

# Cáncer de Mama. Epidemiología y Factores de Riesgo

## Breast Cancer, Epidemiology and Risk Factors

Dr. Octavio Peralta Musre.<sup>1</sup>

### Resumen

Se analizan los datos epidemiológicos de cáncer de mama en el mundo. Se presentan los datos chilenos de cáncer de mama según información del Ministerio de Salud estableciendo las tasas de mortalidad por cáncer de mama en los últimos años y las tasas de incidencia según edad para mujeres pertenecientes al Sistema Público de Salud según la información entregada por los 28 Servicios de Salud a lo largo de Chile.

Se analizan los diferentes factores de riesgo de cáncer de mama según el grado de riesgo estableciendo que la edad de la mujer es uno de los factores de riesgo más relevantes. Con relación a la Terapia de Reemplazo hormonal en la menopausia se revisa la evidencia científica en los últimos años. Se analizan los efectos de las diferentes progestinas con su posible relación con el aumento del riesgo de cáncer de mama. Se concluye que el aumento del riesgo de cáncer de mama con el uso de terapias estrogénicas es mínimo o ninguno y que el mayor riesgo descrito con terapias combinadas es de responsabilidad de ciertas progestinas.

*Palabras Clave:* Cáncer de mama, Neoplasias de la Mama

### Abstract

World epidemiologic breast cancer data are analyzed. Breast cancer mortality rate in Chile is submitted according to the information of the Ministry of Health. Breast cancer incidence rates regarding women age in Chile during the last years are analyzed for women who belong to the Public Health System due to information given by the 28 Health Authorities Services throughout Chile.

Different risk factors of breast cancer are discussed according to the risk grade. Hormone Replacement Therapy at menopause and risk cancer is analyzed with the scientific evidence on the last years. The effects of different progestagens and their possible relation with the increase of breast cancer risk are discussed. It concludes that woman age is one of the more relevant risk factors of breast cancer. Besides, the increase of breast cancer risk with the use of estrogenic therapies is very low and the elevated risk described with combined therapies is of the responsibility of some progestagens.

*Key Words:* Breast Cancer, Breast Neoplasms

<sup>1</sup> Director Departamento Obstetricia y Ginecología. Universidad de Chile. Campus Centro. Profesor Asociado Facultad Medicina Universidad de Chile. Unidad Patología Mamaria, Servicio Obstetricia y Ginecología. Complejo Hospitalario San Borja Arriarán

## EPIDEMIOLOGÍA

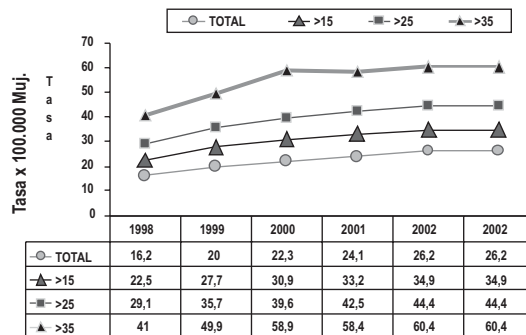
El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en la mujer occidental y la principal causa de muerte por cáncer en la mujer en Europa, Estados Unidos de Norteamérica, Australia y algunos países de América latina. Se estima una incidencia de alrededor de 1.150.000 casos nuevos cada año en el mundo y de 410.000 fallecimientos. En los Estados Unidos de Norteamérica (USA), el año 2005 hubo 211.240 nuevos diagnósticos y 40.800 muertes por la enfermedad. En el Reino Unido se reportan 100 casos nuevos por día y 13.000 fallecimientos anuales.<sup>1</sup>

La incidencia de cáncer de mama parece estar aumentando en forma importante debido probablemente a la difusión de métodos de diagnóstico como la mamografía que ha permitido desarrollar programas de detección precoz. La incidencia varía en los diferentes países con cifras elevadas en el norte de Europa, 129 x 100.000 mujeres en los países escandinavos, 110 x 100.000 en Italia y USA, 95 x 100.000 en Holanda y el Reino Unido, y tasas pequeñas en países asiáticos como Japón con 30 x 100.000.<sup>1,2</sup> En Chile se conoce la incidencia de los Servicios Públicos de Salud que representa el 72% de la población chilena debido a que la notificación obligatoria de los casos nuevos de cáncer de mama no está totalmente implementada en la medicina privada. Datos obtenidos de la Comisión Nacional de Cáncer del Ministerio de Salud de Chile informan una incidencia de 34.9 x 100.000 mujeres mayores de 15 años, 44.4 x 100.000 mujeres mayores de 25 años y 60.4 x 100.000 mujeres mayores de 35 años (figura 1)<sup>3,4,5,6,7,8</sup>. Por otra parte, datos de un estudio chileno de screening mamográfico programado, muestran una incidencia de 3.6 cánceres por cada 1.000 mujeres mayores de 40 años por año de estudio<sup>9</sup>. El año 2004 se diagnosticaron 2.216 casos nuevos de cáncer de mama en los 28 servicios de salud del país.

