

## CÁNCER DE MAMA

DR. SERGIO A. RODRÍGUEZ CUEVAS

Investigador Honorario. Hospital de Oncología CMN, Siglo XXI, IMSS

Investigador Nacional SIN

Presidente de la Asociación Médica Franco-Mexicana

Director Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM

### ¿Es frecuente el cáncer de mama?

*El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en el mundo.* Figura 1. Para el año 2004 la Organización Mundial de la Salud calculó se diagnosticarían más de 1,200,000 nuevos casos de cáncer de mama (19% del total de cánceres en la mujer).<sup>1</sup> Su frecuencia varía ampliamente y así los países norteamericanos y europeos son los que tienen la frecuencia más elevada, mientras que, los países de Asia y África tienen la más baja.<sup>2</sup> Figura 2. Los países latinoamericanos, en general, también tienen una baja frecuencia y mortalidad, excepción hecha de Argentina y Uruguay que tienen tasas semejantes a la de los países europeos.<sup>2</sup> Figura 3. Este hecho es quizá explicable por la conformación mayoritariamente europea del origen de su población, a diferencia del resto de los países latinoamericanos donde el mestizaje entre indígenas, europeos y negros es la característica predominante.

### ¿Qué lugar ocupa el cáncer de mama como causa de muerte en México?

Por su frecuencia cada vez mayor, el cáncer de mama es actualmente uno de los principales problemas de salud de la mujer mayor de 40 años. **En México el cáncer de mama es la segunda causa de muerte por cáncer después del cérvico uterino.** Figura 4. El creciente aumento de la enfermedad se encuentra estrechamente relacionado con el envejecimiento de la población y con una mayor prevalencia de los factores de riesgo de la población femenina.

### ¿Está aumentando la frecuencia de cáncer de Mama en México?

En los años recientes se ha informado un incremento paulatino del cáncer de mama en muchos países asiáticos, en particular en Japón y Singapur, donde se ha producido un cambio del estilo de vida ("occidentalización"). Este fenómeno también está siendo observado en nuestro país donde tenemos diferencias regionales importantes, con mayor frecuencia de cáncer de mama en los estados del norte y centro del país, donde las mujeres gozan de un estado socioeconómico y cultural más elevado, mientras que, en los estados donde predomina la población indígena y de menor nivel socioeconómico (vgr: Chiapas, Oaxaca) la frecuencia es mucho más baja. Figura 5. Estas observaciones sugieren que los factores ambientales y de estilo de vida, particularmente la dieta, juegan un papel muy importante en el desarrollo del cáncer de mama, ya que los estudios de las poblaciones emigrantes de Asia en los Estados Unidos de Norteamérica han demostrado que en la siguiente generación, ya nacida en los Estados Unidos, se incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de mama. 60% mayor que el de sus poblaciones de origen, sobre todo si en su país de origen eran habitantes rurales.

**En México hay incluso estados donde el cáncer de mama ha rebasado ya al carcinoma cervicouterino como primera causa de mortalidad en mujeres,** como es evidente en el estado de Jalisco donde desde 1997 el cáncer de mama ocupa el primer lugar, con una tasa de mortalidad de 15.82% por 100.000 mujeres y la frecuencia de cáncer de mama es ya casi similar (17.9% vs. 18.8%) a la del cáncer cervicouterino.<sup>4</sup>

Es notorio que en todo el mundo hay un incremento en la frecuencia del cáncer de mama y que este incremento es mayor en los países desarrollados, por ejemplo, en los Estados Unidos de Norteamérica el número de casos aumentó progresivamente de 1970 a 1997 en 161% (de 69,000 a 180,200) y el número de muertes por esa enfermedad en cerca de 50% (de 30,000 a 49,000).<sup>5</sup> Este cambio fue en gran parte debido al aumento del número de mujeres en riesgo, particularmente mujeres viejas, pero independientemente, cuando se analiza la tasa de incidencia ajustada a la edad, ésta muestra un incremento anual de 1% de 1940 a 1980 y a partir de ese año el incremento se aceleró a 4% anual, estabilizándose en 111.3 por 100.000 a partir de 1995. El crecimiento acelerado a partir de 1980 es debido, en parte, a que desde entonces se ha ido generalizando el uso de la mastografía de pesquisa. Así, la proporción de mujeres blancas de 50 a 59 años de edad, de los Estados Unidos de Norteamérica, que han tenido mastografía fue de 46% en 1987, 68% en

1990 y 76% en 1992.<sup>6</sup> Otras causas que explicarían el aumento en la frecuencia a partir de 1980 serían los cambios en la maternidad, con tendencia a retardar el primer nacimiento y disminuir la paridad, uso generalizado de anticonceptivos orales y terapia estrogénica de reemplazo, aún cuando el papel exacto de estos factores en el desarrollo del cáncer de mama no está bien definido.

