

ARTÍCULO ORIGINAL

Contribution of genetic factors in the occurrence of breast cancer in Cuban women

Contribución de factores genéticos en la aparición del cáncer de mama en mujeres cubanas

David José Pérez Reyes¹  , Roberto Lardoezt Ferrer² , Martha Sonia Robaina Castellanos³ 

¹Hospital San Juan de Dios. Ministerio de Salud. Nicaragua.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

³Servicio de Oncogenética. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

Cite as: Pérez Reyes DJ, Lardoezt Ferrer R, Robaina Castellanos MS. Contribution of genetic factors in the occurrence of breast cancer in Cuban women. Data and Metadata. 2022; 1:37. <https://doi.org/10.56294/dm202275>

Enviado: 11-09-2022

Revisado: 23-11-2022

Aceptado: 15-12-2022

Publicado: 16-12-2022

Editor: Prof. Dr. Javier González Argote 

ABSTRACT

Introduction: breast cancer is a disease of multifactorial etiology, where genetic factors and environmental factors are involved, in Cuba it constitutes the second cause of mortality in women “however” it is not known what the risk of a woman is developing it attributable to genetic predisposition, limiting an effective genetic counseling.

Objective: to identify the preferential clustering of breast cancer in relatives of cases with respect to the population and to analyze the genetic contribution in people with breast cancer attended at the National Institute of Oncology and Radiobiology (INOR).

Methods: we conducted an analytical study of cases and nested neighborhood controls in a dynamic cohort. The sample consisted of 66 cases and 132 controls. The genetic contribution was studied through the tools of genetic epidemiology.

Results: there was a preferential clustering of this disease in families that, in the population, genetic factors defined the familial prevalence of breast cancer in the relatives of the cases and there was an increasing tendency to suffer the disease as the proportion of genes to be shared increases.

Conclusion: the preferential aggregation of breast cancer is identified and the contribution of genetic factors in the appearance of this disease in women attended at INOR is analyzed, showing that a person has three times more risk of suffering breast cancer attributable to the history of this disease in second-degree relatives.

Keywords: Breast Neoplasms; Risk Factors; Genetic Predisposition to Disease.

RESUMEN

Introducción: el cáncer de mama es una enfermedad de etiología multifactorial, donde están involucrados factores genéticos y factores ambientales, en Cuba constituye la segunda causa de mortalidad en las mujeres “sin embargo” no se conoce cuál es el riesgo de que una mujer lo desarrolle atribuible a la predisposición genética, limitando un asesoramiento genético efectivo.

Objetivo: identificar la agrupación preferencial del cáncer de mama en familiares de los casos respecto a la población y analizar la contribución genética en personas con cáncer de mama atendidas en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR).

Método: se realizó un estudio analítico, de casos y controles vecindarios anidados en una cohorte dinámica. La muestra estuvo constituida por 66 casos y 132 controles. Se estudió la contribución genética a través de las herramientas de la epidemiología genética.

Resultados: existió una agrupación preferencial de esta enfermedad en las familias que, en la población,

los factores genéticos definieron la prevalencia familiar del cáncer de mama en los parientes de los casos y existió una tendencia creciente de padecer la enfermedad en la medida que aumenta la proporción de genes a compartir.

Conclusiones: se identifica la agregación preferencial del cáncer de mama y se analiza la contribución de factores genéticos en la aparición de esta enfermedad en mujeres atendidas en el INOR demostrándose que una persona tiene tres veces más riesgo de padecer cáncer de mama atribuible al antecedente de esta enfermedad en los familiares de segundo grado.

Palabras clave: Neoplasias de la Mama; Cáncer de Mama; Factores de Riesgo; Predisposición Genética a la Enfermedad.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) actualmente es considerado la principal causa de mortalidad por cáncer en el mundo.⁽¹⁾

Ha sido estimado que más de un millón de nuevos casos son diagnosticados anualmente y la tendencia es al aumento dado al crecimiento de la población y la mayor longevidad, así se prevé que el número anual de defunciones debidas a cáncer asciendan de 7,6 millones de personas en el 2008 a 13 millones en el 2030.⁽²⁾

En Estados Unidos el CM es la causa más frecuente de diagnóstico de cáncer entre las norteamericanas, con una relación de una por cada tres, aproximadamente 232 340 nuevos casos de cáncer de mama invasivo y 39 620 defunciones por esta causa fueron esperadas que ocurrieran entre las estadounidenses en el año 2013 y la tendencia es que 1 de cada 8 mujeres desarrollará CM en su vida.⁽³⁾

En Cuba la principal causa de muerte de todas las edades son los tumores malignos con un total de defunciones en el año 2013 de 22 868 personas y este comportamiento es igual en todas las provincias del país. En el año 2013 ocurrieron 1 434 defunciones por CM entre las mujeres, siendo la tercera causa de defunciones por cáncer y la segunda causa de mortalidad por tumores malignos en el sexo femenino, anualmente más de 2 500 nuevos casos con esta enfermedad son diagnosticados en el país, con una mayor incidencia entre las mujeres de 45 a 65 años.⁽⁴⁾

El CM es una enfermedad heterogénea que consiste en una compleja interacción genoma-ambiente y la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas. Excepto en aquellos casos donde se ha demostrado la presencia de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, así como en raros síndromes genéticos causados por mutaciones en los genes TP53, STK11, PTEN, CDH1, NF1 o NBN, la agregación familiar de esta neoplasia permanece inexplicable. En un estudio realizado en el año 2007 en el INOR, de las 307 pacientes con CM que se estudiaron molecularmente, el 2,6 % presentaban mutaciones en los genes BRCA1-2.⁽⁵⁾ Este por ciento incluía el 10 % de los casos familiares y el 10 % de los casos menores de 40 años.^(6,7)

Estos factores genéticos usualmente incrementan el riesgo ligera o moderadamente, la excepción son las mujeres y los hombres que poseen mutaciones en los genes BRCA.⁽⁸⁾ Estas personas tienen un alto riesgo en su vida para el CM y ovario, en dependencia de la proporción de proteínas anómalas producto de las mutaciones génicas. En lugar de tener un riesgo del 12 % para el CM, este riesgo se incrementa hasta un 60 %, si las mujeres presentan una mutación en estos genes.⁽⁹⁾ Se cree que alrededor del 5 al 10 por ciento de los casos de CM son hereditarios, o sea que se originan directamente de mutaciones heredadas de uno de los padres.⁽¹⁰⁾

Los genes involucrados en el CM se pueden agrupar en genes de alta y baja penetrancia.

Entre el 5-10 % de los casos de cáncer de mama son causados por mutaciones en la línea germinal en los genes de susceptibilidad para este cáncer. Dos genes mayores de susceptibilidad, BRCA1 y BRCA2, han sido identificados en los cromosomas 17 y 13 respectivamente.⁽¹¹⁾ Estos genes conocidos además como genes de alta penetrancia tienen una alta probabilidad de desarrollar cáncer de mama entre los portadores de algunas variantes alélicas de estos genes. Existe un 90 % de posibilidades de que una mujer que tenga estos genes mutados desarrolle cáncer de mama. Los hombres portadores de una mutación en el gen BRCA1 no tienen riesgo de desarrollar CM, pero si son portadores de una mutación en el gen BRCA2, tienen un alto riesgo.^(12,13)

Los polimorfismos en genes de susceptibilidad al cáncer de mama de baja penetrancia, conocidos como genes modificadores, parecen estar relacionados con una alta proporción de casos con esta enfermedad. Estos genes están involucrados en el metabolismo de los xenobióticos, los estrógenos y las especies reactivas de oxígeno.⁽¹⁴⁾ La frecuencia de las variantes polimórficas de estos genes es mucho mayor en la población general que la frecuencia de los genes de alta penetrancia. Sin embargo, el riesgo para el CM es mucho menor para los portadores de polimorfismos en los genes de baja penetrancia que el riesgo antes descrito para las mutaciones en los genes BRCA1/2.⁽¹⁵⁾

A pesar de esfuerzos significativos, el gen BRCA3 no se ha podido identificar, no obstante, varios reportes se han publicado recientemente sobre genes que participan en los mecanismos de reparación del ADN y

polimorfismos de simple nucleótido (SNPs) asociados con un incremento en el riesgo de CM.^(16,17)

Por todo lo anteriormente planteado, estamos ante una entidad que, desde el punto de vista clínico, epidemiológico y genético, representa un serio problema de salud pública a nivel nacional e internacional y con una gran incógnita respecto a los roles que juegan los factores genéticos y ambientales en la multicausalidad de este desorden; por lo que la pregunta de investigación sería: ¿Cómo podríamos contribuir desde la perspectiva de la epidemiología genética a cambiar esta realidad epidemiológica?

La Red Nacional de Genética Médica no cuenta con tablas de estimación de riesgo para esta enfermedad que garantice un adecuado asesoramiento genético al individuo y a la familia específica de cada región, como primera herramienta de prevención ante esta enfermedad multifactorial.

La organización del sistema nacional de salud cubano, la existencia de un Instituto Nacional de Oncología que como parte del nivel terciario de atención, evalúan y dan seguimiento a los pacientes con CM, y la presencia de un servicio de oncogenética que estudia el CM hereditario, son elementos que garantizan desarrollar una investigación que con pocos recursos financieros y con un diseño que aprovecha las bondades que nos ofrece la epidemiología genética como ciencia salubrista para estimar la contribución genética en la aparición del CM, posibilita no evaluar un solo polimorfismo génico, un solo gen, sino la carga genética o predisposición genética mediante la prevalencia de la enfermedad en los familiares, a través de la agregación familiar según grado de parentesco.

En Cuba la principal causa de morbilidad y mortalidad son los tumores malignos, dentro de éstos el CM constituye la segunda causa de mortalidad en las mujeres cubanas y actualmente no se conoce cuál es el riesgo de que una mujer desarrolle CM atribuible a la predisposición genética debido a la inexistencia de tablas de riesgo que nos permitan estimarlo, lo que ha limitado que se brinde un asesoramiento genético efectivo, personalizado e individualizado acorde al riesgo genético existente.

MÉTODO

Estudio observacional, analítico, de casos y controles vecindarios anidados en una cohorte dinámica. Se realizó en la provincia de La Habana, Cuba.

El universo estuvo conformando, tomando como referencia el promedio de 2 500 pacientes que se diagnostican anualmente con cáncer de mama en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La población estuvo conformada por los casos con cáncer de mama incidentes, diagnosticados prospectivamente en la consulta de mastología del INOR. La muestra la conformaron 66 casos incidentes con CM diagnosticados prospectivamente en la consulta de mastología del INOR y seleccionados a partir de un muestreo aleatorio simple, definido el número a estudiar por conveniencia del autor. (Tabla 1)

Los criterios de inclusión para los casos fueron los siguientes: paciente incidente con diagnóstico clínico y anatomopatológico (examen físico, estudio ultrasonoFigura, mamografía y biopsia positivos) de cáncer de mama constatado en la historia clínica del INOR; que estuvieran en óptimas condiciones psicosomáticas para responder al cuestionario; que firmaran el acta de consentimiento informado. Los criterios de exclusión para los casos fueron los siguientes: pacientes que no estuvieron en condiciones psicosomáticas de responder el cuestionario o no se pudiera asegurar la veracidad de las respuestas; pacientes con cáncer de mama con algún grado de parentesco a otro caso ya seleccionado.

Para la selección de los controles se aplicó la técnica de apareamiento dos controles por cada caso (2:1). Utilizando la técnica de muestreo por densidad, teniendo en cuenta edad y sexo, por lo que se seleccionaron 132 controles (tabla1).

