

# IMPORTANCIA DE LA HISTORIA FAMILIAR EN EL CÁNCER DE MAMA Y OVARIO. Caso clínico

C. Molina<sup>1</sup>, V. Villarroel<sup>1</sup>, G. Arata-Bellabarba<sup>1</sup>, J. La Cruz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Neuroendocrinología de la Reproducción. Departamento de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. <sup>2</sup>Servicio Ginecología y Obstetricia IAHULA. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

## RESUMEN

**Objetivo:** Presentar el caso de una paciente, quien acudió para evaluación ginecológica. La misma resultó clínicamente sana pero en su grupo familiar destaca la alta frecuencia de cáncer de mama y de ovario, lo cual indujo a sospechar alto riesgo para el cáncer de mama hereditario (CaMH); a propósito del mismo se revisa esta patología y se resalta la importancia de la historia familiar.

**Caso clínico:** Mujer de 25 años de edad, que acude a la consulta para realizar control ginecológico. Diagnóstico: paciente clínicamente sana, pero con antecedentes familiares, de alta frecuencia de cáncer de mama (CaM) y cáncer de ovario, razón por la cual se procede a investigar al grupo familiar. Se revisan las historias clínicas del archivo del IAHULA y se entrevistan los familiares. Familia no consanguínea, padres sanos, mayores de 70 años sin cáncer, 3 hermanos y 7 hermanas. Cuatro hermanas fallecieron en un periodo de 9 años, en edades comprendidas entre 24 y 35 años: 3 por CaM y 1 por Ca de ovario, tía materna con CaM y abuela paterna con probable Ca de ovario (síndrome ascítico no icterico) ambas fallecidas en el medio rural. Antecedentes personales de las 4 hermanas fallecidas: menarquia en promedio de 12.3 años, paridad y lactancia 2/4, nulípara 2/4, ninguna obesa, ni hábitos alcohólicos. Al momento del diagnóstico todas en estadios avanzados de cáncer. Tipo histopatológico del CaM: ductal infiltrante poco diferenciado (2/3), lobulillar y medular (2/3); bilateral (1/3); sin determinar receptores de estrógeno, progesterona o andrógenos. Metástasis a cerebro y pulmón (2/3) durante tratamiento. En ovario: cistoadenoma mucinoso, estadio IV, recidiva al año a pesar del tratamiento. Sobrevida de 3 meses a 3 años. A la paciente se le recomendó realizar el estudio genético para poder precisar el riesgo de padecer cáncer de Mama y ovario Hereditario (CaMH) y establecer las medidas de vigilancia.

**Conclusiones:** Se recomienda que ante una paciente con antecedentes familiares de CaM, se investigue a fondo su historia familiar, la cual aún en ausencia de marcadores genéticos, permite sospechar la presencia de un CaMH el cual requiere de un protocolo de prevención y vigilancia diferente al CaM esporádico.

**Palabras claves:** Cáncer hereditario de mama y ovario; historia familiar.

## ABSTRACT

**Objective:** To present the case of a patient, who went for a gynecological assessment. She was healthy but in his family group stressed a high frequency of breast and ovarian cancer, which led to suspect high risk for hereditary breast cancer (HBCa). This condition is reviewed, highlighting the importance of family history.

**Case report:** A 25 year old woman who consults for a gynecological examination. Healthy patient with a high frequency of breast cancer (BCa) in her family. Not consanguineous family. Healthy parents, 3 brothers and 6 sisters. Four sisters died within a period of 9 years, aged between 24 and 35 years old: 3 from BCa and 1 from ovarian cancer. Maternal aunt with BCa and paternal grandmother with ovarian cancer. Personal history of the 4 deceased sisters: average age of menarche 12.3 years, parity and lactation 2/4, nulliparous 2/4, no obesity, non-alcoholic habits. Initial diagnosis in advanced stages of cancer. Histopathological type of BCa: poorly differentiated (2/3), lobular and medullary (2/3); bilateral 1/3; lung and brain metastases during treatment (2/3). In ovarian: mucinous cystadenoma stage IV, recurrence in one year despite treatment. Survival between 3 months and 3 years. The patient is recommended to perform the genetic study in order to clarify the risk of suffering BCa and surveillance measures.

**Conclusions:** It is recommended in a patient with a family history of BCa, to carry out a thorough investigation of family history, which, even in the absence of genetic markers, allows to suspect the presence of hereditary breast cancer.