La mortalidad por cáncer de mama también es variable entre los diferentes países, 50 x 100.000 mujeres en el Reino Unido, 45 x 100.000 en Holanda, 42 en Alemania, 27 en USA y España y 9 x 100.000 en Japón. En Chile, el cáncer de Mama, representa la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer

después del cáncer de vías biliares. La mortalidad se ha mantenido estable en los últimos años con tasas entre 12 y 13 x 100.000 mujeres (figura 2), falleciendo anualmente 900 a 1.100 mujeres por esta enfermedad. Cada día fallecen en Chile 26 mujeres por algún tipo de cáncer y cada 8 horas fallece una mujer por cáncer de mama. La mayor mortalidad ocurre en las Regiones Metropolitana Oriente, Valparaíso, Viña del Mar, Biobío, Metropolitana Norte, Talcahuano y Metropolitana Central con tasas sobre el promedio nacional<sup>4,5,6,7</sup>.

**Figura 1**  
**INCIDENCIA DE CÁNCER DE MAMA CHILE**  
**1998 -2002**



Fuente :26 Servicios de Salud

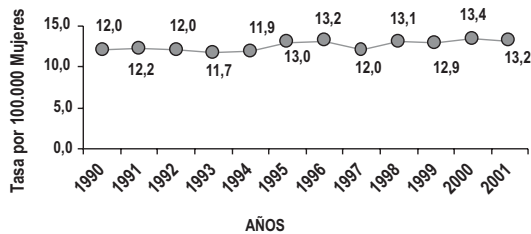
La menor mortalidad ocurre en Aysén, Atacama y Arauco, con tasas menores de 6 x 100.000 mujeres.

En nuestro país se registran alrededor de 4.000 egresos hospitalarios anuales por diagnóstico de cáncer de mama lo que equivale al 17% de las hospitalizaciones femeninas por causas tumorales malignas. Los 1.000 fallecimientos anuales corresponden al 11% de los fallecimientos por cáncer<sup>10</sup>.

En 1995 el Ministerio de Salud de Chile implementó un Programa Nacional de cáncer de Mama en los 28 servicios de Salud del país, cuyo objetivo fue disminuir la Mortalidad por cáncer de Mama a través de la pesquisa precoz y la entrega de tratamientos oportunos y adecuados<sup>5</sup>. La cobertura del Examen Físico Mamario protocolizado realizado

por profesionales en la Atención Primaria ha aumentado paulatinamente desde el comienzo del Programa; 22% en 1997, 40% en 1999, 42% el año 2000 y 54% el 2003<sup>7,8</sup>. El desarrollo de este Programa ha permitido conocer la realidad del cáncer de mama a lo largo de nuestro país<sup>11</sup>.

**Figura 2**  
**TASA MORTALIDAD POR CANCER DE MAMA,**  
**CHILE 1990-2001**



Fuente: INE / MINSAL

### Factores de riesgo de cáncer de mama

Se han identificado numerosos factores de riesgo que pueden asociarse al desarrollo de un cáncer de mama lo que tiene importancia cuando los recursos para la detección precoz son limitados y cuando es posible aplicar estrategias de prevención del cáncer mamario. En USA, Gail y colaboradores en 1989, establecieron un modelo para predecir el riesgo individual de presentar la enfermedad basada en los datos de pacientes enroladas en el Breast Cancer Detection and Demostration Proyect (BCDDP) con interés en participar en screening mamográfico rutinario<sup>12</sup>. Los factores de riesgo incluidos en este análisis son la raza, edad, edad de menarquia, edad al primer parto, número de familiares con cáncer de mama y el antecedente de biopsias previas de mama por procesos benignos. El modelo ha sido validado en estudios prospectivos posteriores y se ha empleado para seleccionar mujeres de alto riesgo en estudios de prevención con tamoxifeno (NSABP,P-01)<sup>13,14</sup>. Actualmente, en el Instituto Nacional del Cáncer de USA, se encuentra disponible un programa computacional para estimar el riesgo de cáncer de mama aplicando el modelo de Gail modificado, que

puede obtenerse fácilmente mediante Internet y que es posible aplicarlo a cada mujer individualmente. Se han identificado factores que se asocian a mayor riesgo de desarrollar un cáncer de mama los que se pueden clasificar según el grado de aumento del riesgo que representen

### A- Mayores (Riesgo relativo igual o mayor a 4.0)

Se consideran factores de riesgo mayores para desarrollar cáncer de mama a la edad de la mujer, la historia familiar de cáncer de mama, antecedente personal de cáncer de mama y antecedentes de lesiones proliferativas con atipias en una biopsia anterior.

#### Edad.

La incidencia de cáncer de mama aumenta progresivamente con la edad de la mujer. Antes de los 20 años su diagnóstico es excepcional. En los Estados Unidos de América se ha calculado un riesgo de 1 en 20.000 para mujeres menores de 25 años que se eleva hasta 1 en 9 para mujeres de 85 y más años (tabla 1)<sup>15</sup>.