Para la inclusión de los controles se utilizaron los siguientes criterios: individuos sanos que no presentaron cáncer de mama, ni otra enfermedad común del adulto, sobre todo aquellas que comparten los mismos factores de riesgo; que ofrecieron su consentimiento informado; que estuvieran pareado con el caso con respecto a la edad ($\pm$ 5 años), al sexo y lugar de procedencia (preferiblemente de la misma población donde se obtuvieron los casos); que estuvieran en óptimas condiciones psicosomáticas para responder al cuestionario. Y como criterios de exclusión: que se les constataste diagnóstico clínico de CM u otro proceso tumoral mamario benigno durante la investigación.

Se aplicó, tanto para los casos como para los controles un instrumento de recolección de datos (Anexo 1) en forma de cuestionario adaptado a esta investigación por el autor y sus tutores, que facilitó la obtención de la información necesaria para realizar la investigación, validada previamente según criterios de un grupo de expertos en las especialidades de Oncología y Genética, dicho instrumento está basado en el modelo 68-23, Mastología-Oncología, Ministerio de Salud Pública; utilizado en las consultas de mastología del INOR y se aplicó personalmente en dicha consulta, previo consentimiento informado.

Se revisó la historia clínica de cada caso para precisar exámenes complementarios, historia natural de la enfermedad, posibles complicaciones y seguimiento de la enfermedad.

Tabla 1. Caracterización de casos con CM y controles según escolaridad, color de piel y ocupación

Variables	Casos (n=66)		Controles (n=132)		Total (n=198)	
	No	%*	No	%*	No	%*
Escolaridad						
Primaria	8	12,1	4	3,03	12	6,06
Secundaria	18	27,3	29	21,97	47	23,74
Primaria sin terminar	2	3	6	4,55	8	4,04
Preuniversitaria	6	9,1	21	15,91	27	13,64
Universitaria	22	33,3	43	32,58	65	32,83
Técnico medio	10	15,2	29	21,97	39	19,7
Color de la piel						
Blanco	26	39,4	69	52,27	95	47,98
Negro	17	25,8	19	14,39	36	18,18
Mestizo	23	34,8	44	33,33	67	33,84
Ocupación						
Trabajador	20	30,3	88	66,67	108	54,55
Jubilado	21	31,8	16	12,12	37	18,69
Ama de casa	25	37,9	28	21,21	53	26,77

*Calculado en base a n para cada grupo. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Toda la información recogida en el instrumento de recolección de datos se plasmó en una base de datos confeccionado sobre la plataforma Excel, en el ambiente Windows y se exportó al paquete estadístico SPSS, donde se realizaron todos los procedimientos estadísticos pertinentes según los objetivos de la investigación y el tipo de variable a investigar.

Se procedió al uso de estadígrafos descriptivos tanto para variables cualitativas (porcentaje) como para variables cuantitativas (medidas de tendencia central y de dispersión). Se empleó como prueba no paramétrica univariada el Chi cuadrado de Pearson para determinar la asociación de variables, empleando un nivel de significación estadística de 0,05, también se utilizaron el Chi cuadrado de Yate y el test de probabilidades exactas de Fisher. Se calculó el Odds Ratio con un intervalo de confianza del 95 % cuando el chi cuadrado de Pearson fue significativo.

Para dar salida a los objetivos de esta investigación se procedió de acuerdo con el siguiente flujograma:

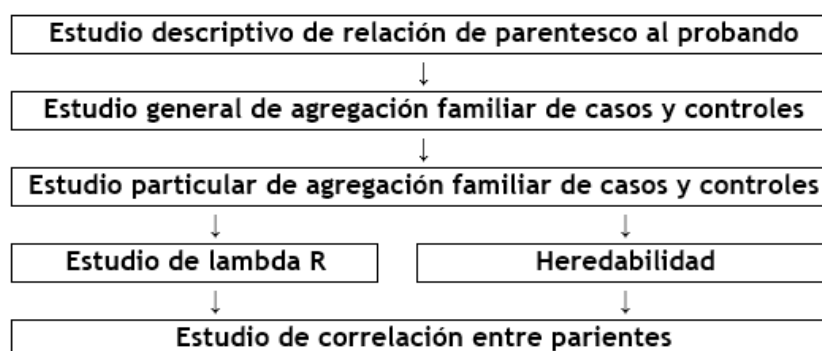


Figura 1. Flujograma de la investigación

El primer estudio descriptivo de relación de parentesco al probando permitió conocer cuántos familiares de los casos y controles se estudiaron tanto para el cáncer de mama como para otros tipos de cáncer, se utilizaron estadígrafos descriptivos y se hizo un análisis de regresión lineal simple, que incluyó un análisis de tendencia, ecuación de la recta y el coeficiente de determinación R² para observar la tendencia del CM y otros tipos de cáncer en los familiares de casos estudiados respecto a la proporción de genes en común así como la variación en la frecuencia de su aparición.

El estudio general de agregación familiar de casos y controles se diseñó para identificar la agrupación preferencial del CM en los familiares de los casos como una primera evidencia epidemiológica de la contribución

de factores genéticos en la aparición de la enfermedad.

Para analizar la contribución genética se diseñaron estudios de agregación familiar particular para casos y controles, teniendo en cuenta las clases de familias de primer grado, segundo grado y tercer grado, se realizó un estudio particular de agregación familiar en primos hermanos. En ambos diseños se excluyeron los propositus (casos y los controles).

Se realizó el cálculo de riesgo lambda R que constituye otro diseño de estudio de agregación familiar teniendo en cuenta la prevalencia del CM en la población y se realizó para cada grado de parentesco y clase de familia. Lambda R se interpretó como el cociente entre la prevalencia familiar y la prevalencia poblacional del CM. Se realizó un análisis de la tendencia de lambda R para el CM en los casos.

Se estimó la heredabilidad (h^2) a partir de la correlación de la enfermedad entre parientes, útil para precisar en qué medida el componente genético es importante en la aparición de la enfermedad. La heredabilidad toma valores entre 0 y 1 ($0 < h^2 < 1$), mientras más alto es la heredabilidad mayor componente genético. El cálculo de la heredabilidad se realizó tanto para el cáncer de mama como para los otros tipos de cáncer.

Se realizó un estimado de correlación de la enfermedad entre parientes dado por la correlación de la proporción de genes a compartir según tipo de familia o grado de parentesco y la correlación de personas afectadas.

Se realizó un estudio de la regresión lineal teniendo en cuenta las frecuencias observadas y las frecuencias esperadas para el cáncer de mama en los familiares de los casos, para esto se utilizó el paquete estadístico Statistica versión 7.0.

Se llevó a cabo el análisis de regresión lineal simple teniendo como variable dependiente la heredabilidad para el CM y como variable independiente la heredabilidad para otros tipos de cáncer para observar la correlación entre estas.

Para la realización de esta investigación se contó con la aprobación del Comité de Ética de las Investigaciones del Centro Nacional de Genética Médica (CNGM) y del INOR.

Se cumplió estrictamente con el proceso de consentimiento informado y confidencialidad de la información. Se explicó a los individuos (casos y controles), el propósito del estudio, los beneficios sociales y que para la ciencia tiene esta investigación. Se garantizó la confidencialidad de los datos y con quién contactar en caso de dudas o querer abandonar el estudio (se adjunta modelo de consentimiento informado como Anexo 2).

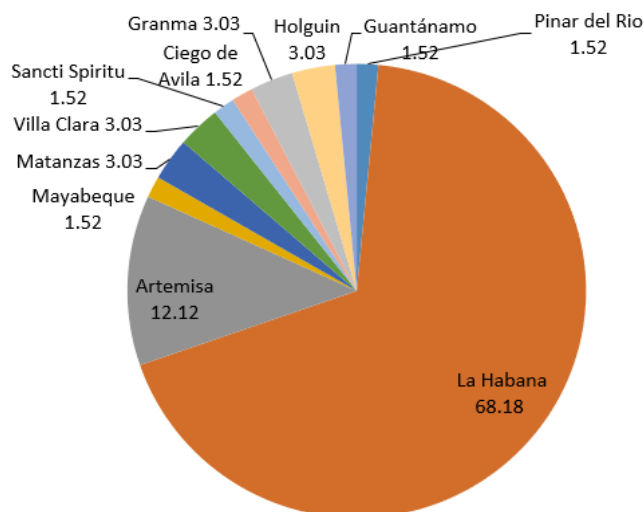
Los datos de identidad de los participantes, así como los resultados que se obtuvieron en el análisis estadístico fueron registrados en una base de datos del proyecto institucional del CNGM al cual responde esta investigación.

Se tuvieron en cuenta además los principios éticos plasmados en la declaración de Helzinsky y el código de Núremberg en sus últimas ediciones.

RESULTADOS

Análisis epidemiológico del cáncer de mama

El cambio del perfil epidemiológico de la población cubana junto con el aumento de la esperanza de vida al nacer ha provocado el aumento de las enfermedades crónicas como el CM, constituyendo un importante problema de salud pública en términos de morbilidad y mortalidad. En el Figura 1 se observa la distribución de los 66 casos estudiados según provincia y municipio de origen de la capital.



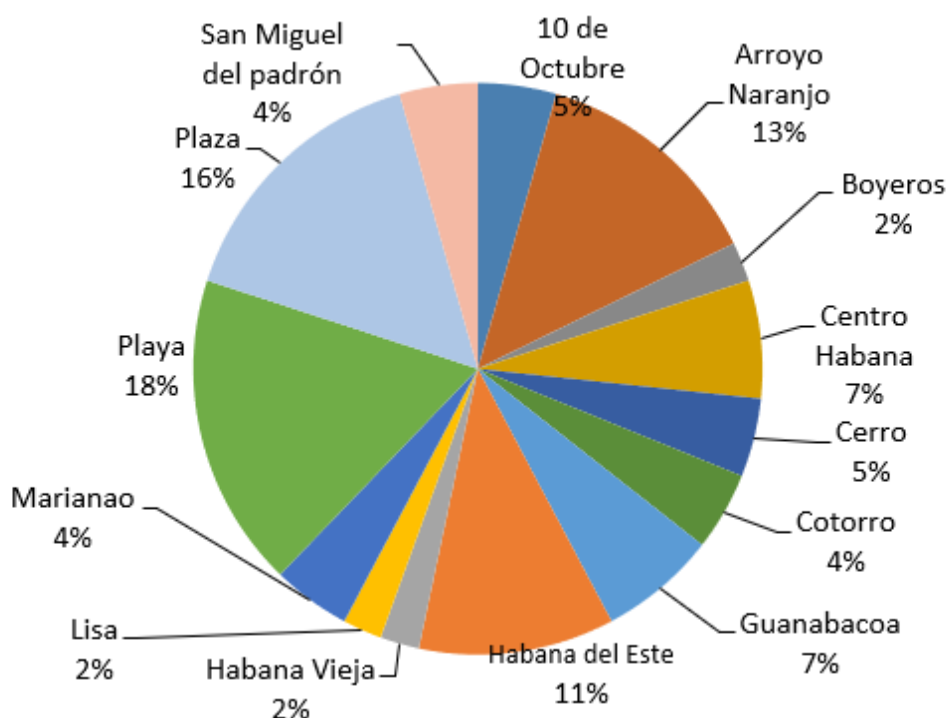


Figura 1. Distribución de pacientes con CM atendidos en el INOR según provincia y municipio de origen de la provincia La Habana.

El 68,18 % de los casos con CM provienen de La Habana, específicamente de los municipios Plaza de la Revolución y Playa.

Los factores de riesgo incrementan la probabilidad de padecer CM. Es imprescindible para la prevención la identificación de los factores de riesgo. A continuación, en las tablas 1 y 2 se observa la distribución de factores de riesgo de naturaleza biológica y ambiental para el CM.

En la tabla 2 se observa que la mayoría de los casos y de los controles presentaron sobrepeso con un 48,5 y 36,36 % respectivamente, respecto al alcoholismo el 60,6 % de los casos refirieron abstinencia, el 47 % refirieron no haber fumado, el 77,3 % señaló haber dado lactancia materna y por último el 75,8 % dijo no haber ingerido anticonceptivos orales. El comportamiento de estos factores ambientales en los controles fue similar.

