las no portadoras, lo cual concuerda con estudios previos donde se observa que mujeres diagnosticadas antes de los 35 años presentan alguna mutación en los genes BRCA1/2 (Peto *et al.* 1999). Esto por cuanto, el cáncer de mama hereditario está asociado con un diagnóstico temprano y a una historia familiar de la enfermedad, en concordancia con una herencia mendeliana dominante.

Se identificaron mutaciones en un 8.3 % de las mujeres seleccionadas por antecedentes familiares de patología mamaria. En un estudio en familias seleccionadas con cáncer de mama en Chile se reporta un 10.4% (Gallardo *et al.* 2006) y en estudios de prevalencia con pacientes no seleccionadas se indica entre el 2.3% y el 2.5% (Gomes *et al.* 2007, Comacho *et al.* 2008) de mutaciones en BRCA1/2.

Las mutaciones en BRCA2 se presentaron en mayor proporción que en BRCA1, esto indicaría que la prevalencia de mutaciones en BRCA2 es mayor en esta población aunque debe tomarse en cuenta que tamaño de la muestra es pequeño para obtener una diferencia estadísticamente significativa. El significado clínico de las mutaciones encontradas es un cambio en el encuadre de lectura, a excepción de la mutación C3522T la cual es de pérdida de sentido

Distintos estudios han intentado caracterizar los tumores que surgen producto de las mutaciones en BRCA1/2. En el presente estudio no se logró encontrar ninguna relación entre el tipo histológico y el tipo de mutación, esto por cuanto cinco de las seis mutaciones identificadas eran en BRCA2, donde las características histológicas y clínicas son más complejas que en *BRCA1*. Serán necesarios futuros estudios con una muestra mayor y con el uso de un grupo control para poder determinar las características propias de los tumores relacionados con las mujeres costarricenses portadoras de mutaciones en BRCA1/2. También, debe insistirse en hacer un reporte histológico más completo donde se pueda obtener información adicional de la histología y un reporte hormonal completo que se complemente con el reporte histológico para obtener una información integral de las características clinicopatológicas.

La capacidad para identificar un fenotipo histológico específico de carcinoma mamario en portadores de mutaciones en BRCA1 y BRCA2 y la información patológica específica, podrían ser una guía para protocolos de pruebas genéticas. Podría ser un criterio adicional para priorizar familias para el estudio genético y una manera de personalizar estrategias de manejo para estas pacientes. Los criterios de selección actuales para este tipo de tamizaje incluyen antecedentes familiares de cáncer de mama asociado a una edad

temprana de aparición, pero este no es un indicador muy sensible de herencia de una mutación (Armes *et al.* 1998, Lalloo & Gareth 1999).

El poseer antecedentes familiares de cáncer de mama, tampoco muestra una relación estadísticamente significativa con ser portador de una mutación en BRCA1/2. Se puede observar que el promedio de edad de diagnóstico es menor para las pacientes que tienen antecedentes familiares de primer grado y son portadoras de una mutación en BRCA (Figura 3). Dada la gran proporción de familias con alto riesgo en las cuales no se identificó ninguna mutación, se sugiere que otros genes además de BRCA1/2 pueden estar afectando la incidencia de la enfermedad, sin embargo estos no se incluyeron en este estudio. De la misma forma, la mayoría de las mutaciones descritas hasta el momento son pequeñas deleciones, inserciones o mutaciones de pérdida de sentido que dan como resultado una proteína truncada y por tanto la pérdida de función de la misma (Thomassen *et al.* 2006). Por lo que este dato puede estar sesgado por la utilización de sistemas de detección que únicamente detectan este tipo de mutaciones, como lo es el análisis de la proteína truncada (PTT) (Den Dunnen & Van Ommen 1999, Loman *et al.* 2001).

Se debe tomar en cuenta que los factores ambientales, como el estilo de vida y la dieta, pueden ser determinantes de poseer un riesgo familiar, pues están directamente implicados no solo en la expresión del cáncer, sino también en el tipo de tejido afectado y el grado de severidad del cáncer (Gallardo *et al.* 2006); por lo que existe la necesidad de criterios adicionales para una mejor identificación de las mujeres que porten una mutación en estos genes (Armes *et al.* 1998, Lalloo & Gareth 1999).

Este es el primer estudio epidemiológico de la población que padece cáncer de mama en Costa Rica. Se analizaron factores epidemiológicos, genéticos, familiares e histológicos de manera conjunta para tratar de obtener una visión integral de la enfermedad. Las frecuencias de mutaciones en BRCA1 y BRCA2 son bajas pero se asemejan a la incidencia encontrada en otros países, hay que tomar en cuenta que el análisis mutacional se restringió a las mutaciones más comunes. Se encontró una diferencia entre el consumo de

alcohol de las portadoras y no portadoras de una mutación. Las mujeres portadoras de una mutación en BRCA tienen en promedio una edad de diagnóstico menor y si se le suma el antecedente de familiar de primer grado este promedio baja un poco más, en comparación con las pacientes no portadoras de una mutación. Esta información, debería ser considerada para proponer cambios en las políticas de prevención y detección temprana en la población costarricense.

Dado el aumento en la incidencia del cáncer de mama en los últimos años en Costa Rica, es necesario contar con otro tipo de métodos de detección más eficientes, que permitan identificar la patología de una forma anticipada con el objetivo de facilitar la toma de decisiones en cuanto a tratamiento médico y que éste pueda darse de una manera temprana. El mejor entendimiento de los factores genéticos de riesgo y su interacción con el ambiente va a permitir la predicción y prevención de enfermedades tanto a nivel individual como poblacional (Pharoah *et al.* 2002).

## REFERENCIAS

- Armes, J., M. Egan, M. Southey, G. Dite, M. McCredie, G. Giles, J. Hopper & J. Venter. 1998. 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* 83: 2335-2345.
- Balmain, A., J. Gray & B. Ponder. 2003. The genetics and genomics of cancer. *Nat. Genet.* 33: 238-244.
- Bermejo-Pérez, M.J., S. Márquez-Calderón & A. Llanos-Méndez. 2007. Effectiveness of preventive interventions in BRCA1/2 gene mutation carriers: A systematic review. *Int. J. Cancer.* 121: 225–231.



- Berstad, P., H. Ma, L. Bernstein & G. Ursin. 2008. Alcohol intake and breast cancer risk among young women. *Breast Cancer Res Treat* 108:113–120.
- Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC). 1997. Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. *Lancet* 349: 1505-1510.
- Clemons, M & P. Goss. 2001. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*.344: 276-285.
- Comacho R., A. Esperon, R. Ropero, M. Rubio, R. Rodríguez, R. Ortiz, J. Lence, M. de los Rios, D. Carnesolta, M. del Olivera, S. Vansam, R. Royer, M. Akbari, T. Donenberg & S. Narod. 2008. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients from Cuba. *Fam. Cancer* 7: 275-279.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (CGHFBC). 2002. 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*. 87: 1234 – 1245.
- Den Dunnen, J & G. Van Ommen. 1999. The Protein Truncation Test: a Review. *Hum. Mut.* 14: 95-102.
- Eeles, R. 2000. Future possibilities in the prevention of breast cancer. Intervention strategies in BRCA1 and BRCA2 mutations carriers. *Breast Cancer Res*. 2: 283-290.
- Gallardo, M ., A. Silva, L Rubio, C. Alvarez, C. Torrealba, M. Salinas, T. Tapia, P. Faundez, L. Palma, M. Riccio, H. Paredes, M Rodriguez, A. Cruz, C.

- Rousseau, M. King, M. Camus, M. Alvarez & P. Carvallo. 2006. Incidence of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in 54 Chilean families with breast/ovarian cancer, genotype-phenotype correlations. *Breast Cancer Res. Treat.* 2006 95: 81-7
- Gomes, M., M.M. Costa, R. Borojevic, A.N.A. Monteiro, R. Vieira, S. Koifman, R. Koifman, S. Li, R. Royer, S. Zhang & S.A. Narod. 2007. Prevalence of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in breast cancer patients from Brazil. *Breast Cancer Res. Treat.* 103: 349-353
- Holli, K. 1999. Hereditary Breast Cancer. *Acta Oncol.* 13(supl): 29–32.
- Jara, L., S. Ampuero, L. Seccia, M. Bustamante, R. Blanco, E. Santibáñez, JM. Reyes & J. Ojeda. 2002. Frecuencia de la mutación 185delAG en el gen *BRCA1* en mujeres chilenas sanas con antecedentes familiares de cáncer de mama. *Rev Méd. Chile* 130: 1113-1123.
- Jara, L., S. Ampuero, E. Santibáñez, L. Seccia, J. Rodríguez, M. Bustamante, V. Martínez, A. Catenaccio, G. Lay-Son, R. Blanco & J. M. Reyes. 2006. *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a South American population. *Cancer Genet. Cytogenet.* 166: 36–45.
- Jemal, A., R. Siegel, E. Ward, Y. Hao, J. Xu, T. Murray & M. Thun. 2009. Cancer Statistics. *CA Cancer J. Clin.* Publicado en línea.
- Key, T.J., P. K. Verkasalo & E. Banks. 2001. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol.* 2: 133-140.
- Korkola, J. E., E. Blaveri, S. DeVries, D. H. Moore II, E. S. Hwang, Y. Chen, A. L Estep, K. L. Chew, R. H. Jensen & F. M. Waldman. 2007 Identification of

a robust gene signature that predicts breast cancer outcome in independent data sets. *BMC Cancer* 7: 61-74.

Kotsopoulos, J., J. Lubinski, H. Lynch, S. Neuhausen, P. Ghadirian, C. Isaacs, B. Weber, C. Kim-Sing, W. Foulkes, R. Gershoni-Baruch, P. Ainsworth, E. Friedman, M. Daly, J. Garber, B. Karlan, O. Olopade, N. Tung, H. Saal, A. Eisen, M. Osborne, H. Olsson, D. Gilchrist, P. Sun<sup>1</sup> & S. Narod. 2005. Age at menarche and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Causes Control* 16: 667–674.

Kotsopoulos, J., J. Lubinski, H. T. Lynch, J. Klijn, P. Ghadirian, S. L. Neuhausen, C. Kim-Sing, W. D. Foulkes, P. Moller, C. Isaacs, S. Domchek, S. Randall, K. Offit, N. Tung, P. Ainsworth, R. Gershoni-Baruch, A. Eisen, M. Daly, B. Karlan, H. M. Saal, F. Couch, B. Pasini, T. Wagner, E. Friedman, G. Rennert, C. Eng, J. Weitzel, P. Sun & S. Narod. 2007. Age at first birth and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res. Treat.* 105:221–228.

Kupperstain G., Foulkes WP., Ghandirian P., Hakimi J., & Narod SA. 2000. A rapid fluorescent multiplex PCR analysis (FMPPA) for founder mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes. *Clin. Genet.* 57: 213-220

Langston, A., K. Malone, J. Thompson, J. Daling & E. Ostrander. 1996. *Brca1* mutations in a population-based sample of young women with breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 334: 137-142.