**Key words:** Hereditary breast cancer, family history.

---

Artículo recibido en: Marzo 2008. Aceptado para publicación en: Junio 2008.

Dirigir correspondencia a: Dra. Carmen Molina. vega@ula.ve

## INTRODUCCIÓN

Aunque la mayoría de los casos de cáncer de mama (CaM) son probablemente esporádicos, se ha descrito, que aproximadamente de un 5-10% son debidos a una predisposición genética hereditaria por lo que en algunas familias, existen múltiples casos de CaM, denominado cáncer de mama hereditario (CaMH)<sup>1-2</sup>. La influencia de la historia familiar en el riesgo de padecer CaM, se estudió comparando la incidencia de CaM en los familiares de los pacientes afectados de CaM, con un grupo control de individuos de la población sin antecedentes familiares de CaM. A pesar de que estos estudios muchas veces carecían de rigor para definir al grupo control, se pudo observar el agrupamiento de casos en una misma familia. Se estudiaron también los árboles genealógicos de las pacientes diagnosticadas de CaM para intentar estimar el riesgo de sus familiares a desarrollar la enfermedad<sup>3,4</sup>. Estudios posteriores, más rigurosos, demostraron que el riesgo de padecer CaM en las mujeres que tienen madre o hermana con CaM es dos o tres veces superior al del resto de la población. En aquellos casos en que estaban afectas ambas, la madre y la hermana, el riesgo aumentaba hasta 6.5 veces respecto a la población sin antecedentes familiares de primer grado<sup>1-5</sup>.

Los casos de CaMH representan del 5 al 10% de todos los casos de CaM. Ante la evidencia de la presencia de factores heredados responsables del agrupamiento familiar del cáncer de mama, se han realizado grandes esfuerzos por determinar el patrón de herencia del CaM en estas familias<sup>4,5</sup>. La predisposición al CaM tiene una herencia dominante, con un 50% de riesgo de transmitir los alelos de las mutaciones a los hijos, y por tanto un 50% de riesgo de ser portador de la mutación genética<sup>6</sup>. La genética molecular ha demostrado, en estos casos, una predisposición hereditaria<sup>5</sup>. Los antecedentes familiares de CaM existen en ambos grupos, sin embargo en la forma heredable son de mayor frecuencia, van asociados a la presencia de marcadores genéticos, y se presentan con características diferentes al compararlo con el CaM no hereditario o esporádico<sup>2,4,7,8,9</sup>. La edad de aparición es considerablemente inferior, la tumoración es frecuentemente bilateral y en algunas familias aparecen tumores asociados: ovario, colon, próstata, endometrio y sarcomas<sup>2-4</sup>. Entre las explicaciones genéticas del CaMH y del cáncer

ovárico se involucra, entre otras, una mutación de la línea germinal en genes altamente penetrantes tales como el BRC1 y BRC2<sup>8,9, 10,11,12</sup>. Normalmente las proteínas codificadas por los genes de BRCA1 y de BRCA2 contribuyen a reparar las mutaciones que pudiesen ocurrir y una mutación heredada dentro de cualquiera de estos genes, supresores del tumor, aumenta grandemente la probabilidad de cáncer<sup>13-14</sup>. A través de los marcadores genéticos se puede confirmar el diagnóstico, sin embargo cuando el paciente no puede acceder a ellos el estudio genealógico, es la única herramienta disponible para identificarlos. Varios trabajos han demostrado que la historia familiar es una herramienta muy útil para identificar estos pacientes<sup>15,16,17</sup>. En este caso, los antecedentes familiares de una paciente, no portadora de cáncer de mama, permiten sospechar que las hermanas fallecidas por cáncer de mama fueron debidas al CaMH.

## CASO CLINICO

Mujer de 25 años que consulta para examen ginecológico. Clínicamente sana, sin embargo en sus antecedentes llama la atención la alta frecuencia de CaM razón por la cual se procede a investigar el grupo familiar. Se revisan las historias clínicas del archivo de IAHULA y se entrevista a los familiares de la misma. De la historia familiar se destaca: familia no consanguínea, natural de los Pueblos del Sur del estado Mérida y de escasos recursos económicos. La abuela paterna murió con probable cáncer de ovario y la tía materna por CaM. Padres vivos, mayores de 70 años y aparentemente sanos. Diez hijos: siete hembras y tres varones. Cuatro de las siete hermanas han fallecido en un lapso de 9 años. Se revisaron las historias clínicas; de las 4 hermanas, tres fallecieron por CaM y una por Ca de ovario. La edad al diagnóstico fue de 24 a 35 años. Tres tuvieron hijos, a los cuales amamantaron. Ninguna fumadora, ni alcohólicas, ni obesas, no habían consumido anticonceptivos hormonales. Las características individuales de las hermanas de la paciente se presentan en la Tabla I.

