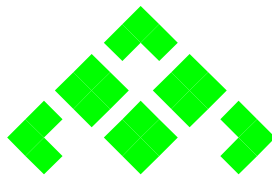


CÁNCER DE MAMA

«Examine periódicamente sus senos. Si ha cumplido 50 años de edad, participe en los programas de detección mediante mamografía»

Código europeo contra el cáncer



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

Dirección General de Salud Pública
Subdirección General de Epidemiología,
Promoción y Educación para la Salud

Director General de Salud Pública

Juan José Francisco Polledo

**Subdirector General de Epidemiología,
Promoción y Educación para la Salud**

Enrique Gil López

Elaboración y Redacción

M. Carmen Rodríguez Blas

Fernando Villar Álvarez

Análisis de la situación

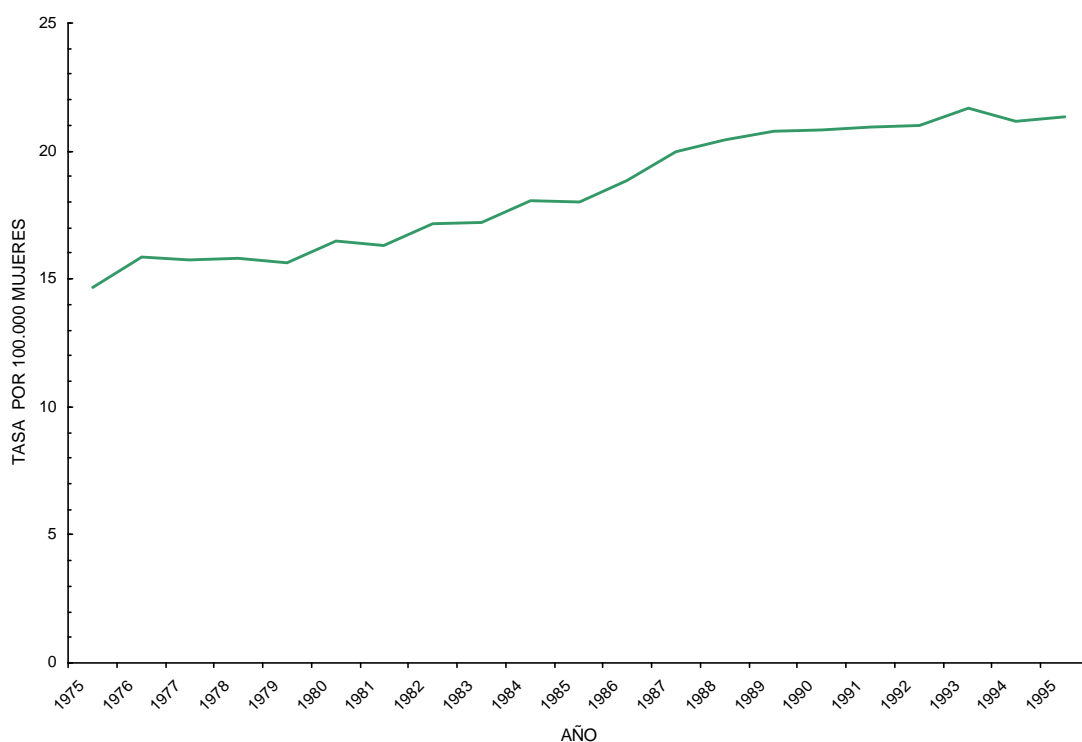
El cáncer de mama representa uno de los mayores problemas de salud pública en los países desarrollados, por su incidencia y su mortalidad, ya que es el tumor más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres.

Mortalidad

En 1995, en España, se produjeron 6.026 fallecimientos por tumor maligno de la mama de la mujer, lo que supuso el 18,4% de todas las defunciones por cáncer en el sexo femenino y una tasa de mortalidad de 30,1 por 100.000 mujeres.

En la Figura 1 se observa la evolución ascendente de la tasa de mortalidad por este tumor desde 1975 a 1995 en España.

Figura 1
Cáncer de mama. Tasa de mortalidad ajustada por edad por 100.000 mujeres.
España, 1975-1995



De hecho, a pesar de los importantes avances alcanzados en la supervivencia, la tasa de mortalidad por cáncer se ha incrementado en más de un 45% en los últimos veinte años.

