



XI JORNADA CIENTÍFICA PROVINCIAL DEL CAPÍTULO DE LA SOCIEDAD DE GENÉTICA HUMANA Y MÉDICA DE HOLGUÍN, 2023

ANÁLISIS DE LA AGREGACIÓN FAMILIAR PARA EL CÁNCER DE MAMAS EN DIECINUEVE FAMILIAS HOLGUINERAS.

Elayne Esther Santana Hernández ¹ <https://orcid.org/0000-0002-0295-1390>

¹ Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista de I y II Grado en Genética Clínica y Medicina General Integral. Profesor Titular. Investigador Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica de Holguín. Cuba. E-mail: elsantana@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es un problema de salud en la provincia de Holguín. Es la segunda causa de morbilidad y mortalidad en adultos del sexo femenino. El estudio de la agregación familiar permite identificar la predisposición genética. **Objetivos:** Describir la agregación familiar del cáncer de mama encontrada en una serie de familias procedentes de la provincia Holguín. **Método:** Se realizó un estudio descriptivo transversal, tipo de serie de casos, en el periodo comprendido de enero del 2012 a diciembre del 2022, con enfermos de cáncer de mama procedentes de la Provincia de Holguín. El universo estuvo formado por 876 enfermos con cáncer de mama diagnosticados en el Centro Oncológico Regional de Holguín, en este periodo. Para escoger la muestra se utilizó el método estadístico de muestreo aleatorio simple, donde la misma quedó conformada por 19 pacientes de la misma cantidad de familias. Se efectuó revisión de las historias clínicas y confección de los árboles genealógicos. **Resultados:** Predominó el mayor número de enfermos en el grupo de edades entre 60-69 años. Las familias 1, 2 y 3 mostraron mayor cantidad de enfermos con 7 y 6 cada una respectivamente. Mayoritariamente el primer grado de consanguinidad se expresó en 10 familias para el 52,6%. **Conclusiones:** Quedó demostrada la agregación familiar para el cáncer de mama en las familias estudiadas. Los familiares de primer y segundo grado de consanguinidad fueron los más afectados; esto confirmó la predisposición genética que tienen los integrantes de estas familias estudiadas.

Palabras clave: cáncer de mama; agregación familiar, predisposición genética; factores hereditarios del cáncer de mamas; enfermedad común de adulto, herencia multifactorial.

Introducción

Los avances tecnológicos en el campo de la biología molecular han permitido a los científicos nuevos tratamientos para enfermedades como el cáncer. Nuevos estudios han identificado varios genes asociados al cáncer de mama y ya se conocen mutaciones frecuentes en cada tipo histológicos. Pero también las investigaciones desde la epidemiología genética facilitan definir poblaciones y familias con mayor predisposición genética al cáncer y regiones expuesta a factores ambientales desfavorables. El del proyecto Genoma Humano ha permitido de forma masiva identificar todos estos genes asociados con estas enfermedades multifactoriales. ¹⁻³

El cáncer de mama está identificada como una enfermedad no trasmisible del adulto o multifactorial y con lo que se conocer hoy ya no se pueden incluir dentro de las no trasmisibles porque ya se han identificados mutaciones que se transmiten en las familias por generaciones y que esté presente o no determina su expresión, es decir la aparición de cáncer de mama, de este análisis la importancia del estudio de la predisposición genética a través de la agregación familiar por familias afectadas. ²⁻⁴

Múltiples investigaciones a nivel mundial reportan el cáncer de mama en la mujer como la segunda causa de muerte, en Cuba es el segundo más frecuente en la mujer, antes de que de pulmón y entre los tumores malignos ocupa el cuarto lugar. ^{5,6}

Reportes estadísticos informan una incidencia de 85,8 por 100 mil habitantes y la tasa de mortalidad fue 28,2 por mil habitantes. En la Cuba la prevalencia varia por provincias, en Holguín se diagnostican más de 300 enfermos por año, en los últimos tres años la morbilidad se incrementó así como la mortalidad que en el último año estudiado fallecieron 56 por esta causa de las cuales 14 menores de 40 años. ⁷⁻⁹

Por lo que es necesario realizar estudios de agregación familiar que ayuden a identificar las personas en riesgo de cada familia con afectados, para poder trazar estrategias desde la atención primaria de salud.