Laloo, F. & D. Gareth. 1999. The pathology of familial breast cancer Clinical and genetic counselling implications of breast cancer pathology. *Breast Cancer Res.* 1: 5-9.

- Loman, N., O. Johannsson, U. Kristoffersson, H. Olsson & A. Borg. 2001. Family history of breast and ovarian cancers and BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of early-onset breast cancer. *J. Nat. Cancer Inst.* 93: 1215-1223.
- Lum, S.S., H.W. Chua, H. Li, W. Li, N. Rao, J. Wei, Z. Shao & K. Sabapathy. 2008. MDM2 SNP309 G allele increases risk but the T allele is associated with earlier onset age of sporadic breast cancers in the Chinese population. *Carcinogenesis* 29: 754-761.
- Malone, K., J. Daling, J. Thompson, C. O'Brien, L. Francisco & E. Ostrander. 1998. BRCA1 mutations and breast cancer in the general population. Analyses in women before age 35 years and in women before age 45 with first-degree family history. *JAMA.* 279: 922-929.
- McDonald, J.A. M.G. Mandel, P. A. Marchbanks, S. G. Folger, J.R.Daling, G. Ursin, M. S. Simon, L. Bernstein, B. L. Strom, S. A. Norman, K. E. Malone, L. K. Weiss, R. T. Burkman, A. L. Weber & R. Spirtas. 2004. Alcohol exposure and breast cancer: Results of the Women's Contraceptive and Reproductive Experiences Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 13: 2106-2116.
- McPhearson, K., C. M. Steel & J.M. Dixon. 2000. Breast cancer-epidemiology, risk factors and genetics. *Brit. Med. J.* 321: 624- 628.
- Miki Y, J. Swensen, D. Shattuck-Eidens, P.A. Futreal, K. Harshman, S. Tavtigian, Q. Liu, C. Cochran, L. Bennett, W. Ding, R. Bell, J. Rosenthal, C. Hussey, T. Tran, M. McClure, C. Frye, T. Hattier, R. Phelps, A. Haugen-Strano, H. Katcher, K. Yakumo, Z. Gholami, D. Shaffer, S. Stone, S. Bayer, C. Wray, R. Bogden, P. Dayananth, J. Ward, P. Tonin, S. Narod, P.K. Bristow, F.H. Norris, L. Helvering, P. Morrison, P. Rosteck, M. Lai, J.C. Barrett, C. Lewis, S. Neuhausen, L. Cannon-Albright, D. Goldgar, R.

- Wiseman, A. Kamb & M.H. Skolnick. 1994. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Sci.* 266: 66–71.
- Ministerio de Salud. 2007. Plan Nacional para el Control del Cáncer 2007-2016. 1ª Edición. San José, Costa Rica. 136p
- Ministerio de Salud. 2008. Memoria Institucional. San José, Costa Rica. 1-90.
- Narod, S. A., M. Dubé, J. Klijn, J. Lubinski, H. T. Lynch, P. Ghadirian, D. Provencher, K. Heimdal, P. Moller, M. Robson, K. Offit, C. Isaacs, B. Weber, E. Friedman, R. Gershoni-Baruch, G. Rennert, B. Pasini, T. Wagner, M. Daly, J. E. Garber, S. L. Neuhausen, P. Ainsworth, H. Olsson, G. Evans, M. Osborne, F. Couch, W. D. Foulkes, E. Warner, C. Kim-Sing, O. Olopade, N. Tung, H. M. Saal, J. Weitzel, S. Merajver, M. Gauthier-Villars, H. Jernstrom, P. Sun & J. Brunet. 2002. Oral Contraceptives and the Risk of Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J. Natl. Cancer Inst.* 94: 1773 -1779.
- Narod, S.A: 2006. Modifiers of risk of hereditary breast cancer. *Oncogene* 25: 5832–5836.
- Neuhausen, S. 2000. Founder populations and their uses for breast cancer genetics. *Breast Cancer Res.* 2: 77–81.
- Organización Panamericana de la Salud. 2006. Situación de la Salud en Costa Rica. 1-32.
- Organización Panamericana de la Salud. 2008. Indicadores básicos de Costa Rica. 1-32.

- Ortiz, A.E. 2007. Supervivencia de las mujeres con cáncer de mama según desarrollo humano, Costa Rica 2000-2003: un insumo para la gerencia de la salud. Tesis de Maestría, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.
- Peto, J., N. Collins, R. Barfoot, S. Seal, W. Warren, N. Rahman, D. F. Easton, C. Evans, J. Deacon & M. R. Stratton. 1999. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations in patients with early-onset breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 91: 943-949.
- Pharoah, P., A. Antoniou, M. Bobrow, R.L. Zimmern, D.F. Easton & B.A.J. Ponder. 2002. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. *Nat. Gen.* 31: 33-36.
- Rinaldi, S., P. H. M. Peeters, I. D. Bezemer, L. Dossus, C. Biessy, C. Sacerdote, F. Berrino, S. Panico, D. Palli, R. Tumino, K. T. Khaw, S. Bingham, N. E. Allen, T. Key, M. K. Jensen, K. Overvad, A. Olsen, A. Tjønneland, P. Amiano, E. Ardanaz, A. Agudo, C. Martínez-García, J. R. Quirós, J. Tormo, G. Nagel, J. Linseisen, H. Boeing, M. Schulz, D. E. Grobbee, H. B. Bueno-de-Mesquita, M. Koliva, G. Kyriazi, A. Thrichopoulou, M. C. Boutron-Ruault, F. Clavel-Chapelon, P. Ferrari, N. Slimani, R. Saracci, E. Riboli & R. Kaaks. 2006. Relationship of alcohol intake and sex steroid concentrations in blood in pre- and post-menopausal women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Causes Control.* 17:1033–1043
- Rubinstein, W. 2008. Hereditary breast cancer: pathobiology, clinical translation, and potential for targeted cancer therapeutics. *Fam. Cancer* 7: 83–89

- Thomassen, M., A. Gerdes, D. Cruger, P. Jensen & T. Kruse. 2006. Low frequency of large genomic rearrangements of BRCA1 and BRCA2 in western Denmark. *Cancer Genet. Cytogenet.* 168: 168–171.
- Thompson, D., C. Szabo, J. Mangion, R. Oldenburg, F. Odefrey, S. Seal, R. Barfoot, K. Kroeze-Jansema, D. Teare, N. Rahman, H. Renard, KConFab Consortium, G. Mann, J. Hopper, S. Buys, I. Andrulis, R. Senie, M. Daly, D. West, E. Ostrandern, K. Offit, T. Peretz, A. Osorio, J. Benitez, K. Nathanson, O. Sinilnikova, E. Olah, Y. Bignon, P. Ruiz, M. Badzioch, H. Vasen, A. Futreal, C. Phelan, S. Narod, H. Lynch, B. Ponder, R. Eeles, H. Meijers-Heijboer, D. Stoppa-Lyonnet, F. Couch, D. Eccles, D. Evans, J. Chang-Claude, G. Lenoir, B. Weber, P. Devilee, D. Easton, D. Goldgar, & M. Stratton. 2002. Evaluation of linkage of breast cancer to the putative BRCA3 locus on chromosome 13q21 in 128 multiple case families from the Breast Cancer Linkage Consortium. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 99: 827-831.
- Thune, I., T. Brenn, E. Lund & M. Gaard. 1997. Physical activity and the risk of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 336: 1269-1275
- Tretli, S. 1989. Height and weight in relation to breast cancer morbidity and mortality. A prospective study of 570,000 women in Norway. *Int. J. Cancer:* 44: 23-30.
- Venkitaraman, A. 2002. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell* 108: 171–182.
- Verkasalo P.K., H.V. Thomas, P.N. Appleby, G.K. Davey & T.J. Key. 2001. Circulating levels of sex hormones and their relation to risk factors for breast cancer: a cross-sectional study in 1092 pre-and postmenopausal women (United Kingdom). *Cancer Causes Control* 12: 47–59.

Welsh, P., K. Owens & M. King. 2000. Insights into the functions of BRCA1 and BRCA2. *T.I.G.* 16: 69-74.

Wooster R, G. Bignell, J. Lancaster, S. Swift, S. Seal, J. Mangion, N. Collins, S. Gregory, C. Gumbs & G. Micklem. 1995. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nat.* 378: 789–92.

Worsham, M., J. Abrams, U. Raju, A. Kapke, M. Lu, J. Cheng, D. Mott & S. Wolman. 2007. Breast cancer incidence in a cohort of women with benign breast disease from a multiethnic, primary health care population. *Breast J.* 13: 115–121.

Zhang, Y., S. Fan, Q. Meng, Y. Ma, P. Katiyar, R. Schlegel & E. Rosen. 2005. BRCA1 interaction with human papillomavirus oncoproteins. *J. Biol. Chem.* 33165-33177.

#### Referencias de internet

Anónimo. 2006. Breast Cáncer. (Consultado 24 de octubre de 2007, <http://www.adam.com/urac/edrev.htm>)

Breast Cancer Information Core (BIC). <http://www.nghri.nih.gov/Bic>



### Cuadro 1.

Resultados de homogeneidad de variables continuas de las pacientes del estudio.

| Variable                 | Prueba T |    |       |
|--------------------------|----------|----|-------|
|                          | t        | gl | p     |
| Edad                     | 2.046    | 63 | 0.045 |
| Edad de diagnóstico      | 2.001    | 63 | 0.050 |
| Edad de la menarca       | 0.267    | 62 | 0.790 |
| Número de embarazos      | 0.189    | 62 | 0.851 |
| Número de abortos        | 0.461    | 62 | 0.647 |
| Número de partos         | 0.384    | 62 | 0.702 |
| Edad del primer embarazo | 0.088    | 56 | 0.930 |
| Edad de la menopausia    | 1.216    | 49 | 0.230 |
| Deporte semanal          | 0.009    | 56 | 0.993 |
| Índice de masa corporal  | 0.174    | 50 | 0.862 |

### **Cuadro 2.**

Mutaciones identificadas en BRCA1 y BRCA2 en pacientes costarricenses diagnosticadas con cáncer de mama.

| <b>Paciente</b> | <b>Gen</b> | <b>Exón</b> | <b>Mutación</b> |
|-----------------|------------|-------------|-----------------|
| CM10-2          | BRCA2      | 11          | 5531delTT       |
| CM10-3          | BRCA2      | 11          | 5531delTT       |
| CM20-1          | BRCA2      | 11          | 6174delT        |
| CM20-2          | BRCA2      | 11          | 6174delT        |
| CM24            | BRCA1      | 11          | C3522T          |
| CM88            | BRCA2      | 11          | 5531delTT       |

### Cuadro 3.

Características histopatológicas para cáncer de mama en pacientes portadoras de una mutación en BRCA1/2, pacientes no portadoras y pacientes sin diagnóstico molecular.

