

Agregación familiar para el cáncer de mama en pacientes de la provincia de Holguín

Family Aggregation for Breast Cancer in Patients from Holguín Province, Cuba

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

José Daniel Colombié Góngora¹ <https://orcid.org/0000-0001-5193-7539>

Yanet Pérez Tejeda¹ <https://orcid.org/0000-0001-6438-5921>

Anabel Peña González² <https://orcid.org/0000-0003-4193-4881>

Arianna Serrano Rueda² <https://orcid.org/0000-0002-6044-8486>

¹Centro Provincial de Genética Médica. Holguín, Cuba.

²Centro Municipal de Genética Médica. Holguín, Cuba.

* Autor para la correspondencia: elsantana@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama constituye un problema de salud en la provincia 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 en pacientes con cáncer de mama procedentes de la provincia Holguín.

Métodos: Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal, tipo de serie de casos, en el período comprendido de enero del 2012 a diciembre del 2022, en enfermos con cáncer de mama procedentes de la provincia de Holguín. El universo estuvo formado por 876 pacientes pertenecientes a 234 familias y la muestra se seleccionó por muestreo aleatorio simple, quedaron 19 familias no relacionadas entre sí, con 63 enfermas. Se efectuó revisión de las historias clínicas, se confeccionaron los árboles genealógicos de cada enfermo y se expresaron en porcentajes las variables descriptivas estudiadas.

Resultados: Predominó el grupo de edades entre 60-69 años (44,4 %). Las pacientes pertenecientes a las familias 1, 2 y 3 mostraron mayor cantidad de enfermos con 7 y 6 cada una, respectivamente. Mayoritariamente, el primer grado y segundo grado de consanguinidad se expresó en 16 familias (84,2 %).

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.

Palabras clave: carcinoma de mama; neoplasia de mama; tumor maligno de mama; agregación familiar en al cáncer de mama; predisposición genética para el cáncer.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is a health problem in the Cuban province of Holguin. It is the second cause of morbidity and mortality in female adults. The study of family aggregation allows to identify genetic predisposition.

Objectives: To describe familial aggregation in breast cancer patients from Holguin province.

Methods: A cross-sectional, descriptive and observational study of case series type was carried out in the period from January 2012 to December 2022 with breast cancer patients from Holguin province. The study universe was made up of 876 patients belonging to 234 families. By means of simple random sampling, a sample of 19 unrelated families was selected, with 63 ill women. The clinical records were reviewed, the genealogical trees of each patient were made, and the studied descriptive variables were expressed in percentages.

Results: The age group 60-69 years was predominant (44.4 %). The patients belonging to families 1, 2 and 3 showed the highest number of ill persons, with 7 and 6 each, respectively. Mostly, the first and second degrees of consanguinity was expressed in 16 families (84.2 %).

Conclusions: Family aggregation for breast cancer was demonstrated in the studied families. The first and second degrees of consanguinity were the most affected, which confirmed the genetic predisposition of the members of these families.

Keywords: breast cancer; breast neoplasm; malignant breast tumor; family aggregation in breast cancer; genetic predisposition to cancer.

Recibido: 20/02/2023

Aceptado: 10/06/2023

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 histológico. Pero también, las investigaciones, desde la epidemiología genética, facilitan definir poblaciones y familias con mayor predisposición genética al cáncer y regiones expuestas a factores ambientales desfavorables. El del proyecto Genoma Humano ha permitido, de forma masiva, identificar todos estos genes asociados con estas enfermedades multifactoriales.^(1,2,3)

El cáncer de mama está identificado como una enfermedad no trasmisible del adulto o multifactorial; aunque con lo que se conoce hoy ya no se puede incluir dentro de las no trasmisibles, porque se han identificado 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.^(2,3,4)

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 que el de pulmón y entre los tumores malignos ocupa el cuarto lugar.^(5,6)

La organización Mundial de la salud (OMS) refiere que alrededor de una de cada 12 mujeres enfermará de cáncer mama a lo largo de su vida y, actualmente, representa la primer causa de mortalidad en la mujeres. En el 2020 hubo más de 210 000 nuevos diagnósticos de cáncer de mama en América latina y el Caribe y casi 68 000 muertes por esta causa. Reportes estadísticos informan una incidencia de 85,8 por 100 mil habitantes y la tasa de mortalidad fue 28,2 por mil habitantes. En Cuba, la prevalencia varía 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 por esta causa en 56 defunciones, de las cuales 14 menores de 40 años.^(7,8,9)

Por tanto, 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 y fortalecer el programa de prevención para el cáncer de mama. Las acciones de salud desde la prevención primaria pudieran 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 justifica la realización de este estudio cuyo objetivo fue describir la agregación familiar en pacientes con cáncer de mama procedentes de la provincia Holguín.

Métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal, tipo de serie de casos, en el período 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 diagnosticado en el Centro Oncológico Regional de Holguín, en este período, pertenecientes a 234 familias. Para escoger la muestra se utilizó el método estadístico de muestreo aleatorio simple, y quedó conformada por 19 familias no relacionadas entre sí. Para analizar las variables a estudiar se efectuó revisión de las historias clínicas y se confeccionaron todos los árboles genealógicos, en los que se identificaron a todos los miembros afectados con este tipo de cáncer, se determinó la probable agregación familiar para esta enfermedad y los datos de interés como la biopsia de cada uno se vaciaron en una ficha adjunta a la historia clínicas.

Criterios de inclusión: Voluntariedad de participar en el estudio expresada por la firma del consentimiento informado, diagnóstico clínico y anatomopatológico de cáncer de mama, como mínimo otro familiar enfermo con el mismo tipo de cáncer y residir en la provincia de Holguín.

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

Las variables analizadas fueron: Antecedentes personales y familiares de cáncer de mama, la edad cronológica de cada paciente, 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, la entrevista que facilitó recoger los datos de interés y vaciarlo en la ficha que se adjuntó a las historias clínicas. Se analizó cada enfermo y sus familiares de primer, segundo y tercer grado de parentesco, con la misma enfermedad.

El estudio fue aprobado por Comité de Ética del Centro Provincial de Genética Médica de Holguín. A las pacientes se les ofreció una hoja informativa en relación con el 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.^(6,7)

Resultados

La mayoría de las pacientes, 28 (44,4 %), se distribuyó en el grupo etario de 60 a 69 años, seguida de las de grupo de 50 a 59 años con 12 afectadas (19 %), como muestra la tabla 1.

Tabla 1 - Grupos etario de las enfermas con cáncer de mama

Grupos etarios	Enfermas	
	n.º	%
20- 29 años	4	6,34
30- 39 años	6	9,5
40- 49 años	8	12,7
50- 59 años	12	19
60- 69 años	28	44,4
70 años y más	5	8
Total	63	100

Fuente: Historias clínicas.

En el análisis de cantidad de enfermas por familia, se encontró a varias enfermas por familias. La familia F-1 con 7 pacientes (36,8 %), seguidas por las F-2 y F-3 con 6 enfermas (31,6 %), continúa 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, asimismo, 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 (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
	n.º	%	
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 por lo que, con el propósito de demostrarlo, se confeccionaron los árboles genealógicos de cada uno de las 19 familias, en los que se identificó en grado de consanguinidad entre las enfermas de cada familia. El primer grado de consanguinidad estuvo expresado en 10 familias con 39 enfermas (61,9 %), seguido del segundo grado mostrado en 6 familias con 18 afectadas (28,5 %) y solo se observó tercer grado de consanguinidad entre 3 familias con 6 enfermas para el (9,5 %), como se expresa en la tabla 3.

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

Grado de consanguinidad	nº. de familias	nº. de enfermos	%
I Grado	10	39	61,9
II Grado	6	18	28,5
III Grado	3	6	9,5

Total de familias	19	63	100
-------------------	----	----	-----

Fuente: Árboles genealógicos.