Las acciones de salud desde la prevención primaria pudiera salvar muchas más vidas que tener que tratarlas después que estén enfermas.

La posibilidad de modificar la morbimortalidad por cáncer de mama, desde la atención primaria de salud con una perspectiva clínico-genética a partir de los factores genéticos la agregación familiar facilitará anticiparnos a la enfermedad. Todo esto motivó a realizar un estudio con el fin de describir la agregación familiar en una serie de enfermas y sus familias.

Método

Se realizó un estudio descriptivo transversal, tipo de serie de casos, en el periodo comprendido de enero del 2012 a diciembre del 2022, con enfermos de cáncer de mama procedentes de la Provincia de Holguín. El universo estuvo formado por 876 enfermos con cáncer de mama diagnosticados en el Centro Oncológico Regional de Holguín, en este periodo. Para escoger la muestra se utilizó el método estadístico de muestreo aleatorio simple, donde la misma quedó conformada por 19 pacientes que cumplían los criterios de inclusión como fue el cáncer de mama con biopsia que lo confirmara y que residieran en la provincia, las que no cumplieron con estos requisito quedaron excluidas. Se efectuó revisión de las historias clínicas y confección de los árboles genealógicos para determinar la agregación familiar.

El estudio se presentó al Comité de Ética del Centro Provincial de Genética Médica de Holguín, el que aprobó el estudio. A las pacientes se les ofreció información relativa al objeto del estudio. Se garantizó la confidencialidad y voluntariedad de participación a través de un consentimiento informado firmado por estas. Se cumplieron las directrices para investigaciones en humanos según la Declaración de Helsinki.

Fueron determinados como criterios de inclusión y exclusión los siguientes:

Criterios de inclusión: Voluntariedad expresada por la firma del consentimiento informado, diagnóstico clínico y anatomopatológico de cáncer de mama y residir en la provincia de Holguín.

Criterios de exclusión: Trastornos psicológicos que invalidara la participación, enfermedades asociadas que la mama con biopsia negativa que descartar el cáncer de mama y las que no procedieran de esta provincia.

Las variables analizadas fueron: Antecedentes personales y familiares de cáncer de mama, la edad de cada pacientes, el número de enfermas por esta causa en cada familia, grado de consanguinidad entre las enfermas.

Las variables se expresaron en valores absolutos y porcentuales.

A cada participante se le confeccionó el árbol genealógico, hasta cuatro generaciones para identificar familiares con diagnóstico positivo de cáncer de mama; además de una entrevista que facilitó recoger los datos para satisfacer los objetivos del estudio.

Se analizaron los casos de enfermos entre familiares de primer, segundo y tercer grado de parentesco.

Resultados

La muestra estudiada se distribuyó de la siguiente forma según la edad cronológica de cada enferma. Con mayoría de las enfermas en el grupo etario de 60 a 69 años con 8 pacientes (42,1 %), seguida de las de grupo de 50 a 59 años con 6 afectadas (31,6 %), el grupo de 40 a 49 años con 4 pacientes (21,1 %), en el grupo de 30 a 39 años solo 1 enfermo (5,3 %), no identificándose en el grupo de 20 a 29 años ni en el de 70 años y más ninguna de las enfermas estudiadas, como muestra la tabla 1.

Tabla 1. Grupos etario de las enfermas.

Grupos etarios	Enfermas	
	No	%
20- 29 años	--	--
30- 39 años	1	5,3
40- 49 años	4	21,1
50- 59 años	6	31,6
60- 69 años	8	42,1
70 años y más	--	---
α Total	19	100

Fuente. Historias clínicas.

