

EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER DE MAMA

El cáncer de mama es la causa más común de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo. Se estima que las mujeres que llegan a los 85 años de edad tendrán una oportunidad en nueve de desarrollar esta enfermedad; su frecuencia parece ser mayor en países desarrollados que en no desarrollados pese a que el aumento paulatino de esta patología en estos últimos países ha hecho que esta diferencia sea cada vez menos marcada.

Sin embargo, el grado de riesgo no es homogéneo entre la población en general. Es así como encontramos que mientras algunas mujeres nunca desarrollarán el cáncer de mama otras parecen tener un mayor riesgo de padecerlo. Por ello se ha vuelto cada vez más necesario ser capaz de valorar e individualizar, lo más exactamente posible, el perfil de riesgo de una paciente a fin de poder asegurarle la mejor relación costo-beneficio de las alternativas de vigilancia y tratamiento disponibles.

FACTORES DE RIESGO PARA CANCER DE MAMA

Únicamente el 12% de los pacientes con cáncer de mama tienen un factor de riesgo identificable. En 88% de las pacientes, ningún factor de riesgo puede ser determinado, indicando que todas las pacientes deberán ser consideradas en riesgo^(VII).

Para poder determinar el grado de asociación entre la exposición a un cierto factor y el riesgo de un desenlace dado se emplea una herramienta epidemiológica denominada *Riesgo Relativo (RR)*. Por definición RR es la razón de la tasa de la enfermedad (generalmente incidencia o mortalidad) en los expuestos, sobre la tasa en los no expuestos^(VIII). Con RR se denota, en forma cuantitativa, el riesgo que tiene una paciente que es positiva a la presencia de un factor en relación a otra que es negativa para el mismo^(II). Así, un riesgo relativo de 1 indica que no existe un incremento de riesgo de padecer la patología, mientras que un riesgo de 10 indica que existe un aumento en el riesgo 10 veces mayor.

A diferencia de la bien establecida relación entre el tabaquismo y el cáncer pulmonar, no se han identificado factores de este tipo que tengan un mayor efecto sobre el riesgo de cáncer de mama. Muchos son los factores que se han intentado asociar con el cáncer de mama, sin embargo, como veremos, solo unos pocos pueden considerarse como documentados.

Sexo

Edad

Al igual que para otros muchos cánceres, la frecuencia de cáncer de mama aumenta rápidamente con la edad siendo extremadamente baja antes de los 30 años (< 25 casos/100.00 mujeres) para luego sufrir un lento incremento en forma lineal después de los 50 años, o sea, la edad promedio en que se presenta la menopausia, hasta los 80 años en que alcanza una estabilización que representa aproximadamente unos 500 casos/100.000 mujeres).

La frecuencia acumulada de cáncer de mama entre las mujeres de Europa y Norte América es de cerca del 2.7% a los 55 años, 5.0% para los 65 años y del 7.7% para la edad de 75 años⁽¹⁾. Esto quiere decir que si se comparan todas las mujeres menores de 65 años con las mayores a 65 años, el R.R. de cáncer de mama asociado con el incremento de la edad es de 5.8 veces.

Variaciones Internacionales

Tanto la frecuencia como la mortalidad por cáncer de mama varían cerca de cinco veces entre las poblaciones alrededor del mundo. Las tasas son altas en la mayoría de los países desarrollados y más bajas en los menos desarrollados. La excepción la constituye Japón en donde también la tasa es baja aunque en los últimos años ha estado aumentando en forma paulatina.

Entre inmigrantes de países de bajo riesgo que se asientan en países de alto riesgo, la tasa se incrementa y eventualmente adquieren riesgo similar al del resto de la población de su nuevo país. Un estudio de emigrantes de Asia a los EUA mostró que el incremento en la tasa de cáncer de mama se encontró primero después de 10 años de residencia en EUA, pero que el máximo incremento observó en la primera o segunda generación⁽¹⁻³⁾.