En relación con otros países de la Unión Europea, mientras que Dinamarca, Irlanda y Holanda presentan las tasas de mortalidad por cáncer de mama más altas, superiores en un 20-25% a la media europea, España registra una de las cifras más bajas, después de Grecia, como se observa en la Figura 2.

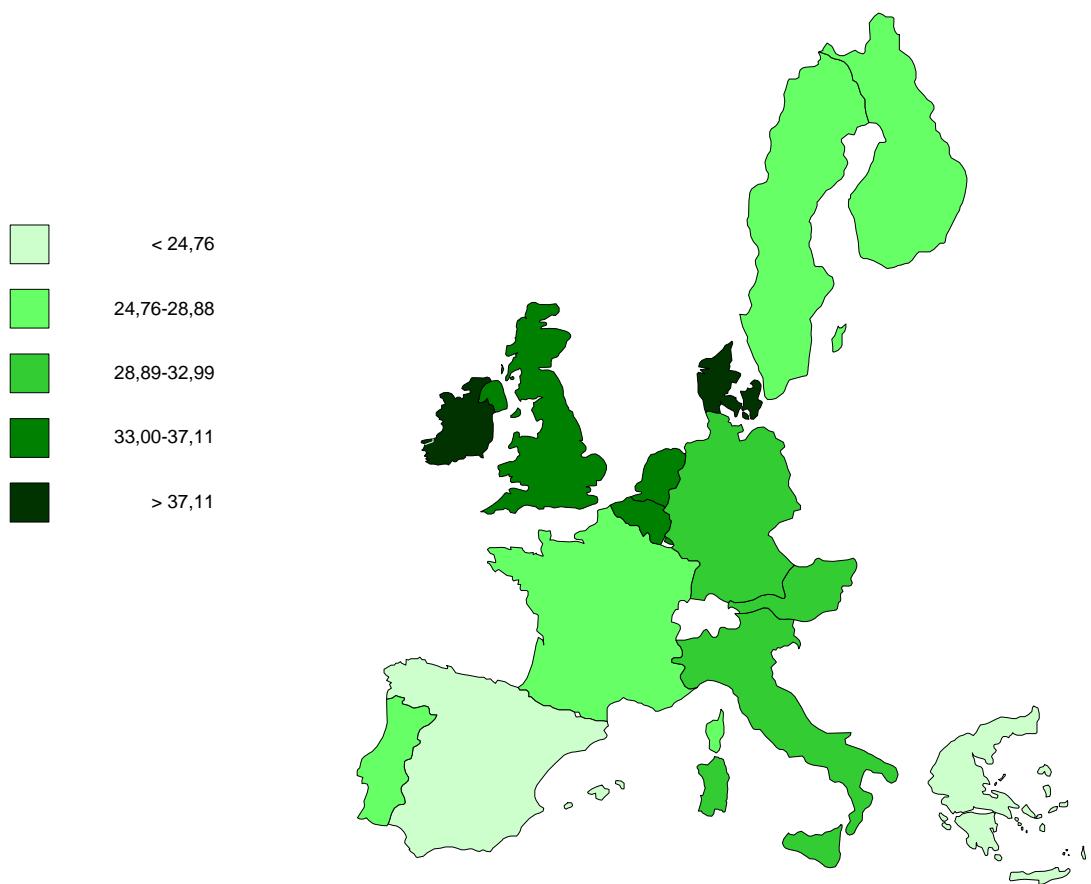


Figura 2
Cáncer de mama. Tasa de mortalidad ajustada por edad por 100.000 mujeres, según Estado miembro.
Unión Europea, 1995 ()*

(*) excepto Bélgica (1992) e Italia (1993).

Incidencia

La incidencia de cáncer de mama se ha incrementado en todo el mundo desde la década de 1930, y varía de forma importante en las distintas zonas geográficas. Así, las tasas de incidencia anual más

altas se observan en los países industrializados de Norteamérica y norte de Europa, así como en Brasil y Argentina, les siguen, con tasas de incidencia intermedia, los países del Este y sur de Europa y Sudamérica, mientras que los países de África y Asia presentan las tasas de incidencia anual más bajas.