**Tabla 1**

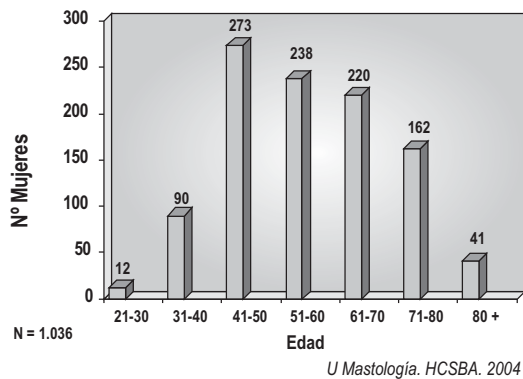
### Riesgo de desarrollar cáncer de mama según edad

Edad	Riesgo
25	1 / 19.608
30	1 / 2.525
35	1 / 622
40	1 / 217
45	1 / 93
50	1 / 50
55	1 / 33
60	1 / 24
65	1 / 17
70	1 / 14
75	1 / 11
80	1 / 10
85	1 / 9
Vida	1 / 8

Fuente: Adaptado de National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results Program. Statistics Review, 1992. Bethesda, MD. EEUU

Se estima que el riesgo de desarrollar un cáncer de mama entre los 20 y 40 años de edad es de 0.49% y llega a 5.5% entre los 65 y 85 años<sup>16</sup>. La figura 3 muestra la distribución de 1.036 de nuestras pacientes según edad en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Clínico San Borja Arriarán destacando la mayor frecuencia en el grupo de mujeres de 40 a 50 años, edad en que el diagnóstico clínico y radiológico es de mayor dificultad por los cambios fisiológicos que ocurren en la mama a esta edad.

**Figura 3**  
**Cáncer de mama Distribución según edad**



### Herencia.

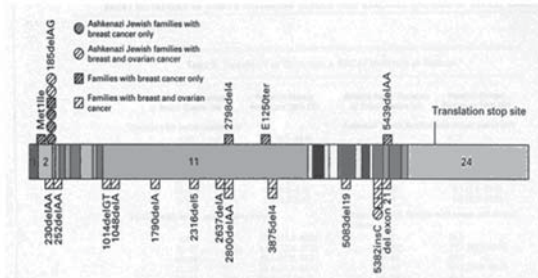
El riesgo aumenta en presencia de antecedentes familiares de cáncer de mama en hermanas, madre y tías (herencia por línea materna), en especial si se ha desarrollado en la premenopausia y ha sido bilateral. Desde el punto de vista de factores de herencia, 66% de los cánceres de mama diagnosticados son de tipo esporádico, es decir, sin antecedentes familiares, al menos durante las dos últimas generaciones. 29% son de tipo familiar, asociado con historia familiar de cáncer mamario que incluye uno o más parientes de primero o segundo grado. Alrededor del 5% de los cánceres de mama corresponden al llamado cáncer de tipo hereditario por mutación de determinados genes<sup>5,17</sup>.

### Cáncer hereditario.

Se han identificado al menos dos oncogenes supresores denominados BRCA1 y BRCA2 relacionados con el control de proliferación, expresión génica y reparación del daño producido en el DNA. Se transmiten por herencia autosómica dominante<sup>18,19,20,21</sup>. La pérdida de su funcionalidad requiere de la alteración de ambos alelos del cromosoma. Las alteraciones corresponden a mutaciones puntuales, inserciones y deleciones. La mutación que inactiva funcionalmente a estos genes supresores de tumor suele corresponder a una deleción de una región del gen lo que produce la pérdida de heterocigocidad. Cuando estos genes están alterados y son heredados, se asocian a un riesgo mucho mayor de desarrollar cáncer de mama y de ovario durante toda la vida debido a que las proteínas codificadas por estos genes mutados influyen en la reparación del DNA y en el control de la replicación de las células epiteliales de la mama.

El BRCA1 fue mapeado en el año 1994 en el cromosoma 17 q21 luego del análisis de grupos familiares que incluían múltiples mujeres con cáncer de mama y con una inusual presentación precoz de la enfermedad<sup>18</sup>. Su patrón hereditario es consistente con una forma autosómica dominante con altos niveles de penetración. El gen BRCA 1 posee 5.592 pares de bases distribuidos en una región genómica de aproximadamente 100 Kb que contiene 24 exones y codifica para una proteína BRCA 1 de 1.863 aminoácidos. Corresponde a un gen supresor que participa en diversas funciones celulares incluyendo reparación del DNA dañado, regulación de la transcripción y control del ciclo celular. Su mutación o alteración heredada, producirá una proteína defectuosa que no cumplirá su función relacionado con la transcripción del DNA y en la inhibición del crecimiento de las células epiteliales de la mama<sup>22</sup>. (Figura 4)