| Histopatología del tumor  | Sin mutación | Mutación | Sin reporte |
|---|--------------|----------|-------------|
| <i>Localización</i>   |              |          |             |
| Tumor maligno del pezón y la areola mamaria (C50/0)             | 1            | 0        | 0           |
| Tumor maligno de la porción central de la mama (C50/1)          | 1            | 0        | 0           |
| Tumor maligno del cuadrante superior interno de la mama (C50/2) | 2            | 1        | 1           |
| Tumor maligno del cuadrante inferior interno de la mama (C50/3) | 1            | 0        | 1           |
| Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama (C50/4) | 14           | 0        | 1           |
| Tumor maligno del cuadrante inferior externo de la mama (C50/5) | 1            | 0        | 0           |
| Lesión de sitios contiguos de la mama (C50/8)                   | 3            | 0        | 0           |
| Tumor maligno de la mama, parte no especificada (C50/9)         | 36           | 5        | 4           |
| <i>Morfología</i>   |              |          |             |
| Neoplasia maligna (8000/3)                                      | 3            | 0        | 0           |
| Carcinoma in situ SAI (8010/2)                                  | 1            | 0        | 0           |
| Carcinoma SAI (8010/3)  | 1            | 0        | 0           |
| Adenocarcinoma mucinoso (8480/3)                                | 1            | 0        | 1           |
| Carcinoma intraductal no infiltrante SAI (8500/2)               | 1            | 0        | 0           |

Continuación cuadro 3.

|   |    |   |   |
|---|----|---|---|
| Carcinoma ductal infiltrante SAI<br>(8500/3)                                | 36 | 4 | 4 |
| Comedocarcinoma no infiltrante<br>(8501/2)                                  | 3  | 0 | 0 |
| Comedocarcinoma SAI (8501/3)  | 3  | 0 | 0 |
| Carcinoma intraquístico SAI (8504/3)  | 1  | 0 | 0 |
| Carcinoma medular SAI (8510/3)  | 1  | 1 | 0 |
| Carcinoma lobular SAI (8520/3)  | 3  | 0 | 1 |
| Carcinoma ductal lobular e infiltrante<br>(8522/3)                          | 1  | 1 | 1 |
| Carcinoma ductal infiltrante mixto con<br>otros tipos de carcinoma (8523/3) | 2  | 0 | 0 |
| Enfermedad de paget y carcinoma<br>ductal infiltrante de mama (8541/3)      | 1  | 0 | 0 |
| Fibromixosarcoma (8811/3)   | 1  | 0 | 0 |

#### **Cuadro 4.**

Distribución de las pacientes estudiadas según antecedentes familiares de cáncer de mama.

| Antecedentes     | Portadoras |       | No portadoras | Sin reporte | Total |
|------------------|------------|-------|---------------|-------------|-------|
|                  | BRCA1      | BRCA2 |               |             |       |
| Primer grado     | 0          | 8     | 54            | 6           | 68    |
| Segundo grado    | 0          | 2     | 56            | 4           | 62    |
| Tercer grado     | 2          | 2     | 33            | 2           | 39    |
| Sin antecedentes | 0          | 0     | 9             | 1           | 10    |
| Total            | 2          | 12    | 152           | 13          | 181   |

Familiares de primer grado: padres, hermanos e hijos.

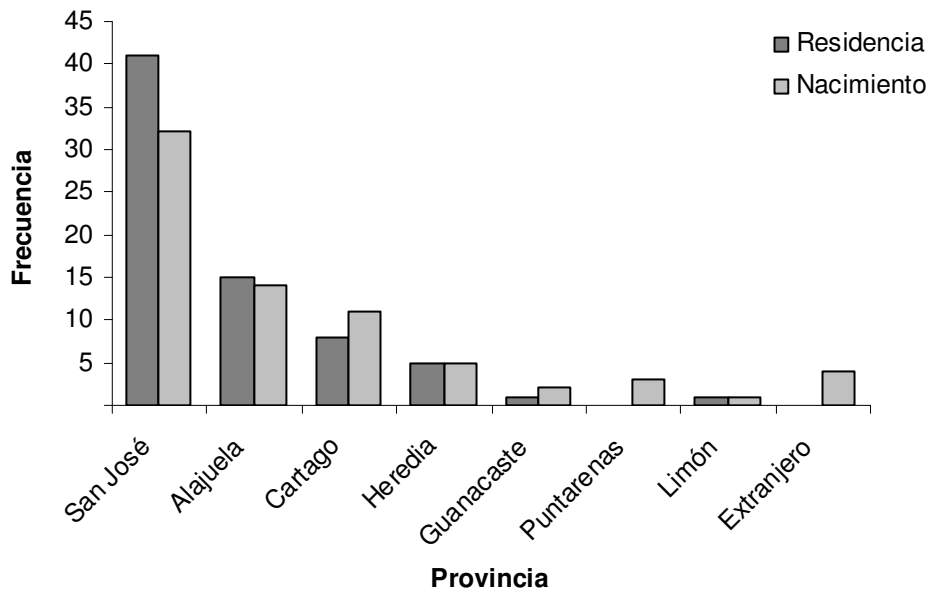
Familiares de segundo grado: abuelos y tíos.

Familiares de tercer grado: primos.

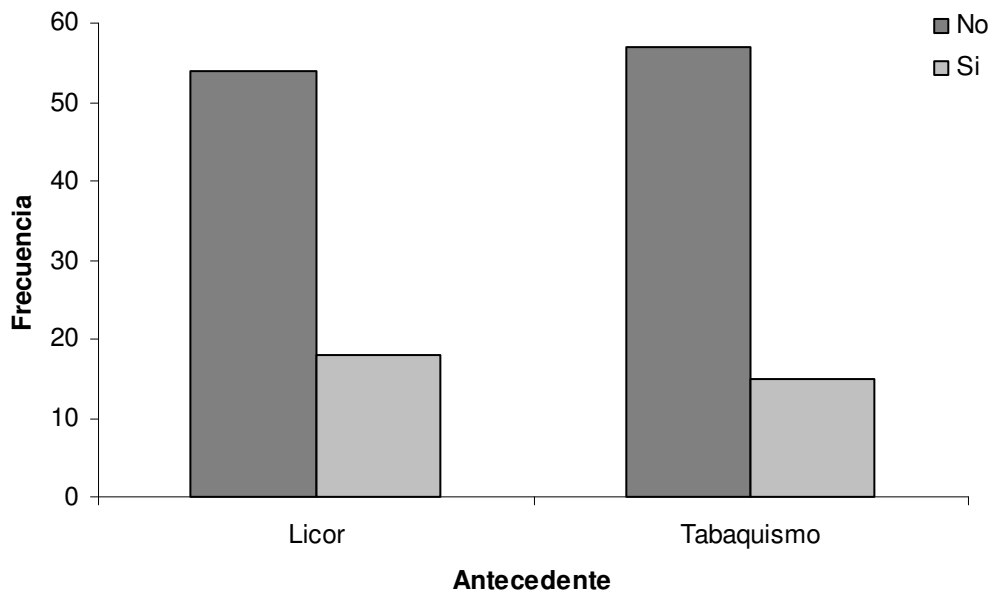
### Cuadro 5.

Número de familiares de pacientes estudiadas, con patologías distintas al cáncer de mama, hasta tercer grado de parentesco.

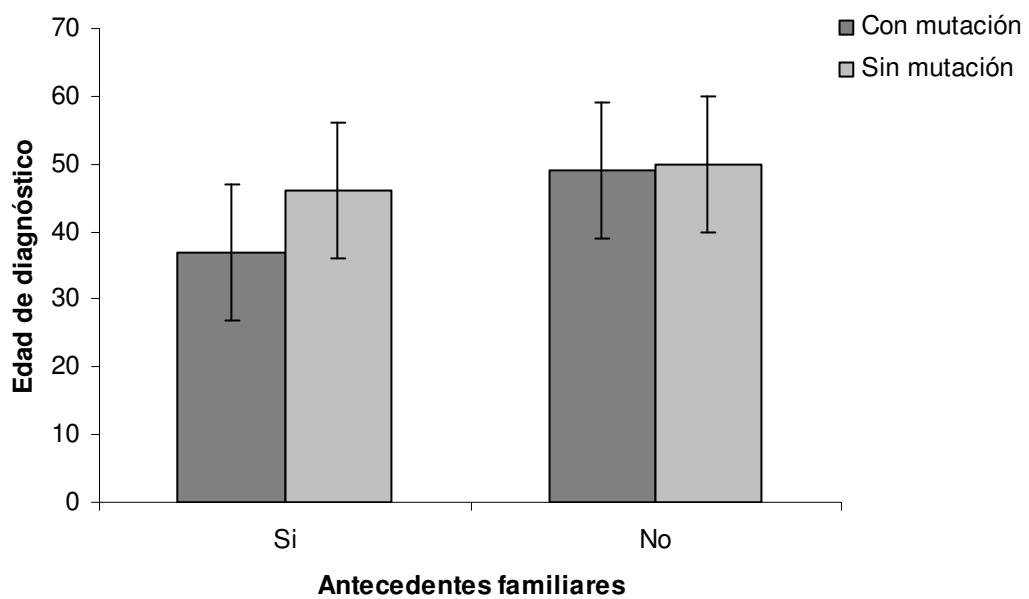
| <b>Tipo de cáncer</b> | <b>Mutación</b> | <b>Sin mutación</b> | <b>Sin reporte</b> | <b>Total</b> |
|-----------------------|-----------------|---------------------|--------------------|--------------|
| Gástrico              | 4               | 31                  | 3                  | 38           |
| Próstata              | 2               | 20                  | 0                  | 22           |
| Hígado                | 0               | 14                  | 4                  | 18           |
| Cerebro               | 1               | 10                  | 2                  | 13           |
| Piel                  | 0               | 12                  | 0                  | 12           |
| Pulmón                | 0               | 9                   | 1                  | 10           |
| Útero                 | 0               | 9                   | 0                  | 9            |
| Garganta              | 0               | 8                   | 0                  | 8            |
| Leucemia              | 0               | 8                   | 0                  | 8            |
| Colón                 | 0               | 6                   | 1                  | 7            |
| Páncreas              | 1               | 6                   | 0                  | 7            |
| Cervix                | 0               | 6                   | 0                  | 6            |
| Linfático             | 1               | 1                   | 0                  | 2            |
| Testículo             | 0               | 2                   | 0                  | 2            |
| Vagina                | 0               | 2                   | 0                  | 2            |
| Vejiga                | 1               | 0                   | 1                  | 2            |
| Huesos                | 0               | 1                   | 0                  | 1            |
| Intestino             | 0               | 1                   | 0                  | 1            |
| Riñón                 | 0               | 1                   | 0                  | 1            |
| <b>Total</b>          | <b>10</b>       | <b>147</b>          | <b>12</b>          | <b>169</b>   |