Se realizó en análisis de cantidad de enfermas por familia, encontrando varias enfermas por familias. La familia F-1 con 7 pacientes (36,8 %), seguidas por las F-2 y F-3 con 6s enfermas (31,6 %), continua la F-7 con 5 (26,3) y la F-5 con 4 (21,1 %); estas fueron las que mostraron mayor número de afectados, las restantes familias solo exhiben de tres a dos enfermos con cáncer de mama por generación, como se exhibe en la tabla 2.

Sin embargo ente la F-1 con siete enfermas y la F-2 y la F-3 con seis enfermas cada una, se agrupan 19 enfermas y siete familias con tres enfermos cada una

reúnen a 21 afectadas, así mismo otras siete familias con dos enfermas cada una concentran a 14 pacientes. En total en estas 19 familias existen 63 enfermas que padecen cáncer de mama, como se puede observar en esta misma tabla 2.

Tabla 2. Distribución del número de enfermos en cada familia y el total de enfermos en estas.

19 Familias	Cantidad de enfermas		Total de enfermos por familias
	No	%	
F-1	7	36,8	7
F_2; F-3	6	31,6	12
F-5	4	21,1	4
F-7	5	26,3	5
F-6; F-8; F-9; F-12; F-13; F-15; F-17	3	15,8	21
F-4;F-10;F-11;F-14; F-16; F-18; F-19	2	10,5	14
Total de enfermos	63

Fuente: Historias Clínicas.

Esta cantidad de enfermas en tan pocas familias sugiere agregación familiar y con el propósito de demostrarlo se confeccionaron los árboles genealógicos de cada uno de las 19 familias, donde se identificó en grado de consanguinidad entre las enfermas de cada familia.

El primer grado de consanguinidad estuvo expresado en 10 familias (52,6 %), seguido del segundo grado mostrado en 6 familias (31,6 %) y solo se observó tercer grado de consanguinidad entre 3 familias para el (15,8), como se expresa en la tabla 3.

Tabla 3. Grado de consanguinidad entre los enfermos de cada familia.

Grado de consanguinidad	No	%
I Grado	10	52,6
II Grado	6	31,6
III Grado	3	15,8
Total familias	19	100

Fuente: árboles genealógicos

El grado de consanguinidad entre las enfermas estuvo mayoritariamente en el primer grado y segundo grado en 16 familias representa el 84,2 % de la muestra estudiada y la cantidad de enfermas por familias sugiere agregación familiar

Discusión

El cáncer de mama es una enfermedad multifactorial en la que influye la predisposición genética que se transmite dentro de cada familia, donde en la mayoría de las veces los factores ambientales desfavorables propician su aparición.^{3, 4, 5}

Se estima que un número importante de enfermos por cáncer de mama se presentan de forma esporádica y se debe a mutaciones adquiridas a lo largo de

todas la vida, presentando una edad de inicio entre los 65 a los 80 años en más de 80 %, considerándose en estas familias como de bajo riesgo de recurrencia; pero sin embargo del 10 al 15 % del cáncer de mama es familiar con varios individuos afectados donde la edad de inicio es variable aproximadamente entre 55 a 70 años, pero por lo general su inicio es precoz antes de los 50 años, estas familias se consideran de un riesgo moderado o incrementado. Como se describe en este estudio la mayoría de las enfermas entre los 50 a los 69 años.

7-9

La mayoría de cáncer se explican por la hipótesis de Knudson o lo que se le llama por el doble golpe de Knudson; que los Individuos que heredaron una mutación en un gen supresor tumoral en uno de los alelos y puede recibir también a los largo de su vida otras mutaciones que pueden producirse en la misma célula donde se encontraba la primera que fue heredadas por uno de los progenitores y entonces al perderse la heterocigocidad y encontrándose dos mutaciones en el mismo alelo es que comienza a desarrollarse el tumor. Esta hipótesis también explica la aparición del cáncer a más temprana edad en los individuos que heredaron una mutación en la línea germinal. ⁶