**Figura 4**  
**Brca 1 Gen Localizacion de las Mutaciones**  
**Mas Frecuentes**  
**(Fergus J ,N Engl J Med 1997; 336: 1409 -15)**



La presencia del gen BRCA1 mutado se asocia a un riesgo de desarrollar cáncer de mama de alta penetrancia, 50% a los 50 años y 87% a los 70 años, en comparación con un 2 y 7% respectivamente en la población general. Además tiene 40-50% de riesgo de desarrollar cáncer de ovario, pero este último no se presenta a edad temprana y tiene un curso clínico más favorable que el cáncer de ovario esporádico en la población general. Se han descrito más de 600 mutaciones en el BRCA1 que pueden estar distribuidas a lo largo de todo el gen, siendo la más prevalente y de mayor penetrancia la 185delAG (deleción de adenina y guanina en la secuencia 185 del exón 2), que se asocia a cáncer de mama antes de los 40 años<sup>18,23</sup>. Esta mutación se encuentra en 1-2% de mujeres de origen Judío Europeo Central y del Este (Ashkenazi) en comparación al 0.1% de la población general<sup>24,25</sup>. Se estima que el 45% de los cánceres heredados se deben a mutaciones del BRCA1, lo que significa que existen otros oncogenes que aún no se han identificado.

Los cánceres de mama asociados a la mutación del gen BRCA1 son frecuentemente aneuploides, de alto grado histológico, con receptores de estrógenos negativos, con tasa de proliferación elevada y tienden a expresarse más cuando la célula entra en fase S<sup>26</sup>. Esto hace suponer un peor pronóstico, pero se ha demostrado que no hay diferencias significativas en la tasa de recurrencia o muerte entre pacientes con cáncer de mama heredado BRCA1 y los casos de cáncer esporádicos<sup>26,27,28</sup>. No se sabe con certeza porqué el pronóstico del cáncer de mama heredado

BRCA1, a pesar de tener marcadores patológicos desfavorables, no es peor que los habituales. Podría explicarse a que estos tumores expresan muy poco *C-erb B-2*, muchos son carcinomas medulares, que de por si presentan mejor pronóstico, y probablemente la mutación del BRCA1 le confiere una fragilidad genética y una mayor susceptibilidad a los tratamientos de quimioterapia y radioterapia.

BRCA 2. El estudio de las genealogías de familias con predisposición a cáncer de mama sin mutaciones en BRCA1 condujo a la identificación del oncogen BRCA2. Corresponde a un gen mapeado en el cromosoma 13 (13q12-13) que consta de 10.485 pares de bases y codifica para una proteína de 3.495 aminoácidos<sup>19</sup>. Su presencia representa un riesgo de 85% de desarrollar cáncer de mama durante la vida pero con sólo 10 a 20 % de riesgo de desarrollar cáncer de ovario. Su penetración es menor que la del BRCA1. Una mutación específica de este gen, la 6174del T, se encuentra también en 1.3% de los descendientes de judíos Ashkenazi, pero es menos frecuente que la 185delAG del BRCA1. La mutación 999del5 tiene una prevalencia de 0.4% de la población de Islandia y se asocia al 40% de los cánceres de Mama en hombres de ese origen.<sup>18,19,20,21</sup>

Estudios en mujeres judías Ashkenazi portadoras de cáncer mamario muestran menor frecuencia de la mutación 6174delT comparadas con la mutación 185delAG en BRCA1 lo que sugiere que las mutaciones BRCA2 tienen más baja penetrancia que las del gen BRCA1<sup>30</sup>.

La presencia de una determinada mutación del BRCA1 o BRCA2 constituye un riesgo al cual debe agregarse la posibilidad de portar otras mutaciones de esos genes o de otros por identificar (BRCA3)<sup>29</sup>. Por otra parte, el estudio genético en familias con mutaciones de BRCA 1-2 conocidas permite identificar a aquellas mujeres que no portan la mutación y que tendrían el mismo riesgo de cáncer de mama que la población general<sup>31</sup>.

Existen otros raros síndromes genéticos que predisponen a diferentes neoplasias incluyendo cáncer de Mama, generalmente asociados a alteración del gen supresor de tumor p53 y del gen

PTEN (Síndrome de Li-Fraumeni y síndrome de Cowden's)<sup>32</sup>.

### ***Antecedente personal de cáncer de mama.***

El antecedente de haber sido tratada con anterioridad de un cáncer de mama aumenta el riesgo de presentar un segundo cáncer primario en la mama tratada u otro cáncer en la mama contralateral. El riesgo relativo se ha calculado entre 1.7 y 4.5. Si la mujer es menor de 40 años el riesgo relativo de cáncer de mama se eleva a 8.0. En otras palabras, el riesgo de desarrollar un segundo cáncer de mama en la mujer ya tratada por la enfermedad es de 4 a 8 por 1.000 años-mujer, es decir, un riesgo menor de 1% por año<sup>33,34</sup>.

