



Cáncer Mamario: Factores de Riesgo

H. ABAUNZA, MD, FACS, SCC (Hon.).

Palabras claves: Cáncer mamario, Autoexamen mamario, Mamografía, Factores de riesgo en el cáncer mamario.

Se presenta una revisión de diversos factores epidemiológicos en el cáncer mamario y aunque Colombia no aparece entre las zonas geográficas de más alta incidencia, sí es notorio su aumento en las últimas décadas.

Se analizan los factores de riesgo de padecer un cáncer mamario, haciendo énfasis en que en las pacientes que presentan tales factores deben extremarse los estudios de pesquisa, como el de autoexamen pero, básicamente, el de mamografía especialmente después de los 35 años; en la entidad hospitalaria analizada (Caja Nal. de Previsión) en el período comprendido entre 1972- 1982, los estados mínimos fueron del 1.4% y los estados I fueron del 9.6%; en la misma entidad de referencia, en el período de 1985 a 1992, gracias al uso programado y controlado de la mamografía, los estados mínimos fueron el 18% y los estados I el 34% de las pacientes sometidas a cirugía conservadora. Se concluye que en estas pacientes las nuevas terapias de tipo quirúrgico o adyuvante tienen un mejor resultado tanto en la sobrevida total como en un menor número de recurrencias a los 5 años.

INTRODUCCION

Desde la más remota antigüedad se tienen referencias del cáncer mamario (Papiro de E. Smith, año 3000 a. de C), pero en la última mitad de este siglo dicha enfermedad ha llegado a constituirse en el cáncer de incidencia más frecuente después del de la piel, en las mujeres de los países llamados industrializados. Su frecuencia alcanza cifras hasta del 86 por 100.000 habitantes como ocurre, por ejemplo, en las mujeres de raza blanca de los Estados Unidos (1).

En Colombia, el predominio del cáncer mamario ocupa el tercer lugar, luego de los cánceres de la piel y del cuello uterino, pero su frecuencia aumenta indiscutiblemente y es indispensable que el médico general tenga un mejor cono-

cimiento de la epidemiología y factores de riesgo implicados en el incremento de esta enfermedad (3).

Como causa de mortalidad global, Logan en los informes de la Organización Mundial de la Salud, anota la incidencia de mortalidad del cáncer del seno en 20 países, transcrita en la Tabla 1.

Tabla 1. Mortalidad por cada 100.000 habitantes.

	Baja	Media	Alta		
Japón	4.03	Polonia	11.16	Francia	16.74
México	4.99	Portugal	11.63	Noruega	16.86
Panamá	5.06	Finlandia	14.08	U.S.A.	22.00
Colombia	7.51	Hungría	15.64	Suiza	22.73
Yugoeslavia	9.08	Checoslov.	15.72	Canadá	23.28
Chile	9.73	Italia	15.73	Inglaterra	26.06
Venezuela	9.89			Dinamarca	26.40

Según Logan, W.P.O.

Sólo en los Estados Unidos cada año han diagnosticado más de 100.000 casos nuevos y esta enfermedad es la responsable de la defunción de aproximadamente 33.000 norteamericanas por año; en el mundo, alrededor de 250.000 mujeres mueren anualmente a consecuencia del cáncer mamario (10, 17).

En Colombia, según el Registro Nacional del Cáncer, el de la mama femenina ocupa el tercer lugar en incidencia, después del cáncer de la piel y el del cérvix uterino; sin embargo, la tendencia en los últimos años es hacia una disminución del cáncer del cérvix con un aumento del de localización mamaria (Tabla 2) (3).

En cuanto a la incidencia según las diversas áreas geográficas de nuestro país, las zonas con más casos (8 a 10 por 100.000) son aquellas donde están los principales núcleos urbanos (Bogotá, Medellín y Cali) y, por lo tanto, las zonas más industrializadas y de un mejor nivel

Doctor Hernando Abaúnza Orjuela, Docente adscrito en Cirugía, Univ. Nal. de Colombia, Director Ejecutivo de la Sociedad Colombiana de Cirugía.