Si bien, en los países del norte de Europa. Canadá y los Estados Unidos de Norteamérica se ha observado una disminución evidente de la mortalidad por cáncer de mama, gracias al uso generalizado de la mastografía de pesquisa y a la disponibilidad de mejores terapéuticas, esta disminución no ha alcanzado a los países mediterráneos o exsocialistas europeos (España, Portugal, Grecia, Italia, Hungría y Polonia)<sup>7</sup>

En los Estados Unidos de Norteamérica el cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente, estimando 211,300 nuevos casos para 2003, que representan 32% del total de cánceres en la mujer, de las cuales se estiman que morirán 39,800 (19%).<sup>8</sup> En el hombre, el cáncer de mama es un padecimiento raro, estimando, en el mismo año, 1300 nuevos casos, de los cuales 400 fallecerán por esa enfermedad. Globalmente, se considera que 1 de cada 8 mujeres en ese país desarrollará cáncer de mama y que 1 en 28 tienen riesgo de morir por esa enfermedad.

*En México, el cáncer afecta más frecuentemente a las mujeres (62.5% vs. 37.5%,). En el 2001 se informaron 102,657 casos de cáncer en el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. SSA,<sup>3</sup> de los cuales el cáncer de mama representó 11,242 casos, ocupando el segundo lugar de los cánceres en la mujer, con 17% del total. La tasa de mortalidad por cáncer de mama se ha elevado en México de 13.6 x 100.000 mujeres mayores de 25 años en 1990 a 14.58 x 100.000 en 2001 <sup>3</sup> Figura 4 . En México, 47%, de las muertes por cáncer de mama ocurren en mujeres entre los 45 y 64 años y la Secretaría de Salud calcula un promedio de 21 años de Vida Productiva Perdidos por cada mujer con un impacto económico de 3.107.505.000.00 pesos en el 2001.*

### **¿En nuestro país se diagnostica "a tiempo" el cáncer de mama?**

*Un gran porcentaje de los cánceres de mama en México se diagnostican en etapas avanzadas. Cuadro N° 1, muchos de ellos (45.5%,) en mujeres menores de 50 años de edad con una mediana de 51 años a diferencia de las mujeres de Estados Unidos quienes tienen mediana de 63 años y de los países de Europa (mediana de 60 a 64 años), donde sólo una cuarta parte de las pacientes son menores de 50 años. Esto representa que el cáncer de mama en las mujeres mexicanas se desarrolla una década antes que en las mujeres blancas de Estados Unidos de América y de países de Europa. Figura 6. Por otra parte, en nuestro país, lamentablemente, también incide el bajo nivel cultural de la población, la falta de información oportuna, la falta de recursos técnicos para efectuar pesquisa con mastografía a las mujeres en riesgo y por ello el cáncer de mama se diagnostica más frecuentemente en fases avanzadas (Etapas III y IV) con probabilidades de curación de sólo 35%, con el inherente impacto familiar, social y económico por la muerte del 65% de las pacientes. Es importante señalar que 60% de las pacientes con etapas III son mujeres menores de 50 años y 68% pre o perimenopáusicas, con mediana de 47 años, lo que sugiere que en las mujeres más jóvenes no se hace el diagnóstico con la oportunidad debida y que se debe de modificar el criterio de pesquisa en ellas. Comparativamente, en los Estados Unidos de Norteamérica 80% de los casos de cáncer de mama se diagnostican en etapas I y II, con probabilidades de curación mayores al 80%*

De las mujeres muertas por cáncer de mama en México, 47% correspondieron a mujeres entre los 45 y 64 años de edad con una media de edad al morir de 58 años.