### ***Biopsias mamarias que indiquen lesiones proliferativas.***

Las hiperplasias ductales atípicas y lobulillares atípicas se asocian a un mayor riesgo de cáncer mamario. Según Page y colaboradores, si se describen estas lesiones en un estudio histológico, el riesgo relativo de desarrollar un cáncer de mama en el futuro es 4.4 si no hay antecedentes familiares. Si además existe historia familiar de cáncer de mama, el riesgo relativo se eleva a 8.9<sup>35</sup>.

El carcinoma lobulillar in situ, que se describe habitualmente en forma incidental en una biopsia mamaria, no es considerado un cáncer sino más bien un marcador de alto riesgo de desarrollar posteriormente un cáncer infiltrante sea en la misma mama o en la mama contralateral. El estudio de prevención de cáncer de mama del NSABP demuestra que el riesgo de desarrollar cáncer de mama a los 4 años de seguimiento, en mujeres portadoras de carcinoma lobulillar in situ fue de 13 casos por cada 1.000 mujeres observadas<sup>14</sup>.

## **B- Factores de riesgo menores**

### **Factores reproductivos y menstruales.**

Existe una correlación entre la duración de la vida menstrual y reproductiva con el riesgo de desarrollar

cáncer de mama probablemente relacionado con mayor exposición a hormonas esteroidales.

### ***Menarca precoz y menopausia tardía.***

La Menarca precoz, antes de los 12 años de edad, se asocia a un leve aumento del riesgo relativo de cáncer de mama de 1.8. al comparar con edad de menarca después de los 13 años. La Menopausia tardía, después de los 55 años de edad, tiene un riesgo relativo igual a 2 con relación a mujeres con edad de menopausia antes de los 45 años. Esto indica que mujeres que tienen 40 o más años de actividad menstrual tienen el doble de riesgo de desarrollar cáncer de mama que aquellas con 30 o menos años de ciclos menstruales, lo que indica que el tiempo de exposición de la mama a esteroides ováricos influye en el riesgo de cáncer<sup>36,37</sup>,

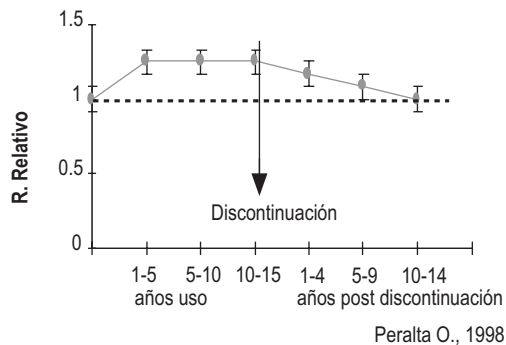
### ***Paridad y edad al primer parto.***

La paridad representa también una variable epidemiológica. El cáncer de mama es más frecuente en nulíparas pero el embarazo ejerce un efecto protector sólo si ocurre antes de los 20 años. La primiparidad después de los 35 años aumenta cinco veces el riesgo de cáncer de mama con relación a aquellas que tuvieron su primer hijo antes de los 20 años. El efecto protector del embarazo temprano pudiera explicarse por la diferenciación del epitelio mamario lo que disminuye el riesgo de oncogénesis<sup>38,39</sup>.

### ***Lactancia***

La interpretación de los datos con relación a lactancia y riesgo de cáncer de mama es controversial. Sin embargo, algunos estudios señalan una leve reducción del riesgo que es directamente proporcional a la duración de la lactancia y que es más notorio en la mujer joven<sup>40,41</sup>. Una posible explicación a esta reducción de riesgo es atribuida a la amenorrea de lactancia con la consecuente disminución del número de ciclos menstruales y con ello la disminución de la exposición de la mama a los esteroides ováricos.

**Figura 5**  
**Riesgo relativo de cáncer de mama en mujeres que usan o han usado Aoc**



### Anticonceptivos orales combinados (AOC).

En 1996, se publicó el primero y único meta-análisis que relaciona el riesgo de cáncer de mama con el uso de la píldora anticonceptiva combinada. Se reanalizaron los datos de 53.000 mujeres con cáncer de mama y 100.000 mujeres sin cáncer de mama provenientes de 54 investigaciones realizados en 25 países lo que constituyó el 82% de todos los estudios realizados con más de 100 casos de cáncer de mama cada uno<sup>42,43</sup>. Los resultados de este análisis demuestran que mientras la mujer usa AOC hay un pequeño pero significativo aumento del riesgo de cáncer de mama. El Riesgo Relativo alcanza a 1.24, es constante y mantenido e independiente del tiempo de uso de la píldora, de otros factores de riesgo para cáncer de mama y del tipo de formulación anticonceptiva. Al suspender la píldora, el riesgo de cáncer de mama desciende paulatinamente y sólo 10 años después de la discontinuación, el riesgo se iguala al de las mujeres que nunca emplearon el método (figura 5).