Tabla 2. Incidencia del cáncer en Colombia.

Hombres	%	Mujeres	%
Piel	25.5	Cuello uterino	25.5
Estómago	13.5	Piel	13.5
Linfoma	5.9	Seno	5.9
Próstata	4.9	Estómago	4.9
Pulmón	2.0	Linfoma	2.0

socioeconómico, factores que, como se verá en el capítulo correspondiente, juegan algún papel en la etiopatogenia.

La incidencia global por 100.000 habitantes en Colombia es del 7.5% (3).

Como causa de mortalidad, vemos que ésta guarda una directa proporción con las áreas donde hay una mayor incidencia, en las que fuera de lo anteriormente enunciado, tienen una mejor cobertura desde el punto de vista médico-asistencial y, por lo tanto, mejores registros de morbilidad; la mortalidad global anual por cáncer mamario en Colombia es de 3.5 por 100.000 habitantes.

Comparativamente con los demás cánceres en la mujer, apreciamos que el del seno ha tenido una ligera alza en los últimos años como causa de mortalidad (3.5 x 100.000); pero con el del estómago (10 x 100.000) se observa una diferencia muy representativa, ya que estos dos últimos, y básicamente el primero de ellos, son en Colombia la mayor causa de mortalidad por cáncer, cifra que es más notoria en el sexo masculino, donde llega a un 12 x 100.000, una de las más altas informadas en el mundo (3).

Diversos estudios epidemiológicos han permitido la identificación de numerosos factores, cuya presencia ayuda a establecer el grupo de población femenina con mayor riesgo de cáncer mamario. La edad, historia familiar, antecedentes ginecológicos y obstétricos, como también de determinadas enfermedades benignas, cigarrillo, antecedentes de radiación ionizante, consumo de estrógenos exógenos e inclusive la obesidad, son factores que aumentan el riesgo de padecer esta enfermedad. Es precisamente en el grupo de mayor riesgo en el que deben intensificarse las campañas dirigidas a estimular la práctica del autoexamen de los senos en todas las edades y el control mamográfico periódico en mujeres mayores de 35 años, para lograr la detección temprana del cáncer mamario, el denominado cáncer mínimo y el cáncer en estado I, los más probables de tratamiento exitoso (3, 10).

FACTORES DE RIESGO

Múltiples factores se han relacionado con el cáncer mamario; la suma de todos ellos lleva a identificar las pacientes en el grupo de "alto riesgo" de padecer cáncer mamario (Tabla 3).

Tabla 3. Factores de alto riesgo de padecer cáncer mamario.

- Cáncer mamario familiar
- Cáncer mamario contralateral
- Edad superior a los 40 años
- Nuliparidad
- Primiparidad por encima de los 36 años
- Menarquia precoz
- Menopausia tardía
- Obesidad
- Enfermedad benigna proliferativa
- Ingestión prolongada de estrógenos
- Exposición a radiación ionizante

Genéticos y familiares

La alta incidencia del cáncer mamario entre las mujeres occidentales, que es cinco veces mayor que entre las orientales, parece deberse más a factores ambientales que a los genéticos; este hecho parece confirmarse en las emigrantes orientales a los Estados Unidos que no experimentan ningún cambio en la incidencia del cáncer mamario, pero sus descendientes de la primera y básicamente de la segunda generación tienen índices de frecuencia mucho más altos que sus antecesoras, asemejándose a los observados en la población blanca de los Estados Unidos. La

Tabla 4. Probabilidad porcentual de desarrollar cáncer del seno en los distintos grupos étnico-raciales

Grupo étnico/racial	%	Núm
Blancos	8.2	1 en 12
Negros	7.0	1 en 14
Chinos-americanos	6.1	1 en 16
Japoneses-americanos	5.4	1 en 19
Hispánicos-americanos	4.8	1 en 21
Indios-americanos	2.5	1 en 40

probabilidad porcentual de desarrollar un cáncer de seno a los 75 años, según documento publicado en 1981 por el Departamento de Salud y Servicios Humanos, puede observarse en la Tabla 4 (15, 17).