Aunque esta distribución geográfica parece estar más en relación con el desarrollo industrial y la mejora del nivel de vida que con cuestiones puramente geográficas, ya que aquellas zonas que disfrutaban de mayor nivel de vida presentan una mayor frecuencia de la enfermedad, la magnitud de las diferencias en las tasas de incidencia entre los países en desarrollo y los países desarrollados ha ido disminuyendo con el tiempo, y no se puede considerar al cáncer de mama como una enfermedad limitada a las sociedades occidentales y opulentas.

Estudios realizados sobre emigrantes sugieren que los factores ambientales, más que los factores genéticos, juegan un papel de extraordinaria importancia en la etiología del cáncer de mama. En este sentido, investigaciones realizadas con emigrantes a la costa oeste de Estados Unidos muestran que las mujeres nacidas en países con bajas tasas de cáncer de mama experimentan un incremento en las tasas de incidencia, con respecto a las de su país de nacimiento, pero inferiores a las de Estados Unidos. La velocidad con la que las tasas de incidencia en las mujeres emigrantes y su descendencia se aproximan a las del país huésped varían según los grupos étnicos. Estas diferencias sugieren que en algunas culturas puede haber factores protectores que se transmitan hasta la segunda generación o que algunos factores de riesgo del cáncer de mama, posiblemente relacionados con la dieta o el comportamiento reproductivo, sean evitados por los padres y su descendencia.

En la Tabla 1, en la que se presenta la tasa de incidencia de cáncer de mama en los diferentes registros de la Unión Europea en el período 1988-92, se puede observar que España es uno de los países donde se registran las tasas de incidencia más bajas por este tumor maligno, oscilando entre los 37,4 casos por 100.000 mujeres en Granada y los 61,7 casos por 100.000 mujeres en Navarra.

Tabla 1**Cáncer de mama. Tasa de incidencia ajustada por edad por 100.000 mujeres (*). Diferentes registros de la Unión Europea, período 1988-92.**

Alemania	
Estados orientales (1988-89)	48,2
Saarland	61,5
Austria	
Tirol	64,9
Dinamarca	73,3
España	
Albacete (1991-92)	46,0
Asturias (1988-91)	46,0
Granada	37,4
Mallorca	50,2
Murcia	43,9
Navarra (1987-91)	61,7
País Vasco (1988-91)	45,8
Tarragona	50,7
Zaragoza (1986-90)	40,4
Finlandia (1987-92)	65,0
Francia	
Alto Rin	80,4
Bajo Rin	78,8
Calvados	76,3
Doubs	67,3
Herault	80,1
Isère	86,0
Somme	68,2
Tarn	62,3
Holanda (1989-92)	79,6
Irlanda	64,2
Italia	
Ferrara (1991-92)	72,8
Florencia (1988-91)	67,0
Génova	72,3
Latina (1988-91)	50,3
Macerata (1991-92)	57,9
Módena	68,4
Parma	73,6
Ragusa	44,1
Romagna (1989-92)	66,2
Trieste (1989-92)	64,3
Turín (1988-91)	64,9
Varese	73,5
Venecia	72,6
Reino Unido	
Escocia	72,7
Inglaterra y Gales (1988-90)	68,8
Suecia	72,9

Fuente: Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J (eds). Cancer Incidence in Five Continents, vol.VII (IARC Scientific Publications nº 143). Lyon: IARC, 1997.

(*). Tasa ajustada por edad. Población estándar, mundial.

Factores de riesgo

Los datos epidemiológicos sugieren que diversos factores genéticos, endocrinos y ambientales pueden estar implicados en la iniciación y facilitación del crecimiento del cáncer de mama. Aunque el principal interés de estos estudios es la identificación de los factores etiológicos que pueden ser útiles en los programas de prevención primaria, el 70% a 80% de todos los cánceres de mama aparecen en mujeres sin factores de riesgo identificables.

Características sociodemográficas

Se ha constatado una relación entre el cáncer de mama y características demográficas como el sexo y la edad. El cáncer de mama afecta fundamentalmente a la mujer, mientras que la incidencia de este tumor en el varón es extremadamente rara, y, con respecto a la edad, aunque puede aparecer en mujeres más jóvenes, su frecuencia comienza a aumentar a partir de los 30 años, con un incremento progresivo conforme aumenta la vida de la mujer. Sin embargo, a diferencia de otros cánceres comunes, en el cáncer de mama, la tasa de incremento declina después de los 50 años, es decir, alrededor de la edad de la menopausia.