### **¿Existen factores de riesgo para cáncer de mama? ¿Todas las mujeres que lo desarrollan tienen factores de riesgo?**

*Se conocen una serie de factores que se asocian a cáncer de mama. Cuadro N° 2, entre los que destacan el haber tenido previamente cáncer en una mama, el tener diagnóstico previo de patología mamaria con hiperplasia atípica, el antecedente familiar de cáncer de mama en las hermanas, madre o hijas, la menarquia temprana y menopausia tardía y desde luego el pertenecer a familias con mutaciones genéticas (BRCA1, BRCA2). Cabe mencionar, **sin embargo que la mayoría de las mujeres con cáncer de mama no tienen factores de riesgo, por lo (que su ausencia no descarta la posibilidad de padecerlo.***

### **¿Cuál es el método de elección para hacer un diagnóstico "a tiempo" de cáncer de mama?**

En los países desarrollados de Europa Occidental y de Norte América se logró reducir la mortalidad del cáncer de mama en la década de los 90 del siglo XX. Esta reducción en la mortalidad se atribuyó tanto a la pesquisa con mastografía implantada desde los años 70s, como a las mejoras en el diagnóstico y tratamiento. La pesquisa mastográfica para la detección temprana de cáncer de mama ha sido el mecanismo que reduce más la mortalidad y en la actualidad está ampliamente recomendada como una parte integral para los cuidados preventivos anuales de la salud de las mujeres mayores de 40 años y a lo largo del resto de su vida.

En los estados Unidos de Norteamérica hubo un incremento pequeño (1%), pero constante de la frecuencia de cáncer de mama desde 1930 hasta 1980(1). En esa década se inició en ese país la práctica masiva de la mastografía de pesquisa y esto ocasionó un incremento de 4% anual en el número de cánceres de mama diagnosticados, pero a partir de 1990. el programa de pesquisa con mastografía ocasionó una caída del número de casos hasta llegar a un pequeño declive anual y se observó una disminución de la mortalidad (1) El éxito de los programas de mastografía de pesquisa en la reducción de la mortalidad se estableció desde la mitad e los 90s como resultado de las investigaciones prospectivas, aleatorizadas y controladas llevadas a cabo para evaluar el impacto de la mastografía. La hipótesis de esas investigaciones fue que si las mujeres se vigilaban anualmente con mastografía. se podría reducir la mortalidad por cáncer de mama. El meta-análisis(2) de esas investigaciones mostró una reducción de la mortalidad estadísticamente significativa, pero modesta, particularmente en mujeres mayores de 50 años, que en ese país son la mayoría que padecen esa enfermedad, y de menor impacto en mujeres de 40 a 49 años.

Más recientemente, Tabar y colaboradores (3,4), en el análisis de toda una población geográfica (Suecia) a las que se les ofreció pesquisa mastográfica regular, con 85% de adherencia, demostró una reducción de 63% en la mortalidad en comparación con mujeres de 40 a 69 años que no se sometieron a ese escrutinio mastográfico. Esta dramática demostración del beneficio de la pesquisa con mastografía rebasó el contexto de las investigaciones imperfectamente diseñadas, que cuestionaban el beneficio de la utilización de la mastografía de pesquisa. Después de muchas controversias y debates, la conclusión final está clara. **La mastografía de pesquisa, efectuada regularmente, con una adherencia anual del 90% reduce marcadamente la mortalidad por cáncer de mama en mujeres de 40 y más años(5)** como ha sido propuesto por la American Cancer Society en sus metas para el 2015(6) para reducir la mortalidad en 80% o más, por ello la US Preventive Services Task Force (7) de los Estados Unidos de Norteamérica estableció en sus guías para pesquisa de cáncer de mama las recomendaciones de hacer este estudio cada 1 a 2 años en todas las mujeres mayores de 40 años. Esta misma recomendación fue emitida por la Norma Oficial Mexicana para cáncer de mama en el 2003(8) y por el Consenso Nacional sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama (2002)(9) revalidado recientemente (Enero 2005) en su segunda revisión. Se recomienda además que **toda mujer sea revisada de las mamas por el médico, a partir de los 40 años, al menos una vez al año.** Existen además evidencias de que los programas autodirigidos de autoexploración mamaria con adiestramiento, tanto de instructoras como de pacientes, efectuados en grandes volúmenes de mujeres, longitudinalmente, en China y Canadá, no lograron producir impacto en la reducción de la mortalidad, por lo que se sugiere efectuar ese procedimiento solo con objeto de que la mujer conozca su cuerpo, pero no para lograr disminuir la mortalidad por la enfermedad.

### **¿Con una vez que me haga la mastografía es suficiente?**

Con el uso de la mastografía anual se logra un efecto inmediato en la reducción del tamaño de los tumores diagnosticados, de su invasividad. de la cantidad de pacientes con metástasis a ganglios axilares y de las etapas al diagnóstico<sup>(10,11)</sup>, pero el efecto en disminuir la mortalidad es más tardío y requiere, como lo mostró Tabar(3-4), la continuidad de los programas y la adherencia de las mujeres a los programas de escrutinio anual.