Petrakis, en 1971, describió la asociación entre la calidad del cerumen del oído y la frecuencia del cáncer del seno, según que dicho cerumen sea seco o húmedo; las mujeres

con cerumen húmedo, que es transmitido por un alelo dominante, tienen más frecuencia de cáncer mamario, y dicho cerumen es lo usual en las mujeres occidentales. En cambio, las mujeres orientales tienen cerumen seco, que es transmitido por un alelo recesivo, y en ellas es menor la tendencia a desarrollar cáncer mamario (10, 18).

Está muy documentado el tema sobre la predisposición familiar hacia el cáncer de la mama. Anderson y col, han demostrado que cuando la madre o una hermana de la paciente tienen un cáncer en edad premenopáusica, la aparición del tumor en la generación siguiente es posiblemente bilateral y ocurre unos 10 años antes que en la generación anterior; sin embargo, los mismos investigadores no han podido demostrar este hecho cuando el cáncer mamario tiene su primera presentación familiar en la posmenopausia (3, 10).

Edad

La enfermedad se manifiesta básicamente cerca de la menopausia y aumenta su incidencia con la edad; menos del 2% se presenta antes de los 30 años. En los países de baja incidencia, como el Japón, la curva de presentación asciende rápidamente de los 25 a los 45 años y luego se horizontaliza; en cambio, en los países de alta incidencia (U.S.A.) la mayor frecuencia está entre los 45 y los 50 años y luego entre los 65 y los 70. La explicación de este fenómeno se ha encontrado en desbalances hormonales de tipo ovárico entre los 45 y 50 años; y de tipo suprarrenal entre los 65 y 70 (10, 11).

Entre nosotros (Abaunza en la Caja Nacional de Previsión, 1971-80), se ha informado que la mayor incidencia está entre los 40 y los 70 años, teniendo únicamente un 4.1% por debajo de los 30 y un 6.8% por encima de los 70 años (Tabla 5) (3).

Historia genital

Ya en 1700 Ramazzini, en Padua, había anotado la alta frecuencia del cáncer mamario entre las monjas, y lo asoció con el celibato; desde entonces, múltiples investigadores han recalado la influencia de la nuliparidad en la génesis de este tumor. La edad en la que la mujer tiene su primer hijo parece tener cierto efecto protector; el estudio de Mac Mahon y col, ha enfatizado que las mujeres que tienen su primer hijo antes de los 20 años tienen la mitad del riesgo de padecer un cáncer mamario que las demás, lo mismo que el parto en edades muy tempranas parece tener un efecto protector contra el cáncer de presentación posmenopáusica, mas no sobre el premenopáusico. Estos investigadores han encontrado también que las mujeres que tienen su primer hijo después de los 35 años tienen un mayor riesgo de padecer cáncer mamario, casi en un 50%; y calculan este mayor riesgo para las nulíparas, de alrededor del 30% sobre el promedio general (16).

La frecuencia de cáncer mamario es mayor cuanto más precoz sea la menarquia y más tardía la menopausia; la interrupción de la función ovárica tempranamente dismi-

nuye el riesgo; y a las ooforectomizadas bilateralmente antes de los 40 años se les reduce hasta en un 75% la incidencia de cáncer del seno en relación con la población general (3, 10).

Varias hormonas han sido relacionadas directamente con la mayor predisposición a padecer un cáncer mamario, específicamente los estrógenos, los andrógenos y la prolactina (7).