En el gen *BRCA1* localizado en el cromosoma 17 y el gen *BRCA2*, localizado en el cromosoma 13, están asociados el cáncer de mama hereditario; con una mayor complejidad ya que son proteínas que interactúan con otras más para formar un complejo en el sitio de reparación del ADN. Además no presentan una sola función, por ejemplo *BRCA1*, participar en la ruptura de la cadena del ADN regula la duplicación del centriolo en la mitosis. Aproximadamente el 30 % del cáncer hereditario de mama se deben a mutaciones en genes de alta susceptibilidad *BRCA1* y *BRCA2*, genes supresores tumorales que participan en la regulación del ciclo celular y reparación del ADN. ⁷

Pero aun cuando se determine la presencia de mutaciones en estos genes supresores tumorales causantes de la enfermedad ya se reconoce un factor genético importante para la presencia del cáncer, pero siempre se debe tener presente las condiciones ambientales porque su influencia desfavorable pudiera ser el detonante para su expresión clínica. En los estudios poblaciones para determinar si fue el componente genético o el ambiental el causante de la enfermedad se usa un término matemático denominado Heredabilidad ⁸. En esta investigación con una muestra pequeña no tenía valor su uso.

Múltiples estudios evidencian que mientras más cercano es el parentesco, mayor cantidad de genes se comparten, por lo que la probabilidad aumenta de aparición de cáncer de mama, entre personas de una misma familia con antecedentes de la enfermedad. ^{9-11,}

La agregación familiar suele asociarse con frecuencia a causas hereditarias, aunque no de manera absoluta, pues individuos de la misma familia comparten una herencia; pero también los mismos hábitos y estilos de vida, que implica otros factores de riesgo no genéticos. Pero hay que tener en cuenta que se incrementa la causalidad a partir de la quinta década de vida, explicado por los cambios hormonales, celulares de la menopausia que se conocen como predisponentes de cáncer de mama. ¹²⁻¹⁴

Una investigación reconoce que el riesgo promedio de cáncer de mama durante la vida en mujeres estadounidenses recién nacidas es del 12 % y estima que una mujer de 50 años de edad tiene riesgo del 11 % de la enfermedad y una de 70 años de edad es 7 %. La edad es el factor de riesgo más importante pues la incidencia del cáncer de mama ajustada, según la edad, continúa aumentando con la edad creciente de la población femenina. Eso explica en parte lo que informan diversos estudios donde la mayor cantidad de enfermas se encuentran

en la quinta década de la vida, coincidiendo con los encontrados en esta investigación.¹⁵

Cuando se muestra agregación familiar por el número incrementado de enfermas para el cáncer de mama en una misma familia, sugiere que existe una predisposición genética porque se está segregando, es decir transmitiendo una mutación genética, por lo tanto el factor genético es el responsable de la aparición de la afección. Como sugiere este estudio que aún con una muestra escasa con solo 19 familias se identificaron 63 pacientes con cáncer de mama, esta agregación familiar confirma la semejanza entre los genes que comparten estas enfermas de primer y segundo grado de consanguinidad.

Conclusiones

Quedó demostrada la agregación familiar para el cáncer de mama en las familias estudiadas. Los familiares de primer y segundo grado de consanguinidad fueron los más afectados; esto confirmó la predisposición genética que tienen los integrantes de estas familias estudiadas. Conocer la agregación familiar para el cáncer de mama en familias afectadas permitirá fortalecer programas de prevención primaria desde la atención primaria de salud. Identificar individuos en riesgo de forma precoz; facilitará la proyección de estrategias de intervención oportuna en la atención secundaria de salud.