Sin embargo, un estudio multicéntrico de más de 1.000 mujeres publicado recientemente confirma los resultados del estudio de Oxford pero sólo para las formulaciones anticonceptivas empleadas hasta el año 1975. Con las formulaciones actuales no se aprecia aumento del riesgo de cáncer de mama, ni siquiera para las portadoras de mutaciones BRCA1 y 2. No existen aún datos consistentes con relación

a otros tipos de anticoncepción hormonal y riesgo de desarrollar cáncer de mama.

### Terapia de reemplazo hormonal en la menopausia (TRH).

Los primeros datos relevantes provienen del Metaanálisis de Oxford publicado en 1997, que reanaliza los datos de 51 estudios epidemiológicos observacionales incluyendo 52.705 mujeres con cáncer de mama y 108.411 mujeres sin cáncer<sup>45</sup>. Este estudio demuestra un leve pero significativo aumento del riesgo de cáncer de mama a partir de los 5 años de uso que corresponde a un aumento de 2.3% anual, el que desaparece después de 5 años de la discontinuación de la TRH. El riesgo de cáncer fue mayor en mujeres delgadas con bajo Índice de Masa Corporal (IMC) probablemente debido a que en mujeres muy delgadas, la aromatización de andrógenos a estrógenos en las células estromales de la grasa mamaria es baja y las concentraciones plasmáticas de esteroides determinadas por la TRH podrían estimular la proliferación del epitelio mamario. No ocurre lo mismo en mujeres de peso normal u obesas, que tienen altas concentraciones de estrógenos intramamarios en las cuales no es relevante los cambios en los niveles plasmáticos de estrógenos. El metaanálisis concluye que el Riesgo Relativo de cáncer de mama aumenta en 1.023 por año de uso en mujeres con TRH durante 5 o más años. (R. Relativo = 1.35 (95% IC 1.21-1.49), pero el aumento del riesgo es comparable con el efecto que tiene el hecho de posponer la menopausia sobre el riesgo de desarrollar cáncer de la mama.

En Julio del 2002 se notificó que el estudio WHI (Women Health Initiative), estudio prospectivo randomizado que comparaba el uso de estrógenos conjugados con medroxiprogesterona acetato en esquema combinado continuo, se suspendía después de 8 años de iniciado, por aumento significativo de cáncer de mama en el grupo que recibió TRH al compararlo con el grupo control que recibió placebo. Posteriormente aparece la publicación en la revista JAMA que informa que ese esquema de TRH aumentó 26% el riesgo de cáncer de mama infiltrante (riesgo relativo 1.26, CI 95% 1.01-1.54, p=0.0003)<sup>46</sup>. El riesgo

absoluto fue 0.08%, es decir, 38 casos nuevos de cáncer de mama en el grupo con TRH versus 30 casos en el grupo placebo por cada 10.000 mujeres por año. Los cánceres diagnosticados en el grupo que recibió TRH fueron de mayor tamaño y con mayor compromiso de linfonodos axilares que los detectados en el grupo control. En todo caso, el aumento del cáncer de mama con TRH se considera leve y ocurre más precozmente que lo reportado en el metaanálisis de Oxford. El aumento del riesgo se aprecia a partir del cuarto año de tratamiento hormonal.

En agosto del 2003 la revista LANCET publica el estudio del Millón de mujeres en el Reino Unido<sup>47</sup>. Es un estudio observacional que analiza el riesgo de cáncer de mama en 1.084.110 mujeres postmenopáusicas con diferentes esquemas de TRH con un promedio de seguimiento de 4 años. Durante el transcurso de la investigación ocurren 9.364 cánceres de mama incidentales y 637 fallecimientos por la enfermedad. El estudio reporta un aumento del riesgo de cáncer de mama con todos los esquemas de Terapia de Reemplazo hormonal independiente del tipo de esteroide y de la vía de administración. El riesgo aumenta también con el aumento del tiempo de uso de TRH. El mayor riesgo ocurrió con el esquema que combina estrógenos más progestinas observando un riesgo relativo de 2.0 (CI 95% 1.91-2.09), seguido del esquema con estrógenos solos (riesgo relativo 1.3 CI 95% 1.22-1.38). También se observó un aumento del riesgo con Tibolona, pero el número de mujeres que usó este preparado en este estudio fue menor (6% de las usuarias) lo que debe considerarse para el análisis. Los autores estiman una incidencia acumulada de cáncer de mama después de 10 años de uso de TRH de 5 cánceres adicionales por cada 1.000 mujeres usando un esquema con estrógenos solos y de 19 cánceres adicionales por cada 1.000 mujeres con la combinación de estrógeno más progestina

