

J. A. Fraguela Mariña,
C. Sogo Manzano,
B. Acea Nebril,
N. Blanco Freire,
A. Parajó Calvo,
L. Taboada Filgueira,
D. Freire Rodríguez,
C. Gómez Freijoso

Valoración de factores de riesgo en el cáncer de mama

SUMMARY

We have performed a retrospective study in 103 patients with breast cancer operated in the Service of General Surgery (Juan Canalejo Hospital) since January 1992 until March 1993. We analyzed the risk factors such as familial antecedents, age of menarchia and menopause, age at first pregnancy and duration of lactation. The results are compared with a control group of 100 women whom random selected from patients of the same sanitary area. We have practised an statistical analysis with chi-square function. Only the familial antecedents parameter has showed significant differences in the aparition of breast cancer.

Servicio de Cirugía General «A».
Hospital Juan Canalejo.
La Coruña.

Correspondencia:
J. A. Fraguela Mariña.
Servicio de Cirugía General «A».
Hospital Juan Canalejo.
Xubias de Arriba, 84.
15006 La Coruña.

Palabras clave

Cáncer de mama, Factores de riesgo, Epidemiología.

Key words

Breast neoplasms, Risk factors, Epidemiology.

INTRODUCCION

Desde 1842, en que Stern indicó que las nulíparas y las mujeres con menarquía precoz padecían más frecuentemente cáncer de mama, se han multiplicado los estudios epidemiológicos en busca de datos que pudieran identificar tempranamente el riesgo de que una mujer padeciera una neoplasia maligna de mama para que, mediante chequeos mamarios periódicos, pudiera detectarse la enfermedad en una fase precoz de su desarrollo.

Para establecer factores de riesgo en patología mamaria debe buscarse una justificación estadística de la necesidad de un diagnóstico precoz frente al cáncer de mama.

Clásicamente se ha considerado que la menarquía precoz, menopausia tardía, primípara añosa, lactancias cortas o artificiales y la presencia de antecedentes familiares directos representan factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama; sin embargo, diversos estudios han aparecido cuestionando el

verdadero significado de algunos de estos parámetros.

Hemos realizado un estudio de la influencia de estos factores en el desarrollo de cáncer de mama en nuestro medio con el objeto de establecer el grado de riesgo que representan aisladamente y combinados para determinar las pacientes que deben ser sometidas a un control más estricto.

MATERIAL Y METODOS

Se ha realizado un estudio retrospectivo de 103 enfermas intervenidas por cáncer de mama en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo «A» del Hospital Juan Canalejo de La Coruña desde enero de 1992 hasta marzo de 1993 (grupo I). Se han analizado los factores de riesgo considerados clásicamente más importantes: antecedentes familiares de primer grado (madre, hermana) y segundo grado (tía, abuela), edad de la menarquía, edad de la

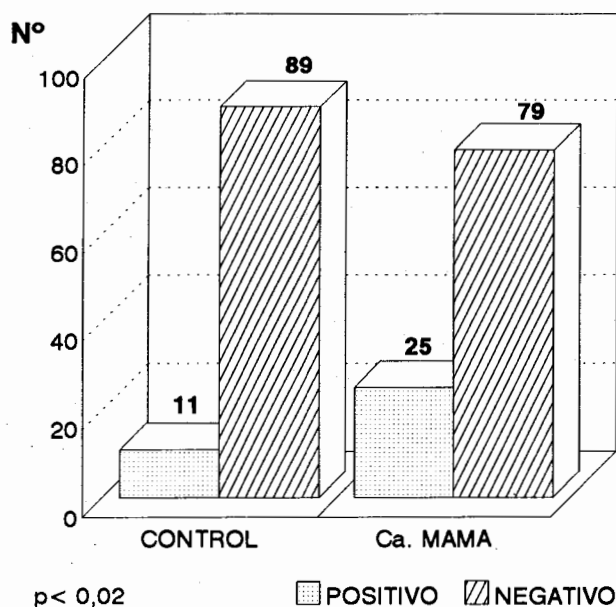


Fig. 1. Incidencia de los antecedentes familiares en 2 grupos a estudio.

menopausia, edad del primer embarazo y tiempo de lactancia.