Referencias Bibliográficas

1. Horta Barrios AB, Rojas Betancourt I, Perdomo Arrien JC, Salazar ML, Marcheco Teruel B. Estudio de agregación familiar de cáncer de mama en el municipio Matanzas. Rev Cubana Genet Comunit. 2016; [citado 10 Ene del 2023] 10(3):39-45
2. Lakhani ChM, Tierney BT, Manrai AK, Yang J, Visscher PM, Patel ChJ. Repurposing large health insurance claims data to estimate genetic and environmental contributions in 560 phenotypes. Rev. Nat. Gen. [revista en Internet] 2019 [citado 10 Ene del 2023] Disponible en: Doi: [10.1038/S41588-018-0313-7](https://doi.org/10.1038/S41588-018-0313-7)
3. IARC. Latest Global Cancer Data: Cancer Burden Rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. [artículo en Internet]. 2018. [citado 10 Ene 2023]. Disponible en: http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2018/pdfs/pr263_E.pdf.
4. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2018 [artículo en Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2019 [citado 10 Ene 2023]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electrónico-Español-2018-ed-2019.pdf>
5. Miguel-Soca P, Argüelles-González I, Peña-González M. Factores genéticos en la carcinogénesis mamaria. Revista Finlay [revista en Internet]. 2016 [citado 8 Ene del 2023]; 6(4): [aprox. 17 p.]. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/470>
6. Rivera Ledesma Emilio, Fornaris Hernández Aliusca, Mariño Membribes Eida Rosa, Alfonso Díaz Keny, Ledesma Santiago Regla María, Abreu Carter Isabel Cristina. Factores de riesgo del cáncer de mama en un consultorio de la Atención Primaria de Salud. Rev. Haban. Cienc. Méd. [revista en Internet]. 2019 Abr [citado 8 Ene del 2023]; 18(2): 308-322. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2019000200308&lng=es.

7. Huerta L. Cáncer de mama: 15% de casos por herencia genética. Rev. Gaceta UNAM [revista en Internet] 21 enero 2019. [Consultado 6 Ene del 2023] Disponible en: <http://www.gaceta.unam.mx/tag/g5021>
8. American Cancer Society. Factores de riesgo del cáncer de seno relacionado con el estilo de vida. [artículo en Internet] Sept 10- 2019. [consultado 8 Ene del 2023] Disponible en: <http://www.cancer.org>
9. Masala G, Bendinelli B, Assedi M, Occhini D, Zanna I, Sieri S, et al. Up to one-third of breast cancer cases in post-menopausal Mediterranean women might be avoided by modifying lifestyle habits: the EPIC Italy study. Breast Cancer Res Treat [Internet]. 2017 [citado 10 Ene del 2023]; 161(2): [aprox.10 p.]. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10549-016-4047-x.pdf>
10. Milevsky M.J., Gujral U, Del Lama C, Stone A, Northwood K, Burke LJ, et al. MicroRNA-196a is regulated by Estrogen Receptor and is prognostic biomarker in Estrogen Receptor and Estrogen Receptor positive breast cancer. Rev BJ C [revista en Internet] Feb 2019 [citado 6 Ene del 2023]. Disponible en: Doi:[10.1038/S41416-019-0395](https://doi.org/10.1038/S41416-019-0395).
11. Katsura C, Ogunmwoyi I, Kankam HK, Saha S. [Breast cancer: presentation, investigation and management.](#) Br J Hosp Med (Lond). 2022 Feb 2;83(2):1-7. doi: 10.12968/hmed.2021.0459. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35243878.
12. Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. Int Immunopharmacol. 2020 Jul;84:106535. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106535. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32361569.
13. Pears KS, Choi Y, Stewart RW, Sateia HF. Screening for breast cancer. Semin Oncol. 2017 Feb;44(1):60-72. doi: 10.1053/j.seminoncol.2017.02.004. Epub 2017 Feb 13. PMID: 28395765.
14. Schmidt T, van Mackelenbergh M, Wesch D, Mundhenke C. [Physical activity influences the immune system of breast cancer patients.](#) J Cancer Res Ther. 2017 Jul-Sep;13(3):392-398. doi: 10.4103/0973-1482.150356. PMID: 28862198.
15. Menta A, Fouad TM, Lucci A, Le-Petross H, Stauder MC, Woodward WA, et al. [Inflammatory Breast Cancer: What to Know About This Unique, Aggressive Breast Cancer.](#) Surg Clin North Am. 2018 Aug;98(4):787-800. doi: 10.1016/j.suc.2018.03.009. Epub 2018 May 24. PMID: 30005774.