En 1975, Lemon estableció que las pacientes con cáncer mamario tienen mayor excreción urinaria de estrona y estradiol, y no de estriol; las dos primeras hormonas son estrogénicamente activas y con poder carcinogénico en animales de experimentación; el estriol es estrogénicamente inactivo y llega a inhibir el poder carcinogénico de la estrona y el estradiol. Mujeres con excreción baja de estradiol tienen, por lo general, una menarquia muy precoz, mayor tendencia a la infertilidad o a la tardanza para su primer embarazo.

Todos estos fenómenos hormonales forman parte de los llamados factores de alto riesgo (14).

Bulbrock y col, en 1964, asociaron la excreción baja de eticolanolona y su precursor, la dehidroepiandrosterona, (metabolitos de los andrógenos) con un aumento del riesgo de padecer cáncer mamario (7).

Wilson en 1973, sugirió que la prolactina, secretada por el lóbulo anterior de la hipófisis, puede tener alguna relación con la etiología del cáncer mamario; múltiples observaciones en animales han demostrado que la hipofisectomía produce regresión de tumores mamaros; pero niveles de prolactina sérica con diferencias significativas, no han sido demostrados entre pacientes sanas y con cáncer mamario, y la terapia con inhibidores de la prolactina como la levodopa o la bromocriptina, no han demostrado valor terapéutico (3, 10, 23).

Las evidencias anteriores en cuanto a los estrógenos endógenos han sugerido que los exógenos, ampliamente usados como anticonceptivos como terapia en la menopausia, tienen algún papel carcinogénico; Fehmes, Ariel y Veney estudiaron múltiples biopsias de seno en mujeres que tomaban estrógenos como anticonceptivos o como suplencia en la menopausia, y no encontraron ninguna diferencia con biopsias de mujeres controles que no tomaban estrógenos.

Black y Leis, encontraron que con el uso de estrógenos exógenos, las mujeres con historia familiar de cáncer mamario y las nulíparas, aumentaron el riesgo de padecer este tumor (3, 25).

En resumen, la administración de estrógenos exógenos, parece no tener ninguna influencia en cuanto al aumento de la incidencia de cáncer mamario, pero es nuestra opinión que en las mujeres consideradas de alto riesgo de padecer cáncer mamario, no es aconsejable el uso de estrógenos exógenos.

Enfermedad mamaria benigna

La enfermedad mamaria benigna comprende una variedad de desórdenes que suelen agruparse bajo el nombre de enfermedad fibroquistica; sin embargo, ante la gran cantidad de sinónimos que se prestan a confusión, se ha propuesto últimamente en Europa agrupar la amplia gama de enfermedades benignas de la glándula mamaria bajo el nombre de Aberraciones en el Desarrollo e Involución normal de la mama (ANDI). Esta denominación ha tenido buena aceptación, ya que la mayor parte de las enfermedades benignas de la glándula mamaria son aberraciones menores en el desarrollo de la glándula que se presenta como respuesta a ciclos hormonales o a procesos de involución a lo largo de la vida sexual femenina; en términos generales se puede afirmar que cuatro de cada cinco mujeres que consultan por problemas mamarios presentan una entidad benigna (2, 10).

Sandison y posteriormente Gallager y Martin, han postulado una mayor relación con cáncer mamario, cuando la enfermedad benigna se acompaña de cambios proliferativos, llamados por algunos autores epiteliosis. Ya en 1945 Foote asociaba la papilomatosis intracanalicular con el cáncer mamario, especialmente si ésta presentaba atipias. Davis considera la hiperplasia sólida como la más peligrosa y así, siendo el riesgo para la papilomatosis de 3.8% en relación con la población general, el de la hiperplasia sólida sube al 6.2%. En 1968 Humphrey y col, informaron que si esta hiperplasia era de los canalículos mayores había más peligro de transformación maligna que cuando era de los canalículos pequeños (10, 13).

Es tal la importancia del tema que se resolvió para el presente simposio, tratarlo extensamente en otro capítulo con el título de cáncer mamario y enfermedad benigna, a cargo de el doctor Jaime Rubiano.