Los resultados se han comparado con un grupo control (grupo II) de 100 casos elegidos al azar entre enfermas que acudían a la consulta de cirugía por otras causas, en las que se analizaron los mismos factores mediante entrevista personal.

Los 2 grupos han resultado similares en cuanto a media de edad y porcentaje de pacientes pre y postmenopáusicas.

Se ha estimado el riesgo relativo dividiendo el número de casos de cáncer observados en un grupo de pacientes entre la suma de los esperados por el azar en esos pacientes.

El estudio de las diferencias encontradas ha sido analizado bajo los criterios de la función chi cuadrado (X^2), aplicando la corrección de Yates para aquellos valores esperados menores de 5. Se han tomado como significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se ha encontrado una diferencia significativa para $p < 0,02$ en los 2 grupos respecto a los antecedentes familiares de primer y segundo grado (fig. 1), refle-

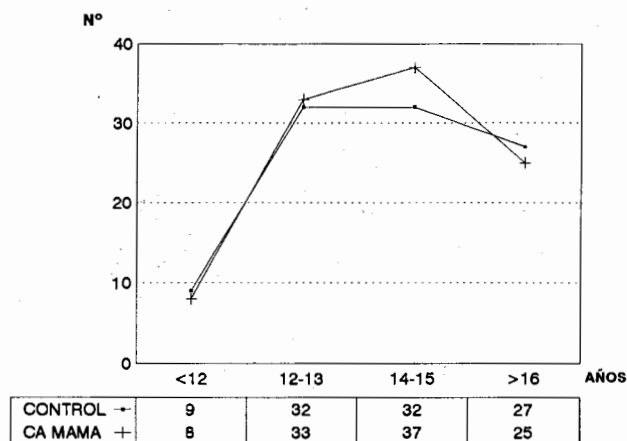


Fig. 2. Distribución de las pacientes según su edad de menarquía.

jando una mayor incidencia en las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, estableciéndose un riesgo relativo de 2,2.

Sin embargo, al analizar el resto de los factores no existe significación estadística, obteniéndose resultados contradictorios.

Así, con respecto a la edad de la menarquía (fig. 2), se observan unas curvas de incidencia prácticamente coincidentes, salvo en la aparición de la menarquía en torno a los 14-15 años, con un ligero predominio en las pacientes del grupo II, sin que ello implicara significación estadística, con un riesgo relativo de 0,9.

La menopausia tardía tampoco se ha mostrado en nuestra serie como un factor de riesgo importante, aunque se aprecia un ligero predominio del retardo en la aparición de la menopausia (51-55 años) en el grupo de pacientes intervenidas por cáncer de mama (fig. 3). El riesgo relativo ha sido de 1,6.

No se han obtenido valores significativos con respecto a la edad del primer embarazo, aunque los datos reflejan un predominio de cáncer de mama en pacientes con primer embarazo mayor de 30 años (fig. 4). El riesgo relativo calculado ha sido de 1,1.

La duración de la lactancia tampoco ha sido un factor determinante en su influencia en la aparición de cáncer de mama, apareciendo una mayor incidencia de cáncer de mama en pacientes con lactancia corta (menor de 6 meses) sin significación estadística (fig. 5).

Se ha calculado la frecuencia acumulativa del grupo de enfermas con antecedentes familiares positi-

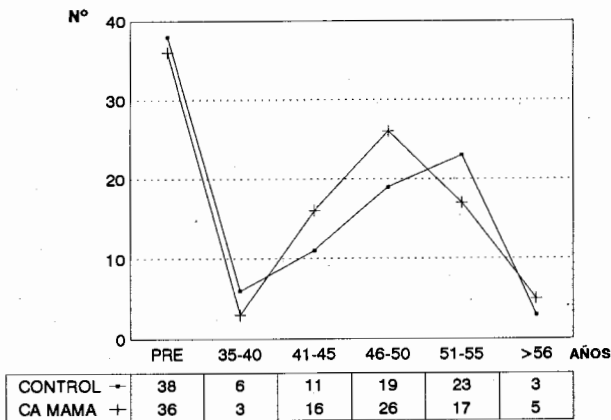


Fig. 3. Distribución de los pacientes según su edad de menopausia.

vos con respecto a los otros parámetros, sin que los resultados fueran estadísticamente significativos para ninguno de estos subgrupos, aunque las tendencias relativas apoyan las teorías clásicas de influencia de múltiples factores de riesgo agrupados.