Se ha observado que la frecuencia de cáncer de mama es ligeramente superior en áreas urbanas que en áreas rurales, independientemente de que la región geográfica a analizar pertenezca a una zona de máxima o mínima incidencia.

A diferencia del resto de cánceres más frecuentes, la incidencia de cáncer de mama es superior en las mujeres de clase social más elevada respecto a aquellas de clase baja. La clase social, medida a través de nivel de estudios, ingresos económicos y ocupación, se relaciona, generalmente, con el estilo de vida. En este sentido, las mujeres de nivel socioeconómico más alto normalmente tienen su primer hijo a mayor edad, tienen menos hijos y les dan el pecho durante un período más corto. Sin embargo, una vez que se ha establecido la enfermedad, el pronóstico es peor para las mujeres de nivel socioeconómico más bajo.

Por otra parte, las mujeres americanas de raza negra presentan una menor frecuencia de la

enfermedad que las de raza blanca, excepto en el grupo de edad menor de 40 años, en el que las tasas máximas corresponden a mujeres americanas de origen africano.

Factores genéticos

Los antecedentes personales de diagnóstico anterior de un cáncer en una mama se asocian con un aumento del riesgo de un segundo cáncer primario en la mama contralateral. Además, las mujeres con antecedentes de cáncer de ovario, endometrio, colon o enfermedad premaligna de la mama parece que tienen un riesgo mayor para desarrollar un cáncer de mama.

Aunque desde hace tiempo se admite que las mujeres con biopsia confirmada de enfermedades benignas de la mama presentan un riesgo mayor para desarrollar cáncer de mama posteriormente, la evidencia reciente indica que sólo ciertos tipos de enfermedades benignas de la mama se asocian con un incremento del riesgo. Las mujeres con carcinoma ductal *in situ* y carcinoma lobular *in situ* presentan un riesgo muy alto de desarrollar cáncer de mama.

Los antecedentes familiares de cáncer de mama incrementan la probabilidad de desarrollar un cáncer de este tipo, que se puede atribuir a similitudes genéticas y ambientales entre los miembros de una familia. El cáncer de mama es de dos a tres veces superior en mujeres con un familiar de primer grado (madre, hermanas, hijas) afectado, y menos del doble cuando el afectado es un familiar de segundo grado. El riesgo aumenta todavía más cuando están afectados dos familiares de primer grado, cuando el familiar sufre un cáncer de mama bilateral o cuando el cáncer se le diagnostica a una edad temprana, esto es, antes de los 40-45 años.

El inicio del cáncer de mama a una edad temprana es el indicador más potente de susceptibilidad genética. En conjunto, sólo el 10-15% de los casos de cáncer de mama son atribuibles a antecedentes familiares, y alrededor de la mitad de éstos son atribuibles a susceptibilidad genética heredada de forma dominante.

Factores endocrinos y reproductivos

En condiciones normales, las células epiteliales de la mama responden con cambios estructurales durante los ciclos ováricos, así como a las variaciones de los estrógenos circulantes que tienen lugar con la menarquia, la menopausia y los embarazos. Por ello, esta influencia de la función ovárica y de la producción hormonal se manifiesta como un factor influyente en el crecimiento y desarrollo del cáncer de mama.

Las principales características reproductivas que se asocian con un riesgo elevado de cáncer de mama son la aparición precoz de la menarquia —por debajo de los 12 años—, la instauración tardía de la menopausia —por encima de los 50 años—, la edad avanzada al presentar el primer embarazo a término —30 años o más— y, para el cáncer de mama diagnosticado después de los 40 años, la nuliparidad.

La menarquia precoz y la normalización rápida de los ciclos menstruales aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama, aunque este aumento de riesgo afectaría solamente a los tumores que se presentan antes de la menopausia.

Hay evidencia del efecto protector de la menopausia artificial frente al riesgo de padecer cáncer de mama. Sin embargo, esta protección aparente sólo se da cuando la ooforectomía bilateral se acompaña de histerectomía. En pacientes a las que se les ha practicado ooforectomía unilateral y radiación pélvica para la inducción de menopausia artificial, la disminución del riesgo es bastante menor.

En resumen, se puede decir que la edad de la menarquia y de la menopausia está en relación con los años de vida con función ovárica completa, y es esta actividad la que evidentemente presenta alguna asociación con el riesgo de padecer cáncer de mama.