**Figura 1.** Distribución de pacientes de cáncer de mama por provincia de nacimiento y residencia.

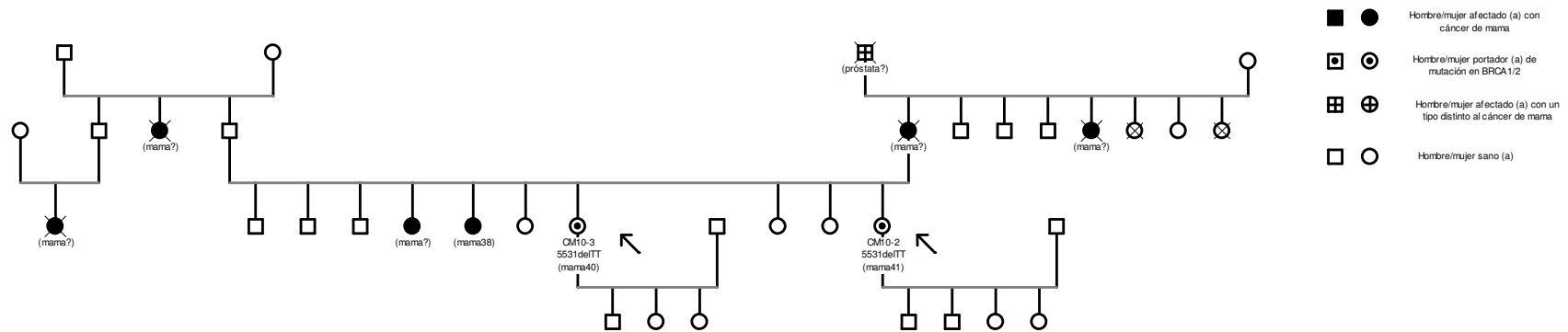


**Figura 2.** Distribución de casos de cáncer de mama según antecedentes de ingesta de licor y tabaquismo.

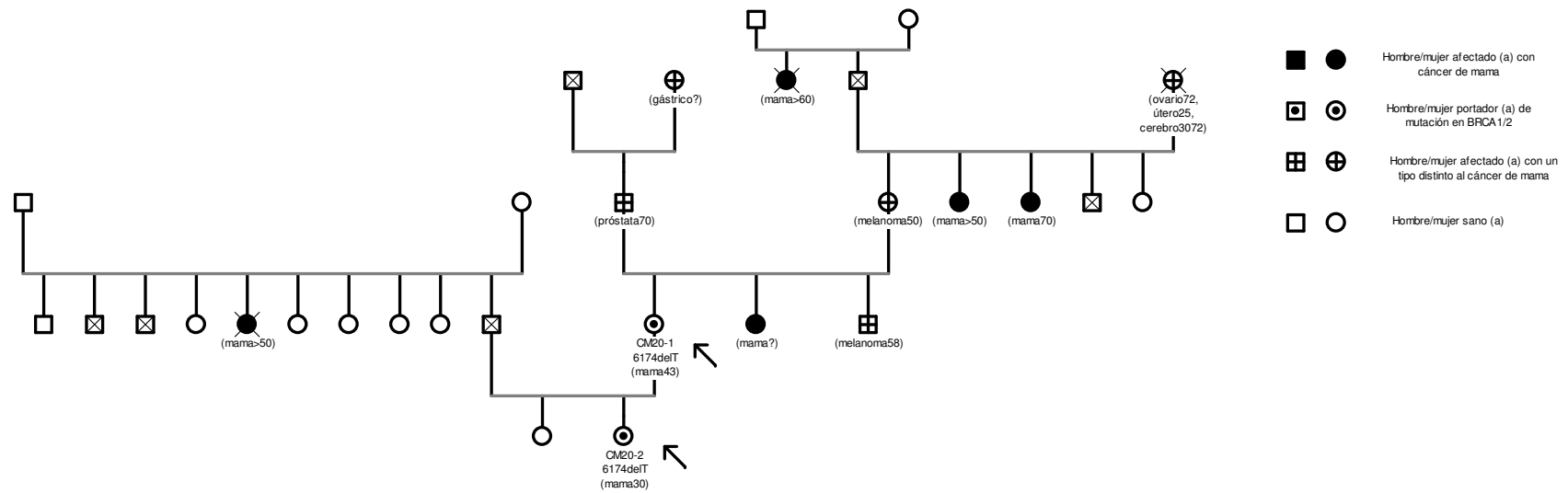


**Figura 3.** Distribución de edad de diagnóstico según antecedentes familiares de cáncer de mama en primer grado y ser o no portador de una mutación en BRCA1/2.

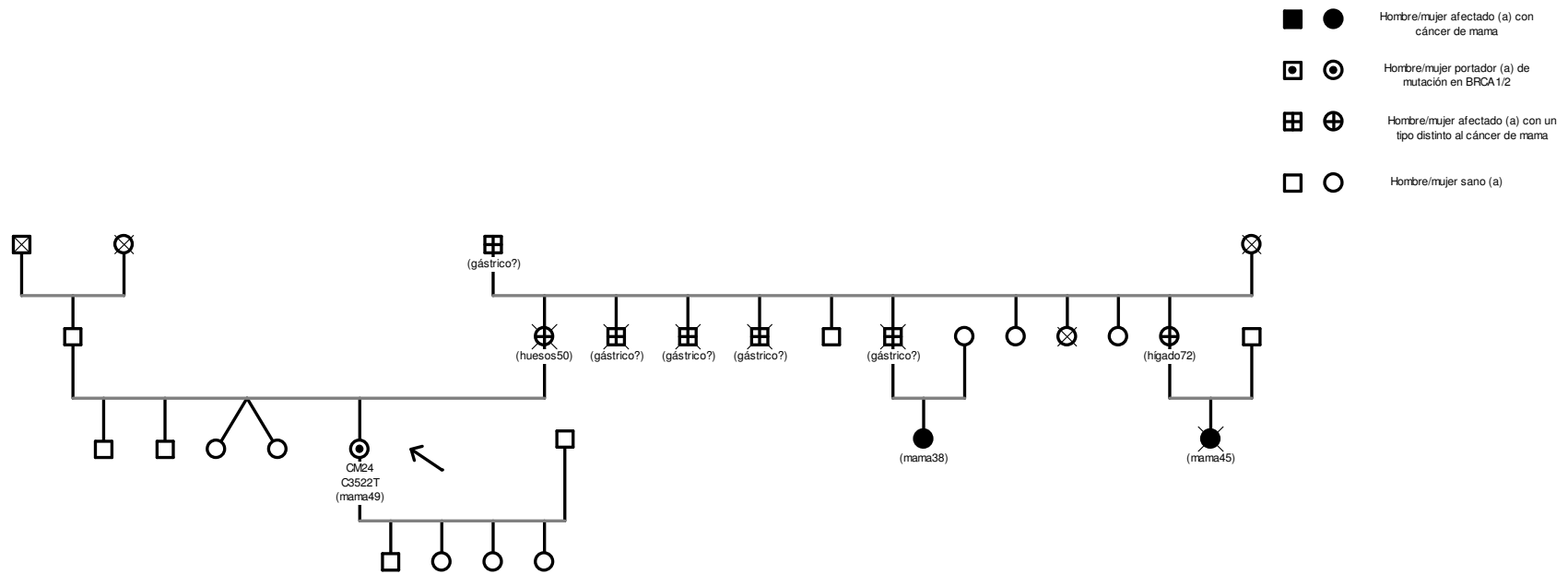




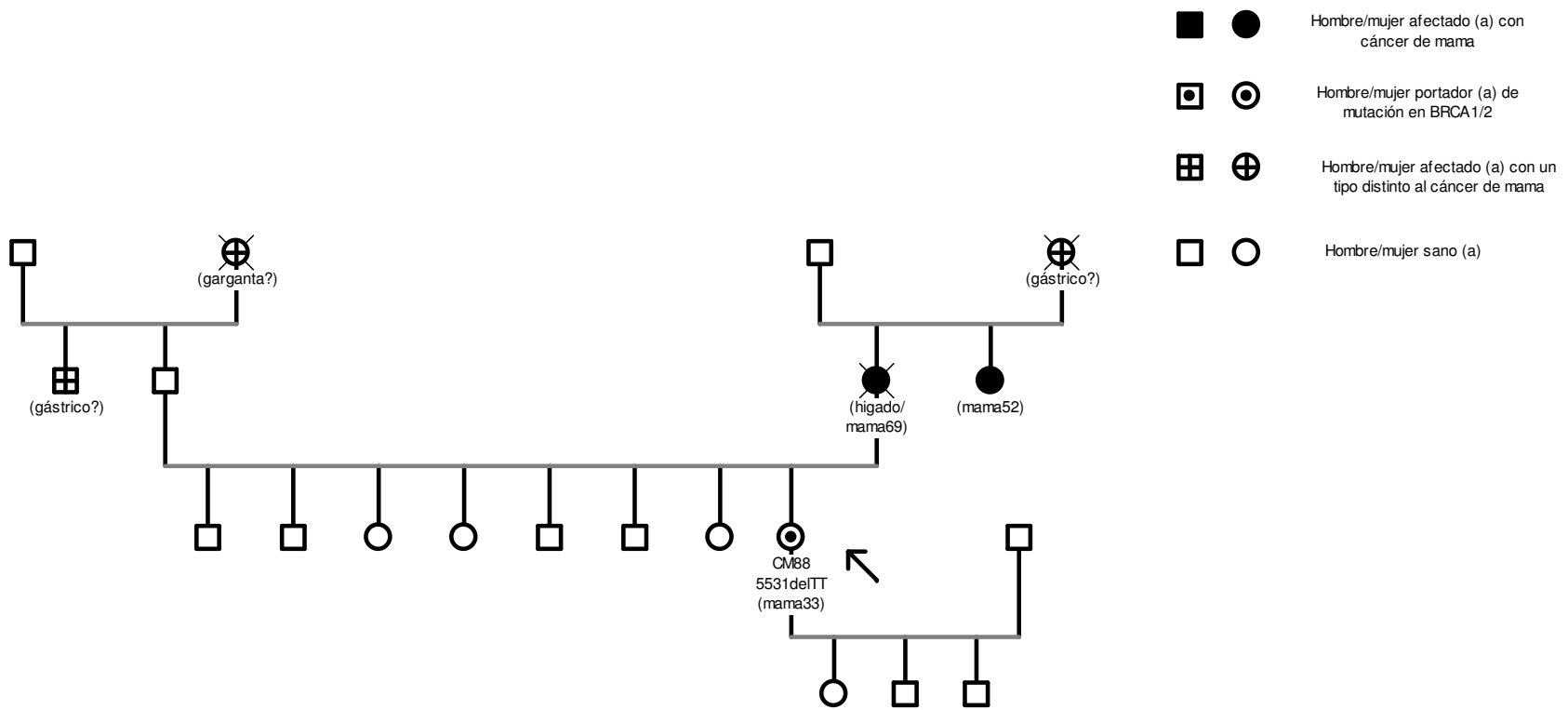
**Figura 4.** Genealogía de paciente CM10, portadora de la mutación 5531delTT en BRCA2.