Dieta

Se ha establecido que varios factores incrementan el desarrollo del cáncer mamario una vez se ha producido la mutación carcinogénica y una de ellas es la dieta y el peso de la paciente (5).

La alta ingestión de grasas, con la consecuente obesidad, ha sido seriamente asociada a este tipo de cáncer, por cuanto aumenta el contenido de sales y ácidos biliares (como colesterol) y favorece el aumento intraintestinal de clostridios lecitina-negativos, microorganismos que *in vitro* producen estrona, estradiol y 17-methoxiestradiol, sustancias todas carcinogénicas (8). Como en la posmenopausia este tumor es más común en mujeres obesas, se sabe que en éstas los estrógenos se producen por la conversión de la androstenodiona adrenal en estrona, que es el mayor estrógeno circulante durante la menopausia; esta conversión se realiza en el tejido adiposo, en el cerebro y en el hígado, pero básicamente en el primero (19).

De Waard demostró que la obesidad aumenta no solamente la producción de androstenodiona suprarrenal sino también su conversión en estrona; Wynder en 1976, asoció sus

dietas ricas en grasas saturadas con un aumento en los niveles de prolactina.

Parece demostrado que el exceso de peso tiene relación directa en la génesis del cáncer mamario, tanto en la pre como en la posmenopausia y aun tiene relación directa con la aparición de metástasis y con la presencia de cáncer del seno contralateral (8, 11, 12).

Williams y Horm han relacionado la presencia de cáncer mamario con la alta ingestión de alcohol y han formulado la hipótesis que ello se debe a una sobreestimulación de la prolactina; otra teoría es que el alcohol aumenta la peroxidación lipídica y por lo tanto puede alterar el DNA a través de los radicales libres. El uso exagerado del cigarrillo también ha sido asociado a una mayor presencia del cáncer mamario (11, 25, 26).

Virus y radiación

Varios estudios han probado la relación del cáncer mamario con virus oncogénico del tipo RNA. Bittner desarrolló cáncer mamario en ratas, usando leche de mujeres con cáncer y pudo establecer un agente transmisor de características virales; Mason y Pfizer lograron aislar en los monos un virus causante del cáncer mamario y otros investigadores han aislado el virus conocido como el MMTV, productor de cáncer mamario en ratas. Sin embargo, todas estas experiencias no han sido completamente reproducidas.

En cuanto a la radiación ionizante, conocido es el informe de Wanebo (24) sobre el aumento del cáncer mamario en sobrevivientes a las explosiones atómicas de Hiroshima y Nagasaki, en una proporción de cuatro veces mayor a la frecuencia esperada. Hoy se acepta que para que la radiación tenga relación de causa a efecto en la aparición del cáncer mamario, la mujer tiene que estar sometida a una exposición superior a 100 rads y, preferentemente, ser menor de 35 años (4, 20, 24).

ABSTRACT

A revision of different epidemiological factors in mammary cancer has been done, although Colombia does not appear to have a high incidence, it is evident that it has increased greatly during the last decades.

Risk factors for mammary cancer have been analyzed and it is emphasized that in patients who present these factors special pains should be taken to insure a complete search for them, such as self examination, but, basically, mammography for patients over 35 years of age. In the hospital population analyzed (Caja Nal. de Previsión), during the period 1972-1982, the minimum stages were 1.4%, and stage I 9.6%. In the same hospital from 1985 to 1992, and due to the controlled program and use of mammography, the minimum stages were 18%, and stage I also 34%. It is concluded that in these patients new surgical and accessory treatments have better results, both for survival and less recurrence at 5 years.