En base a los datos obtenidos se elaboró el árbol genealógico de la familia (Fig. 1). Este árbol de tres generaciones, nos muestra que los padres están vivos y libres de enfermedad oncológica a los 70.

**Tabla I. Características Clínicas de las hermanas de la paciente**

Caso	Nº 1	Nº 2	Nº 3	Nº 4
Edad al diagnóstico	27	31	25	35
Menarquia	11	14	12	13
Gesta	0	1	1	3
Producto	0	hembra	hembra	varones
Lactancia	0	6 meses	1 año	+ 1 año c/u
Antecedentes en mama/ edad	0	Fibroadenoma 27 años	Fibroadenoma 23 años	0
Motivo de Consulta	Tumor mama derecha	Tumor mama izquierda	Tumor mama derecha	Aumento volumen abdominal

### Árbol Genealógico de Ca Mama y Ovario

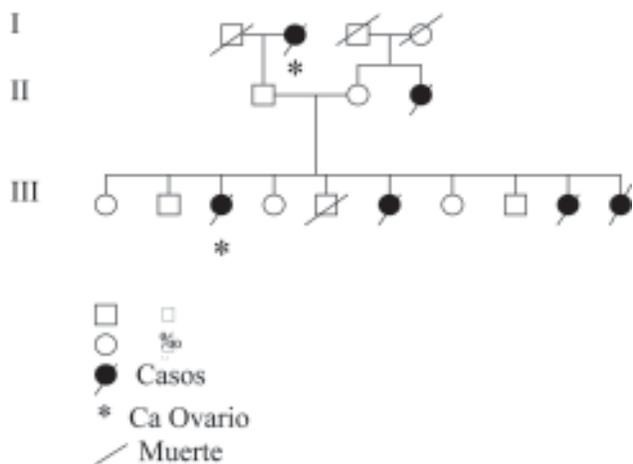


Fig. 1.

### DISCUSIÓN

El estudio retrospectivo de esta familia permite inferir que las hermanas de esta paciente fallecieron por un cáncer de mama y ovario hereditario. Los estudios realizados sobre CaMH sugieren que los genes predominantes de la susceptibilidad heredada al cáncer de mama se transmiten de manera autosómica dominante<sup>3,11,18</sup>. En esta familia los progenitores están libres de enfermedad a los 70 años, pero la abuela paterna muere en el medio rural por cuadro ascítico, no icterico, posiblemente Ca de ovario y una tía materna por CaM. Desde los primeros estudios realizados en cáncer de mama hereditario se estableció en las familias la

Importancia de la historia familiar en el cáncer de mama y ovario diferenciación en dos grupos, moderado y alto riesgo, ambos probablemente con diferentes bases moleculares subyacentes<sup>1-7</sup>. El grupo de moderado riesgo se caracteriza por una historia familiar menos llamativa, sin casos de cáncer de ovario y con una edad media al diagnóstico más avanzada. Puede que en estas familias la aparición de casos no sea debida a un gen de predisposición heredado de forma dominante. En el grupo de alto riesgo se encontrarían aquellas familias con múltiples casos de cáncer de mama (al menos tres) en parientes cercanos, que son diagnosticados a una edad muy joven, pudiendo existir también casos de cáncer de ovario y que parecen ser el resultado de la mutación de un gen autosómico dominante de alta penetrancia como el BRCA1 ó BRCA2<sup>7,8,9,10,11,12</sup>. En estas familias, la susceptibilidad puede ser transmitida por los padres a los hijos con un patrón autosómico dominante, según el cual cada hijo tiene una probabilidad del 50% de ser portador de la mutación heredada. La frecuencia de mutaciones dominantes relacionadas con CaM en la población general, se estima que es del 0,33% y explica aproximadamente un 5% de los casos de CaM<sup>13-18</sup>.

Algunos de los indicios que orientan sobre la existencia de un síndrome de predisposición heredada en una familia son: la edad precoz de aparición, la alta frecuencia de bilateralidad o de tumores multifocales, y la presencia de dos o más familiares de primer grado, afectados de CaM<sup>2,7</sup>. En el patrón de herencia autosómica dominante, uno de los padres está afecto, sin embargo en esta familia los padres no han mostrado evidencia de cáncer, aunque está el antecedente de CaM en la tía materna y un cáncer de ovario en la abuela paterna.