En los países occidentales, la tasa de cáncer de mama mostró un franco incremento desde inicios del siglo veinte hasta 1990 mientras que en Japón el incremento se observó durante los últimos 30 años, pero en forma tal, que para finales de los años 90 la tasa de cáncer de mama en mujeres jóvenes en Japón fue similar a aquellos observados en países desarrollados 30 años antes. Estas diferencias no pueden ser explicadas únicamente en base a factores reproductivos por lo que se han buscado

otras explicaciones. Se ha llamado la atención, por ejemplo, a la edad de presentación de la menarca que es aproximadamente 2 años más tarde en las mujeres japonesas que en las de los países occidentales. Por otra parte, las mujeres japonesas en promedio tienen su primer hijo a una edad más tardía que su contraparte occidental pero su tasa de nuliparidad es mucho más baja que la de las mujeres de EUA. Pese a esto, la edad del primer hijo, la paridad y la edad de la menopausia durante la mitad del siglo veinte no difiere grandemente entre Japón y los países occidentales^(I-4).

Durante la década final del siglo veinte, la tasa de incidencia y mortalidad para cáncer de mama cambió sorprendentemente en algunos países occidentales. Por ejemplo, hubo un alza en la incidencia para mujeres en edades comprendidas entre 50 y 70 años lo cual resultó coincidir con la introducción de la pesquiza con mamografía desde 1988^(I-5). En contraste, la mortalidad de cáncer de mama cayó durante este mismo período de tiempo^(I-5,6). Esta caída en la mortalidad puede ser debida a, principalmente, a una mejora en el diagnóstico y tratamiento más que a cambios en la epidemiología subyacente de la propia enfermedad.

Menarca y Ciclo Menstrual

Cuanto mas tarde sea la edad de presentación de la primera menstruación, más bajo será el riesgo de una mujer a sufrir cáncer de mama^(I-7). Así, las mujeres que comienzan a menstruar antes de los 12 años tienen un RR de cáncer invasor de 1.3 comparadas con aquellas que comenzaron después de los 15 años^(II-27). Por cada año de retardo en la presentación de la menarca, el riesgo disminuye en cerca del 5%^(I-8). Existen también pruebas de que, aunque la edad de la menarca está relacionada con el riesgo de cáncer de mama en todas las edades, el efecto puede ser mayor en mujeres jóvenes (*premenopáusicas*)^(I-7). Otros factores menstruales, tales como longitud y regularidad del ciclo, no han sido consistentemente relacionados a riesgo de cáncer de mama.

Partos

Los partos parecen tener un efecto dual en relación al riesgo de cáncer de mama. Lo incrementa en el período inmediatamente posterior al nacimiento, pero este aumento en el riesgo disminuye gradualmente y, a largo plazo, el efecto de una nacimiento es protector contra la enfermedad^(I-9). Comparadas con las mujeres nulíparas, las mujeres que han tenido al menos un embarazo a término tienen, en promedio, alrededor de un

25% de reducción en el riesgo de cáncer de mama^(I-10,11). Además, la protección se ve incrementada con el aumento en el número de embarazos a término en forma tal que una mujer con cinco o más niños tiene cerca de la mitad del riesgo que una mujer nulípara^(I-10,11).

La edad del primer embarazo a término afecta el riesgo de cáncer de mama independientemente del número total de embarazos; la protección es mayor a menor edad del primer parto a término^(I-7). En un meta-análisis de estudios de países Nórdicos, las mujeres que tuvieron su primer hijo por debajo de los 20 años tuvieron un 30% de disminución de riesgo de cáncer de mama que aquellas que lo tuvieron después de los 35 años^(I-11).

Las pruebas acerca de la influencia de los embarazos incompletos, incluyendo abortos (inducidos o no), es menos clara, pero no parecen provocar grandes efectos sobre el riesgo de cáncer de mama en ningún sentido^(I-7).

Lactancia

El efecto de la lactancia sobre el riesgo de cáncer de mama ha sido controversial, probablemente debido a que los cambios en el riesgo asociado con el promedio de lactancia es pequeño. Sin embargo, estudios recientes en países menos desarrollados, donde la duración total de el período de lactancia puede ser muy largo, han informado de efectos protectores sustanciales^(I-12). Esto también ha sido observado en algunos estudios realizados en países más desarrollados. Por ejemplo, el estudio americano de Hormonas Esteroideas y Cáncer de mama examinó la relación entre lactancia y cáncer de mama en más de 4500 mujeres con la enfermedad y encontró que las mujeres que habían amamantado por un total de 25 meses o más tuvieron un 33% de menos riesgo de cáncer de mama que aquellas quienes nunca amamantaron, este resultado fue ajustado a paridad y edad del primer embarazo a término^(I-10). El efecto protector de lactancias previas sobre el riesgo de cáncer de mama puede ser muy fuerte en mujeres jóvenes que en mayores^(I-7).