Variables	Casos (n=66)				Controles (n=132)			
	Media	DS	Mín	Máx	Media	DS	Mín	Máx
Edad (años)	52,42	11,98	29	76	49,25	13,54	24	80
Peso (Kg)	67,8	14,21	44	113	67	12,1	42	118
IMC(kg/m ²)	27,46	4,86	19,29	42,24	26,78	4,61	18	46

*Calculado en base a n. Simbología: IMC (Índice de masa corporal) Kg (Kilogramos) kg/m² (kilogramo/metro²). Fuente: Instrumento de recolección de datos.

La edad biológica media de los casos y controles en el momento de la investigación fueron de 52 y 49 años respectivamente; específicamente para los casos coincidió con la edad media al diagnóstico. La media del IMC fue de 27,46 kg/m² para los casos y 26,78 kg/m² para los controles.

Estudio de la contribución genética

Se aprecia en la tabla 3 el antecedente familiar de cáncer de mama en los familiares de segundo grado tanto para los casos como para los controles fue el que predominó con 28,8 %.

Tabla 3. Distribución de los factores de riesgo de naturaleza ambiental en casos y controles

Variables	Casos (n=66)		Controles (n=132)		Total (n=198)	
	No.	%*	No.	%*	No.	%*
Índice de Masa Corporal						
Bajo peso	3	4,5	6	4,55	9	4,55
Normo peso	16	24,2	47	35,61	63	31,82
Obeso	15	22,7	31	23,48	46	23,23
Sobrepeso	32	48,5	48	36,36	80	40,4
Alcoholismo						
Abstinencia total	40	60,6	66	50	106	53,54
Excepcional	20	30,3	48	36,36	68	34,34
Bebedor social	6	9,1	18	13,64	24	12,12
Hábito de Fumar						
Fumador activo	8	12,1	20	15,15	28	14,14
Fumador pasivo	7	10,6	17	12,88	24	12,12
Exfumador	20	30,3	19	14,39	39	19,7
No fuma	31	47	76	57,58	107	54,04
Lactancia Materna						
Si	51	77,3	102	77,27	153	77,27
No	15	22,7	30	22,73	45	22,73
Ingestión ACO						
Si	16	24,2	28	21,21	44	22,22
No	50	75,8	104	78,79	154	77,78

*Calculado en base a n. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Tabla 4. Distribución de los antecedentes familiares de CM y de otros tipos de cáncer en casos y controles

Tipo de Familiar	Cáncer de Mama		Otros tipos de Cáncer	
	No.	%*	No.	%*
Casos				
Primer grado	10	15,2	20	30,1
Segundo grado	19	28,8	32	48,5
Tercer grado	8	12,1	6	9,1
Controles				
Primer grado	10	7,57	31	23,48
Segundo grado	13	9,84	41	31,06
Tercer grado	4	3,03	4	3,03

*Calculado en base a 66. **Calculado en base a 132. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

En la tabla 4 se observa que el porcentaje de individuos con cáncer de mama y otros tipos de cáncer es mayor en los familiares de los casos que en los familiares de los controles y que la distribución porcentual de los otros tipos de cáncer siempre es mayor que el propio cáncer de mama en los casos estudiados.

La figura 3 muestra que las localizaciones más frecuentes de otros tumores en los familiares de los casos fueron próstata en primer lugar seguido de hígado y linfoma para los familiares de primer grado; para los familiares de segundo grado fueron próstata, pulmón, óseo, estómago y útero respectivamente, estos tres últimos en igualdad de frecuencia y por último en los familiares de tercer grado los más frecuentes fueron pulmón y colon. Similar comportamiento presentó los controles.

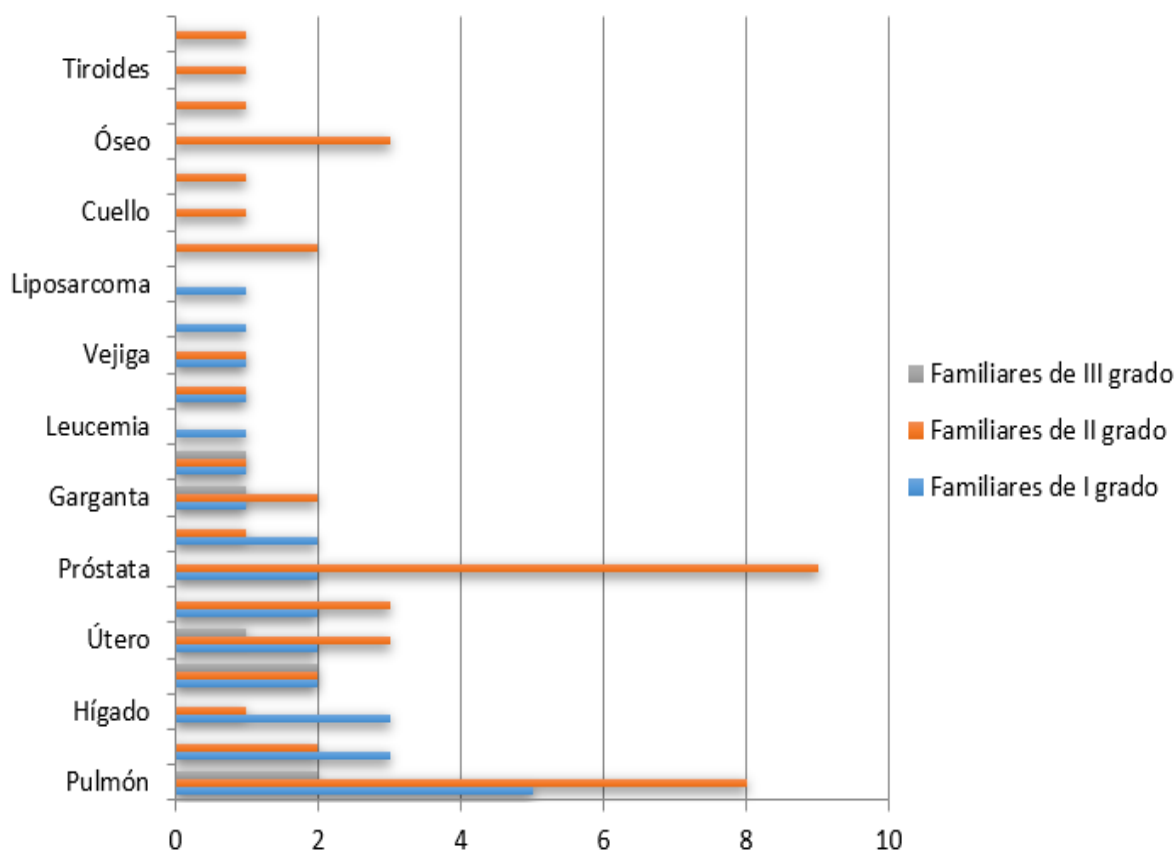


Figura 3. Localizaciones de otros tumores en familiares de casos con CM

Tabla 5. Presencia de otros tipos de cáncer y su relación en la aparición del CM en familias de los casos según grado de parentesco

	APF CM	1G	APF 2G CM	APF 3G CM	X ² p	X ² y	F
APF 1G otros C	40 16	6 4			0,52 (p=0,46)	0,12 (p=0,72)	p=0,35
APF 2G otros C			26 21	8 11	0,95 (p=0,33)	0,49 (p=0,48)	p=0,24
APF 3G otros C				53 5	0,13 (p=0,72)	0,09 (p=0,76)	p=0,55

Simbología: APF (Antecedentes patológicos familiares), G (Grado), CM (cáncer de mama), C (cáncer), X²p (Chi cuadrado de Pearson), X²y (Chi cuadrado de Yate), F (Test Probabilidades Exactas de Fisher). Fuente: Instrumento de recolección de datos.

La tabla 5 muestra que no existe asociación significativa en cuanto a la presencia de otros tipos de cáncer y la aparición del CM en familiares de los casos según el grado de parentesco. Por lo tanto, según este resultado no se observa la existencia de relación entre la presencia de otros tipos de cáncer y el cáncer de mama.

En la tabla 6 se muestra que a partir de los 66 casos con CM y de los 132 controles se indagó en la historia familiar de la afección en un total de 1646 familiares de los casos y 4108 de los controles. Fue mayor el porcentaje de familiares con CM y otros tipos de cáncer en los familiares de los casos que en los familiares de los controles. Debemos destacar que en el caso de los bisabuelos se observa un porcentaje elevado con CM, pero esto es debido a que solo se refirieron seis bisabuelos, pero como es conocido la cantidad de bisabuelos que una persona tiene son 8, pero respetando los datos de la investigación se decidió dejar la cifra referida aunque es necesario aclarar que basándonos en la muestra de estudio para los 66 casos correspondería a una cantidad de 528 bisabuelos y para los controles esta cantidad sería de 1056 bisabuelos.

Tabla 6. Descripción de relación de parentesco al probando para el CM y otros tipos de cáncer en casos y controles

Relación de parentesco al probando	Parientes de probandos casos (n=66)			Parientes de probandos controles (n=132)			Tipo de enfermedad
	T	E	%	T	E	%	
Padre	66	1	1,51	132	0	0	Cáncer de Mama
		13	19,69		17	12,87	Otros tipos de cáncer
Madre	66	6	9,09	132	6	4,5	Cáncer de Mama
		7	10,60		7	5,3	Otros tipos de cáncer
Hermanos	248	2	0,80	389	5	1,28	Cáncer de Mama
		10	4,03		15	3,85	Otros tipos de cáncer
Hijos	106	1	0,94	224	0	0	Cáncer de Mama
		1	0,94		2	0,89	Otros tipos de cáncer
Abuelos	264	5	1,89	528	5	0,35	Cáncer de Mama
		13	4,92		29	5,49	Otros tipos de cáncer
Tíos	498	19	3,81	886	12	1,35	Cáncer de Mama
		39	7,83		48	5,41	Otros tipos de cáncer
Sobrinos	121	2	1,65	507	3	0,59	Cáncer de Mama
		2	1,65		5	0,98	Otros tipos de cáncer
Nietos	21	0	0	94	0	0	Cáncer de Mama
		0	0		0	0	Otros tipos de cáncer
Hermanastros	65	0	0	128	0	0	Cáncer de Mama
		3	4,61		3	2,34	Otros tipos de cáncer
Bisabuelos	6	1	16,66	88	0	0	Cáncer de Mama
		1	16,66		2	2,27	Otros tipos de cáncer
Bisnietos	0	0	-	2	0	0	Cáncer de Mama
		0	-		0	0	Otros tipos de cáncer
Primos hermanos	180	4	2,22	860	6	0,69	Cáncer de Mama
		8	4,44		2	0,23	Otros tipos de cáncer
Primos hermanastros	0	0	-	0	0	0	Cáncer de Mama
		0	-		0	0	Otros tipos de cáncer
Primos hermanos de segundo grado	5	0	0	138	0	0	Cáncer de Mama
		0	0		0	0	Otros tipos de cáncer
Total	1 646	41	2,49	4108	34	0,82	Cáncer de Mama
		97	5,89		130	3,16	Otros tipos de cáncer

Simbología: T (número de parientes estudiados), E (número de individuos enfermos), % (porcentaje de individuos enfermos). Fuente: Instrumento de recolección de datos.