REFERENCIAS

1. Abaúnza H: Cáncer Mamario. Editorial. Tribuna Médica 1990; 5: 201
2. Abaúnza H: Patología Mamaria Benigna. Tribuna Médica 1991; 83 (2): 65-70
3. Abaúnza H: Cáncer Mamario. Federación Latinoamericana de Cirugía (FELAC). pp. 19-32, 1987
4. Boice J D Jr, Monson R R: Breast cancer in women after repeated fluoroscopic examinations of the chest. J Natl Cancer Inst 1977; 59: 823-32
5. Boyd N F Campbell J E, Germanson T et al: Body weight and prognosis in breast cancer 1981; JNCI 67: 785-9
6. Brennan M J, Bulbrook R D, Deshpande H et al: Urinary and plasma androgens in benign breast disease. Lancet 1973; 1: 1076-79
7. Bulbrook R D, Hayward J L, Spicer C C: Relation between urinary androgen and corticoid excretion and subsequent breast cancer. Lancet 1971; 2: 395-8
8. Carroll D K, Gammal E B, Plunkett E R: Dietary fat and mammary cancer. Can Med Assoc J 1968; 98: 590-94
9. Cohen L A, Choi K, Weisburger J H et al: Effect of varying proportions of dietary fat on the development of N-nitrosomethylurea-induced rat mammary tumors. Anticancer Res 1986; 6: 215-9
10. De Vita V T, Hellman S; Rosengerg S A: Cáncer. Principios y práctica de Oncología. Salvat. pp. 843-87, 1984
11. Daniel H W: Increased Lymph node metastases at mastectomy for breast cancer associated with host obesity, cigarette smoking, age, and large tumor size. Cancer 1988; 62: 429-35
12. De Waard F: Body size, body mass and cancer of the breast. Pro Clin Biol Res 1986; 222: 33-41
13. Ernest V L, Wrensch M R, Petrakis N L et al: Benign and malignant breast disease: Initial study results of serum and breast fluid analyses of endogenous estrogens. JNCI 1987; 79: 949- 60
14. Leomon H M: Abnormal estrogen metabolism and tissue estrogen receptor proteins in breast cancer. Cancer 1970; 25: 423-35
15. Lynch H T, Albano S B, Layton M A, Kimberling W J, Tindall S L: Genetic predisposition to breast cancer. Cancer 1984; 53: 612- 22
16. MacMahon B, Cole P, Brown J: Etiology of human breast cancer. JNCI 1973; 50: 21-42
17. National Center for Health Statistics: Health, United States, 1987. Department of Health and Human Services Publication No. (PHS) 88: 1232. Washington DC. US Government Printing office, 1988
18. Petrakis N L, Gruenke L D, Craig J C: Cholesterol and cholesterol apoxides in nipple aspirates of human breast fluid. Cancer Res 1981; 41: 2563-5
19. Rose D P: Dietary factors and breast cancer. Cancer Surv 1986; 5: 671-7
20. Shore R E, Hemplemann L H, Kowaluk E et al: Breast neoplasms in women treated with X-rays for acute post partum mastitis. J Natl Cancer Inst 1977; 59: 813-22
21. Smith P G, Doll R: Late effects of X-irradiation in patients treated for metropathia haemorrhagica. Br J Radiol 1976; 49: 224- 32
22. Tarther P I, Papetesta A E, Lanovich J: Cholesterol and obesity as prognostic factors in breast cancer. Cancer 1981; 47: 2222-27
23. Williams R R, Feinleib M, Connor R J et al: Case-control study of Antihypertensive and diuretics use by women with malignant and benign breast lesions detected in a mammography screening program. J Natl Cancer Inst 1978; 61: 327-35
24. Wanebo C K, Johnson K G, Sato K et al: Breast cancer after exposure to the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. N Engl J Med 1968; 279: 667-71
25. Williams R R, Horn J W: Association of cancer sites with tobacco and alcohol consumption and socioeconomic status of patients: interview study from the Third National Cancer Survey. INCI 1977; 58: 525-47
26. Willett W C, Stampfer M J, Colditz G A, Rosner B A et al: Moderate alcohol consumption and the Risk of breast Cancer. N Engl J Med 1987; 316 (18): 1174-9
27. Zippin C, Petrakis N L: Identification of high risk groups in breast cancer. J Am Cancer Soc 1971; 28: 1381-87