Menopausia

Las mujeres que experimentan la menopausia en edades avanzadas están en mayor riesgo de presentar cáncer de mama que aquellas que cesan de menstruar en forma temprana, con un riesgo total de cerca del 3% por cada año después de la edad promedio para presentar la menopausia^(I-2). Así, aquellas mujeres que entran a la

menopausia hasta los 55 años o después muestran un RR de 1.22 comparadas con aquellas que la experimentan antes de los 45 años^(II-27). La magnitud de este efecto es similar sea que la menopausia se presente en forma natural o como resultado de una ooforectomía bilateral lo que cual sugiere que el número total de ciclos menstruales ovulatorios a las que una mujer está sometida durante toda su vida es lo que constituye el factor de riesgo de cáncer de mama^(II-3). El efecto protector de la menopausia puede justificar el aumento más lento observado en la tasa de incidencia de cáncer de mama después de los 50 años. Así, las mujeres premenopáusicas están en mayor riesgo de tener un cáncer de mama que las mujeres postmenopáusicas de la misma edad y las mujeres perimenopáusicas se encuentran en un riesgo intermedio.

Hormonas Endógenas

Durante la década pasada, algunos estudios prospectivos de cohorte han examinado la relación entre las concentraciones séricas de hormonas y riesgo de cáncer de mama. Para las mujeres postmenopáusicas, los estudios han mostrado una asociación positiva entre las concentraciones de estradiol y riesgo; las mujeres postmenopáusicas con altas concentraciones de estradiol tienen un riesgo de cerca del doble en relación a las mujeres con bajas concentraciones de esta hormona^(I-13). Están disponibles pocos datos de estudios prospectivos de estradiol entre mujeres premenopáusicas y los resultados son inconsistentes. Una asociación positiva también ha sido observada en, al menos, algunos estudios con otras hormonas sexuales como prolactina y factor 1 de crecimiento tipo insulínico.

Anticonceptivos Orales

El riesgo de cáncer de mama está aumentado en cerca del 25% en la usuarias de anticonceptivos orales, pero el exceso de riesgo cae después del cese de su empleo de manera tal que 10 o más años después de suspender su empleo no se demuestra un incremento significativo en el riesgo. El riesgo no varía significativamente con la duración del uso o el empleo de anticonceptivos orales combinados. El efecto sobre el riesgo de cáncer de mama tampoco varía con el tipo de estrógeno o progestágeno empleado. Aunque algunos datos sobre los anticonceptivos orales a base solo de progestágenos son limitados, sus efectos parecen ser ampliamente similares a aquellos de preparaciones combinadas^(I-14).

El uso de anticonceptivos orales combinados esta asociado con un mayor aumento de cánceres localizados que aquellos que se han diseminados más allá de la mama^(I-14). Estos hallazgos han originado la posibilidad de que el aumento de riesgo de cáncer de mama en usuarias de anticonceptivos orales podría ser debido a un incremento en la vigilancia a la que son sometidas estas pacientes.

Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres jóvenes que es cuando comúnmente se emplean los anticonceptivos esto no ha reflejado un aumento en el número de casos de cáncer de mama. Sin embargo, el uso de anticonceptivos en forma tardía en la vida reproductiva de una mujer podría resultar en un incremento relativo del riesgo de tener un cáncer de mama en un momento en que el número de factores de riesgo se tornan más apreciables. En este último caso, el uso tardío de anticonceptivos orales si puede aumentar el número de casos de cáncer de mama^(I-14).

Terapia Hormonal de Reemplazo

El uso de Terapia de Reemplazo Hormonal Para la Menopáusia (TRHPM) en la mujer menopáusica se realiza en un momento en que la mujer esta en el más alto riesgo para padecer cáncer de mama. Por tanto, las mujeres que emplean THRPM están en más riesgo de padecer cáncer de mama que aquellas que nunca han usado estas preparaciones^(I-2,15). A principio de los años 70 la TRHPM fue recomendada para los síntomas menopáusicos^(II-19), sin embargo, a partir de los 90 comenzaron a aparecer informes que la relacionaban con un aumento en la incidencia de cáncer de mama^(II-20,21). Los datos extraídos del Grupo de estudio sobre Factores Hormonales en cáncer de mama en 1977^(II-22) (CGHFBC, por sus siglas en ingles) y otros grandes estudios han mostrado que entre las usuarias de TRHPM actuales o quienes habían cesado su empleo entre 1 a 4 años previos el riesgo de cáncer de mama se incrementa por cada año de uso, mostrando un RR de 1.35 después de 5 o más años de uso y que, a su vez, este incremento tiende a disminuir una vez que cesa su uso^(I-2,15). La mayoría de los estudios hasta ahora sugieren que después de la suspensión de la TRHPM por 5 o más años no se aumenta el riesgo relativo para cáncer de mama entre las mujeres que los han empleado, sin embargo, hacen falta más datos, acerca de esta situación, para poder considerarlos como realmente seguros.