En la tabla 7 se observa que la prueba de X^2 p resultó estadísticamente significativo para los familiares de segundo y tercer grado con una $p < 0,05$; en los familiares de segundo grado el OR (IC95%(1,86-6,38)) fue de 3,44 considerándose que el riesgo es 3,4 veces mayor de padecer la enfermedad en aquellas mujeres que tiene familiares de segundo grado de parentesco afectado con esta enfermedad comparado con la población general, al igual que el riesgo es 3 veces mayor de padecer la enfermedad cuando se tiene algún familiar con CM ya sea de primero, segundo o tercer grado ($p < 0,05$, OR 3,06, IC95%: 1,93-4,84), en comparación con la población general, lo que nos indica la existencia de agregación familiar en la muestra estudiada. Se debe señalar que el Chi cuadrado de Pearson calculado en los familiares de tercer grado resultó estadísticamente significativo, pero en base a las cifras referidas por la muestra en estudio donde se tuvo en cuenta el valor referido de los bisabuelos.

Tabla 7. Estudio de agregación familiar para el CM

Tipo de familiares	Familiares afectados de casos (n=1 646)		Familiares afectados de controles (n=4108)		Total (n=5754)		X ² P	P	OR (IC95%)
	P	%	P	%	P	%			
Familiares de primer grado	10/486	2,05	11/877	1,25	21/1363	1,54	1,33	0,24	-
Familiares de segundo grado	26/969	2,68	17/2143	0,79	43/3112	1,38	17,49	<0,001	3,44 (1,86-6,38)
Familiares de tercer grado	5/186	2,68	6/950	0,63	11/1136	0,96	6,86	0,008	4,34 (1,31-14,39)
Familiares de cuarto grado	0/5	0	0/138	0	0/143	0	-	-	-
Total	41/1646	2,49	34/4108	0,82	75/5754	1,303	25,26	<0,001	3,06 (1,93-4,84)

Simbología: X²P (Chi Cuadrado de Pearson), OR (Odds Ratio), P=Afectados/Total de familiares, IC (Intervalo de confianza).

Tabla 8. Agregación familiar para otros tipos de cáncer.

Tipo de familiares	Familiares afectados de casos (n=1 646)		Familiares afectados de controles (n=4108)		Total (n=5754)		X ² _p	p	OR (IC95%)
	P	%	P	%	P	%			
Familiares de primer grado	31/486	6,37	41/877	4,67	72/1363	5,28	1,81	0,17	-
Familiares de segundo grado	57/969	5,88	85/2143	3,96	142/3112	4,56	5,62	0,017	1,51 (1,07-2,13)
Familiares de tercer grado	9/186	4,83	4/950	0,42	13/1136	1,14	26,83	<0,001	12,02 (3,6-39,47)
Familiares de cuarto grado	0/5	0	0/138	0	0/148	0	-	-	-
Total	97/1646	5,88	130/4108	3,16	227/5754	3,94	23,08	<0,001	1,91 (1,46-2,5)

Simbología: X²P (Chi Cuadrado de Pearson), OR (Odds Ratio) IC (Intervalo de confianza). P=Afectados/Total de familiares.

En esta tabla 8 se observa que el X² P resultó estadísticamente significativo con p<0,05 para los familiares de segundo y tercer grado al igual que para el total, con un OR para los familiares de segundo grado de 1,51 y para los tercer grado de 12,02; existiendo un riesgo 1,51 veces mayor de padecer otros tipos de cáncer cuando se tiene un antecedente de esta enfermedad en familiares de segundo grado, debemos señalar que en los familiares de tercer grado el resultado fue basado en las cifras referidas del antecedente en bisabuelos.

En la tabla 9 se observa que el porcentaje de madres afectadas con CM es el más alto con 9,09 % para los casos y 4,5 % para los controles, a pesar de esto la prueba de chi cuadrado no dio significativo; no obstante se puede señalar que según los resultados de este estudio particular por grado de parentesco resultó estadísticamente significativo el X² de Pearson (p<0,05) en los abuelos y los tíos, siendo en el caso de los tíos el OR (IC95%: 0,97-26,34) de 5,07 por lo que existe una probabilidad 5,07 veces mayor de padecer CM cuando hay antecedentes de de tíos que padecen la enfermedad y de 2,88 veces mayor cuando el antecedente es en abuelos (OR: 2,88 IC95%: 1,39-6); podría llamar la atención el dato de los bisabuelos, pero es necesario señalar que la cifra fue calculado en base a lo referido para este grupo al momento del llenado del cuestionario por los casos.

En la tabla 10 podemos observar que el mayor porcentaje de primos hermanos afectados con cáncer de mama corresponde a los casos con 2,22 % sobre 0,96 % respecto a los controles; sin embargo, estadísticamente estos datos no fueron significativos, pero es de señalar el valor de P muy próximo a 0,05. Al calcular el X² Corregido de Yate P no fue menor que 0,05 lo que definió que no es estadísticamente significativo.

Tabla 9. Estudio particular de agregación familiar para el Cáncer de Mama

Tipo de familiares	Familiares afectados de casos		Familiares afectados de controles		Total (n=4715)		X²P	P	OR (IC95%)
	(n= 1 466)		(n=3249)						
	P	%*	P	%*	P	%*			
Padre	1/66	1,51	0/132	0	1/198	0,5	2,01	0,15	-
Madre	6/66	9,09	6/132	4,5	12/198	6,06	1,59	0,2	-
Hermanos	2/248	0,8	5/389	1,28	7/637	1,09	0,31	0,5	-
Hijos	1/106	0,94	0/224	0	1/330	0,30	2,11	0,14	-
Abuelos	5/264	1,89	2/528	0,37	7/792	0,88	4,61	0,0029	5,07 (0,97-26,34)
Tíos	19/498	3,81	12/886	1,35	31/1384	2,23	8,81	0,002	2,88 (1,39-6)
Sobrinos	2/121	1,65	3/507	0,59	5/628	0,79	1,39	0,23	-
Nietos	0/21	0,00	0/94	0	0/115	0	-	-	-
Hermanastros	0/65	0,00	0/128	0	0/193	0	-	-	-
Bisabuelos	1/6	16,66	0/88	0	1/94	1,06	14,82	<0,05	-
Bisnietos	0	0	0/2	0	0/2	0	-	-	-
Primos hermanastros	0	0	0	0	0	0	-	-	-
Primos hermanos de segundo grado	0/5	0,00	0/138	0	0/143	0	-	-	-

Simbología: X²P (Chi Cuadrado de Pearson), OR (Odds Ratio) IC (Intervalo de Confianza). P=Afectados/Total de familiares.

Tabla 10. Estudio particular de agregación familiar en primos hermanos para el cáncer de mama

Tipo de familiares	Familiares de casos (n=180)		Familiares de controles (n=860)		Total (n=1040)		X ² P	P	OR (IC95%)	X ² Correjado de Yate
	No	%*	No	%*	No	%*				
Primos hermanos afectados	4	2,22	6	0,69	10	0,96	3,63	0,056	3,23 (0,9-11,58)	2,2 P=0,13
Primos hermanos no afectados	176	97,78	854	99,3	1030	99,03				

Simbología: X²P (Chi Cuadrado de Pearson), OR (Odds Ratio) * Calculado en base a n. IC (Intervalo de Confianza).

Tabla 11. Estudio particular de agregación familiar en primos hermanos para otros tipos de cáncer

Tipo de familiares	Familiares de casos		Familiares de controles		Total (n=1040)		X ² p	P	OR (IC95%)
	(n=180)		(n=860)						
	No	%*	No	%*	No	%*			
Primos hermanos afectados	8	4,44	2	0,23	10	0,96	27,27	<0,001	19,95 (4,2-94,7)
Primos hermanos no afectados	172	95,56	858	99,76	1030	99,034			

Simbología: X²P (Chi Cuadrado de Pearson), OR (Odds Ratio), * Calculado en base a n. IC (Intervalo de Confianza).

En la tabla 11 podemos observar que existe asociación significativa en el antecedente de otros tipos de

cáncer en los primos hermanos de los casos, con $p < 0,05$ y un OR de 19,95. Existiendo un riesgo 19 veces superior de padecer otro tipo de cáncer cuando se tiene un primo hermano con este antecedente, por lo que se observa la contribución genética en la agregación familiar de los otros tipos de cáncer, se debe mencionar que se incluyen todos los tipos de cáncer referidos al momento del llenado del instrumento.

Lambda R tomó valores superiores a uno, los valores más altos correspondieron a las madres de los casos con 159,47 y a los tíos con 66,84 respectivamente, observándose que estos valores son mayores en los familiares de los casos que en los familiares de los controles, siendo la prevalencia del CM mayor para cada clase de familia con respecto a la prevalencia a nivel poblacional, lo que indica la existencia de agregación familiar para el CM.

Lambda R mostró una tendencia a decrecer, este resultado está en correspondencia al comportamiento del CM como una enfermedad compleja con agregación familiar donde los valores de lambda R tienden a decrecer a medida que se evalúan relaciones familiares más distantes, es decir, en la medida que disminuye la proporción de genes a compartir.

Tabla 12. Análisis de Lambda R según grado de parentesco en el CM.

Parentesco	Casos		Controles		Total	
	Prevalencia familiar	Lambda-R	Prevalencia familiar	Lambda-R	Prevalencia familiar	Lambda-R
Padre	1,51	26,49	0	0	0,5	8,77
Madre	9,09	159,47	4,5	78,94	6,06	106,31
Hermanos	0,80	14,03	1,28	22,45	1,09	19,12
Hijos	0,94	16,49	0	0	0,3	5,26
Abuelos	1,89	33,15	0,37	6,49	0,88	15,43
Tíos	3,81	66,84	1,35	23,68	2,23	39,12
Sobrinos	1,65	28,94	0,59	10,35	0,79	13,85
Nietos	0	0	0	0	0	0
Hermanastros	0	0	0	0	0	0
Bisabuelos	16,66	292,28	0	0	1,06	18,59
Bisnietos	0	0	0	0	0	0
Primos hermanos	2,22	38,94	0,69	12,1	0,96	16,84
Primos hermanastros	0	0	0	0	0	0
Primos hermanos de segundo grado	0	0	0	0	0	0

Prevalencia poblacional de cáncer de mama reportada por Anuario Estadístico de Salud: 0,057 %.

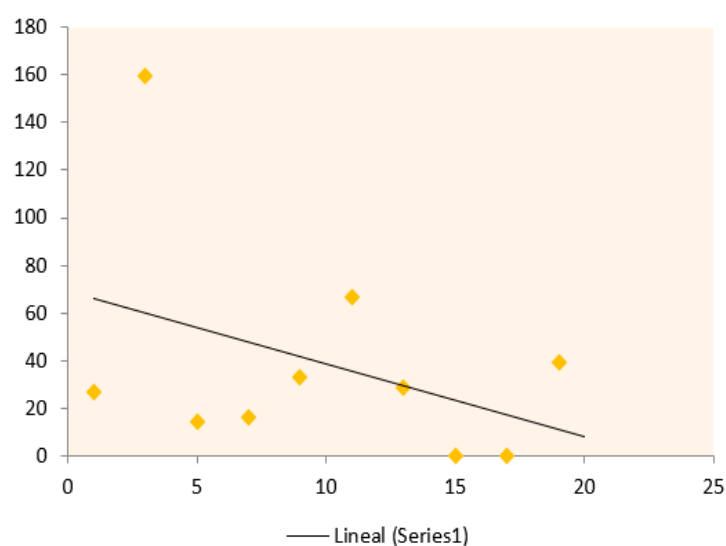


Figura 4. Tendencia de lambda R para el cáncer de mama en familiares de los casos.

La correlación observada entre parientes es menor que la esperada, lo que refleja la presencia de factores genéticos y no genéticos en esta enfermedad multifactorial; respecto a la heredabilidad los valores más altos correspondieron a los primos con 18.3% y a las madres con 18%, para los otros grados de parentesco fue diferentes de cero, lo que evidencia la contribución de factores genéticos y ambientales.

Tabla 13. Correlación para los familiares de casos con cáncer de mama y heredabilidad.

