

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

## **MADRES CON CÁNCER DE MAMA Y RIESGO TRANSMITIDO**

*Dra. Nora Ruisánchez Peón,<sup>1</sup> Dra. María T. Álvarez Buñuelos,<sup>2</sup> Lic. Patricia Luaces,<sup>3</sup> Lorenzo A.,<sup>3</sup> Lic. Yaima Galán A.<sup>3</sup> y Téc. Sara Ramos G.<sup>4</sup>*

### **RESUMEN**

Es sabido que del 5 % al 10 % de todos los cánceres de mama tienen como causa una predisposición hereditaria y que el mayor riesgo se presenta cuando los familiares de primera línea están afectados. Para determinar como influye este riesgo en la familia, se estudiaron 126 pacientes con cáncer mamario y sus consanguíneos de primera línea, afectados según la edad de las pacientes y se determinó estadísticamente el riesgo relativo mediante un análisis de correlación lineal. Se encontró que pacientes menores de 50 años presentaron altas frecuencias de madres afectadas en relación con hermanas afectadas y esas frecuencias se invierten ostensiblemente a favor de las hermanas a partir de los 50 años, siendo ambos valores estadísticamente significativos.

*Descriptores DeCS:* NEOPLASMAS DE LA MAMA/genética; NEOPLASMAS DE LA MAMA/epidemiología; TAMIZAJE GENETICO.

La predisposición hereditaria al cáncer de mama (CM) ha sido ampliamente documentada por la literatura científica.

Hoy se reconoce que del 5 % al 10 % de todos los cánceres mamarios tienen como causa una susceptibilidad heredada<sup>1</sup> y que el mayor riesgo se presenta cuando los familiares de primera línea de consanguinidad (PLC), más que los de segunda, están afectados y el riesgo se incrementa si más de un familiar sufre la enfermedad.<sup>2</sup>

Este trabajo está dirigido al estudio como factor de riesgo de CM para muje-

res jóvenes que presentan madres afectadas por esa neoplasia.

### **MÉTODOS**

Esta muestra de estudio incluyó 126 mujeres con CM primario confirmado histológicamente, tomadas de un estudio epidemiológico de caso-control realizado en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) de Cuba.<sup>3</sup> Las 126 mujeres fueron seleccionadas por presentar

---

<sup>1</sup> Investigador Auxiliar.

<sup>2</sup> Doctora en Ciencias Biológicas. Investigadora Auxiliar.

<sup>3</sup> Investigadora Agregada.

<sup>4</sup> Técnica en Laboratorio de Genética.

familiares de PLC (madres y hermanas) con CM.

Se estratificó la muestra por grupos de edades (GE) y se consideró como edad, la de la paciente al diagnóstico de CM.

Conforme a estos GE se calculó estadísticamente el riesgo relativo de cáncer mamario en los familiares según el consanguíneo de primera línea afectado.

Para determinar estadísticamente la relación entre el número de pacientes con madre o hermana(s) con CM y la edad de la paciente al momento del diagnóstico, se realizó un análisis de correlación lineal, y según la prueba *t* de Student se determinó si estos coeficientes eran estadísticamente significativos. En este análisis estadístico no se incluyó las pacientes que tenían conjuntamente madre y hermana(s) con CM, sino aquéllas que sólo presentaron la madre o la(s) hermana(s) con la enfermedad, así como tampoco se incluyó las hijas con CM, pero sí se reflejó todos los afectados en la tabla de familiares de PLC afectados.

## RESULTADOS

En la tabla se observa en los GE inferiores a 50 años que las pacientes con sólo

madre o sólo hermanas afectadas el valor que correspondió a la madre siempre fue muy superior al de las hermanas con 57,1 % contra 14,3 % por debajo de 40 años (7 pacientes) y de 70,6 % contra 23,5 % de 40 a 49 años (17 pacientes). Pero a partir de 50 años, estos valores se invirtieron a favor de las hermanas para no perder más esta superioridad que se hace ostensible en los restantes GE.