La magnitud del efecto de la TRHPM sobre el riesgo de cáncer de mama es objeto de continuas investigaciones. La mayoría de los estudios se han basado sobre las preparaciones que contienen únicamente estrógenos y los datos de estos estudios,

cuando fueron analizados por el CGHFBC mostró que el riesgo para aquellas que emplean preparaciones de estrógenos y progestágenos combinados fue ligeramente mayor que para las usuarias de estrógenos solos, pero esta diferencia no fue suficientemente significativa para provocar un aumento en el RR^(I-2,II). Sin embargo, estudios subsecuentes en pequeños números de pacientes acerca del efecto de la terapia hormonal, todos sugerían que el empleo de preparaciones de estrógenos y progestágenos combinados incrementaban el riesgo de cáncer de mama^(I-2,15,16,17). No obstante, no fue sino hasta que los resultados de un corte de 5 años del estudio Women's Health Initiative (WHI), un estudio multi-institucional que **matriculó** más de 16.000 mujeres postmenopáusicas en edades entre los 50 y los 79 años para valorar el riesgo-beneficio de la TRHPM empleando las preparaciones más comunes en el mercado de estrógenos solos o combinados con progesterona, que esta apreciación se hizo más evidente. En julio del 2002 el Instituto Nacional de Salud suspendió súbitamente el brazo de estudio WHI de las preparaciones hormonales combinadas debido a que el análisis de los datos indicó que las mujeres en este grupo aumentaron su riesgo de eventos vasculares cerebrales y enfermedad coronaria aunado a un aumento del 26% en el riesgo de cáncer de mama en un período de 5 años^(II-23).

Debe insistirse, sin embargo, que el aumento de riesgo para cáncer de mama, hasta ahora, solo es aplicable a los regímenes de terapia estrógeno-progesterona. Aunque los estudios epidemiológicos indican que los estrógenos solos pueden también aumentar el riesgo de cáncer de mama, esto no ha sido demostrado en el estudio WHI y su brazo de estudio de estrógenos solos actualmente continúa^(II).

Por otra parte ningún otro factor ha mostrado modificar el efecto de la TRHPM sobre el riesgo de cáncer de mama, en efecto, la TRHPM no parece aumentarse en función del IMV, alcoholismo, paridad, patología benigna o historia familiar de cáncer de mama^(I-2/II-9).

Otras Hormonas Exógenas: Dietilelestrol y Drogas para la Fertilidad

El uso de Dietilestilbestrol durante el embarazo está ahora formalizado, pero estudios de mujeres expuestas a este producto desde 1940 a 1960 demostró que su empleo estuvo asociado con un 30% de incremento en el riesgo subsecuente de cáncer de mama entre las mujeres que fueron tratadas^(I-18).

El tratamiento de la infertilidad puede conllevar la exposición a una variedad de drogas hormonalmente activas, incluyendo *Citrato de Clomifeno*, *Gonadotropina*

Menopáusica humana y hormonas relacionadas con las *gonadotropinas*. La mayoría de los estudios relacionados con el riesgo de cáncer de mama en relación a tales exposiciones no han detectado un incremento en el riesgo pero ellos han sido muy pocos y con importantes limitaciones en sus diseños. Un estudio reciente informó de un significativo pero transitorio aumento en el número de casos de cáncer de mama en los 12 meses siguientes a estimulación ovárica para fertilización in Vitro⁽¹⁻¹⁹⁾.