En las sociedades o en los países donde hay alta frecuencia de cáncer de mama, o que la mortalidad por esta enfermedad constituya una de las principales causas de muerte entre las mujeres, como lo es en México( 12) y se tenga los recursos para hacerlo, el escrutinio con **mastografía** a la población en riesgo debe ser el primer método de control de cáncer de mama (13). Extrapolando los datos actuales de la literatura, podemos postular que se puede disminuir la mortalidad por cáncer de mama hasta en 67% y probablemente aún mas, en 15 años de un programa de escrutinio y adicionalmente. la incidencia de la enfermedad puede disminuirse en 30% o más, si se extirpan los carcinomas ductales in situ (preinvasores) descubiertos por la mastografía.

### **¿Es posible disminuir la mortalidad por cáncer de mama en México?**

En México hay 15.4 millones de mujeres mayores de 35 años, es decir, en riesgo para cáncer de mama. Figura 7. De ellas 1.78 millones son habitantes del Distrito Federal. Si consideramos que 40% de la población tiene derecho a instituciones de seguridad social (IMSS, ISSSTE, PEMEX, etc.) y que 5 % de la población pertenece a clases socioeconómicas que cuentan con seguros de gastos médicos o tienen potencial económico para hacerse su mastografía de pesquisa en los hospitales y clínicas privadas, entonces veremos que solo en el Distrito Federal hay 800.000 mujeres mayores de 35 años que no tienen acceso a efectuarse un estudio de pesquisa para cáncer de mama. Es por ello trascendental el programa de- pesquisa mastográfica diseñado por FUCAM y financiado por el Gobierno del Distrito Federal, programado para 2005-2006, de hacer el escrutinio anual de las mujeres en riesgo (80,000) del Distrito Federal y de incrementar anualmente esa cobertura acorde a la disponibilidad de recursos del gobierno. Para poder disminuir la mortalidad por cáncer de mama será necesario tener una adherencia anual al programa de pesquisa lo más alto posible y continuidad por un período mayor a 5 años. Los resultados preliminares de este programa muestran que 75% de los cánceres diagnosticados a través de la pesquisa mastográfica se encuentran en etapas tempranas (E-0, El y Ella). similar a las cifras de los Estados Unidos, corroborando que sí se puede disminuir la mortalidad por cáncer de Mama en México si seguimos por ese camino.

Pese a los adelantos en el tratamiento tanto quirúrgico, farmacológico y radioterápico que se han logrado en los últimos años, el impacto mayor en la disminución de mortalidad se ha atribuido a la posibilidad de hacer diagnósticos de cáncer de mama en fases más tempranas de la evolución de la enfermedad, lo que ha permitido no solo disminuir la tasa de mortalidad, sino ampliar la utilización de tratamientos no mutilantes de la mama a un número cada día mayor de mujeres. Es entonces la mastografía el estudio estándar de oro disponible en la actualidad, para poder efectuar campañas de escrutinio en mujeres asintomáticas, lo que ofrece la mejor posibilidad de lograr, a través del diagnóstico temprano, el poder reducir la mortalidad por cáncer de mama en nuestro país a mediano plazo.

Un problema de salud en incremento y con alto impacto requiere de una respuesta de la sociedad en su conjunto, por lo que es necesario reforzar la educación y la participación de la mujer en el cuidado de su salud, para que sea revisada por su médico anualmente y acuda a realizarse la detección con mastografía. Los servicios de salud debemos responder proporcionando una atención oportuna y de calidad en la detección, el diagnóstico y el tratamiento. Lo anterior, involucra la participación de un equipo de salud multidisciplinario, la coordinación permanente de los tres niveles de atención y la uniformidad en los criterios de manejo médico, actualizados y acordes con el desarrollo tecnológico. Con estas acciones lograremos disminuir la morbilidad asociada a los tratamientos sistémicos, evitar los daños psicológicos vinculados a terapias radicales, abatir los costos de tratamiento y disminuir la mortalidad.