Se observa un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres nulíparas que en las que han tenido hijos. Sin embargo, este factor no sólo está en relación con el número de hijos sino también con la edad del primer embarazo a término, ya que la paridad del primer hijo por encima de los 35 años

presenta el mismo índice de riesgo que la nuliparidad.

No está claro si los abortos espontáneos o inducidos, la infertilidad u otras características del ciclo menstrual afectan al riesgo de cáncer de mama.

Por lo que se refiere a la lactancia natural, ha habido mucha controversia, pero, después de múltiples estudios, parece existir un efecto protector de la misma, aunque hay que señalar un posible efecto negativo relacionado con su duración, ya que se ha observado que en aquellas mujeres que no han podido dar el pecho a sus hijos nada más que un corto período de tiempo presentan un aumento del riesgo de cáncer de mama.

Factores hormonales exógenos

Los resultados obtenidos en los distintos estudios sobre el efecto de las hormonas administradas de forma exógena son contradictorios.

Aunque en la mayor parte de los estudios sobre los efectos producidos por los anticonceptivos orales no se ha podido establecer una asociación firme con la incidencia de cáncer de mama, se ha observado en algunos estudios que la administración prolongada de estos agentes, su administración antes del primer embarazo y su administración tras un largo período de latencia son factores que se asocian con un aumento significativo del riesgo.

Los resultados obtenidos en los estudios sobre la administración de tratamiento estrogénico sustitutivo son también contradictorios. En el caso de la terapia sustitutoria con estrógenos-progestágenos en la menopausia, no se ha podido observar una causalidad de factor de riesgo tan directa como la observada con el cáncer de endometrio.

Aunque a dosis estándar no parece existir un aumento del riesgo de cáncer de mama con la administración de estrógenos exógenos no contraceptivos, este incremento aparece al aumentar las dosis y el tiempo de exposición, sobre todo en estudios sobre el dietilestilbestrol, utilizado contra la amenaza de aborto.

Factores nutricionales y antropométricos

Desde hace tiempo, se sospecha que la dieta pueda jugar un papel en la etiología del cáncer de mama, particularmente una dieta rica en grasa, ya que existe una alta correlación entre la variación internacional en la ingesta de grasa en la dieta y la incidencia de cáncer de mama, y, además, se ha observado en experimentación animal que dietas de elevado contenido en grasa favorecen la aparición de tumores mamarios. No obstante, en los diversos estudios epidemiológicos de carácter analítico que se han llevado a cabo, no se ha podido implicar a ningún componente específico de la dieta. Aunque los resultados no son consistentes, la mayoría de los estudios prospectivos indican que una dieta rica en grasa en la etapa adulta no incrementa el riesgo de cáncer de mama, pero es posible que una dieta rica en grasa en la infancia y adolescencia pueda ser perjudicial. Además, alguna evidencia sugiere que una baja ingesta de energía total durante el crecimiento puede reducir el riesgo posterior de cáncer de mama.

Estudios epidemiológicos sobre consumo de alimentos y cáncer de mama abogan a favor de un efecto protector de las frutas y las verduras. Sin embargo, los estudios que han evaluado el efecto protector de micronutrientes específicos, como las vitaminas A, C y E y los betacarotenos, en la dieta o en el suero no han confirmado beneficios significativos.

Se ha sugerido que las aminos heterocíclicas, que resultan de asar a la brasa los alimentos, tienen potencial carcinogénico y que los estrógenos vegetales, que se encuentran en los productos de soja, son uno de los factores responsables de la baja tasa de cáncer de mama en poblaciones asiáticas. Además, se ha propuesto a la vitamina D como un compuesto anticarcinogénico.

La mayoría de los estudios encuentran que el sobrepeso corporal incrementa el riesgo de cáncer de mama en la mujer postmenopáusica, mientras que parece estar asociado con una ligera disminución del riesgo de cáncer de mama en la mujer premenopáusica. En varios estudios se observa una asociación positiva entre la estatura y el cáncer de mama, particularmente en mujeres postmenopáusicas. Un mayor índice de masa corporal tiene un efecto adverso sobre la esperanza de vida en general y también se asocia con un peor pronóstico en el cáncer de mama.