Factores Clínicos: Enfermedad benigna de la mama y Patrones parenquimales mamográficos

La mayoría de las mujeres sometidas a biopsias de mama no tiene un significativo aumento de riesgo de cáncer de mama. El grupo histológicamente heterogeneo de “enfermedades benignas de la mama” es frecuentemente dividido en lesiones no proliferativas y lesiones proliferativas o con atipia. Las lesiones no proliferativas están generalmente asociadas con un poco no nulo aumento en el riesgo de cáncer de mama⁽¹⁻²⁰⁾. Las lesiones proliferativas sin atipia confieren un incremento de hasta dos veces en el riesgo de cáncer de mama y la hiperplasia con atipia lo da en hasta cuatro veces comparado con mujeres sin enfermedad benigna de la mama.

Los estudios de los patrones parenquimales mamográficos han mostrado que las mujeres que con mayor cantidad de tejido mamario considerado como radio denso están en mayor riesgo para cáncer de mama que aquellas con mamas más radio lúcidas⁽¹⁻²¹⁾. Estimaciones acerca de la magnitud de este efecto han variado grandemente de acuerdo a la técnica empleada para medir la densidad⁽¹⁻²¹⁾.

Dieta

La observación de que la tasa de cáncer de mama es más alta en países con dietas altas en grasas que en Japón y países menos desarrollados donde la ingesta de grasa es mucho menor, llevó a la hipótesis de que las dietas altas en grasas incrementan el riesgo de cáncer de mama. Los mejores datos sobre esta hipótesis vienen de un análisis agrupado de siete estudios prospectivos y ellos no indican ninguna asociación entre la ingesta de grasa y el riesgo de cáncer de mama en mujeres adultas en países desarrollados⁽¹⁻²²⁾. Estos resultados, sin embargo, no excluyen enteramente un efecto de la grasa sobre el cáncer de mama debido a que pocas mujeres en estos países realmente tiene una baja ingesta de grasas y debido a que existen considerables errores en la medición de la ingesta de grasas a través de los cuestionarios dietéticos; los

participantes estudiados, muy seguramente, tienen una ingesta sustancialmente superior a la que ellos manifiestan en el informe.

Estudios más recientes han buscado otros posibles determinantes dietéticos de riesgo tales como el consumo de carnes, fibras, frutas, vegetales y fitoestrógenos. Puede haber un moderado efecto protector en el alto consumo de vegetales^(I-23), pero los resultados para carne, fibra y fruta han sido inconsistentes y el riesgo de cáncer de mama no ha mostrado ser más bajo en vegetarianos que en no vegetarianos^(I-24). Ha habido mucho interés en la posibilidad de que los fitoestrógenos, encontrados en altas concentraciones en la soya y algunos otros alimentos, puedan bloquear los efectos de los más bastamente potentes estrógenos endógenos y por lo tanto reducir el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, los resultados de los estudios con mucho aún son inconclusos^(I-25).

Alcohol y Tabaquismo

Estudios observacionales han repetidamente mostrado que el consumo de alcohol está asociado con un moderado incremento de riesgo de cáncer de mama. Los mecanismos propuestos para explicar esta aparente relación han oscilado desde relativamente específicos (la estimulación del metabolismo de carcinógenos tales como el acetaldehído) a aquellos más globales (Disminución de la eficiencia en la reparación del ADN o reducción en la ingesta de nutrientes protectores)^(II-3). En los estudios en que el consumo de alcohol se limitó al promedio de una copa al día o menos (12 gramos de alcohol aproximadamente) el RR no superó el 1.1 por lo que se considera que no afecta significativamente el riesgo para cáncer de mama^(II-4,6). El riesgo se vio incrementado a 1.21 con un consumo de 2 copas al día y a 1.4 para aquellas que consumían 3 copas al día en relación a las que no consumen alcohol. Pese a lo anterior, en general ningún estudio ha podido demostrar mayor riesgo de cáncer de mama entre mujeres alcohólicas, por lo que por ahora, se puede decir que el efecto documentado del consumo de alcohol sobre la incidencia de cáncer de mama parece ser modesto, o sea, no mayor a 2 e indistintamente del tipo de alcohol consumido (vino, cerveza, etc)^(II).

Finalmente, es interesante lo encontrado por Royo-Bordonado y colaboradores quienes informaron que el RR asociado con el consumo de alcohol se vio incrementado entre mujeres con un *Índice de Masa Corporal* (IMC) mayor de la media^(II-10).

Por su parte, otros muchos estudios han examinado la relación entre tabaquismo y riesgo de cáncer de mama y la totalidad de ellos no han mostrado asociación.