En el estudio estadístico según el análisis de correlación lineal, tabla 2, se encontró relación estadísticamente significativa tanto entre el porcentaje de pacientes con sólo madres afectadas y la edad de las pacientes ( $r = 0,90$ ) como entre el porcentaje de pacientes con sólo hermanas con CM y edad de las pacientes ( $r = +0,85$ ). Estos coeficientes indican que en esta muestra, a medida que se incrementó la edad de las pacientes disminuyó el porcentaje de madres afectadas con un valor estadísticamente significativo, ocurriendo exactamente lo contrario con las hermanas, donde el incremento de la edad se correspondió con el aumento del porcentaje de hermanas afectadas y también con un valor estadísticamente significativo.

TABLA 1. *Familiares con cáncer de mama según la edad de las pacientes*

Familiares con CM	Número de pacientes según grupo de edades y porcentaje por grupos						Total
	< 40 (%)	40-49 (%)	50-59 (%)	60-69 (%)	70-79 (%)	> 80 (%)	
Madres	4 (57,1)	12 (70,6)	15 (46,9)	10 (33,4)	4 (13,8)	2 (18,2)	47
Hermanas	1 (14,3)	4 (23,5)	17 (53,1)	18 (60,0)	20 (69,0)	6 (54,5)	66
Madres + Hermanas	2 (28,6)	1 (5,9)	-	1 (3,3)	1 (3,4)	1 (9,1)	6
Hijas	-	-	-	1 (3,3)	4 (13,8)	2 (18,2)	7
Total	7	17	32	30	29	11	126

CM: cáncer de mama, (%): porcentaje de pacientes según grupo de edades.

TABLA 2. Resultados del estudio estadístico. Análisis de correlación lineal

Pacientes	Coefficiente de correlación	Valor de significación
Con sólo madres	- 0,90	p < 0,05
Con sólo hermanas	+0,85	p < 0,05

## DISCUSIÓN

El desarrollo alcanzado en los últimos años en el conocimiento de los cambios moleculares a nivel celular que conducen al cáncer han revelado la presencia de mutaciones germinales de algunos genes, los cuales están asociados al cáncer en ciertas familias.

La transmisión hereditaria de CM con edad temprana como un modo de herencia autosómica dominante, condujo a la localización de ciertas mutaciones de genes implicados en la oncogénesis mamaria. De estos genes, los más estudiados son los genes supresores tumorales BRCA1 y BRCA2 cuyas mutaciones germinales se señalan como causa principal de la mayoría de los cánceres de mama hereditarios, con edad temprana de aparición.<sup>4</sup>

El BRCA1 en el cromosoma 17q21, está asociado al síndrome hereditario de cáncer de mama-ovario, las mujeres portadoras de estas mutaciones germinales, tienen un riesgo de un 87 % de desarrollar cáncer mamario a edades tempranas,<sup>5</sup> aunque no parece incrementar este riesgo en los varones, aunque sí pueden ser portadores y transmitir el alelo de alto riesgo a sus descendientes. [Zelada-Hedman M. Genetic studies in familial breast cancer. Department of molecular medicine. Karolinska Institute, Stockholm 1997 (Tesis de doctorado)].

El gen supresor tumoral BRCA2, mapeado en el cromosoma 13q parece tener menos influencia sobre el riesgo de cáncer de ovario que el BRCA1.<sup>6</sup> Mutaciones somáticas del BRCA2 no son frecuentes ni en cáncer de ovario esporádico

ni en CM primario, en tanto que mutaciones germinales de este gen cuenta para el 14 % de esta neoplasia en los hombres.<sup>7</sup>