DISCUSION

Diversos estudios epidemiológicos han identificado numerosos factores de riesgo para el cáncer de mama.^{1, 2, 3, 4} Así, no hay duda de que una mujer con historia familiar de cáncer de mama presenta un riesgo aumentado de padecer dicho cáncer,^{2, 3, 5, 6} sugiriéndose que la susceptibilidad ocurre a través de

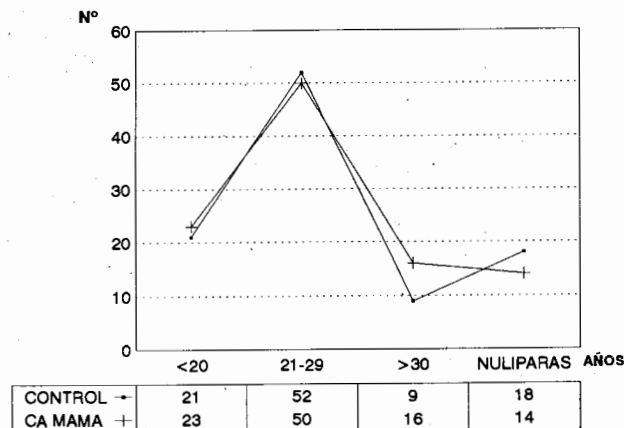


Fig. 4. Edad del primer embarazo en las pacientes a estudio.

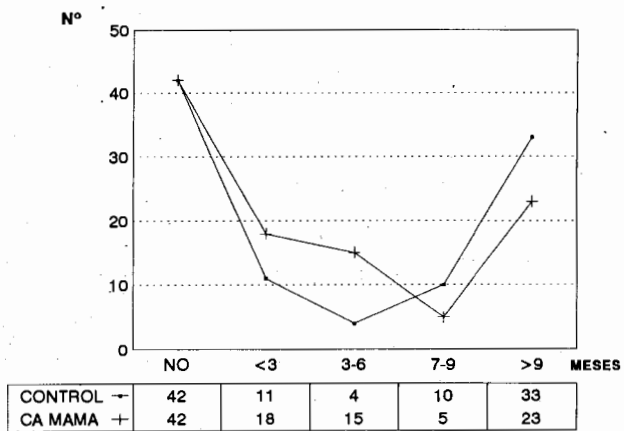


Fig. 5. Duración de la lactancia en ambos grupos a estudio.

ambas líneas familiares, materna y paterna.⁷ Según Sattin,⁵ el riesgo relativo de padecer un cáncer de mama si existe un familiar de primer grado es de 2,3 y si existe parentesco de segundo grado sería de 1,5. En nuestra serie se aprecian resultados similares con una diferencia significativa a favor de los pacientes con antecedentes familiares y un riesgo relativo de 2,2, coincidiendo con diversos autores^{3, 5, 6} en que aquellos pacientes con antecedentes familiares de cáncer de mama en mujeres menores de 40 años o con cáncer de mama bilateral pueden tener un particular factor de riesgo incrementado. El proceso por el que este factor de riesgo puede afectar al desarrollo de un cáncer de mama es desconocido, sospechándose que puede jugar un papel en su aparición tanto la presencia de factores genéticos como ambientales, comprobándose en algunas familias que el riesgo de desarrollar un cáncer de mama con antecedentes familiares de primer grado es del 50%, sugiriéndose la influencia de un gen autosómico dominante de penetrancia incompleta.⁸

Varios estudios han atribuido a la aparición precoz de la menarquía un modesto incremento en el riesgo de aparición de cáncer de mama. Este efecto decrece con la edad y es muy pequeño tras la menopausia. Se ha sugerido asimismo que las pacientes con cáncer de mama establecen ciclos menstruales regulares más rápidamente que los controles y que la combinación de menarquía precoz y el establecimiento temprano de ciclos regulares aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama.⁹ En nuestra serie no ha habido diferencias entre ambos grupos para la

menarquía precoz, siendo imposible precisar por entrevista personal la fecha exacta de la regularización de los ciclos menstruales.