A comienzos del año 2004, se publica un estudio observacional Danés de una cohorte de 10.874 enfermeras postmenopáusicas con útero intacto que recibieron diferentes esquemas de terapia de reemplazo hormonal con un seguimiento promedio de 6.3 años<sup>48</sup>. El estudio muestra un aumento del riesgo

de cáncer de mama con todos los esquemas de TRH analizados. Con estrógenos solos el riesgo relativo fue 1.96 (CI 95% 1.16-3.35), con la combinación de estrógenos más progestinas el riesgo relativo se calculó en 2.70 (CI 95% 1.96-3.73). con Tibolona el riesgo fue 4.27 (CI 95% 1.74-10.51). Es necesario considerar que solo 3% de las usuarias tomaron Tibolona y que probablemente se les indicó por tener otros factores de riesgo de cáncer de mama por lo que este resultado podría no ser relevante. El estudio también muestra mayor riesgo con los preparados combinados continuos que con los secuenciales y no hubo diferencias de riesgo según el tipo de progestina utilizado<sup>48</sup>.

En Abril del 2004 se publica la otra rama del estudio WHI que enroló 10.739 mujeres postmenopáusicas histerectomizadas que se randomizaron a estrógenos conjugados solos versus placebo<sup>49</sup>. Este estudio no reporta aumento de riesgo de cáncer de mama (riesgo relativo 0.77, CI 95% 0.59-1.01, p= 0.06). Según este resultado del estudio WHI, los estrógenos solos no aumentan el riesgo de cáncer de mama, más bien tendrían un efecto protector que se encuentra en el límite de la significancia estadística.

En el estudio WHI se observan resultados diferentes según los estrógenos se combinen o no con progestinas. La combinación de estrógenos conjugados con medroxiprogesterona produjo un aumento del riesgo de cáncer de mama de 26% que resultó estadísticamente significativo, Sin embargo, la TRH con sólo estrógenos conjugados produjo una disminución del riesgo de cáncer de mama de 23% que no alcanza a ser significativa. Ello sugiere que los hallazgos de estudios observacionales como los del Millón de Mujeres, pueden haber sobreestimado el riesgo de cáncer de mama de algunos esquemas de TRH y se inicia la etapa de cuestionamiento del uso prolongado de algunas progestinas como factor de riesgo de cáncer de mama.

### **Progestinas en TRH y riesgo de cáncer de mama**

Las progestinas son productos sintéticos con una actividad similar a la de la progesterona y su objetivo



en TRH es proteger el endometrio de la proliferación exagerada que sucede con el uso prolongado de estrógenos.

Además de la progesterona natural o micronizada existen cuatro clases principales de progestinas <sup>50</sup>

- 1- Derivados de la Alfa Hidroxi-progesterona donde pertenecen el acetato de medroxiprogesterona, el acetato de clormadinona, la ciproterona y el megestrol.
- 2- Derivados de la 19-Nor Testosterona donde pertenecen los estranos como la noretíterona y el Linestrenol. Los gonanos como el desogestrel y gestodeno y también la Tibolona.
- 3- Derivados de la 19 Nor Progesterona donde pertenecen la Trimegestona y Nomegestrol
- 4- Derivados de la 17 alfa Espirolactona de donde corresponde la nueva progestina Drosperinona

La medroxiprogesterona acetato es la progestina empleada en el estudio WHI que, estudios in Vitro han señalado que estimula genes relacionados con la angiogénesis y con crecimiento tumoral y que disminuiría la expresión de genes pro apoptosis.

Por lo expuesto anteriormente, son innumerables las combinaciones de estrógenos más progestinas que pueden sintetizarse y, como consecuencia, con efectos secundarios diferentes por lo que es preciso individualizar cada tratamiento con relación al tipo y dosis de cada preparado.

El primero en señalar asociación entre progestinas y cáncer de mama fue Bergkvist en 1989 quien comunica que el RR de cáncer con el uso de TRH combinada por 6 años o más fue de 4.4. Este estudio fue criticado por el escaso número de mujeres estudiadas <sup>51</sup>. Persson en 1999 demuestra que TRH de 6 años o más aumenta en 70% el RR de cáncer de mama con terapia combinada comparada al ningún aumento con estrógenos solos <sup>52</sup>. El año 2000 se publica un estudio observacional de una cohorte de 46.000 mujeres del Breast Cancer Demonstration Project con seguimiento de 15 años que demuestra que las usuarias de TRH combinada aumenta el riesgo de cáncer mamario en 8% <sup>53</sup>.