### **¿Si sale anormal la mastografía, que debo hacer?**

*Una vez obtenido un diagnóstico de sospecha mastográfica o clínico, la paciente debe ser referida a un centro especializado en Oncología, donde un grupo de especialistas (radiólogos, cirujanos, patólogos, oncólogos médicos, radioterapeutas) se encargarán de conducir los procedimientos necesarios para confirmar el diagnóstico y determinar la extensión del padecimiento y en base a ello proponer a la paciente las alternativas de tratamiento.*

### **¿Cuáles son los tratamientos disponibles actualmente?**

*En la actualidad, afortunadamente, se dispone de diferentes opciones, sobre todo si el diagnóstico se logra hacer en lo que llamamos fases tempranas (Estadios 0, I y II) ya que el tratamiento puede ser tan simple como la extirpación del tumor con un margen de tejido circunvecino sano, seguido de radioterapia a la mama, preservando la mama (Tratamiento Conservador), o bien, si no es posible preservar la mama y es necesaria su extirpación (Mastectomía), se puede efectuar esta operación preservando la piel y efectuando en el mismo tiempo quirúrgico la reconstrucción de la mama, evitando así a la paciente el trauma de la mutilación. Para ello se utilizan diferentes técnicas, sea con uso de expansores, prótesis o colgajos de tejido de la misma mujer tomados de otras partes del cuerpo (abdomen, dorsal, glúteo). Figura N° 8*

También en lo relativo al diagnóstico y tratamiento de los ganglios axilares, actualmente se dispone del método llamado **Mapeo Linfático y estudio del Ganglio Centinela**, que nos permite conocer durante la operación si los ganglios linfáticos axilares están afectados por células tumorales (metástasis) y en su caso efectuar el tratamiento adecuado de la axila, *permitiendo de esa manera evitar a 65-70% de las mujeres la extirpación innecesaria de los ganglios axilares (Diseción radical de axila) con la inherente disminución de la morbilidad secundaria a ese procedimiento.*

### **¿Después de la operación qué sigue?**

*Una mayoría de las pacientes, pero no todas, van a requerir un tratamiento médico posterior a la cirugía. Este tratamiento se denomina ADYUVANTE y puede ser con quimioterapia, hormonoterapia o la combinación de ambos. Para seleccionar el tratamiento adyuvante es menester conocer una serie de factores que se analizan al estudiar las células tumorales en patología entre los que destacan: la presencia de receptores a Estrógenos y Progesterona y. la mutación del Oncogen C-erb 2. Estos tratamientos tienen por objeto destruir las células tumorales remanentes en el organismo después de los tratamientos locales (cirugía y/o radioterapia) y de esa manera incrementan significativamente las probabilidades de curación.*

Actualmente se dispone de una gran cantidad de fármacos de quimioterapia con los cuales se diseñan las combinaciones adecuadas para cada caso en particular acorde a las características del tumor, de las células tumorales y del paciente, así como la cantidad de ciclos que deben administrarse. Hoy día se cuenta con una serie de medicamentos y dispositivos que atenúan en forma importante los efectos colaterales de estos tratamientos, haciéndolos mucho más tolerables para las pacientes.

Así también, se dispone de una variedad de fármacos para el tratamiento hormonal, los cuales se administran en forma aislada o secuencial, acorde a las características de la paciente, del tumor y a la presencia de enfermedades concomitantes y que por lo general se administran por lapsos prolongados (al menos 5 años). Una alternativa al tratamiento médico hormonal en las mujeres premenopáusicas es la castración (ooforectomía) suprimiendo la fuente productora de estrógenos.

Es importante que toda mujer que se enfrenta al diagnóstico de cáncer de mama reciba apoyo psicológico, sobre todo si se enfrenta a mutilación de la mama y así mismo que tenga el apoyo para su rehabilitación física y estética.

Es inobjetable que el cáncer de mama requiere mucha más atención tanto por parte de las mujeres, como de los médicos y de las autoridades de salud y de gobierno, con objeto de poder lograr una disminución significativa en su mortalidad en los años venideros y poder brindar a nuestras mujeres mejores oportunidades de curación con tratamientos menos agresivos y a su vez menos costosos.