La menopausia precoz, antes de los 45 años, supondría una reducción del riesgo comparado con la menopausia a partir de los 55 años.^{10, 11} La menopausia artificial inducida por medicación tendría un efecto protector similar a la menopausia natural.

Pick¹² propuso la teoría de que la actividad mitótica del tejido mamario comienza en la menarquía y se incrementa progresivamente hasta el primer embarazo a término, comenzando entonces a reducirse hasta la menopausia, continuando posteriormente, pero a un nivel menor. La exposición y sensibilidad del epitelio mamario a las hormonas endógenas varía con los estados reproductivos y menstruales.

Moolgavkar¹³ propone una teoría en la que el cáncer asienta en las células madre epiteliales sometidas a varios cambios irreversibles. En un primer estadio las células tienen una proliferación mayor que las normales. Comenzando en la menarquía, las células madre normales sufren mutaciones hasta transformarse en células iniciadoras que proliferan, se diferencian o mueren. La proliferación está mediada por el entorno hormonal. Esta proliferación es mayor antes del primer embarazo a término, reduciéndose después del parto hasta la menopausia. Durante la división celular las células iniciadoras pueden sufrir mutaciones hasta transformarse en células malignas. Clonos celulares de esta categoría pueden crecer hasta detectarse clínicamente como un tumor.

En relación con estas teorías el efecto protector del primer embarazo a término temprano es causado por la reducción en la proliferación celular. Igualmente el efecto protector de la menopausia precoz se produciría por la reducción, tras la menopausia, del crecimiento y proliferación celular. Estas teorías predicen que el efecto protector del primer embarazo a término es mayor en premenopáusicas que en postmenopáusicas.¹⁴

Aunque la edad del primer embarazo se ha considerado como un indicador de riesgo de cáncer de mama, su importancia no ha sido confirmada invariablemente.^{2, 4, 15, 16, 17} Dupont² afirma que la edad tardía del primer embarazo (o nuliparidad) es un importante factor de riesgo en mujeres con hiperplasia atípica o historia familiar de cáncer de mama, pero su importancia es mínima si no se asocia con alguno de estos factores. En nuestra serie también se com-

prueba una tendencia similar, aunque el pequeño número de casos no permite establecer conclusiones definitivas.

La creencia de que la lactancia prolongada disminuye el riesgo de cáncer de mama ha sido sometida también a debate. Así, mientras algunos autores no han observado relación alguna,^{18, 19} recientemente varios grupos han comunicado que la lactancia, incluso de corta duración, se asocia con un riesgo reducido de padecer cáncer de mama, particularmente en mujeres jóvenes;^{20, 21} aunque parece que en sociedades no occidentales, con períodos de lactancia mayor, el efecto protector sería más intenso, siendo los efectos notables si la lactancia se prolonga más allá de los 12 meses. En nuestra serie no se aprecian diferencias significativas para lactancias prolongadas, aunque se comprueba un incremento de riesgo de cáncer de mama en lactancias cortas, sin que ello represente significación estadística.

En conclusión, podemos señalar que el único factor de riesgo que hemos confirmado, que contribuye definitivamente al desarrollo de cáncer de mama, es el de antecedentes familiares de primer o segundo grado, sin que ningún otro de los parámetros analizados represente una influencia estadísticamente significativa para su aparición, aunque la acumulación de varios factores de riesgo probablemente facilitarían el desarrollo de la enfermedad.

La influencia genética, junto con la estimulación estrogénica en ausencia de progesterona, clínicamente manifiesta en torno a la menarquía y menopausia cuando los ciclos anovulatorios son comunes, y el primer embarazo tardío, permitiendo un mayor período de mitosis epiteliales, sin lactancia, contribuirían conjuntamente a incrementar el riesgo de cáncer de mama.