**Figura 5.** Genealogía de pacientes CM20, portadoras de la mutación 6174delT en BRCA2.



**Figura 6.** Genealogía de paciente CM24, portadora de la mutación C3522T en BRCA1.



**Figura 7.** Genealogía de paciente CM88, portadora de la mutación 5531delTT en BRCA2.

## **Anexos**

### **Información para el paciente y documento de consentimiento informado. Epidemiología genética e identificación de mutaciones en genes asociados con susceptibilidad hereditaria al cáncer de mama en Costa Rica.**

#### **Patrocinado por:**

H. M. Lee Moffit Cancer and Research Institute. University of South Florida.  
USA.

The Center for Research in Women's Health. University of Toronto, Canada.

Instituto de Investigación de Universidad de Ciencias Médicas. San José, Costa  
Rica.

#### **Investigador principal:**

Dr. Gustavo Gutiérrez Espeleta, Catedrático, Universidad de Costa Rica

Investigador adscrito, al Instituto de Investigaciones de la Universidad de  
Ciencias Médicas (UCIMED).

Tel. 389-2176.

#### **Subinvestigadores**

Dr. Kenneth Loáciga Vega, Ginecólogo oncólogo del Hospital San Juan de Dios  
y Clínica Privada. Profesor Cátedra Gineco-Obstetricia UCIMED.

Tel. 383 – 4962.

Dra. Marisel Aguilar Herrera, Cirujana oncóloga con énfasis en cirugía  
mamaria, Clínica San Rafael.

Tel. 383 – 4588.

Dra. Ilse Cerda Montero, Médico con especialidad en informática médica

Tel. 826 - 7225

Dr. Frederick Arce Vargas, Oncólogo del Hospital Calderón Guardia.

Tel. 392 – 9714.

Bach. Adriana Ramírez Monge, Sistema de Estudios de Posgrado, Universidad  
de Costa Rica

Tel: 256 – 7532, 397 – 1092.

Licda. Ana Victoria Abdelnour Granados, Psicóloga

Tel 222-0515 y 391-6457–.

Dr. Adolfo Ortiz Barboza, Registro Nacional de Cáncer, Ministerio de Salud.

Tel: 221-1662 y 351-7760.

Dr. Steven Narod, Canada Research Chair in Breast Cancer, The Centre for Research in Women's Health. University of Toronto, Canada.

Tel. (416) – 351 – 3765, Fax. (416) – 351 – 3767.

Dr. Alvaro Monteiro, Associate Professor. Cancer Prevention and Control Program. H. M. Lee Moffit Cancer and Research Institute. University of South Florida, Tampa, Florida, USA.

Tel. (813) – 972 – 4673, Fax. (813) – 972 – 6495.

Instituto de Investigación de la Universidad de Ciencias Médicas. San José, Costa Rica. Dirección: 800 metros oeste de la Heladería POP's, La Sabana sur - oeste tel 296 – 3944, fax 290-2685, dirección electrónica [www.ucimed.com](http://www.ucimed.com) .

### **Introducción:**

Se le está invitando a participar en un estudio de investigación. Este documento de consentimiento le da la información necesaria para que usted decida si desea o no desea participar en el estudio. Este documento describe el propósito y objetivos del estudio, los procedimientos, riesgos, molestias, y los posibles beneficios que usted obtendría al participar en el estudio. El diseño del estudio está disponible para su revisión.

Antes de aceptar participar en este estudio es importante que usted lea cuidadosamente y comprenda la explicación que se le dará personalmente de los procedimientos propuestos. Es necesario que usted comprenda lo suficiente acerca de los riesgos y beneficios potenciales para decidir si le conviene y le gustaría participar en el estudio.

El presente documento de información y consentimiento podría contener palabras que usted no comprenda. Sí después de haber leído este documento y escuchado la explicación tiene alguna duda, o hay palabras o cualquier otra cosa que no comprenda, hágale al personal del estudio todas las preguntas que sean

necesarias para asegurarse de comprender claramente cómo será su participación, antes de aceptar o rechazar su participación en el estudio.

También puede usted conversar y consultar con otras personas de su familia, amigos o con su médico, sobre si le conviene o no participar en este estudio. Si usted decide que si participará en este estudio, se le pedirá que firme este documento.

Su participación en este estudio debe ser completamente voluntaria. Usted puede recibir la atención normal en el país sin necesidad de participar en este estudio. Usted puede suspender su participación en cualquier momento durante el estudio, y si abandona el estudio antes de que este finalice no tendrá ningún castigo o pérdida de beneficios a los cuales usted tenga derecho.

Antes de firmar este documento de consentimiento, esté seguro de comprender de qué se trata el estudio, incluyendo los riesgos y los posibles beneficios.

El Dr. Gustavo Gutiérrez Espeleta, es el investigador principal y realizará y supervisará el estudio. Este estudio será financiado por tres institutos de investigación:

1. H. M. Lee Moffit Cancer and Research Institute. University of South Florida. USA.
2. The Center for Research in Women's Health. University of Toronto, Canada.
3. Instituto de Investigación de Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). San José, Costa Rica,

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético Científico de la Universidad de Ciencias Médicas, (CEC-UCIMED) acreditado ante el Consejo Nacional de Investigaciones en Salud (CONIS), del Ministerio de Salud.

### **¿Por qué se lleva a cabo este estudio?**

En Costa Rica el cáncer como causa de muerte ha venido aumentando en las últimas tres décadas, de tal forma que hoy día ocupa el segundo lugar como causa de mortalidad. En la población femenina, durante los años de 1994 - 1996, el cáncer de piel ocupó el primer lugar con una frecuencia de 27.2 por 100,000 mujeres, seguido por el cáncer de mama, con una frecuencia de 22.5. El cáncer de mama es entonces el segundo cáncer en incidencia y en mortalidad entre los tumores que atacan a las mujeres de todas las edades de Costa Rica. El cáncer de mama se presenta en forma importante a partir de los 25 años de edad, pero no es sino en el grupo de 45 a 59 años de edad donde alcanza su mayor frecuencia del 37% del total de los tumores de mama para todas las edades.

El cáncer de mama afecta a las mujeres de todas las edades, razas, grupos étnicos, condición socioeconómica y áreas geográficas. Sin embargo, mujeres de edad avanzada, de escasos recursos económicos y otras con limitado acceso al cuidado de la salud son afectadas desproporcionadamente. El cáncer de mama en hombres es muy raro.

Hay evidencia de que la genética o rasgos heredados contribuyen al riesgo de desarrollar cáncer de mama. Esto por cuanto existe una mayor frecuencia de cáncer de mama entre mujeres con una historia familiar de cáncer de mama. Además, en algunas familias, se observa que varios miembros están afectados con este cáncer. En muchas de estas familias, se han identificado modificaciones en el material genético conocidas como mutaciones como la causa del riesgo heredado al cáncer.

El riesgo varía con la edad a la cual el pariente afectado fue diagnosticado: entre más joven el pariente afectado, mayor el riesgo de los parientes. Este efecto es mucho más drástico para mujeres menores de 50 años que tienen un pariente de primer grado afectado antes de los 50 años.

Estudios han mostrado que aquellas mujeres que tienen a su madre o hermana con cáncer de mama, poseen un riesgo de desarrollar cáncer de mama dos o tres veces mayor que el resto de la población. En casos en que ambas estén enfermas, el riesgo aumenta hasta 6.5 veces respecto a la población sin antecedentes familiares de primer grado. El número de parientes afectados y la cercanía de la relación familiar son también factores importantes. En general, entre mayor número de parientes afectados y entre más cercana sea la relación familiar, mayor será el riesgo.

Dentro de este marco también se puede enfatizar el hecho de que la enfermedad, en el caso de personas con historial, presenta ciertas diferencias si se compara con personas que presentan casos esporádicos o no familiares como son: edad de aparición más temprana incluso en mujeres menores de 20 años, mayor frecuencia de casos en que se presenta en ambas mamas, presencia en la mayoría de los casos de aparición de tumores asociados como tumores de ovario y tumores de próstata en los varones de la familia. Todo esto convierte a la presencia de historia familiar en un aspecto sumamente importante que tomar en consideración a que edad debe una mujer ser estudiada por cáncer de mama.

Cerca del 5% al 10% de los casos de cáncer de mama muestran un patrón de herencia. Esta herencia se caracteriza por la transmisión de la predisposición al cáncer de generación en generación con aproximadamente 50% de los individuos que



heredan la modificación genética que predispone al cáncer. La modificación genética podría ser heredada ya sea a través de la madre o del padre.

Una vez que se establece el patrón de herencia mediante el análisis de los casos de cáncer de mama en la familia o genealogía, hay que determinar cual modificación genética se encuentra presente en esa familia.

Las modificaciones genéticas asociadas con herencia de riesgo de presentar el cáncer de mama son principalmente modificaciones genéticas conocidas como genes BRCA1 y BRCA2. Las mutaciones en cada uno de estos materiales genéticos producen diferentes características de malignidad y en algunos casos, estas modificaciones se asocian con anormalidades no malignas.

Las modificaciones genéticas de los genes BRCA1 y BRCA2 conducen a una muy alta probabilidad de desarrollar cáncer de mama. Los genes BRCA1 y BRCA2 han sido identificados y se han desarrollado un número de pruebas para detectar sus modificaciones o mutaciones. Estudios provenientes de familias con alto número de miembros afectados, han demostrado que mutaciones en estos genes incrementan más del 85% de riesgo de desarrollar cáncer de mama a la edad de 70 años y probablemente otros tipos de cáncer, como ovárico, colon y próstata.

En Costa Rica, no se han hecho estudios en este sentido, ni se conoce el componente hereditario de este tipo de cáncer. Por tanto, un estudio de esta naturaleza es de suma importancia para la prevención y manejo del cáncer hereditario de mama.

### **¿Cuáles son los propósitos y objetivos de este estudio?**

El propósito general de este estudio es obtener información acerca de la frecuencia y características en la población que padece de cáncer de mama con un componente hereditario en Costa Rica. Identificar en esas familias las modificaciones genéticas o mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 asociadas con el riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama en mujeres de Costa Rica.

Otros objetivos de este estudio son: detectar familias con cáncer de mama hereditario, reconstruir la historia de cáncer de mama en las familias detectadas lo cual se conoce como genealogía del cáncer de mama, determinar el patrón de herencia de susceptibilidad al cáncer o sea como se hereda y estudiar los factores de riesgo específicos que podrían estar asociados al riesgo de presentar el cáncer de mama y

seleccionar aquellas personas con mayor riesgo de desarrollar un cáncer para su detección temprana y si es posible administrar un tratamiento preventivo.

### **¿Quiénes podrán participar en este estudio?**

En este estudio participaran tres diferentes grupos de personas:

1. Se incluirán 100 familias, afectadas con cáncer de mama, lo que implica que el mínimo de personas involucradas sería de 100, pero en estas familias se incluirán también de dos a tres personas por familia. En estas familias se identificarán las modificaciones genéticas o mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 asociadas con el riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama.
2. Se incluirán 300 personas diagnosticadas con cáncer de mama antes de los 50 años de edad con o sin antecedentes familiares de cáncer de mama para determinar cual es la influencia del factor hereditario o genético en Costa Rica.
3. Se incluirán 300 personas sanas sin antecedentes de particulares de cáncer en sus familias como población de control para poder determinar la diferencia de las modificaciones hereditarias o genéticas encontradas entre las familias afectadas por cáncer de mama y las personas de familias no afectadas.