Antropometría

La altura de la mujer adulta muestra una débil asociación positiva con el riesgo de cáncer de mama. El promedio de altura es sustancialmente mayor en poblaciones con tasas más altas de cáncer de mama que en poblaciones con tasas más bajas. Dentro de las poblaciones, una altura superior a 10 cm. está típicamente asociada un incremento en el riesgo de padecer cáncer de mama en un 10%^(I-27). La razón de esta asociación no está establecida; la altura está positivamente correlacionada con la ingesta de energía durante el crecimiento y con la menarca temprana y esto puede ser un marcador del número de células mamarias susceptibles.

Se ha estimado que un aumento en el índice de masa corporal (IMC) aumenta el riesgo de cáncer de mama, sin embargo, esta relación no es igual en mujeres pre o postmenopáusicas. En mujeres postmenopáusicas, la obesidad incrementa el riesgo de cáncer de mama; el riesgo es de cerca de hasta un 50% más alto en mujeres obesas (IMC >30 Kg/m²) que en mujeres delgadas (IMC de 20 Kg/m²). Tretli y colaboradores^(II-11) demostraron que a mayor edad un IMC aumentado incrementa el riesgo de cáncer de mama, así el riesgo fue de 1.1 para mujeres de 55 a 59 años, 1.18 para mujeres entre 60 a 64 años y de 1.22 para mujeres de 65 a 69 años.

Esta asociación no es observada en mujeres premenopáusicas entre quienes algunos estudios ha sugerido que la obesidad puede tener un pequeño papel protector^(I-27/II).

La razón de esta diferencia se ha intentado explicar como debido a que la acumulación de grasa corporal en la mujer post-menopáusica es usualmente abdominal lo cual se ha asociado a origen extragonadal de estrógenos biológicamente disponibles^(II-12,13) prolongando la exposición del tejido mamario a la acción de dichas hormonas. Así mismo, un IMC alto está asociado con aumento de los niveles séricos de insulina y *Factor De Crecimiento Tipo Insulínico* que, a su vez, se han relacionado con aumento de riesgo de cáncer de mama^(II-14,16,17)

Unos pocos estudios han informado que el riesgo de cáncer de mama está aumentado en mujeres cuyo peso al nacer fue alto. Estos hallazgos sugieren que factores prenatales tales como concentraciones de hormonas intrauterinas pueden afectar el riesgo de cáncer de mama en la prole^(I-28).

Ejercicio

Algunos estudios han informado que la actividad física moderada está asociada con un menor riesgo de cáncer de mama. Los datos no son enteramente consistente, aunque ellos son algo más marcados en mujeres premenopáusicas que en las postmenopáusicas^(I-29). El efecto de la actividad física ha variado ampliamente entre distintos estudios pero un resultado típico en todos ellos es una reducción del riesgo de cáncer en aproximadamente un 30% en asociación con unas pocas horas por semana de actividad vigorosa versus ninguna.

Radiación Ionizante

El extenso seguimiento de algunas poblaciones expuestas a radiación ha mostrado que la mama está entre los tejidos que son más sensibles a los efectos de la radiación. Actualmente la principal fuente de radiación son la exposición a radiación terapéutica o para monitoreo de enfermedades (Linfoma de Hodgkin y Tuberculosis).

Pese a que existe incertidumbre sobre los efectos de muy bajas dosis de radiación, incluyendo las exposiciones ocupacionales o de medios de diagnóstico médico y acerca de las exposiciones tardías en la vida (después de los 40 años) en general se estima que solo el 1% de los cánceres de mama en los EUA pueden ser atribuidos a radiografía diagnóstica^(I-33).

Por otra parte, la extrapolación de los datos obtenidos de un estudio de población de mujeres tuberculosas expuestas a fluoroscopias de seguimiento por un promedio de 30 años encontró que el RR para 1 Gy de radiación en un período de 10 años fue de 1.61 siendo las mujeres de menos de 40 años las de mayor riesgo y que este riesgo comenzó entre los 10 y 15 años después de la exposición inicial permaneciendo alto el resto de vida de la mujer^(II-25/I-30). En relación a las pacientes expuestas a radioterapia torácica para el tratamiento del Linfoma de Hodgkin se ha demostrado un aumento de riesgo para cáncer de mama especialmente en aquellas tratadas antes de los 30 años y, al igual que las expuestas a fluoroscompías, tienen un largo período de latencia (aproximadamente 15 años)^(II-26).