El grado de consanguinidad entre las enfermas estuvo mayoritariamente en el primer grado y segundo grado en 16 familias (84,2 %) 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, 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 toda 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; sin embargo, del 10 al 15 % del cáncer de mama es familiar, con varios individuos afectados, en las que la edad de inicio es variable, aproximadamente entre 55 y 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.^(7,8,9)

La mayoría de los tipos de cáncer se explican por la hipótesis de Knudson o lo que se le llama por el doble golpe de Knudson: se dice que los individuos que heredaron una mutación en un gen supresor tumoral en uno de los alelos y puede recibir también a lo largo de su vida otras mutaciones que pueden producirse en la misma célula donde se encontraba la primera que fue heredada de uno de los progenitores, entonces, al perderse la heterocigocidad y encontrarse 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 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 AND, regula la duplicación del centriolo en la mitosis. Aproximadamente un 30 % del cáncer hereditario de mama se debe a mutaciones en genes de alta susceptibilidad *BRCA1* y *BRCA2*, genes supresores tumorales que participan en la regulación del ciclo celular y reparación del AND.⁽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, aunque siempre se debe tener presente las condiciones ambientales, porque su influencia desfavorable pudiera ser el detonante para su expresión clínica. En los estudios poblacionales 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 de aparición de cáncer de mama aumenta entre personas de una misma familia con antecedentes de la enfermedad.^(9,10,11)

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. 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.^(12,13,14)

Una investigación reconoce que el riesgo promedio de cáncer de mama durante la vida en mujeres estadounidenses recién nacidas es de un 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, un 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, en los que la mayor cantidad de enfermas se encuentran en la quinta década de la vida, lo que coincide con los encontrados en esta investigación.^(15,16,17)

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 de las que 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.

En conclusión, 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.

Aporte científico

Conocer la agregación familiar para el cáncer de mama facilitará las acciones 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 [acceso 10/01/2023];10(3):39-45. Disponible en: <https://genmed.sld.cu/index.php/gemed23/2023/paper/viewFile/16/11>
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. 2019;51(2):327-334. DOI: <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. 2018 [acceso 10/01/2023]. 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. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2019 [acceso 10/01/2023]. 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*. 2016 [acceso 08/01/2023];6(4). Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/470>
6. Rivera Ledesma E, Fornaris Hernández A, Mariño Membribes ER, Alfonso Díaz K, Ledesma Santiago RM, Abreu Carter IC. Factores de riesgo del cáncer de mama en un consultorio de la Atención Primaria de Salud. *Rev. Haban. Cienc. Méd.* 2019 [acceso 08/01/2023];18(2):308-22. 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*. 2019 [acceso 06/01/2023]. Disponible en: <http://www.gaceta.unam.mx/tag/g5021>
8. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, Wender RC. Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2019 [acceso 08/01/2023];69(3):184-210. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30875085/>
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*. 2017 [acceso 10/01/2023];161(2). Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10549-016-4047-x.pdf>
10. Milevsky MJ, 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*. 2019. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1038/S41416-019-0395>
11. Katsura C, Ogunmwonyi I, Kankam HK, Saha S. Breast cancer: presentation, investigation and management. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2022;83(2):1-7. DOI: <https://doi.org/10.12968/hmed.2021.0459>
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: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106535>
13. Peairs KS, Choi Y, Stewart RW, Sateia HF. Screening for breast cancer. *Semin Oncol*. 2017;44(1):60-72. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2017.02.004>

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;13(3):392-98. DOI: <https://doi.org/10.4103/0973-1482.150356>
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;98(4):787-800. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.03.009>
16. Anastasiadi Z, Lianos GD, Ignatiadou E, Harissis HV, Mitsis M. Breast cancer in young women: an overview. *Updates Surg.* 2017;69(3):313-17. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13304-017-0424-1>
17. Odle TG. Precision Medicine in Breast Cancer. *Radiol Technol.* 2017;88(4):401M-421M. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28298516/>

Conflicto de intereses

Loa autores no declaran conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Elayne Esther Santana Hernández.

Curación de datos: José Daniel Colombié Góngora, Anabel Peña González, Arianna Serrano Rueda .

Análisis formal: José Daniel Colombié Góngora.

Investigación: Yanet Pérez Tejeda, José Daniel Colombié Góngora.

Metodología: Elayne Esther Santana Hernández.

Administración del proyecto: Elayne Esther Santana Hernández, Yanet Pérez Tejeda, Arianna Serrano Rueda.

Recursos: Anabel Peña González, Arianna Serrano Rueda.

Supervisión: Elayne Esther Santana Hernández, José Daniel Colombié Góngora.

Validación: Elayne Esther Santana Hernández.

Visualización: Elayne Esther Santana Hernández.

Redacción-borrador original: Elayne Esther Santana, José Daniel Colombié.

Redacción-revisión y edición: Elayne Esther Santana Hernández.