Las personas por estudiar deben tener las siguientes características:

- Cáncer de mama diagnosticado a temprana edad, es decir antes de los 50 años,
- Una historia familiar (primas hermanas, tías) de cáncer de mama y de ovarios, o la presencia de cáncer de mama en uno o más miembros masculinos de la familia.
- Todos los participantes deben ser mayores de edad.

### **¿Por qué se me invita a participar en este estudio?**

Usted ha sido invitado a participar en este estudio porque cumple una de las siguientes condiciones. El Investigador del estudio le ayudara a identificar cuál es su condición:

- Porque he sido diagnosticada con cáncer y pertenece a una familia con varios casos de cáncer de mama.
- Porque pertenece a una familia con varios casos de cáncer de mama.
- Porque he sido diagnosticada con cáncer a temprana edad, es decir antes de los 50 años.

- Porque soy una persona sana y no hay en mi familia casos de cáncer de mama y se incluirá como miembro del grupo de control.

**¿En qué consiste mi participación en este estudio. Qué tipo de procedimientos de investigación se me realizarán si decido participar en este estudio?**

Después de haber comprendido este documento de consentimiento informado pero **antes** de haber expresado su acuerdo en participar, se recomienda que usted tenga una sesión de “**Consejería Genética**”, lo cual consiste en una reunión privada entre usted, el investigador principal, Dr. Gustavo Gutiérrez Espeleta, y otros miembros del equipo de investigación especializados en este tema, incluida una psicóloga con experiencia en el tema. El objetivo de esta sesión es explicarle cuales son los probables resultados de las pruebas genéticas que se harán así como conocer su deseo de conocer o no de dichos resultados y las implicaciones, médicas, psicológicas, sociales y legales de los probables resultados y la responsabilidad que usted adquiere al conocer un determinado resultado respecto a su familia.

Una vez que usted haya comprendido los alcances y consecuencias probables de su participación en este estudio, no solo para usted sino para su familia, si usted esta de acuerdo en participar se le se pedirá que firme el documento de consentimiento informado.

Se le pedirá además que una vez obtenidos e interpretados los resultados usted elija si quiere o no quiere conocer los resultados de sus análisis y sus implicaciones para usted y su familia. Para efectuar esta escogencia de si usted si quiere o no quiere conocer sus resultados, se le pedirá que marque la casilla correspondiente en la página de firmas de este documento.

Después de haber dado su consentimiento informado mediante la firma del presente documento, su participación consistirá en.

1. Completar un cuestionario de su historia de salud, particularmente relacionada con la temática del estudio.
2. Se procederá a tomar una muestra de sangre o podría ser también un raspado bucal, para realizar los análisis de laboratorio para estudiar los cambios que existen en el material genético que es específico para cáncer de mama.

La toma de la muestra se llevará a cabo en el Instituto de Investigación de UCIMED y será enviada – previa autorización de la Ministra de Salud - de acuerdo con

la normativa vigente, a H. M. Lee Moffit Cancer and Research Institute en la University of South Florida. USA y al The Center for Research in Women's Health en la University of Toronto, Canada.

En esos laboratorios se procesaran las muestras para la determinación de las modificaciones de los genes mencionados BRCA1 y BRCA2 y ningún otro estudio no autorizado por usted. Una vez terminado los estudios indicados sus muestras serán almacenadas por 12 meses, salvo que usted indique que deberán ser destruidas de inmediato al terminar su participación en este estudio. Cualquier estudio adicional efectuado en estas muestras deberá contar con su autorización previa y haber sido aprobado por el Comité Ético Científico de la UCIMED.

Usted puede también suspender su participación en este estudio en el momento que lo desee con solo notificarlo al Dr. Gustavo Gutiérrez Espeleta, en cuyo caso sus muestras serían destruidas de inmediato y solo podrán ser utilizado los resultados obtenidos hasta ese momento. Usted también podrá decidir si quiere o no quiere conocer los resultados obtenidos hasta ese momento. Deberá tomar en cuenta que sus resultados tal vez no sean interpretables hasta la terminación del análisis de toda la información recolectada en este estudio.

3. Una vez finalizado el análisis de los resultados del estudio o lo más pronto posible si el resultado obtenido es concluyente y usted ha elegido conocer los resultados de sus análisis y sus implicaciones para usted y su familia, será contactado por los investigadores para explicarle sus resultados y sus implicaciones. Tendrá lugar una nueva reunión de **“Consejería Genética”**, y se establecerá un plan de seguimiento clínico con uno de los médicos del estudio, plan de exámenes y o de tratamiento preventivo a seguir según corresponda.

**¿Cuanto del tiempo será requerido durante mi participación en el estudio?**

**¿Cuándo terminará mi participación en el estudio?**

Es difícil establecer el tiempo requerido para la entrevista inicial, explicación del consentimiento informado, entrevista de consejería genética y entrevista para la entrega de resultados y explicación de los planes de seguimiento porque todo esto dependerá del tiempo que le tome a usted comprender y también de la complejidad o simpleza de los resultados obtenidos. Se estima que cada entrevista puede tomar de 1 a 2 horas. Usted tiene derecho a utilizar todo el tiempo que requiera para hacer todas las preguntas que usted desee y obtener las explicaciones que le satisfagan.

Es importante que usted tenga claro que entre las entrevistas iniciales y la obtención de los resultados los investigadores estiman un plazo de aproximadamente 36 meses.

Su participación en este estudio terminará al recibir los resultados y consejería genética, sin embargo, los investigadores le darán también seguimiento a su condición médica de acuerdo con lo requerido para sus resultados por lo que este plazo no es posible de prever.

Como mencionamos anteriormente, usted puede también suspender su participación en este estudio en el momento que lo desee con solo notificarlo al Dr. Gustavo Gutiérrez Espeleta.

**¿Cuáles riesgos se podrán presentar durante mi participación en el estudio?  
¿Que medidas tomarán los investigadores para protegerme contra estos riesgos?**

Los posibles riesgos en caso de detectarse una modificación de su material genético que lo predisponga a padecer cáncer de mama son: ansiedad, depresión, reducción de la autoestima, frustración causada por la efectividad no probada de las tratamientos o intervenciones disponibles, riesgos y costos del seguimiento intensivo o preventivo, alteración de las relaciones familiares o con la pareja, culpabilidad por la posible transmisión a las (los) hijas (os), estigmatización social, posible discriminación por parte de compañías de seguros o empresas, podría ocurrir que las mujeres jóvenes limiten sus propias aspiraciones en la vida debido a su creencia de sucumbir a un cáncer, ansiedad excesiva sobre el desarrollo de cáncer de mama puede reducir el cumplimiento de las recomendaciones del seguimiento y reducir la calidad de vida.

Las posibles consecuencias en caso de no detectar una modificación de su material genético que lo predisponga a padecer cáncer de mama son: posibilidad de un seguimiento descuidado debido a la falsa creencia de que no hay riesgo en ausencia de mutación, “Culpa del sobreviviente”, es decir sentimiento de culpabilidad si hay otros miembros de la familia con la modificación genética que si predispone a padecer cáncer de mama y sufren por ello.

Los riesgos de un resultado incierto en el que no quede claro si la modificación de su material genético predispone o no al cáncer de mama:

Cuando el resultado es negativo y no concluyente, existe la necesidad de evaluar a otros familiares para determinar el significado de la modificación genética o

mutación encontrada. Casi el 30% de las modificaciones genéticas o mutaciones encontradas son mutaciones sin sentido, es decir de significado desconocido. Hasta que el significado sea determinado, el paciente puede experimentar ansiedad o frustración, pero puede continuar la terapia intensiva, necesidad de aumentar el seguimiento hasta que se conozca el significado de la mutación genética, ansiedad y frustración asociadas con la incertidumbre.

Aquellos a los que se les encuentre un cambio en el material genético necesitarán apoyo psicológico adicional a través de varias vías, incluyendo la referencia a un psiquiatra o a una asociación de ayuda. Asimismo se garantiza que algunos de sus familiares tendrán la posibilidad de tamizaje.

Otros riesgos menores de este estudio podrían ser los relacionados a la toma de muestra sanguínea. Estos riesgos incluyen mareos, inflamación de la vena, dolor local, hematoma y/o sangrado o infección en el sitio de inserción de la aguja.

### **¿Que pasa si sufro alguna lesión, me enfermo o tengo algún otro problema como resultado de este estudio?**

Para protegerlo a usted de los riesgos menores mencionados en el punto anterior, la muestra de sangre será obtenida por personal capacitado y se utilizará material estéril.

Los investigadores han tomado las medidas necesarias para minimizar los riesgos esperados. Usted puede aun así presentar o experimentar efectos adversos, incluso cuando los investigadores tengan el cuidado de evitarlos.

Usted como participante en un estudio de investigación, tiene el deber de cumplir con ciertas responsabilidades. Si usted cree que se le hizo daño, notifíquelo a los investigadores anotados en este documento. Aunque sea poco probable que usted sufra una lesión como resultado en los procedimientos de este estudio, el Dr. Kenneth Loáiciga y la Dra. Marisel Aguilar, le darán atención médica gratuita en su práctica privada.

Usted puede obtener tratamiento médico para la lesión física que se presente como resultado del procedimiento requerido por este estudio, en la forma en que usted usualmente lo obtendría. No habrá compensación económica. No se han tomado otras provisiones para pagos financieros u otras formas de compensación

(como por ejemplo pérdidas monetaria, pérdidas de tiempo del trabajo o sensación de malestar), que tengan relación con la lesión.

Al firmar este consentimiento informado usted no ha renunciado a ninguno de sus derechos legales a los cuáles usted tiene derecho como participante en un estudio de investigación y usted no está eximiendo de responsabilidad a nadie involucrado en este estudio por negligencia.

Usted tiene la responsabilidad de reportar cualquier daño, efectos adversos u otros problemas que presente durante este estudio.

### **¿Si participo en este estudio, puede también participar en otros estudios?**

Perfectamente usted puede participar en otros estudios, solamente le solicitamos que nos informe al respecto.

### **¿En que me puede beneficiar mi participación en este estudio? Como se pueden beneficiar otros?**

Los beneficios pueden originarse tanto si la prueba revela o no una modificación genética o mutación relacionada o no con el cáncer de mama:

En caso de detectarse una modificación genética o mutación relacionada con el cáncer de mama, los beneficios pueden ser:

- Reducción de la incertidumbre y de la ansiedad a menudo asociada “de no saber”.
- El potencial de reducir la mortalidad y la morbilidad debido a una intensificación del seguimiento o a medidas preventivas como quimioterapia o cirugía preventiva.
- Oportunidad de avisar a los pacientes de sus riesgos potenciales y de los servicios disponibles.
- También se ha indicado que podría ser una ventaja la posibilidad de participar en ensayos clínicos y en investigaciones relacionadas.