En un estudio ocupacional en mujeres radiólogas que habían acreditado 30 más años y quienes habían sido empleadas desde antes de 1940 cuando las dosis emitidas por los aparatos radiográficos era probablemente más altas^(I-32) encontró una alta tasa de mortalidad por cáncer de mama.

Por otra parte, se ha demostrado que los efectos en el riesgo de cáncer de mama son ampliamente similares para una exposición única y para múltiples exposiciones que resulte en una dosis de radiación total similar^(I-31).

Campos Electromagnéticos

La incidencia de cáncer de mama se elevó mundialmente durante el siglo veinte y un incremento a la exposición de campos electromagnéticos de extremadamente baja frecuencia y a luz artificial se ha sugerido como un factor contribuyente a esta elevación debido a la disminución en la secreción de melatonina nocturna^(I-34). Algunos estudios han mostrado un incremento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas y en hombres con una alta exposición a campos electromagnéticos pero las pruebas actuales no son persuasivas de un real incremento^(I-35).

Estrógenos Ambientales

Algunos químicos hechos por el hombre tienen estructuras similares a la de los estrógenos endógenos y pueden unirse a los receptores de estrógenos. Los compuestos más investigados son los organoclorados tales como el DDT (Diclorodifeniltricloroetano) y sus metabolitos. Algunos estudios prospectivos han empleado muestras de sueros almacenados para examinar la posible asociación de estas sustancias con el riesgo de cáncer de mama pero hasta ahora los resultados no han mostrado una asociación^(I-36,37).

Historia Familiar

Las pruebas de la predisposición genética para el cáncer de mama derivan, originalmente, de observaciones de cánceres en grupos familiares y el aumento de riesgo de cáncer de mama en individuos con algún síndrome genéticamente determinado. La agregación familiar puede ser atribuida tanto a genes compartidos como a medio ambiente y estilos de vida compartidos. La mayor parte de los estudios sobre riesgo familiar de cáncer de mama han encontrado cerca de el doble de riesgo para parientes en primer grado (madres, hermanas e hijas) de pacientes afectados^(I-39). Con parientes de segundo grado afectados (abuelas, tías, etc.) existe un menor incremento en el riesgo.

Mutaciones de Alto Riesgo

Hasta ahora existen al menos 5 mutaciones de células germinales que predisponen al cáncer de mama han sido identificadas o localizadas. Estas incluyen mutaciones de los genes BRCA1, BRCA2, P53, PTEN y ATM. Las mutaciones en el BRCA1 y BRCA2 pueden provocar aumento en el riesgo de cáncer de mama, especialmente, y cáncer de ovario. Mutaciones en la línea germinal del P53 predispone al síndrome neoplásico de Li-Fraumeni (incluyendo sarcomas infantiles y tumores cerebrales, así como cáncer de mama de inicio temprano) y aquellos en PTEN son responsables para la enfermedad de Cowden (de la cual el cáncer de mama es la característica principal). Alelos de altos riesgo probablemente pueden explicar la mayor parte de los casos de familias que tienen cuatro o más casos de cánceres^(1-40,41,42).

Los datos más confiables para estimar la probabilidad de que una mujer con alto riesgo de mutación pueda desarrollar un cáncer de mama en su vida provienen de estudios basados en poblaciones no seleccionadas.

Polimorfismo de Bajo Riesgo

Debido a que se ha estimado que los factores hereditarios dan cuenta de aproximadamente un cuarto de las diferencias individuales en la susceptibilidad para cáncer de mama dentro de los países más desarrollados y las mutaciones de alto riesgo representan alrededor de únicamente el 5% de todos los cánceres de mama⁽¹⁻³⁸⁾, un componente esencial de riesgo de cáncer de mama (aproximadamente un quinto) pudiese estar determinado por el efecto combinado de muchos polimorfismos de bajo riesgo.

Esta investigación está en una fase muy temprana. La mayor parte de los estudios de polimorfismo que pueden conferir un pequeño incremento en el riesgo de cáncer de mama han estado buscando en genes que puedan afectar el riesgo al alterar el metabolismo de las hormonas esteroideas o componentes carcinogénicos. Un metanálisis examinó los efectos del polimorfismo de 18 genes⁽¹⁻⁴⁵⁾. Diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de genotipos fueron observadas para cuatro genes (CYO19, GSTP1, P53 y, para cáncer de mama postmenopáusico el GSTM1) pero únicamente uno de estos alelos parece tener importancia funcional (el polimorfismo GSTP1 Ile05Val, el cual reduce la actividad detoxificante de la enzima) y se necesitan más estudios. La mayoría de los estudios originales tienen poca capacidad para detectar pequeños efectos y la importancia del polimorfismo candidato para gen de

baja penetrancia para susceptibilidad de cáncer de mama, por lo tanto, necesita ser confirmado por grandes estudios.