Por tanto, debería establecerse un control más estrecho en mujeres que presentan las características referidas anteriormente, incrementándose tanto más cuanto más factores de riesgo acumule a lo largo de su vida.

RESUMEN

Hemos realizado un estudio retrospectivo de 103 enfermas intervenidas por cáncer de mama en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo «A» del Hospital Juan Canalejo desde enero de 1992

a marzo de 1993 en las que se han analizado factores de riesgo, tales como antecedentes familiares, edad de la menarquía, edad de la menopausia, edad del primer embarazo y tiempo de lactancia. Los resultados han sido comparados con un grupo control de 100 casos elegidos al azar entre enfermas de la misma área sanitaria. Se ha realizado un estudio estadístico comparativo bajo los criterios de la función chi-cuadrado aplicando la corrección de Yates para valores menores de 5. El único factor que presentó diferencias significativas ha sido el de los antecedentes familiares, sin que pudiera determinarse estadísticamente la influencia del resto de factores en la aparición del cáncer de mama.

REFERENCIAS

1. Kelsey JL, Hildreth NG, Thompson WD. Epidemiologic aspects of breast cancer. *Radiol Clin North Am* 1983; 21: 3-12.
2. Dupont WD, 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: 769-779.
3. Helmrich SP, Shapiro S et al. Risk factors for breast cancer. *Am J Epidemiol* 1983; 117: 35-45.
4. Choi NW, Howe GR et al. An epidemiologic study of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1978; 107: 510-521.
5. Sattin RW, Rubin GL et al. Family history and the risk of breast cancer. *JAMA* 1985; 253 (13): 1908-1913.
6. Brain C, Speizer FE et al. Family history of breast cancer as a risk indicator for the disease. *Am J Epidemiol* 1980; 111: 301-308.
7. Anderson DE. Genetic study of breast cancer: Identification of a high risk group. *Cancer* 1974; 34: 1090-1097.
8. Lynch HT, Kursh AG. Genetic predictability and breast cancer risk. *Arch Surg* 1971; 103: 84-88.
9. Henderson BE, Pike MC, Casagrande JT. Breast cancer and the oestrogen window hypothesis. *Lancet* 1984; 363-364.
10. Trichopoulos D, MacMahon B et al. The menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1972; 48: 605-613.
11. Paganini A, Krailo MD, Pike MC. Age at natural menopause and breast cancer risk: The effect of errors in recall. *Am J Epidemiol* 1984; 119 (1): 81-85.
12. Pike MC, Krailo MD et al. Hormonal risk factors, breast tissue age and the age incidence of breast cancer. *Nature* 1983; 303: 767-770.
13. Moolgavkar SH, Day NE, Stevens RG. Two stage model for carcinogenesis: Epidemiology of breast cancer in females. *JNCI* 1980; 65: 59-69.
14. Kampert JB, Whittemore AS, Paffenbarger RS. Combined effect of childbearing, menstrual events and body size on age specific breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1988; 128 (5): 962-977.
15. Trapido EJ. Age at first birth, parity, and breast cancer risk. *Cancer* 1983; 51: 946-948.
16. MacMahon B, Cole P et al. Age at first and breast cancer risk. *Bull World Health Org* 1970; 43: 209-221.
17. Kvuale G, Heuch I, Eide GE. A prospective study of reproductive factors and breast cancer. I Parity. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 831-841.
18. Kalache A, Vessey MP, McPherson K. Lactation and breast cancer. *Br J Med* 1980; 1: 223-224.
19. MacMahon B, Lin TM et al. Lactation and cancer of the breast. A summary of an international study. *Bull WHO* 1970; 42: 185-194.
20. London SJ, Colditz GA et al. Lactation and risk of breast cancer in a cohort of us women. *Am J Epidemiol* 1990; 132 (1): 17-25.
21. McTiernan A, Thomas DB. Evidence for a protective effect of lactation on risk of breast cancer in young women: Results from a case-control study. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 353-358.