En caso de no detectarse una modificación genética o mutación relacionada con el cáncer de mama, los beneficios pueden ser:

- Variación del riesgo y reducción de la ansiedad.
- Evitar estrategias de monitorización intensiva y medidas preventivas.
- Toda esta información ayudaría también a tomar ciertas medidas que contribuyen a la prevención y disminución de la incidencia de cáncer de mama en el país.

### **¿Si decido no participar en el estudio, que otras opciones tengo?**

La participación en este estudio es voluntaria. Usted no necesita participar en este estudio para recibir los cuidados estándares de la salud. No hay ninguna penalidad si usted no desea participar en este estudio.

Muchas pacientes con riesgo de cáncer de mama u ovario elevado optarán por no realizarse la prueba genética. Hay otras alternativas, como un seguimiento intensivo y participación en otras investigaciones clínicas. Algunos expertos recomiendan que las mujeres con un pariente en primer grado con cáncer de mama o parientes con esta enfermedad comiencen con mamografía anual a una edad 10 años antes que la de aparición del cáncer en la familia. Sin embargo, a pesar de que esta proposición pueda parecer razonable no hay datos que la sustenten. Estos métodos podrían permitir al paciente evitar algunas de las potenciales cargas psicosociales asociadas con la prueba genética. Otras alternativas podrían incluir retrasar la prueba o almacenar muestras de ADN para que se beneficien los descendientes.

Alternativas a la detección de la mutación pueden ser (no para efectos de esta investigación):

- No realizar la prueba y adoptar medidas de seguimiento intensivo como aquellas que se tomarían si hubiese mutación,
- Retrasar la prueba a una fecha posterior y,
- Preparar y almacenar muestras del paciente y de sus parientes para posibles pruebas futuras si hay interés de los descendientes u otros parientes.

Como se ha dicho, la detección de una mutación en los genes BRCA1 o BRCA2 no significa que el individuo vaya a desarrollar cáncer. Tampoco significa que, si aparece el cáncer, será detectado o tratado de un modo más efectivo. Aunque se pueda argumentar que la detección de la mutación motivará un seguimiento consciente, este seguimiento también se puede realizar sin la prueba genética.

### **¿Si deseo suspender mi participación en el estudio, que necesito hacer?**

Usted puede suspender la participación en el estudio en cualquier momento. Si se retira del estudio antes que el mismo haya finalizado, no habrá ningún castigo o pena para usted y no perderá ninguno de los beneficios a los que tiene derecho. Si usted acepta decirles a los investigadores el motivo por el cual desea retirarse del estudio, los motivos de su retiro se pueden mantener como parte del expediente del estudio. Si usted decide retirarse del estudio antes de que el mismo haya terminado,



por favor notifíquese a alguno de los investigadores anotados en la sección de contactos.

**¿Existirá algún peligro para mí si decido separarme del estudio?**

No.

**¿Pueden los investigadores del estudio separarme del mismo a pesar de que yo quiera continuar participando?**

Si. Existen muchas razones por las que los investigadores puedan requerir separar a del estudio. Algunos ejemplos son:

- El investigador del estudio tiene el derecho de detener su participación en el estudio en cualquier momento, con o sin su consentimiento, si a criterio del investigador principal usted debe ser separado si es en el mejor interés de su salud.
- El estudio se suspende o se cancela. Este estudio o parte del mismo puede ser interrumpido en cualquier momento a discreción de: el médico del estudio, por parte del patrocinador, las autoridades locales como los Comités Éticos locales que hayan revisado el estudio, y que velan por los derechos y bienestar de los sujetos participantes.
- Usted no satisface los requerimientos del estudio.

**¿El participar en este estudio representara algún costo para mí?**

No habrá ningún cargo para usted por la participación en este estudio, ni por los procedimientos que se realicen en él. Su evaluación no tendrá ningún costo. Cualquier costo adicional especial del estudio será cubierto por el proyecto.

**¿Recibiré algún pago o me darán algo en particular por participar en este estudio?**

No recibirá ningún pago por participar en este estudio. Usted recibirá en forma gratuita las pruebas de laboratorio y los procedimientos asociados con este estudio.

**¿Quién tiene beneficio financiero de los resultados de este estudio?**

Nadie obtiene beneficio financiero de los resultados de este estudio.

## **Confidencialidad de los materiales de investigación y uso de los datos recolectados por este estudio.**

Los investigadores que llevan a cabo este estudio mantendrán su información en forma confidencial tal y como lo establece la normativa vigente. Podrán tener acceso a su información de salud las autoridades regulatorias y de protección acreditadas en Costa Rica.

Por otra parte, un juez competente puede solicitar que otros tengan acceso a su información.

### **¿Cómo los investigadores van a proteger mi privacidad?**

Sus datos no serán reportados individualmente en ningún reporte del estudio. Los expedientes serán mantenidos confidencialmente y en un lugar seguro en la UCIMED, además una copia de los expedientes del estudio se mantendrá en custodia.

Toda la información será manejada con un número de identificación único creado especialmente para este estudio y el nombre de los participantes quedará reservado solamente para cuando se deba dar información a ellos mismos.

Todos los reportes generados a partir de esta información serán en forma agrupada, de tal manera que de ninguna manera será posible deducir de cuál participante se trata.

### **¿Cuál información pueden ver los investigadores u otras personas. y quienes pueden verla?**

Los registros van a estar disponibles para los investigadores, miembros del Comité Ético Científico de la UCIMED (CEC-UCIMED), y las autoridades regulatorias de Costa Rica y extranjeras en la forma mencionada en el punto anterior.

### **¿Que sucede con la información cuando el estudio termine o si cancelo su permiso?**

Como regla, los investigadores no continuarán utilizando la información recolectada una vez terminado el estudio y reportados los resultados, pero la normativa vigente exige la custodia en un lugar seguro hasta por 5 años, posteriormente será destruida. En ocasiones, puede que sea necesario que se utilice la información, aun cuando su permiso haya sido cancelado o el estudio se haya terminado. Ejemplos de esto serían:

- Evitar la pérdida de datos del estudio que ya hayan incluido información
- Proveer información limitada para investigación, educación u otras actividades. Esta información no incluirá el nombre, cédula o cualquier otro dato que pueda facilitar su identificación por terceras personas.
- Ayudar a que los organismos reguladores oficiales, la universidad y el gobierno puedan asegurarse que el estudio se ha conducido en forma apropiada.

### **¿Cuándo termina el permiso?**

Su permiso termina al final del estudio, a menos que usted decida cancelarlo antes. Usted puede cancelar el permiso comunicándose por escrito con cualquiera de los investigadores.

### **¿A quien o quienes puedo preguntarles sobre el estudio?**

Usted debe preguntar cualquier cosa que no entienda antes de firmar este formulario. El personal del estudio estará dispuesto a responder sus preguntas antes, durante y después del estudio.

Si durante el estudio usted tiene alguna duda o pregunta para obtener más información sobre el estudio, dudas sobre los procedimientos del estudio o tratamientos, necesita reportar una enfermedad, lesión u otro problema, o no quiere participar más en el estudio, puede comunicarse con el investigador principal, Dr. Gustavo Gutiérrez Espeleta Tel. 296-3944 ext 216, 389-2176 o al Fax. 231-4368.

Si tiene alguna pregunta sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación o alguna queja referente a este estudio de investigación, deberá comunicarse al Comité Ético Científico de la Universidad de Ciencias Médicas, (CEC-UCIMED) con el Dr. Efraín Artavia Loría, Director. Teléfono 296 - 3944 extensiones 176 o 130, fax 296 - 3944 extensión 159, dirección electrónica [cec@ucimed.com](mailto:cec@ucimed.com); [artaviale@ucimed.com](mailto:artaviale@ucimed.com) .

### **¿Cuáles documentos me darán?**

Su firma en la siguiente sección significa que recibió copia de este consentimiento informado, el cual incluye el número de teléfono para llamadas durante las 24 horas, y el nombre de una persona en esta oficina. (nota: además de la copia que usted recibe, se guardará otra copia del mismo en un archivo confidencial separado).

Como participante en este estudio de investigación, doy constancia que:

1. Me explicaron y leyeron o leí todo el documento anterior que precede a la presente hoja de firmas.
  2. Me contestaron todas mis preguntas y comprendí el documento completamente.
  3. Me reuní con miembros del equipo de investigación para recibir la Consejería Genética y he comprendido claramente e los alcances y consecuencias de los probables resultados de este estudio.
  4. Estoy de acuerdo en participar en este estudio clínico.
  5. Entiendo que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento.
  6. Firmo en forma completamente voluntaria.
- Si, quiero conocer los resultados de mis análisis y sus implicaciones para mi y mi familia.
- No, no quiero conocer nada acerca de los resultados ni sus implicaciones.

|   |  |               |               |
|---|--|---------------|---------------|
| <b>Nombre y apellidos del (la) participante:</b>                    | <b>Firma del (la) participante:</b>              | <b>Cédula</b> | <b>Fecha:</b> |
| <b>Nombre y apellidos del (la) representante legal: (Si aplica)</b> | <b>Firma del (la) representante legal:</b>       | <b>Cédula</b> | <b>Fecha:</b> |
| <b>Nombre de quien explica el consentimiento:</b>                   | <b>Firma de quien explica el consentimiento:</b> | <b>Cédula</b> | <b>Fecha:</b> |
| <b>Nombre del (la) investigador(a) principal:</b>                   | <b>Firma del (la) investigador(a) principal:</b> | <b>Cédula</b> | <b>Fecha:</b> |

Como testigo a la firma de este documento, doy constancia que:

1. El participante firmó el documento con total libertad.
2. Se le entregó una copia firmada al participante para llevarse consigo.
3. No tengo relación alguna con el centro, investigador o patrocinador de este estudio.
4. Se leyó y explicó todo el documento:  SI  NO
5. El participante tuvo la oportunidad de hacer todas las preguntas que quiso:  
 SI  NO
6. La persona que lo explicó contestó claramente todas las preguntas.  
 SI  NO

| Firma del (la) Testigo: | Cédula | Fecha |
|-------------------------|--------|-------|
|                         |        |       |

Lugar de la explicación y firma de este consentimiento informado: \_\_\_\_\_,  
Costa Rica.