Factores de estilo de vida

Aunque muchas investigaciones informan sobre un incremento moderado del riesgo en mujeres que consumen bebidas alcohólicas, no se ha alcanzado un consenso entre los epidemiólogos sobre si hay asociación causal entre consumo de alcohol y cáncer de mama.

La mayoría de los estudios indican que el consumo de cigarrillos no parece estar implicado en la etiología del cáncer de mama, aunque existen algunos interrogantes sobre si fumar durante los primeros años de la adolescencia puede incrementar ligeramente el riesgo.

Se ha demostrado que la actividad física en la adolescencia y en las primeras etapas de la vida adulta reduce el riesgo de cáncer de mama en mujeres pre y perimenopáusicas. Las reducciones del riesgo pueden estar mediadas por hormonas, ya que la actividad física retrasa el inicio de la menarquia y disminuye el número de ciclos menstruales ovulatorios.

Factores ambientales

Parece ser que la asociación entre radiaciones ionizantes y cáncer de mama está relacionada con la edad de exposición, de modo que, cuando la irradiación tiene lugar en la infancia y adolescencia, el riesgo es mayor, disminuyendo cuando la radiación se ha iniciado después de los 30-39 años y siendo prácticamente despreciable si es posterior a los 40 años. Aun así, para que la exposición a radiaciones ionizantes tenga características de factor de riesgo, se ha de mantener durante un tiempo y a dosis altas. En este sentido, la radiación torácica en dosis de moderadas a altas antes de los 40 años incrementa el riesgo de cáncer de mama, y cuanto más alta sea la dosis más alto es el riesgo; sin embargo, hay dudas sobre los efectos de las dosis muy bajas, como las utilizadas para diagnóstico médico y en exposiciones ocupacionales.

Los estudios realizados en las víctimas de las bombas atómicas arrojadas sobre Hiroshima y Nagasaki demuestran el efecto producido por la dosis de radiación en la inducción del cáncer de mama tras un período de latencia de aproximadamente 20 años. La mayor incidencia se observó en las mujeres que presentaban entre 10 y 14 años de edad en el momento de la explosión, mientras

que no se ha observado un aumento significativo en la incidencia del cáncer de mama en las mujeres que tenían entre 30 y 49 años de edad en ese momento.

Se ha formulado la hipótesis de que la exposición a la radiación solar, que produce la síntesis de vitamina D en la piel, puede proteger contra el cáncer de mama.

Unos pocos estudios han señalado ligeras elevaciones en el riesgo de cáncer de mama en las mujeres con exposición en su lugar de residencia a campos electromagnéticos y mujeres con exposiciones *intra útero* que puedan indicar altos niveles de estrógenos maternos, pero son necesarias más investigaciones antes de poder establecer conclusiones. Asimismo, se están llevando a cabo varios estudios epidemiológicos que estudian la asociación entre la exposición a los pesticidas organoclorados y los bifenilos policlorados y el riesgo de cáncer de mama.

No hay ningún estudio que correlacione la aparición de un cáncer de mama con el fenómeno de un traumatismo aislado, ahora bien, parece existir un riesgo relativo mínimo en relación con los microtraumas repetidos sobre la superficie del pezón.

Actualmente, se está estudiando el papel de riesgo que presentan las prótesis mamarias en relación con el cáncer de mama. Como las intervenciones realizadas para la implantación de prótesis con el objeto de modificar el volumen del seno tienen el inconveniente de poder ocultar características radiológicas de la glándula mamaria en la que están implantadas, pueden dar origen a diagnósticos de falsos negativos en las mamografías, así como posibles confusiones en la exploración física de la misma.

Detección precoz

Aunque son numerosos los datos que ponen en relación al cáncer de mama con los factores ambientales, ninguno de estos factores ha sido todavía suficientemente establecido como para justificar que las mujeres modifiquen su estilo de vida de una forma concreta. Desde luego, las recomendaciones para disminuir el contenido de grasa en la dieta y para mantener el peso corporal ideal pueden estar indicadas debido a sus efectos beneficiosos sobre otros órganos y sistemas,

incluso aunque sus efectos para disminuir el riesgo de cáncer de mama sean mínimos.

Mientras que las propuestas de prevención primaria del cáncer de mama son aún limitadas, dado que la historia natural de la enfermedad es conocida y se sabe que la fase preclínica detectable tiene una duración media de 1 a 3 años, existe la posibilidad de establecer medidas de prevención secundaria mediante la detección precoz. El objetivo general de la detección precoz es identificar los cánceres de mama cuando son pequeños, se encuentran en una fase inicial y tienen otras características que apuntan a un pronóstico favorable.