PREVENCION

Estilo de Vida

Los factores clásicos de riesgo para cáncer de mama, tales como la edad de la menarca y la menopausia y la paridad no son manipulables para cambiarlos con el propósito de reducir el riesgo en una mujer. Sin embargo, otros factores de riesgo relacionados con la conducta de la mujer pueden ser modificados y estos cambios pueden reducir el riesgo de cáncer de mama y, además, tendrán otros beneficios sobre la salud general de las mujeres. Así al evitar la obesidad reducirá el riesgo de otras enfermedades también; la limitación en la ingesta de alcohol será siempre benéfica; la lactancia también beneficiará tanto a la madre como al bebé y el mantenimiento de, al menos, una moderada actividad física a lo largo de su vida puede reducirá directamente el riesgo de cáncer de mama e indirectamente lo hará al ayudar a prevenir la obesidad agregando además otros muchos beneficios en la salud general.

Terapias Hormonales

El efecto de las hormonas exógenas sobre el riesgo de cáncer de mama pueden ser mantenido al mínimo por el uso juicioso de estos agentes. El efecto total del uso de anticonceptivos orales sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres jóvenes premenopáusicas es pequeños pero el pequeño incremento en el riesgo relativo está actuando sobre un bajo riesgo total. En mujeres maduras premenopáusicas los anticonceptivos orales puede ser una elección menos favorable debido a que el riesgo absoluto de cáncer de mama aumenta rápidamente entre las edades de los 40 y 50 años.

Entre las mujeres postmenopáusicas que empleen la terapia hormonal se puede lograr que el incremento de riesgo de cáncer de mama sea más pequeño si se utiliza la dosis y duración mínima tanto de estrógenos como de progestágenos necesarios para alcanzar los efectos positivos de estos.

Tamoxifen y otros moduladores selectivos de los receptores de estrógenos

En las mujeres con cáncer de mama, el tratamiento con tamoxifen sustancialmente disminuye el riesgo de recurrencia local, mejora la supervivencia y reduce la probabilidad de cáncer en la mama contralateral; el efecto benéfico parece ser mayor en mujeres con tumores con receptores a estrógenos positivos⁽¹⁻⁴⁶⁾. El empleo del tamoxifen para la prevención primaria del cáncer de mama es más controversial. Los datos de ensayos aleatorizados, aunque prometedores, no permiten una total y confiable

valoración de los riesgos y beneficios, a largo plazo, del uso de tamoxifen en forma profiláctica^(I-47); en particular, el efecto sobre la mortalidad por cáncer de mama no está establecida. Igualmente, los datos sobre nuevos moduladores selectivos de receptores de estrógenos, tales como el Raloxifeno, han sido alentadores pero han sido basados sobre un pequeño número de eventos y los beneficios a largo plazo, así como sus riesgos aún no pueden ser valorados^(I-48).

BIBLIOGRAFIA

- I. Key TJ, Verkasato PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *The Lancet Oncology* 2001;2(3):1-18?
- II. Singletary SE Rating the risk factors for breast cancer. *Ann. Surg.* 2003;237:474-482
- III. La Vecchia C. Menopause, hormone therapy and breast cancer risk. *European J Cancer Prevention* 2003;12:437-438
- IV. Estadísticas de cancer de los Estados Unidos, 2004. *Rev Panam Salud Pública/Pan Am J Public Health* 2004;15(3):202-203
- V. Nissan A, Spira RM, Hamburger T et al. Clinical profile of breast cancer in Araba and Jewish women in the Jerusalem area. *The Am J Surg* 2004;188:62-67
- VI. Falkenberry SS, Legare RD Risk factors for breast cancer. *Obst and Gyn Clin* 2002;29(1):???
- VII. Fiorica J Prevention and treatment of breast cancer. *Obst and Gyn Clin* 2001;28(4):711-726
- VIII. MacMahon B, Pugh TF Principios y métodos de Epidemiología. La Prensa Médica Mexicana S.A. de C.V. México. 2ª edición en español 1988. Estudios de cohortes