## REFERENCIAS

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P & Parkin DM. GLOBOCAN 2002. Cáncer Incidence. Mortality and Prevalence worldwide. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Lyon, IARC Press 2002
2. Mettlin C. Global Breast Cancer Mortality Statistics. *CA Cancer J Clin* 1999;49:138-44
3. Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Morbilidad y Mortalidad 1999. Secretaría de Salud.
4. Rodríguez-Cuevas SA, Labastida SA, Tapia R, Kuri P, Macías C. Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Población derechohabiente del IMSS 1991-1996. *Ciencia y Cultura Latinoamericana*, México D.F. 1999 pp 56
5. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Edwards BK, eds. SEER Cancer Statistics Review. 1973-1995. National Cancer Institute, Bethesda, MD. 1998
6. Chu KC, Tarone R, Kessler L et al. Recent trends in US breast cancer incidence, survival and mortality rates. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1571-9
7. La Vecchia C, Negri E, Levi F, Decarli A. Age, Cohort of birth, and period of death trends in breast cancer mortality in Europe. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:732-4
8. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun M. Cancer Statistics 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53:5-26
9. Rodríguez-Cuevas S, Macías CG, Franceschi D, Labastida S. Breast Carcinoma presents a decade earlier in Mexican women than in women in the United States or European countries. *Cancer* 2001;91:863-8
10. Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA, Merajuer SD, Rebbeck IR, Garber JE. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. A guide to clinicians. *JAMA* 1995;273:577-85 11 Futreal P, Liu Q, Shattuck-Gidens D. et al. BRCA1 mutation in breast and ovary carcinomas. *Science* 1994;226:120-2
12. Wooster R, Neuhausen S, Mangion J et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994;265:2088-90
13. Rivera-Claise E, Rodríguez-Cuevas SA, Luna Pérez P. Epidemiología y aspectos genéticos del cáncer de mama. *Cir Gral* 1997;19:180-6
14. Dupont DW, Page DL. Breast cancer risk associated with proliferative disease, age at first birth and a family history of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1987;125:769-79
15. Shaaban AM, Sloane JP, West CR, Moore FR et al. Histopathological types of benign breast lesions and the risk of breast cancer. A case-control study. *Am J Surg Pathol* 2002;26:421-30
16. Blot WJ, McLaughlin JK. Geographic patterns of breast cancer among American women (editorial). *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1819-20
17. Peña-Gómez RM. Edad de la menarquía en tres grupos de niñas mexicanas. Departamento de Investigaciones antropológicas. INAH. Publicación 24. Secretaría de Educación Pública, México D.F. 1970
18. Kelsey JE, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15:36-47
19. Brinton LA, Daling JR, Liff JM, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk among younger women. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:827-35
20. Singletary S E. Rating the risk factors for Breast Cancer. *Ann Surg* 2003;237:474-82
21. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestins in menopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33
22. Barclay L. More evidence linking estrogen plus progestin therapy to breast cancer. *JAMA* 2003;289:3243-53, 3254-63, 3304-06
23. Wynder EL, Cohen LA, Muscat JE et al. Breast cancer: Weighing the evidence for a promoting role of dietary fat. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:766-75
24. Greenwald P, Sherwood K, McDonald SS. Fat, caloric intake and obesity: Lifestyle risk factors for breast cancer. *J Am Diet Assoc* 1997;97 (suppl):524-30
25. Vogel VG, Bevers T. Handbook of Breast Cancer Risk-Assessment. Evidence-based guidelines for evaluation, prevention, counseling and treatment. Jones & Bartlett Publishers, Sudbury Massachusetts 2003 ISBN 0-7637-1860-2
26. World Health Organization Databank
27. Tominaga S, Kuroishi T, Aoki K. Cancer mortality statistics in 33 countries. International Union Against Cancer. Geneva, 1998
28. Nagata C, Kawakami N, Shimizu H. Trends in the incidence rate and risk factors for breast cancer in Japan. *Breast Cancer Res Treat* 1997;44:75-82
29. Gail MH, Brinton LA, Byar DP et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1879-86
30. National Cancer Institute. Cancer New web site, available at: [www.cancer.net/nic.nih.gov](http://www.cancer.net/nic.nih.gov)
31. Bland KI, Menck HR, Scott-Conner CE. Et al. The National Cancer Database. 10 year survey of breast cancer treatment at hospitals in the United States. *Cancer* 1998;83:1262-73

Edades de presentación del Cáncer de Mama en México

FACTORES	RIESGO ALTO	RIESGO BAJO
Edad	Mayores de 40	Menores de 40
Regiones	Norteamérica y	Asía, África y América Latina
Nivel Socioeconómico	Alto	Bajo
Residencia	Urbano	Rural
Edad 1er Embarazo	Mayor a 30 años	Menor a 20 años
Ooforectomía	No	Sí
Constitución corporal post-menopáusica	Obesa	Delgada
Edad de la menarquia	Precoz ( < 12a )	Tardía
Edad de Menopausia	Tardía ( > 54 a )	Precoz
Historia de Ca de mama familiar	Sí	No
Hiperplasia atípica	Sí	No
Ant. Personal de Ca. de ovario o Endometrio	Sí	No
Radiación al tórax	Sí	No