Autoexploración mamaria

El método más extendido para el diagnóstico precoz es la autoexploración mamaria mensual junto con la exploración clínica periódica por personal sanitario. Aunque la autoexploración mamaria es un método sencillo de detección precoz que pueden aplicar todas las mujeres, no ha tenido éxito en cuanto a la disminución de la mortalidad, ya que para poder palpar un tumor mamario se requiere que tenga un diámetro aproximado de 2 cm. Además, pocas mujeres siguen las recomendaciones de una autoexploración mamaria, y las que lo hacen, generalmente lo hacen mal. Según señala el *Código europeo contra el cáncer*, en ausencia de mejores alternativas y una mayor conciencia individual en materia de salud mamaria, la autoexploración mamaria sólo debería recomendarse a las mujeres cuando no se disponga de programas organizados de detección precoz mediante mamografía y, en casos necesarios, entre dos exámenes mamográficos de rutina.

Mamografía

Desde hace tiempo, se comprobó que la mamografía es capaz de detectar cánceres de mama antes de que sean palpables. Por tanto, la detección precoz del cáncer de mama descansa en el empleo de mamografía en mujeres asintomáticas. Con el fin de reducir los falsos negativos, que se estiman en un 10%, se ha propuesto la conveniencia de realizar una exploración clínica conjunta, y autoexploración mamaria en los intervalos entre dos estudios mamográficos.

Como sólo la cuarta parte de los cánceres de mama pueden ser atribuidos a factores de riesgo

conocidos, no es probable que el cribado de mujeres seleccionadas pueda reducir la mortalidad del conjunto de la población femenina. Por tanto, es recomendable el cribado poblacional, sin selección de factores de riesgo, y cuya única limitación sea la frecuencia de enfermedad en los diferentes grupos de edad.

Las evidencias disponibles sobre la eficacia del cribado de cáncer de mama mediante mamografía periódica en mujeres de 50 o más años de edad es firme y consistente, y se basa fundamentalmente en los resultados de los ensayos aleatorios realizados en Canadá, Estados Unidos de América y Europa. La reducción de la mortalidad por cáncer de mama obtenida en los grupos de estudio en este grupo de edad se aproxima a un 30%, y esta disminución se va obteniendo de forma progresiva en los primeros 7 a 10 años de seguimiento.

Sin embargo, persiste la controversia sobre la edad a la que las mujeres deben iniciar las mamografías de cribado, ya que esos mismos ensayos no han detectado una reducción significativa de la mortalidad en las mujeres que inician el cribado mediante mamografía periódica con 40-49 años, después de un período de seguimiento de 7 a 12 años. Esta falta de evidencias sólidas sobre los beneficios de la mamografía periódica en mujeres de 40 a 49 años se atribuye, entre otros factores, a la menor incidencia de cáncer de mama en edades jóvenes, a la mayor densidad de la mama a estas edades, que limita la validez de la mamografía, y a un probable comportamiento biológico más agresivo del cáncer de mama en este grupo de edad.

En la actualidad, no se dispone de evidencias de que el cribado mediante mamografía reduzca la mortalidad por cáncer de mama en mujeres de 40 a 49 años. Sin embargo, resulta evidente que la supervivencia del cáncer de mama está altamente relacionada con el estadio en el momento del diagnóstico, independientemente de la edad, y que el cribado mediante mamografía es capaz de detectar algunos cánceres en estadios tempranos, también en las mujeres jóvenes. Esto haría esperar que el cribado pudiera reducir también la mortalidad en mujeres jóvenes, aunque este efecto fuera menor que en mujeres mayores de 50 años.

Bibliografía

Hulka BS, Stark AT. Breast cancer: cause and prevention. *Lancet* 1995; 346: 883-887.

Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Public Health* 1996; 17: 47-67.

Lipworth L. Epidemiology of breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 1995; 4: 7-30.

Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública. *Cribado poblacional de cáncer de mama en España*. Serie de Informes Técnicos nº 13. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1998.

Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud "Carlos III". Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). *Cribado Poblacional de Cáncer de Mama mediante Mamografía*. Madrid: AETS. Instituto de Salud "Carlos III", 1995.