Parentesco	Correlación entre parientes (esperado)	Correlación entre parientes (observado)	Heredabilidad (h^2) (%)
Padre	0,50	0,015	3
Madre	0,50	0,09	18
Hermanos	0,50	0,008	2
Hijos	0,50	0,009	2
Abuelos	0,25	0,018	7,2
Tíos	0,25	0,038	15,2
Sobrinos	0,25	0,016	6,4
Nietos	0,25	0	-
Hermanastros	0,25	0	-
Bisabuelos	0,12	0,166	-
Bisnietos	0,12	0	-
Primos hermanos	0,12	0,022	18,3
Primos hermanastros	0,12	0	-
Primos hermanos de segundo grado	0,06	0	-

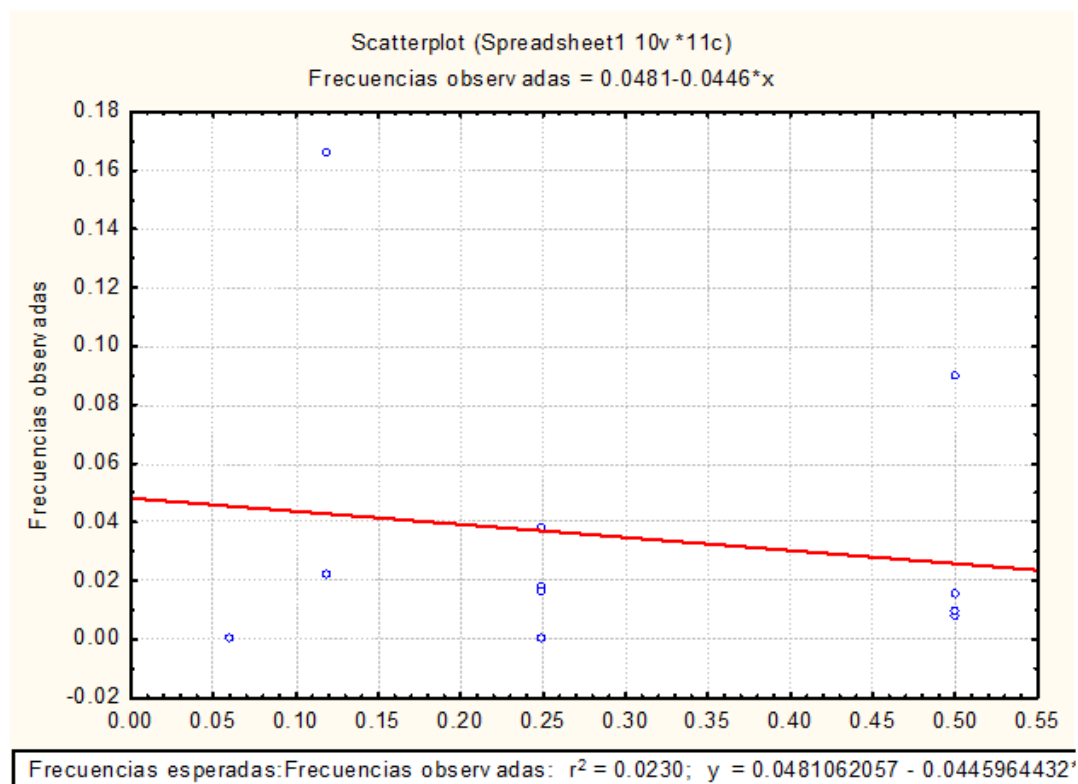


Figura 5. Regresión lineal del cáncer de mama en los familiares de los casos.

En este Figura se puede observar que el 2,3 % de la variación de la frecuencia del cáncer de mama en los parientes afectados dependen en gran medida de la proporción de genes que comparten estos parientes y ésta tiene una tendencia decreciente en la medida que disminuye la proporción de genes a compartir, evidenciándose la contribución multifactorial de un genoma predisponente modulado por factores adversos en

la aparición de la enfermedad.

Tabla 14. Correlación entre parientes para los familiares de casos con otros tipos de cáncer y heredabilidad

Parentesco	Correlación entre parientes (esperado)	Correlación entre parientes (observado)	Heredabilidad (h^2) (%)
Padre	0,50	0,20	40
Madre	0,50	0,11	22
Hermanos	0,50	0,04	8
Hijos	0,50	0,09	18
Abuelos	0,25	0,05	20
Tíos	0,25	0,08	32
Sobrinos	0,25	0,02	8
Nietos	0,25	0	0
Hermanastros	0,25	0,05	20
Bisabuelos	0,12	-	-
Bisnietos	0,12	-	-
Primos hermanos	0,12	0,04	33,3
Primos hermanastros	0,12	-	-
Primos hermanos de segundo grado	0,06	0	0

En la tabla 14 se observa que los valores mayores de heredabilidad son para los padres, los primos hermanos y los tíos con valores de 40, 33,3 y 32 % respectivamente, siendo mayores los valores de la heredabilidad para otros tipos de cáncer que la heredabilidad para el cáncer de mama reflejada en la tabla 12. Al observarse estos valores de heredabilidad reflejan la interacción de factores genéticos y no genéticos. Se debe señalar que se incluyen todos los tipos de cáncer padecidos en los familiares.

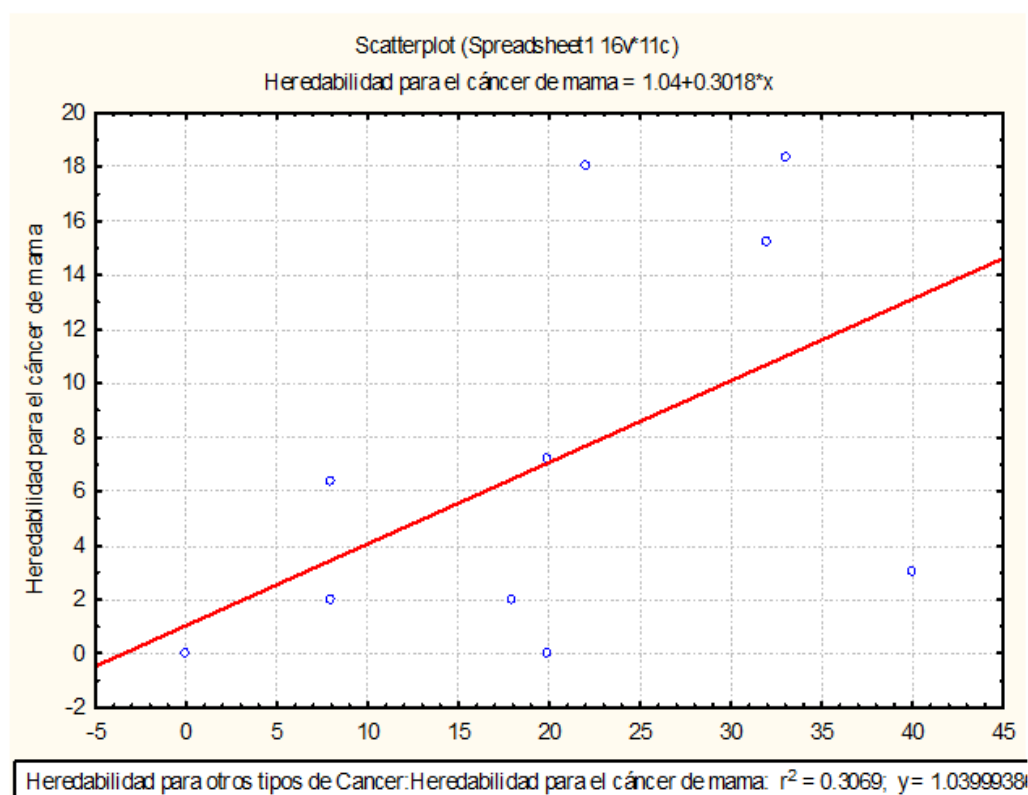


Figura 6. Correlación entre la heredabilidad para el cáncer de mama y para otros tipos de cáncer en los familiares de los casos.

Los resultados de este figura reflejan que el 30,6 % en la variación de la heredabilidad para el cáncer de

mama se explica en gran medida a la variación que experimentan los valores de heredabilidad para otros tipos de cáncer, lo que sugiere que ambas variables hasta cierto punto están correlacionadas con tendencia creciente.

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es la entidad maligna más frecuente en la mujer y se prevé que el número total de defunciones debidas a esta causa ascienda, dado al crecimiento poblacional y la mayor longevidad, sin embargo, es una enfermedad contra la cual no se avanza con la rapidez y eficacia deseada.⁽¹⁸⁾

En Cuba se reportó que la primera causa de muerte en el año 2013 fueron los tumores malignos y mostró un incremento en comparación con años anteriores, entre estos el cáncer de mama se ha reportado como la segunda causa de muerte después de los tumores malignos de tráquea, bronquios y pulmón en las mujeres.⁽¹⁹⁾ En la capital de país se encuentra el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología que funciona como un tercer nivel de atención en salud, y donde existe un servicio de mastología que brinda consulta a la población de la capital y del resto del país.

La provincia con mayor densidad poblacional en el país es la capital, con 2 895,4 hab/km² (2 108 595 hab) al igual que presenta la mayor cantidad de población femenina con 1 098 834 y la mayor cantidad de casos incidentes con cáncer para todas las localizaciones para este sexo con un total de 3 496, según lo reportado por la Oficina Nacional de Estadística e Información, lo que estaría en correspondencia a los resultados obtenidos en esta investigación, según distribución de los casos por procedencia, donde la mayoría provino de la capital, aunque esto podría corresponder también a un sesgo por la ubicación de los investigadores e institución referente.⁽²⁰⁾

Cuando se analizan aspectos epidemiológicos que rodean al cáncer de mama, de inmediato salen a relucir una amplia gama de factores que se hallan presentes de una u otra forma en la aparición de este tipo de neoplasia. Carlile en 1980 propuso una clasificación que resulta más práctica al diferenciar cada elemento establecido como riesgo la cual divide a los factores de riesgo de cáncer mamario en 2 grupos y que coincide con otros reportes.⁽²¹⁾

Factores de riesgo de cáncer primario (alto riesgo):

- Edad (mayor de 50 años).
- Antecedentes familiares de cáncer mamario
- Primer parto después de los 30 años
- Nuliparidad
- Factores de riesgo secundario:
- Edad de la menarquía y de la menopausia
- Lactancia materna
- Utilización de hormonas (estrógenos exógenos)
- Estilo de vida (hábito de fumar, alcoholismo, sedentarismo, obesidad) entre otras.

Referente a la edad, se ha visto que es el factor de riesgo encontrado en la inmensa mayoría de las pacientes, resulta excepcional por debajo de los 30 años, pero a partir de esa edad comienza una curva muy ligeramente ascendente al principio, haciendo un pico más agudo a partir de los 50 años, se mantiene progresivamente hasta los 65 años donde hace una meseta y un posterior lento descenso.^(22,23,24,25)

El Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos reportó que el comportamiento de este tumor por grupo de edad fue del 16,3 % referente a las pacientes entre 45 a 49 años con un porcentaje acumulado de 50 años,⁽²⁶⁾ la Sociedad Americana de Cáncer reportó una mayor incidencia entre las mujeres en las edades comprendidas de 50 a 59 años,⁽¹¹⁾ lo que también coincide con lo reportado por otros autores que reportaron en un estudio de 50 casos con cáncer de mama que el grupo de edad donde se observó con mayor frecuencia la aparición del cáncer de mama fue el de 48 a 57 años, como promedio de edad los 52 años;^(7,27) en un estudio hecho con una muestra de 20 pacientes con cáncer de mama bilateral reportaron que la mayor incidencia de esta enfermedad fue en la quinta y sexta década de la vida,⁽²⁸⁾ lo que está en concordancia el rango de las edades más frecuentes encontradas en la investigación. Esto en correspondencia a la mayor exposición del tejido mamario al efecto de los estrógenos sin la oposición de la progesterona, además del incremento de factores de riesgo a esta edad.