## PRIMERA PARTE

### DETERMINACION DEL RIESGO HEREDITARIO

1. Tipo de participante:

\_\_\_\_\_ Afectado de cáncer de mama      \_\_\_\_\_ No afectado de cáncer de mama

2. Seleccionar las opciones siguientes que correspondan para determinar el tipo de riesgo:

\_\_\_\_\_ Hay tres o más parientes en primer o segundo grado afectados del mismo lado de la familia, independientemente de la edad al diagnóstico. (tener presente este dato en familias con pocas mujeres)

Hay menos de tres parientes afectados, pero se cumple alguna de las siguientes condiciones especiales:

\_\_\_\_\_ diagnosticaron al paciente o a uno de sus parientes a los 45 años de edad o menos,

\_\_\_\_\_ han identificado a un miembro de la familia con una mutación perceptible, o

\_\_\_\_\_ presencia de uno o más cánceres de ovario a cualquier edad y uno o más miembros de la familia del mismo lado con cáncer de mama a cualquier edad

\_\_\_\_\_ presencia de cáncer de mama en un paciente o pariente masculino

\_\_\_\_\_ el paciente pertenece a un grupo de riesgo específico (étnico) y hay presencia en su familia de uno o más casos de cáncer de mama u ovario a cualquier edad

\_\_\_\_\_ presencia de cáncer múltiple o bilateral en un individuo

\_\_\_\_\_ personas de las que se sospecha que tengan un síndrome o desorden genético asociado a un gen implicado en el cáncer de mama.

\_\_\_\_\_ no presenta ninguna de las características anteriores.

3. Riesgo Hereditario:

\_\_\_\_\_ Alto

\_\_\_\_\_ Bajo

Si el riesgo es alto, continuar con la explicación y aceptación del consentimiento informado y luego con el llenado de la entrevista de historia de salud personal y familiar

## TERCERA PARTE

### ENTREVISTA

#### Epidemiología genética e identificación de mutaciones en genes asociados con susceptibilidad hereditaria al cáncer de mama en Costa Rica

Entrevistador ..... Fecha de la entrevista ( / / )

Fuente de donde procede

#### I FICHA DE IDENTIFICACIÓN

1. Nombre:.....

2. Cédula .....

3. Código de familia .....

4. Código de persona .....

5. Sexo: 1. M 2. F

7. Teléfono.....

8. Estado civil: 1. Soltera 2. Casada 3. Unión libre

4. Separada 5. Divorciada 6. Viuda

9. Escolaridad: 1. Universitaria 2. Técnica 3. Secundaria

4. Primaria 5. Ninguna

10. Profesión:.....

11. Ocupación actual

12. Edad ..... 13. Fecha de nacimiento:.( / / )

Lugar de nacimiento:

14. Provincia.....Cantón.....Distrito.....

15. País (en caso de extranjeros).....

Dirección exacta actual

16. Provincia.....Cantón.....Distrito.....

17. Otraseñas.....

18. Grupo étnico

1. Mestizo

2. Afrocaribeño

3. Amerindio

4. Europeo

5. Oriental

6. Judío Ashkenazi

7. Otro. Especifique: \_\_\_\_\_

**19. Antecedentes familiares:** (si ha estado afectado de cáncer, llenar columnas sombreadas)

|                      | Nombre | Vive<br>1=si<br>2=no | Afectado<br>de cáncer<br>1=si 2=no | Ubicación<br>(tipo de<br>cáncer) | Edad al<br>diagnóstico | Hospital<br>donde fue<br>tratado |
|----------------------|--------|----------------------|------------------------------------|----------------------------------|------------------------|----------------------------------|
| Padre                |        |                      |                                    |                                  |                        |                                  |
| Madre                |        |                      |                                    |                                  |                        |                                  |
| Abuelo paterno       |        |                      |                                    |                                  |                        |                                  |
| Abuela paterna       |        |                      |                                    |                                  |                        |                                  |
| Abuelo materno       |        |                      |                                    |                                  |                        |                                  |
| Abuela materna       |        |                      |                                    |                                  |                        |                                  |
|                      |        |                      |                                    |                                  |                        |                                  |
| Hermano 1 (el mayor) |        |                      |                                    |                                  |                        |                                  |
| Hermano 2            |        |                      |                                    |                                  |                        |                                  |
| Hermano 3            |        |                      |                                    |                                  |                        |                                  |
| Hermano 4            |        |                      |                                    |                                  |                        |                                  |
| Hermano 5            |        |                      |                                    |                                  |                        |                                  |
| Hijo 1 (el mayor)    |        |                      |                                    |                                  |                        |                                  |
| Hijo 2               |        |                      |                                    |                                  |                        |                                  |
| Hijo 3               |        |                      |                                    |                                  |                        |                                  |
| Hijo 4               |        |                      |                                    |                                  |                        |                                  |
| Hijo 5               |        |                      |                                    |                                  |                        |                                  |
| Tío 1 (el mayor)     |        |                      |                                    |                                  |                        |                                  |
| Tío 2                |        |                      |                                    |                                  |                        |                                  |
| Tío 3                |        |                      |                                    |                                  |                        |                                  |
| Tío 4                |        |                      |                                    |                                  |                        |                                  |
| Tío 5                |        |                      |                                    |                                  |                        |                                  |
| Esposo               |        |                      |                                    |                                  |                        |                                  |
| Otros                |        |                      |                                    |                                  |                        |                                  |



|                         | Nombre | Vive<br>1=si<br>2=no | Afectado<br>de cáncer<br>1=si 2=no | Ubicación<br>(tipo de<br>cáncer) | Edad al<br>diagnóstico | Hospital<br>donde fue<br>tratado |
|-------------------------|--------|----------------------|------------------------------------|----------------------------------|------------------------|----------------------------------|
| parientes<br>con cáncer |        |                      |                                    |                                  |                        |                                  |

## II ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS

20. Ha tomado bebidas alcohólicas al menos una vez por semana por 6 meses o más:

1. Si (Continuar)    2. No (Pasar a la pregunta 29)

21. A qué edad inició consumiendo alcohol al menos una vez por semana por 6 meses o más .....

22. Por cuántos años en total ha consumido alcohol al menos una vez por semana por 6 meses o más? .....años .....meses (en caso de menos de 1 año)

23. Cuando tomó licor al menos una vez por semana por 6 meses o más, cuántos tragos toma o tomó en promedio?

Cerveza (# de latas o botellas) .....

Vino (# de copas) .....

Licor (# de tragos) .....

24. Toma licor actualmente al menos una vez por semana

1. Si (Pasar a la pregunta 29)    2. No (Continuar)

25. Edad a la que dejó de tomar licor .....

26. Ha fumado alguna vez un cigarrillo, aunque sea una “subida” en los últimos 30 días: 1. Si (Pasar a la Parte 2)    2. No (Continuar)

27. Ha fumado al menos un cigarrillo diario por 3 meses o más:

1. Si (Pasar a la Parte 1)    2. No (Ir a la Sección III)

### PARTE 1 – SOLO PARA FUMADORES ANTERIORES

28. A qué edad inició a fumar al menos un cigarrillo diario por 3 meses o más: .....

29. Cuando Ud. fumaba al menos un cigarrillo diario por 3 meses o más cuántos cigarrillos fumaba en un día normal: .....

30. Edad a la que dejó de fumar .....

31. Por cuántos años en total fumó al menos un cigarrillo diario .....

PARTE 2 – SOLO PARA FUMADORES ACTUALES

32. A qué edad inició a fumar al menos un cigarrillo diario por 3 meses o más:  
.....
33. Por cuántos años en total ha fumado al menos un cigarrillo diario .....
34. Desde que empezó a fumar al menos un cigarrillo diario cuántos cigarrillos fuma en un día normal: .....
35. Actualmente cuántos cigarrillos diarios fuma.....

**III ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS**

Enfermedades que tiene actualmente

- |                                 |       |       |
|---------------------------------|-------|-------|
| 36. HTA                         | 1. Si | 2. No |
| 37. Diabetes Mellitus           | 1. Si | 2. No |
| 38. Enf. Cardiovasculares       | 1. Si | 2. No |
| 39. Otra(s) (especifique) ..... |       |       |

Enfermedades que ha tenido

- |                                |       |       |
|--------------------------------|-------|-------|
| 40. Hepatitis                  | 1. Si | 2. No |
| 41. Malaria                    | 1. Si | 2. No |
| 42. Otra(s) (especifique)..... |       |       |
43. Ha padecido de enfermedades benignas de las mamas como quistes, mastopatía fibroquística u otras? 1. Si (Continuar) 2. No (Pasar a la pregunta 48) 3. No sabe
44. Si la respuesta es Si, a qué edad se lo diagnosticaron por primera vez: .....años
45. Le han practicado biopsia para hacer el diagnóstico de enfermedad benigna:  
1. Si (Continuar) 2. No (Pasar a la pregunta 48)
46. Si la respuesta es Si, cuántas biopsias le han practicado .....
47. Si la respuesta es Si, a qué edad se le practicó biopsia por primera vez.....
48. ¿Le han diagnosticado cáncer de mama alguna vez? 1. Si 2. No  
1. Si (Continuar) 2. No (Pasar a la pregunta 54)
49. A qué edad le hicieron el diagnóstico \_\_\_\_\_ años
50. ¿Dónde le hicieron el diagnóstico?

Nombre de la institución

- |                     |   |       |
|---------------------|---|-------|
| Hospital            | 1 | ..... |
| Consultorio privado | 2 | ..... |

- Clínica CCSS            3            .....
- Clínica privada        4            .....
- Otro lugar (especifique)    5.....

51. ¿Cómo sospechó del cáncer?

- 1. Examen físico realizado por profesional
- 2. Mamografía
- 3. Ecografía
- 4. Auto examen

52. 1. Unilateral        2. Bilateral

53. Le han removido alguna de las mamas quirúrgicamente:

No.....

Si, la mama izquierda        Edad..... años

Si, la mama derecha        Edad..... años

54. ¿Otro cáncer?

Tipo ..... Edad .....

Tipo ..... Edad .....

Tipo ..... Edad .....

**IV ANTECEDENTES GINECOBSTÉTRICOS**

55. Edad de la menarca: ..... años

56. Le diagnosticaron alguna vez Amenorrea Primaria (falla para iniciar la menstruación en forma natural)            1. Si            2. No

57. Ha utilizado alguna vez anticoncepción hormonal (incl. anticonceptivos orales, inyectados, parches, etc.)            1. Si (Continuar)            2. No (Pasar a la pregunta 62)

58. A qué edad inició el uso de la anticoncepción hormonal: ..... años



75. Si la respuesta es No, qué edad tenía cuando utilizó por última vez la terapia:  
.....años

76. En total por cuánto tiempo utilizó terapia hormonal: ..... años .....meses

77. Edad de inicio de la menopausia: ..... años

78. Indique cuántas mamografías le han realizado en los últimos 5 años:..... (0 para ninguna y pasa a pregunta 80)

79. Indique hace cuánto le realizaron la última mamografía.....

## **V ACTIVIDADES FÍSICAS**

Describa el nivel de actividad física que realizaba cuando usted tenía 18 años de edad según las siguientes categorías:

80. Trabajo:

( ) Muy Fuerte (atleta profesional, bailarina, trabajador pesado)

( ) Fuerte (finquero, trabajador del campo).

( ) Medio (Agente de ventas, cocinera, niñera, ama de casa, servidora doméstica).

( ) Promedio (vendedora de tienda, profesora, técnico de laboratorio).

( ) Sedentario (oficinista, estudiante).

81. Deporte:

Veces ..... por semana

Minutos ..... por vez

82. Medidas:

Peso en kg: .....

Talla en metros: .....

Circunferencia cintura .....

Circunferencia caderas .....