Los resultados de este trabajo apuntan que la presencia de madres con CM puede constituir un factor de riesgo para las hijas menores de 50 años por transmisión de la susceptibilidad a esa neoplasia. Es sabido que el CM en mujeres por debajo de 30 años es muy raro, de sólo 2 %, <sup>8,9</sup> por tanto, poder identificar factores de riesgo en esas edades tiene gran valor en la práctica oncológica. En esta muestra, la alta frecuencia de pacientes menores de 50 años con madres con CM no se repite en las edades más avanzadas. Si la madre transmite el factor de riesgo es probable que el cáncer mamario aparezca en las hijas a edades más tempranas, debido a que el desarrollo de la formación tumoral será más corto que lo usual a causa de que el inicio del proceso, que es el más largo, ya está presente al nacimiento.<sup>10</sup>

Todo lo expuesto evidencia la necesidad de una mayor atención por parte de los clínicos a la historia familiar del paciente. Es necesario identificar esas familias y desarrollar con ellas programas educativos y de control para lograr diagnósticos tempranos.

No se pretende afirmar que todas las mujeres con CM transmitirán la enfermedad a sus hijas, ya que la identificación de las portadoras de la susceptibilidad sólo puede conocerse con precisión mediante estudios moleculares. Pero estos estudios son muy costosos y es imposible realizarlos en todas las mujeres con riesgo genético. Por tanto, se debe estar alerta ante cualquier indicio que nos ayude en el difícil campo de la prevención secundaria para lograr diagnósticos tempranos de esta neoplasia, donde los factores de riesgo reconocidos resultan muy difíciles e imposibles de controlar.

## **AGRADECIMIENTO**

*Agradecemos la colaboración de los compañeros del Servicio de Mastología del INOR por la cooperación prestada en la realización de este trabajo. A todos, muchas gracias.*

## **SUMMARY**

It is known that 5-10% of all breast cancers are caused by a hereditary predisposition and that the highest risk is present when first-line blood relatives are affected. To determine how this risk influences on the family, we studied 126 patients with breast cancer and their affected first-line blood relatives according to the patients' ages and the relative risk was statistically determined by a linear correlation analysis. It was found that patients under 50 years of age had high frequencies of mothers affected in respect to affected sisters whereas these frequencies were markedly reversed in favor of sisters in patients over 50, being both values statistically significant.

*Subject headings:* BREAST NEOPLASM/genetics; BREAST NEOPLASMS/epidemiology; GENETIC SCREENING.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Yang X, Lipman ME. BRCA1 and BRCA2 in breast cancer Breast cancer Res Treat 1999;5:1-10.
2. Hulka BS. Epidemiology of susceptibility to breast cancer. Prog Clin Biol Res 1996;395:159-74.
3. Ruisánchez N, Álvarez MT, Luaces P, Ramos S. Cáncer de mama e historia familiar: un estudio de caso-control. Rev Inst Nac Cancerol (Mex) 1993;39:1923-9.
4. Coughlin SS, Khoury MJ, Steiberg KK. BRCA1 and BRCA2 gene mutations and risk of breast cancer. Public Health. Am J Prev Med 1999, 16:91-8.
5. Hoskings KF, Stopfer JE, Calzone KA. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. JAMA 1995;273:577-85.
6. Foster KA, Harrington P, Kerr J. Somatic and germline mutations of the BRCA2 gene in sporadic ovarian cancer. Cancer Res 1996;56:3622-25.
7. Couch FJ, Farid LM, De Shano ML. BRCA2 germ line mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. Nature Genet 1996;13:123-5.
8. Young H, Percy CL, Asire AJ. Surveillance epidemiology and end results program: incidence and mortality data. NCI Monogr 1981;57:1082-9.
9. Li FP. Cancer families: human models of susceptibility to neoplasia- The Richard and Hilda Rosenthal Foundation award lecture-. Cancer Res 1988;48:5381-6.
10. Weinberg R. How cancer arises. Sc Americ Special Issue: What you need to know about cancer? 1996;242:32-40.

Recibido: 30 de mayo del 2000. Aprobado: 6 de junio del 2000.

Dra. *Nora Ruisánchez Peón*. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Calle 29 esquina a E, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.