En un estudio del grupo de *Carolina Breast Cancer Study* que evaluó 1400 tumores describió algunos factores de riesgo para esta enfermedad como el incremento del índice de masa corporal, etapa de lactancia disminuida y otros, estos factores de riesgo se identificaron especialmente en el grupo de mujeres premenopáusicas,⁽²⁹⁾ lo que coincide en lo encontrado en esta investigación referente al índice de masa corporal, pero no así para la lactancia materna disminuida. Carbine et al.⁽³⁰⁾ también reportaron como factores de riesgo para el CM la edad, el uso de anticonceptivos, la obesidad y dietas altas en grasa entre otros, lo que no es consistente con nuestro estudio respecto a la obesidad, lactancia materna ni para el uso de anticonceptivos orales, sin embargo se reporta literatura en la cual se plantea que la ingestión de contraceptivos orales preconcepcionales o las terapias hormonales para la reproducción asistida incrementando el riesgo de cáncer es controvertido al

igual que para la lactancia materna.⁽³¹⁾

Aunque existen estas diferentes aristas acerca de estos factores de riesgo, se reporta la orientación de ciertas medidas de prevención que podrían aplicarse en las mujeres de alto riesgo, entre ellas promover el incremento en el periodo de lactancia y la disminución de la obesidad con la consiguiente reducción del índice de masa corporal que se encontró asociado a incremento de malignidades histogenéticas del cáncer de mama basal.⁽³²⁾

Pal et al.⁽²⁵⁾ reportaron que las evidencias epidemiológicas sugieren que la dieta mediterránea está asociada con una modesta reducción en el riesgo de la ocurrencia del cáncer de mama.

Varios meta-análisis recientes han confirmado que la asociación de actividad física reduce la incidencia de cáncer de mama y mejora el pronóstico,³³ al igual que la obesidad es reconocida extensamente, tanto como un factor de ocurrencia como de peor pronóstico de este cáncer.^(14,34)

Rodríguez et al.⁽⁵⁾ reportaron en su investigación que la proporción de obesos era baja, lo que coincide con esta investigación, a pesar de que no detalla según índice de masa corporal, el grupo predominante también reportó diferencias significativas respecto al hábito de fumar como un riesgo de padecer esta enfermedad, siendo este riesgo 2,3 veces mayor en los casos que en los controles, lo que no fue consistente con los resultados en esta investigación.

La literatura reporta como factor de riesgo para el cáncer de mama la ingestión de bebidas alcohólicas⁽³⁵⁾ y guarda relación con este riesgo, la cantidad que se ha ingerido;⁽³⁶⁾ además el alto consumo de alcohol está asociado con un incremento en la mortalidad por CM,⁽³⁷⁾ estos reportes no coinciden con lo investigado en este trabajo donde el 60,6 % de los casos con cáncer de mama refirieron abstinencia total. Otros estudios realizados reportan que un 72,2 % de la muestra refirió abstinencia total y un 75,7 % no ser fumadores, resultando no significativos como factores de riesgo,⁽³⁸⁾ los que sí coinciden con los resultados de nuestra investigación respecto a estos indicadores.

Según los antecedentes familiares Carioli et al.⁽³⁹⁾ reportó en su estudio que el 61 % de la muestra seleccionada presentaron parientes de primer grado diagnosticados con CM y el 56 % de los casos tuvieron antecedentes de segundo grado, lo que coincide con un estudio donde los autores reportaron resultados similares con 26 y 23 % respectivamente,⁽⁴⁰⁾ en esta investigación estos datos no se comportaron igual, sin embargo los resultados para los antecedentes de familiares con otros tipos de cáncer fue similar con lo reportado por estas investigaciones donde predominó el antecedente para los familiares de segundo grado y que se reportó como una susceptibilidad heredo-familiar, lo que guarda relación consistente según lo observado en la tabla 3, que se observaron proporciones mayores en el antecedente familiar de otros tipos de cáncer respecto al antecedente de cáncer de mama, lo que demuestra desde el punto de vista genético la predisposición que tienen los casos, no sólo al cáncer de mama, sino a otros tipos de cáncer; sin embargo no resultó significativo la asociación entre la presencia de otros tipos de cáncer y la aparición del cáncer de mama en los familiares de los casos según lo observado en la tabla 4. Se debe señalar que al comparar el antecedente de CM y de otros tipos de cáncer en nuestra investigación resultan mayores porcentajes para otros tipos de cáncer lo que está dado a que en este antecedente se incluyeron todos los tipos de esta enfermedad referidos en las familias.

Los primeros cinco tipos de cáncer reportados en Cuba en el sexo masculino son piel, bronquios y pulmón, próstata, labio, cavidad bucal y faringe, y en el sexo femenino son: piel, mama, bronquios y pulmón, cuello uterino y colon,⁽²⁰⁾ lo que coincide en esta investigación con algunos tumores en los familiares de los casos según grado de parentesco como son próstata en primer lugar para los familiares de primer grado; para los familiares de segundo grado próstata y pulmón. Para los familiares de tercer grado los más frecuentes fueron pulmón y colon.

La susceptibilidad genética al cáncer de mama está dado por genes que tienen una alta penetrancia como BRCA 1 y BRC2,⁽⁵⁾ su relación no es solamente con el cáncer de mama sino también con otros tipos de cáncer como el de ovario, sobre todo para el BRAC 1,⁽⁴¹⁾ para el cáncer de páncreas, próstata,⁽⁴⁰⁾ leucemia, tumores sólidos, especialmente cabeza, cuello, piel y genitales;⁽⁴²⁾ sin embargo solamente entre el 5 al 10 % de los casos con cáncer de mama son causados por mutaciones en estos genes. Como mencionamos anteriormente, en el año 2007 se realizó un estudio en el INOR donde se identificó que del total de 307 pacientes, el 2,6 % presentaba mutaciones en los genes BRCA, este porcentaje incluyó el 10 % de los casos familiares y el 10 % de los casos menores de 40 años,⁽⁴³⁾ pero también en otras investigaciones se han reportado variaciones en genes de reparación como MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 y PMS2 que se han asociado al cáncer de mama y al cáncer de colon.⁽⁴⁴⁾

La literatura muestra que familias con cáncer hereditario de ovario y mama reportan una edad promedio al momento del diagnóstico de 52,4 años para el cáncer de ovario,⁽⁴⁵⁾ en comparación con la edad promedio de 59 años en la población general y una edad de inicio del cáncer de mama generalmente antes de los cuarenta años, también una mayor frecuencia de cáncer de mama bilateral y de cáncer de ovario simultáneo en mujeres con cáncer de mama de inicio temprano. Por otro lado, el antecedente familiar de cáncer mamario coloca a una mujer en mayor riesgo de cáncer de colon, ovario y a sus hermanos de próstata.^(4,46,47) En esta

investigación observamos que las frecuencias en los otros tipos de cáncer no es la esperada si estos fueran a causa de mutaciones en los genes BRCA, por lo que se evidencia la contribución de otros factores genéticos y no genéticos en la aparición del cáncer de mama en los familiares de los casos.^(48,49,50)

González et al.⁽⁵¹⁾ reporta que la diferencia en relación con el número de hermanas con cáncer de mama en los casos y controles fue muy significativa: 5,8 % en los pacientes versus 1,6 % en los controles-OR: 3,68 (IC95%:1,51-9,15), $X^2= 10,77$; gdl = 1; $p = 0,001$), lo que implicó un riesgo 3,68 veces superior de padecer la enfermedad entre hermanos de pacientes con cáncer de mama con respecto a los controles mostrando la existencia de agregación familiar; los resultados de esta investigación fueron diferentes a este estudio, ya que no resultó significativo para este grado de parentesco, siendo significativo para los abuelos y tíos dado a los siguientes datos: abuelos el X^2P fue igual a 4,61($p<0,05$) y un OR de 5,07(IC95% 0,97-26,34) y para los tíos el X^2P fue de 8,81 ($p<0,05$) y un OR de 2,88 (IC95% 1,39-6) implicando un riesgo 5,07 veces superior de padecer esta enfermedad cuando se tiene antecedente de cáncer en los abuelos y un riesgo de 2,88 veces superior cuando se tiene antecedente de tíos con esta enfermedad. Sosa Águila y cols. al analizar la asociación entre el antecedente familiar de cáncer de mama y otros tipos de cáncer obtuvieron una fuerte asociación entre este factor de riesgo y la presencia de cáncer de mama, interpretándose que en los individuos con antecedente familiar de cáncer es 5 veces más frecuente observar la presencia de cáncer de mama que en aquellos que no tienen familiares afectados, sin embargo en nuestro estudio este hallazgo no fue consistente y no se pudo establecer la relación significativa entre el antecedente familiar de cáncer de mama y otros tipos de cáncer a pesar de que cuando analizamos la correlación entre la heredabilidad para el cáncer de mama y otros tipos de cáncer obtenemos una variación de la heredabilidad del cáncer de mama de un 30,6 % debido a la variación que experimentan los valores de la heredabilidad para otros tipos de cáncer, observándose que hasta cierto punto existe correlación entre ambas heredabilidades. Respecto al comportamiento del antecedente familiar de cáncer de mama evaluado en familiares de primer grado para casos y controles, estos mismos autores encontraron que existe una fuerte asociación y que el riesgo es 4,5 veces mayor para padecer la enfermedad en aquellas mujeres que tienen familiares de primer grado de parentesco afectados con esta patología comparado con la población en general, lo que nos indica que el cáncer de mama mostró un patrón de agregación familiar. Al comparar los resultados de estos investigadores con los de nuestra investigación, se observa que este comportamiento fue diferente, ya que (como se ha mencionado anteriormente) no resultó significativo el antecedente de cáncer de mama en los familiares de primer grado, lo cual podría ser por el tamaño de la muestra y se debe considerar también la edad de las familiares en este grado de parentesco, ya que al ser el CM una enfermedad compleja de etiología multifactorial, cabría esperarse mayor porcentaje de familiares de primer grado afectados con CM, por compartir una mayor proporción de genes en común con el propositus respecto al resto de los familiares, sin embargo esta enfermedad como hemos señalado anteriormente suele presentarse en la medianía de la vida (por encima de los cincuenta años de edad), lo que explica la ausencia de enfermedad en los hermanos e hijos del propositus afectado en el momento de esta investigación, por otra parte el número de familiares de segundo grado estudiados es mucho mayor que los familiares de primer grado y al contrario de estos últimos, muchos de ellos han alcanzado edades que sobrepasan los cincuenta años, lo que guardaría relación en esta investigación con el resultado significativo del antecedente familiar de CM en los familiares de segundo grado, considerándose que las familiares de los casos tienen un riesgo de 3,44 veces superior de padecer cáncer de mama cuando existe un antecedente de esta enfermedad en los familiares de segundo grado.

Analizando la agregación familiar basado en el resultado del cálculo de lambda R se observó que los hallazgos de esta investigación respecto al estudio de Sosa Águila y García Jiménez son consistentes y que existe una agregación preferencial de esta enfermedad en las familias en comparación con la población general. Los valores de Lambda R se interpretan en base a que mientras más alejados de la unidad, mayor agregación familiar y por lo tanto mayor contribución genética; lo que indica que la variación en la frecuencia de aparición del CM y la frecuencia de otros tipos de cáncer se explica por las diferencias según grado de parentesco, es decir según la proporción de genes a compartir, al igual que la tendencia decreciente de presentarse el CM y otros tipos de cáncer en la medida que nos alejamos en el grado de parentesco de dichos parientes afectos con respecto al propositus, es decir, mientras más cercano es el grado de parentesco al propositus, mayor probabilidad de padecer CM, evidenciándose la contribución genética en la agregación familiar de esta enfermedad; sin embargo a través del análisis de la heredabilidad se pudo evidenciar que la contribución genética está dada por más de un gen en interacción con factores no genéticos modulando la aparición de esta enfermedad en las personas y complejizando aún más su etiología.