Al intentar estudiar el CaMH nos encontramos con varias dificultades, entre ellas destaca la heterogeneidad genética del CaM, ya que es muy probable que existan múltiples alteraciones genéticas para explicar los diferentes síndromes hereditarios. Por otra parte, existe una heterogeneidad epidemiológica, inter e intrafamiliar, que no tiene por que tener necesariamente una base genética, ya que pueden intervenir otros factores como los ambientales<sup>18</sup>. En general, la enfermedad suele desarrollarse a partir de la tercera década, y por ello, para realizar este tipo de estudios, hay que utilizar familias de edad suficientemente avanzada, como para

umentar la probabilidad de que la enfermedad se haya desarrollado. Tampoco hay que olvidar que al ser una enfermedad tan frecuente, es posible que una mujer perteneciente a una familia de alto riesgo desarrolle CaM de forma esporádica. Por último, no todas las mujeres que hereden el gen de la susceptibilidad al CaM van a desarrollar la enfermedad<sup>15,19</sup>

La conducta que actualmente está planteada para aquellas familias de alto riesgo es la detección en las mujeres portadoras de una mutación en los genes de predisposición hereditaria al cáncer de mama/ovario BRCA, una vigilancia intensiva, quimioprevención y cirugía profiláctica<sup>18,19,20,21,22</sup>. En aquellas que resulten positivas para los BRCA se debe hacer una vigilancia intensiva que logre detección precoz del cáncer. El seguimiento incluye el auto examen de las mamas, mensual, a partir de los 20 años ó 5 años antes de la edad del familiar más joven afectada de cáncer. Un examen clínico cada 6 meses. Una mamografía anual a partir de los 25 años. Una ecografía mamaria complementaria en aquellas con alta densidad mamaria y una resonancia magnética. Con respecto a la quimioprevención la experiencia se obtuvo en un subgrupo muy pequeño de pacientes<sup>21,22, 23, 24, 25</sup> en las cuales, el uso del tamoxifeno redujo en un 62% la incidencia de CaM en aquellas pacientes BRCA2 con receptor a estrógenos positivos; pero no hubo beneficio en aquellas con mutación de BRCA1<sup>26,27</sup>. En principio, no debe recomendarse la quimioprevención fuera de ensayos clínicos. Con respecto a la cirugía profiláctica hay pocas experiencias y los resultados son contradictorios<sup>23,24</sup>. La mastectomía bilateral profiláctica es una de las estrategias; en portadoras de mutación en los genes BRCA1/2 la reducción reportada ha sido del 90%<sup>28</sup>. Con la salpingo-ooforectomía bilateral hay una reducción del riesgo de CaM del 50%, y del 90% para Ca de ovario en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA<sup>20, 23, 24</sup>.

Se concluye que ante una paciente con antecedentes familiares de CaM y ovario, se debe investigar a fondo el grupo familiar, y de ser posible realizar el estudio genético, con la finalidad de detectar los individuos susceptibles a padecer esta patología para así incluirlos en protocolos adecuados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Macmillan RD. Screening women with a family history of breast cancer-results from the British familial Breast Cancer Group. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26:149-152.
2. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 71: 800-809.
3. Lynch HT, Lynch PM, Pester J, Fusaro RM. The cancer family syndrome. Rare cutaneous phenotypic linkage of Torre's syndrome. *Arch Intern Med* 1981; 141:607-611.
4. Slattery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. The Utah Population Database. *JAMA* 1993 ;270:1563-1568.
5. Johnson N, Lancaster T, Fuller A, Hodgson SV. The prevalence of a family history of cancer in general practice. *Fam Pract* 1995; 12: 287-299.
6. King MC, Rowell S. Genetic analysis of breast and ovarian cancer in families. *Cancer Treat Res* 1994; 71:51-62.
7. Brody LC, Biesecker BB. Breast cancer susceptibility genes. BRCA1 and BRCA2. *Medicine* 1998; 77: 208-226.
8. Serova OM, Mazoyer S, Puget N, Dubois V, Tonin P, Shugart YY, Goldgar D, Narod SA, Lynch HT, Lenoir GM. Mutations in BRCA1 and BRCA2 in breast cancer families: are there more breast cancer-susceptibility genes? *Am J Hum Genet* 1997;60: 486-495.
9. Shattuck-Eidens D, Oliphant A, McClure M, McBride C, Gupte J, Rubano T, Pruss D, Tavtigian SV, Teng DH, Adey N, Staebell M, Gumpfer K, Lundstrom R, Hulick M, Kelly M, Holmen J, Lingenfelter B, Manley S, Fujimura F, Luce M, Ward B, Cannon-Albright L, Steele L, Offit K, Thomas A. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations. Risk factor analysis and implications for genetic testing. *JAMA* 1997; 278:1242-1250.
10. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L, Ganguly A, Rebbeck T, Weber BL. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 36:1409-1415.
11. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378:789-792.
12. Gallardo MC, Faúndez PJ, Cruz A, Rodríguez M, Álvarez Z M, Carvallo. Determinación de una mutación en el gen BRCA1 en una familia que presenta cáncer de mama hereditario. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 203-210.

13. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC. Linkage of early-onset familiar breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250 :1684-1689.
14. de Sanjosé S, Leóné M, Bérez V, Izquierdo A, Font R, Brunet JM, Louat T, Vilardell L, Borrás J, Viladiu P, Bosch FX, Lenoir GM, Sinilnikova OM. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in young breast cancer patients: a population-based study. *Int J Cancer* 2003; 106:588-559.
15. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner BA. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. *JAMA* 1993; 270: 338-343.
16. Márquez A. A, Trujillo Vilchez R. Cáncer de mama hereditario(I). Disponible en <http://www.airtel.net/personal/rafaeltrujillo/>
17. Slattery ML, Kerber RA: A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. The Utah Population Database. *JAMA* 1993;270: 1563-1568.
18. National Cancer Institute, National Institutes of Health. Genetics of breast and ovarian cancer (PDQ). Disponible en <http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/genetics/breast-and-ovarian>.
19. Anderson E, Berg J, Black R, Bradshaw N, Campbell J, Carnaghan H, Cetnarkyj R, Drummond S, Davidson R, Dunlop J, Fordyce A, Gibbons B, Goudie D, Gregory H, Holloway S, Longmuir M, McLeish L, Murday V, Miedzybrodska Z, Nicholson D, Pearson P, Porteous M, Reis M, Slater S, Smith K, Smyth E, Snadden L, Steel M, Stirling D, Watt C, Whyte C, Young D. Prospective surveillance of women with a family history of breast cancer: auditing the risk threshold. *Brit J Cancer* 2008; 98:840-844.
20. Bermejo Pérez MJ., Márquez Calderón S. Efectividad de la cirugía profiláctica, la quimioprevención y la vigilancia intensiva en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. Sevilla. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2006.
21. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, Evans G, Isaacs C, Daly MB, Matloff E, Olopade OI, Weber BL; Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346 : 1616-1622.
22. Zelnak A, O'Regan R. Chemoprevention of breast cancer. *Curr Probl Cancer* 2004; 28: 201-217.
23. González V. M., Larraín D., Figueroa M.M. ¿Se justifica la ooforectomía, como medida profiláctica en la disminución del riesgo de cáncer de ovario y de mama, en las pacientes portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 BRCA2? *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004; 69:100-106.
24. American Cancer Society.: Cancer Facts and Figures 2008. Atlanta : American Cancer Society, 2008. [www.cancer.org/downloads/STT/2008](http://www.cancer.org/downloads/STT/2008)
25. King MC; Wieand S; Hale K; Lee M; Walsh T; Owens K; Tait J; Ford L; Dunn BK; Costantino J; Wickerham L; Wolmark N; Fisher B. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project JAMA* 2001; 286 : 2251- 2256.
26. Rebbeck TR; Levin AM; Eisen A; Snyder C; Watson P; Cannon-Albright L; Isaacs C; Olopade O; Garber JE; Godwin AK; Daly MB; Narod SA; Neuhausen SL; Lynch HT; Weber BL Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1475-1479.
27. Alés Martínez J. E. Quimioprevención del cáncer de mama. *Oncología (Barc.)*. [periódico en la Internet]. 2006 Ene [consultado 2008 Nov 21]; 29(1): 24-29. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo>.
28. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, Evans GR, Narod SA, Isaacs C, Matloff E, Daly MB, Olopade OI, Weber BL Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA 1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22:1055-1062.

## AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue financiado por el programa de Ley Orgánica de Ciencia, Tecnología e Innovación. Café Brasil.