CONCLUSIONES

La investigación permitió identificar la agrupación preferencial del cáncer de mama en las familias con respecto a la población general. Se observa la existencia de agregación familiar como primera evidencia de la contribución de factores genéticos en la aparición del cáncer de mama en mujeres atendidas en el INOR. Una persona con antecedente de cáncer de mama en familiares de segundo grado tiene tres veces más probabilidad

de padecer esta enfermedad reflejando la existencia de un mayor riesgo en la aparición del CM atribuible a la predisposición genética. No fue posible estimar el riesgo de padecer esta enfermedad atribuible al antecedente en los familiares de primer grado por el tamaño de la muestra y la edad de los mismos. Los valores de heredabilidad tanto para el CM como para otros tipos de cáncer demuestran la contribución multifactorial en la aparición de esta enfermedad, el cual justifica su naturaleza compleja.

RECOMENDACIONES

Continuar esta investigación para ampliar la muestra y con la inclusión del Odds Ratio ajustado a la edad, establecer las tablas de riesgo empírico para el cáncer de mama en la población cubana. Realizar estudios similares al nuestro en otras provincias del país. Proponer a las instancias correspondientes la realización de estudios de genes de baja penetrancia en Cuba.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Olsson Möller U, Beck I, Rydén L, Malmström M. A comprehensive approach to rehabilitation interventions following breast cancer treatment - a systematic review of systematic reviews. *BMC Cancer* 2019; 19:472. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5648-7>.
2. Jang S, Ko Y, Sasaki Y, Park S, Jo J, Kang N-H, et al. Acupuncture as an adjuvant therapy for management of treatment-related symptoms in breast cancer patients: Systematic review and meta-analysis (PRISMA-compliant). *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e21820. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021820>.
3. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2019;37:423-38. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01160>.
4. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2019;5:1749-68. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2996>.
5. Rodriguez RC, Esperon AA, Roperio R, Rubio MC, Rodriguez R, Ortiz RM, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients from Cuba. *Fam Cancer* 2008;7:275-9. <https://doi.org/10.1007/s10689-008-9187-7>.
6. Cullinane C, Fleming C, O'Leary DP, Hassan F, Kelly L, O'Sullivan MJ, et al. Association of Circulating Tumor DNA With Disease-Free Survival in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2026921. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.26921>.
7. Marchica P, D'Arpa S, Magno S, Rossi C, Forcina L, Capizzi V, et al. Integrated Treatment of Breast Cancer-related Lymphedema: A Descriptive Review of the State of the Art. *Anticancer Res* 2021;41:3233-46. <https://doi.org/10.21873/anticancer.15109>.
8. Carreira H, Williams R, Müller M, Harewood R, Stanway S, Bhaskaran K. Associations Between Breast Cancer Survivorship and Adverse Mental Health Outcomes: A Systematic Review. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:1311-27. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy177>.
9. Chang JM, Leung JWT, Moy L, Ha SM, Moon WK. Axillary Nodal Evaluation in Breast Cancer: State of the Art. *Radiology* 2020;295:500-15. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192534>.
10. Samiei S, Simons JM, Engelen SME, Beets-Tan RGH, Classe J-M, Smidt ML, et al. Axillary Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Systemic Therapy by Breast Cancer Subtype in Patients With Initially Clinically Node-Positive Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg* 2021;156:e210891. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.0891>.
11. Gardezi SJS, Elazab A, Lei B, Wang T. Breast Cancer Detection and Diagnosis Using Mammographic Data: Systematic Review. *J Med Internet Res* 2019;21:e14464. <https://doi.org/10.2196/14464>.
12. Hartley RL, Stone JP, Temple-Oberle C. Breast cancer in transgender patients: A systematic review. Part 1: Male to female. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2018;44:1455-62. <https://doi.org/10.1053/euro.2018.02.001>.

org/10.1016/j.ejso.2018.06.035.

13. Boing L, Vieira M de CS, Moratelli J, Bergmann A, Guimarães AC de A. Effects of exercise on physical outcomes of breast cancer survivors receiving hormone therapy - A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2020;141:71-81. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.06.022>.

14. Dandamudi A, Tommie J, Nommsen-Rivers L, Couch S. Dietary Patterns and Breast Cancer Risk: A Systematic Review. *Anticancer Res* 2018;38:3209-22. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12586>.

15. Rocha G, Soares P, Gonçalves A, Silva AI, Almeida D, Figueiredo S, et al. Respiratory Care for the Ventilated Neonate. *Can Respir J* 2018;2018:7472964. <https://doi.org/10.1155/2018/7472964>.

16. Tsuji K, Matsuoka YJ, Ochi E. High-intensity interval training in breast cancer survivors: a systematic review. *BMC Cancer* 2021;21:184. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07804-w>.

17. Ma J-H, Qin L, Li X. Role of STAT3 signaling pathway in breast cancer. *Cell Commun Signal CCS* 2020;18:33. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-0527-z>.

18. Thompson B, Gaitatzis K, Janse de Jonge X, Blackwell R, Koelmeyer LA. Manual lymphatic drainage treatment for lymphedema: a systematic review of the literature. *J Cancer Surviv Res Pract* 2021;15:244-58. <https://doi.org/10.1007/s11764-020-00928-1>.

19. GlobalSurg Collaborative and National Institute for Health Research Global Health Research Unit on Global Surgery. Global variation in postoperative mortality and complications after cancer surgery: a multicentre, prospective cohort study in 82 countries. *Lancet Lond Engl* 2021;397:387-97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00001-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00001-5).

20. Gibbon S. Family medicine, «La Herencia» and breast cancer; understanding the (dis)continuities of predictivegeneticsinCuba. *SocSciMed* 19822011;72:1784-92. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2010.09.053>.

21. Di Sibio A, Abriata G, Forman D, Sierra MS. Female breast cancer in Central and South America. *Cancer Epidemiol* 2016;44 Suppl 1:S110-20. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.08.010>.

22. Fagundo-Rivera J, Gómez-Salgado J, García-Iglesias JJ, Gómez-Salgado C, Camacho-Martín S, Ruiz-Frutos C. Relationship between Night Shifts and Risk of Breast Cancer among Nurses: A Systematic Review. *Med Kaunas Lith* 2020;56:680. <https://doi.org/10.3390/medicina56120680>.

23. Hasenoehrl T, Keilani M, Palma S, Crevenna R. Resistance exercise and breast cancer related lymphedema - a systematic review update. *Disabil Rehabil* 2020;42:26-35. <https://doi.org/10.1080/09638288.2018.1514663>.

24. Hossain S, Beydoun MA, Beydoun HA, Chen X, Zonderman AB, Wood RJ. Vitamin D and breast cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Nutr ESPEN* 2019;30:170-84. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.12.085>.

25. Pal A, Taneja N, Malhotra N, Shankar R, Chawla B, Awasthi AA, et al. Knowledge, attitude, and practice towards breast cancer and its screening among women in India: A systematic review. *J Cancer Res Ther* 2021;17:1314-21. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_922_20.

26. Urbano T, Vinceti M, Wise LA, Filippini T. Light at night and risk of breast cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Int J Health Geogr* 2021;20:44. <https://doi.org/10.1186/s12942-021-00297-7>.

27. Wei F, Chen W, Lin X. Night-shift work, breast cancer incidence, and all-cause mortality: an updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Sleep Breath Schlaf Atm* 2022;26:1509-26. <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02523-9>.

28. Beebejaun Y, Athithan A, Copeland TP, Kamath MS, Sarris I, Sunkara SK. Risk of breast cancer in women treated with ovarian stimulation drugs for infertility: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2021;116:198-207. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.01.044>.

29. So WKW, Law BMH, Ng MSN, He X, Chan DNS, Chan CWH, et al. Symptom clusters experienced by breast cancer patients at various treatment stages: A systematic review. *Cancer Med* 2021;10:2531-65. <https://doi.org/10.1002/cam4.3794>.
30. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4:CD002748. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002748.pub4>.
31. Morgan AJ, Giannoudis A, Palmieri C. The genomic landscape of breast cancer brain metastases: a systematic review. *Lancet Oncol* 2021;22:e7-17. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30556-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30556-8).
32. Abdou Y, Elkhanany A, Attwood K, Ji W, Takabe K, Opyrchal M. Primary and secondary breast angiosarcoma: single center report and a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2019;178:523-33. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05432-4>.
33. Atakpa EC, Thorat MA, Cuzick J, Brentnall AR. Mammographic density, endocrine therapy and breast cancer risk: a prognostic and predictive biomarker review. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;10:CD013091. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013091.pub2>.
34. Jayasekera J, Mandelblatt JS. Systematic Review of the Cost Effectiveness of Breast Cancer Prevention, Screening, and Treatment Interventions. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2020;38:332-50. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01525>.
35. Phung MT, Tin Tin S, Elwood JM. Prognostic models for breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer* 2019;19:230. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5442-6>.
36. Tosello G, Torloni MR, Mota BS, Neeman T, Riera R. Breast surgery for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3:CD011276. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011276.pub2>.
37. Volders JH, Negenborn VL, Spronk PE, Krekel NMA, Schoonmade LJ, Meijer S, et al. Breast-conserving surgery following neoadjuvant therapy-a systematic review on surgical outcomes. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168:1-12. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4598-5>.
38. Baumann FT, Reike A, Reimer V, Schumann M, Hallek M, Taafe DR, et al. Effects of physical exercise on breast cancer-related secondary lymphedema: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2018;170:1-13. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4725-y>.
39. Carioli G, La Vecchia C, Bertuccio P, Rodriguez T, Levi F, Boffetta P, et al. Cancer mortality predictions for 2017 in Latin America. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017;28:2286-97. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx301>.
40. Camargo MS, Prieto AM, Resende FA, Boldrin PK, Cardoso CRP, Fernández MF, et al. Evaluation of estrogenic, antiestrogenic and genotoxic activity of nemorosone, the major compound found in brown Cuban propolis. *BMC Complement Altern Med* 2013;13:201. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-201>.
41. Seay JS, Carrasquillo O, Campos NG, McCann S, Amofah A, Pierre L, et al. Cancer Screening Utilization Among Immigrant Women in Miami, Florida. *Prog Community Health Partnersh Res Educ Action* 2015;9 Suppl:11-20. <https://doi.org/10.1353/cpr.2015.0029>.
42. Oliveira C, Garnacho Martins Nobre CF, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE, Dourado Marques RM, Universidade Católica Portuguesa, Madureira Lebre Mendes MM, et al. O papel do enfermeiro na prevenção do delirium no paciente adulto/idoso crítico. *Rev Cuid* 2022. <https://doi.org/10.15649/cuidarte.1983>.
43. Ripperger T, Gadzicki D, Meindl A, Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling. *Eur J Hum Genet EJHG* 2009;17:722-31. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.212>.
44. Solera A, Tárraga, López M, Celada A, Carballo J, Cerdán M, et al. Factores hereditarios y cáncer colorrectal. *Rev ACAD* 2006;22:3-8.

45. Gajdosik Z. Racotumomab - a novel anti-idiotypic monoclonal antibody vaccine for the treatment of cancer. *Drugs Today Barc Spain* 1998 2014;50:301-7. <https://doi.org/10.1358/dot.2014.50.4.2116670>.
46. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol* 2020;77:38-52. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.005>.
47. Alvarez YHG, Yi MEG, Garrote LF, Rodríguez RC. Incidence, mortality and survival from prostate cancer in Cuba, 1977-1999. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP* 2004;13:377-81. <https://doi.org/10.1097/00008469-200410000-00004>.
48. Rubio Hernández MC, Díaz Prado YI, Pérez SR, Díaz RR, Aleaga ZG. Synchronous bilateral breast cancer in a male. *Ecancermedicallscience* 2013;7:377. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2013.377>.
49. Frión-Herrera Y, Díaz-García A, Ruiz-Fuentes J, Rodríguez-Sánchez H, Sforcin JM. The cytotoxic effects of propolis on breast cancer cells involve PI3K/Akt and ERK1/2 pathways, mitochondrial membrane potential, and reactive oxygen species generation. *Inflammopharmacology* 2019;27:1081-9. <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0492-y>.
50. Becceneri AB, Popolin CP, Plutin AM, Maistro EL, Castellano EE, Batista AA, et al. The trans-[Ru(PPh₃)₂(N,N-dimethyl-N'-thiophenylthioureato-k₂O,S)(bipy)]PF₆ complex has pro-apoptotic effects on triple negative breast cancer cells and presents low toxicity in vivo. *J Inorg Biochem* 2018;186:70-84. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.05.011>.
51. González RS. Cancer screening: global debates and Cuban experience. *MEDICC Rev* 2014;16:73-7. <https://doi.org/10.37757/MR2014.V16.N3-4.14>.

FINANCIACIÓN

No existe financiación para el presente trabajo

CONFLICTO DE INTERES

Los autores declaran que no existe conflicto de interés

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: David José Pérez Reyes, Roberto Lardoezt Ferrer, Martha Sonia Robaina Castellanos.

Investigación: David José Pérez Reyes, Roberto Lardoezt Ferrer, Martha Sonia Robaina Castellanos.

Metodología: David José Pérez Reyes, Roberto Lardoezt Ferrer, Martha Sonia Robaina Castellanos.

Administración del proyecto: David José Pérez Reyes, Roberto Lardoezt Ferrer, Martha Sonia Robaina Castellanos.

Redacción-borrador original: David José Pérez Reyes, Roberto Lardoezt Ferrer, Martha Sonia Robaina Castellanos.

Redacción-revisión y edición: David José Pérez Reyes, Roberto Lardoezt Ferrer, Martha Sonia Robaina Castellanos.

ANEXO 1

Instrumento de recolección de la información.

PROYECTO: “CONTRIBUCIÓN DE FACTORES GENÉTICOS EN LA APARICIÓN DEL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES CUBANAS.”**1. Datos generales:**

1.1. Condición: Caso ____ Control ____ Familia No. ____
 1.2. Municipio ____ 1.3. Provincia ____
 1.4. Edad: ____ 1.5. Sexo: M ____ F ____
 1.6. Escolaridad: Iltrado ____ Primaria sin terminar ____ Primaria ____ Secundaria ____ Preuniversitario ____ Técnico Medio ____ Universitario ____
 1.7. Color de la piel: Blanca ____ Negra ____ Mestiza ____
 1.8. APF de cáncer SI ____ NO ____ NO SABE ____
 1.9. Localización y cantidad: Mama ____ Ovario ____ Endometrio ____ Próstata ____ Pulmón ____ Colon ____ Páncreas ____ Otra ____

2. Datos que exploran factores genéticos y epigenéticos

2.1. Antecedentes familiares de 1er grado SI ____ NO ____ NO SABE ____
 Padre ____ Madre ____ Hijos: SI ____ NO ____ Cantidad ____ afectados: ____ No afectados ____ Hermanos: SI ____ NO ____ Cantidad ____ Afectados ____ No afectados ____
 Antecedentes familiares de 1er grado de otros tipos de cáncer SI ____ NO ____ NO SABE ____ CUAL (ES) ____
 Padre ____ Madre ____ Hijos: SI ____ NO ____ Cantidad ____ afectados: ____ No afectados ____ Hermanos: SI ____ NO ____ Cantidad ____ Afectados ____ No afectados ____
 2.2. Antecedentes familiares de 2do grado SI ____ NO ____ NO SABE ____ Abuelo materno ____ Abuela materna ____ Abuelo paterno ____ Abuela paterna ____ Nietos: SI ____ NO ____ Cantidad ____ Afectados ____ No afectados ____ Tíos: SI ____ NO ____ Cantidad ____ Afectados ____ No afectados ____ Sobrinos: SI ____ NO ____ Cantidad ____ Afectados ____ No afectados ____ Hermanastros: SI ____ NO ____ Cantidad ____ Afectados ____ No afectados ____ Primos hermanos dobles: SI ____ NO ____ Cantidad ____ Afectados ____ No afectados ____
 Antecedentes familiares de 2do grado de otros tipos de cáncer SI ____ NO ____ NO SABE ____ CUAL (ES) ____
 Abuelo materno ____ Abuela materna ____ Abuelo paterno ____ Abuela paterna ____ Nietos: SI ____ NO ____ Cantidad ____ Afectados ____ No afectados ____ Tíos: SI ____ NO ____ Cantidad ____ Afectados ____ No afectados ____ Sobrinos: SI ____ NO ____ Cantidad ____ Afectados ____ No afectados ____ Hermanastros: SI ____ NO ____ Cantidad ____ Afectados ____ No afectados ____ Primos hermanos dobles: SI ____ NO ____ Cantidad ____ Afectados ____ No afectados ____
 2.3. Antecedentes familiares de 3er grado SI ____ NO ____ NO SABE ____ Bisabuelos maternos: SI ____ NO ____ Cantidad ____ Afectados ____ No afectados ____ Bisabuelos paternos: SI ____ NO ____ Cantidad ____ Afectados ____ No afectados ____ Bisnietos: SI ____ NO ____ Cantidad ____ Afectados ____ No afectados ____ Primos hermanos: SI ____ NO ____ Cantidad ____ Afectados ____ No afectados ____
 Antecedentes familiares de 3er grado de otros tipos de cáncer SI ____ NO ____ NO SABE ____ CUAL (ES) ____
 Bisabuelos maternos: SI ____ NO ____ Cantidad ____ Afectados ____ No afectados ____ Bisabuelos paternos: SI ____ NO ____ Cantidad ____ Afectados ____ No afectados ____ Bisnietos: SI ____ NO ____ Cantidad ____ Afectados ____ No afectados ____ Primos hermanos: SI ____ NO ____ Cantidad ____ Afectados ____ No afectados ____
 2.4. Antecedentes familiares de 4to grado SI ____ NO ____ NO SABE ____ Primos hermanastros: SI ____ NO ____ Cantidad ____ Afectados ____ No afectados ____ Primos hermanos de 2do grado: SI ____ NO ____ Cantidad ____ Afectados ____ No afectados ____
 Antecedentes familiares de 4to grado de otros tipos de cáncer SI ____ NO ____ NO SABE ____ CUAL (ES) ____
 Primos hermanastros: SI ____ NO ____ Cantidad ____ Afectados ____ No afectados ____ Primos hermanos de 2do grado: SI ____ NO ____ Cantidad ____ Afectados ____ No afectados ____
 2.5. Origen del cáncer de mama

Vía paterna: SI ____ NO ____: Padre ____ Madre ____ Hermanos: ____ Abuelo materno ____ Abuela materna ____ Abuelo paterno ____ Abuela paterna ____ Nietos: ____ Tíos ____ Sobrinos ____ Hermanastros ____ Primos hermanos dobles ____ Bisabuelos maternos: ____
 Bisabuelos paternos ____ Bisnietos ____ Primos hermanos ____ Primos hermanastros ____ Primos hermanos de 2do grado ____
 Vía materna: SI ____ NO ____: Padre ____ Madre ____ Hermanos: ____ Abuelo materno ____ Abuela materna ____ Abuelo paterno ____ Abuela paterna ____ Nietos: ____ Tíos ____ Sobrinos ____ Hermanastros ____ Primos hermanos dobles ____ Bisabuelos maternos: ____
 Bisabuelos paternos ____ Bisnietos ____ Primos hermanos ____ Primos hermanastros ____ Primos hermanos de 2do grado ____
 Ambos: SI ____ NO ____: Padre ____ Madre ____ Hermanos: ____ Abuelo materno ____ Abuela materna ____ Abuelo paterno ____ Abuela paterna ____ Nietos: ____ Tíos ____ Sobrinos ____ Hermanastros ____ Primos hermanos dobles ____ Bisabuelos maternos: ____ Bisabuelos paternos ____ Bisnietos ____ Primos hermanos ____ Primos hermanastros ____ Primos hermanos de 2do grado ____

3. Datos que exploran factores ambientales de riesgo:

3.1. Estado nutricional:

Peso ____ Talla ____ I M C (Kg/m²) ____ >= 30 (obeso) ____ 25-29,9 (sobrepeso) ____ 20-24,9 (normopeso) ____ <20 (bajo peso) ____.

3.2. Alcoholismo:

Abstinentes total ____ Bebedor excepcional ____ Bebedor social ____

3.3. Hábito de fumar:

No fumador ____ Fumador pasivo ____ Ex fumador ____ Fumador activo.

3.4. Ocupación: ____.

3.5. Lactancia materna SI ____ NO ____ Tiempo de lactancia ____ meses

3.6. Número de hijos ____

3.7. Edad del primer parto ____ años

3.8. Ingestión de ACO SI ____ NO ____,

Tipo ____ Tiempo de abandono ____ años

3.9. Terapia hormonal de reemplazo: SI ____ NO ____

Tipo ____ Tiempo de abandono ____ años

Árbol genealógico:

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha _____

Centro Nacional de Genética Médica. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Universidad de Ciencias Médicas de la Habana.

Consentimiento informado para participar del estudio “Contribución de factores genéticos en la aparición del cáncer de mama en mujeres cubanas.”.

El Centro Nacional de Genética Médica y el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología están realizando una investigación con los pacientes que presentan Cáncer de mama, con el objetivo de identificar si existe contribución de factores genéticos en la aparición del cáncer de mama.

La prevalencia e incidencia del cáncer de mama ha ido en ascenso en los últimos años. Constituye la primera causa de cáncer entre mujeres en Cuba, por lo que se hace necesarios estudios epidemiológicos que contribuyan al conocimiento del riesgo atribuible no solo a un inadecuado estilo de vida, sino también a la presencia de predisposición familiar.

Los resultados de este estudio tendrán una alta repercusión social y para su familia dado que permitirán analizar la contribución de los factores genéticos en la aparición de la enfermedad, punto de partida para la confección de las tablas de riesgo para esta enfermedad que fomentará el asesoramiento genético del individuo y la familia afectada. Este estudio permitirá demostrar cuanto se podría reducir el riesgo de padecer esta enfermedad si se eliminan o minimizan los factores de riesgo ambiental en aquellas personas sanas con predisposición genética de padecer la enfermedad dado los antecedentes familiares.

Usted está siendo entrevistado para conocer su disposición a participar de este estudio. De aceptar ser incluido, necesitamos que brinde algunos datos sobre la enfermedad que padece y su estilo de vida, así como información sobre sus familiares afectados. Debe conocer que si no desea formar parte de este estudio esto no tendrá repercusión alguna, usted podrá elegir y recibir cuidados médicos, tratamientos o cualquier otro servicio en cualquiera de nuestras instalaciones de salud.

Sus datos personales y la información que obtendremos de este estudio no serán revelados a persona alguna y solo será de valor para la ciencia y para las familias afectadas con esta enfermedad. Los investigadores participantes en este estudio no obtendrán ventajas económicas de sus resultados.

Por tanto, por una parte, estando conforme y aceptando lo expuesto en este documento y explicado a mi persona. Yo, _____

Vecino de _____ en uso de mis facultades y comprendiendo las razones explicadas, estoy dispuesto a participar en esta investigación.

Y por la otra, yo, Dr. David José Pérez Reyes, con registro profesional E 4424, me comprometo a guardar estricto secreto sobre los datos personales recogidos en el cuestionario aplicado a los pacientes. Los resultados de la investigación serán publicados con su consentimiento y solo se utilizarán en beneficio de la salud pública cubana como les fue informado.

Firma del participante _____

Firma del médico _____

Datos de localización del investigador principal:

Dr. David José Pérez Reyes