Ultimamente Fournier y colaboradores el año 2005 publican un gran estudio prospectivo de cohorte que incluye 54.548 mujeres postmenopáusicas de las cuales 29.420 reciben diferentes esquemas de TRH con distintas progestinas y 25.128 mujeres constituyen el grupo control <sup>54</sup>. La edad promedio de las mujeres es 52.8 años y la mediana de seguimiento 5.8 años. Durante el estudio se diagnostican 948 cánceres de mama. El análisis de los resultados demuestra que si se consideran todas las mujeres, el riesgo relativo de cáncer de mama en el grupo que recibió TRH fue 1.2 (95% 1.1-1.4) indicando un muy leve aumento del riesgo de cáncer mamario. Sin embargo, las mujeres que usaron estrógenos solos no presentaron mayor riesgo de cáncer de mama (RR 1.1 95% 0.8-1.6) como tampoco aquellas que recibieron combinación de estrógenos con progesterona micronizada (RR 0.9 95% 0.7-1.2). Las que sí tuvieron mayor riesgo de cáncer de mama fueron las mujeres que recibieron combinación de estrógenos más progestinas orales sintéticas tipo medroxiprogesterona (RR 1.4 95% 1.2-1.7) (figura 3). Estos resultados confirman lo reportado en la segunda rama del estudio WHI y estudios europeos con relación a que TRH con sólo estrógenos no aumenta el riesgo de cáncer de mama y que son sólo algunas progestinas las que han demostrado que, al usarlas en combinación con estrógenos, elevan el riesgo de cáncer mamario. Por ello, es necesario ser muy prudente al analizar los resultados de los distintos estudios con referencia a TRH y riesgo de cáncer de mama considerando que todos los compuestos alivian los síntomas climatéricos pero que pueden tener efectos adversos distintos.

Con todo lo expuesto es posible concluir lo siguiente:

El aumento del riesgo de cáncer de mama con el uso de terapias de reemplazo estrogénicas durante la menopausia es mínimo o ninguno.

El mayor riesgo de cáncer de mama observado con terapias de reemplazo hormonal combinadas es de responsabilidad de ciertas progestinas

### **Obesidad y dieta.**

Clásicamente se ha descrito que la obesidad en mujeres postmenopáusicas aumenta el riesgo de cáncer de mama debido a que aumenta la aromatización de andrógenos lo que conlleva a un aumento de los estrógenos endógenos. Existen estudios que señalan correlación entre aumento del consumo de grasas en la dieta con aumento de la incidencia de cáncer de mama<sup>55</sup>. Sin embargo, otro estudio no logra demostrar diferencias en la incidencia de cáncer de mama con relación a la ingesta de grasa total, grasas saturadas y colesterol<sup>56</sup>. El consumo de grasa en Chile y Japón es alrededor de 50 – 80 gramos por persona por día. En USA, Holanda y Reino Unido, el consumo diario alcanza a 180 gramos/día por persona lo que se ha relacionado con una incidencia de cáncer de mama 5 a 10 veces mayor.

El tipo de dieta pudiera influir en el riesgo de cáncer de mama. Se ha sugerido un efecto protector al mayor consumo de frutas, verduras y antioxidantes naturales. Un estudio chileno de Medina y colaboradores compara 170 casos de cáncer de mama con 340 mujeres controles sin encontrar diferencias en la ingestión diaria de verduras, frutas, beta caroteno, vitamina A, C, E y fibras. El modelo de análisis fue multivariado y destacó la influencia de la obesidad como factor de riesgo y la protección de la paridad igual o mayor que 4 hijos<sup>57</sup>.

### **Alcohol.**

Diversos estudios señalan que el consumo de alcohol se asocia a un moderado aumento del riesgo de cáncer de mama que depende de la dosis ingerida<sup>58</sup>. El consumo moderado se relaciona con riesgo relativo de 1.5 elevándose a 2.5 si la ingesta es elevada sobre 12 gramos diarios<sup>59</sup>.

### **Factores socioeconómicos y ambientales.**

Existe relación entre cáncer de mama y clase socioeconómica media-alta, debido probablemente a mayor ingesta de alimentos grasos, menor paridad y mejor acceso a métodos de diagnóstico precoz. Los factores ambientales se aprecian en la

diferente incidencia y prevalencia de comunidades genéticamente homogéneas pero que se desarrollan en regiones geográficamente distintas. Existen marcadas diferencias de incidencia entre mujeres de EEUU y de Japón (8 veces más en el grupo de 60 a 69 años) de acuerdo a los registros de cáncer de Osaka y de Connecticut, que no se explican por diferencias en la natalidad. Sin embargo, mujeres japonesas que han emigrado a los Estados Unidos de Norteamérica han aumentado su incidencia de cáncer de mama en el transcurso de las generaciones lo que sugiere que gran parte del incremento se debe a factores que pueden ser modificados<sup>57</sup>. A medida que Japón y Taiwán han adoptado un estilo de vida más occidental, ha también aumentado la frecuencia de cáncer de mama.

### **Radiaciones ionizantes**

La exposición a radiaciones es motivo de constante preocupación como factor de riesgo de numerosas neoplasias malignas y benignas. La energía de la radiación produce radicales libres que pueden causar alteraciones en el ADN. El tipo de daño descrito consiste en rupturas en una o ambas cadenas de ADN de las que se pueden eliminar uno o más nucleótidos. Existe evidencia que proviene de estudios de mujeres japonesas sobrevivientes de las explosiones atómicas, de mujeres tuberculosas expuestas a numerosas fluoroscopias, mujeres irradiadas en la infancia y adolescencia por otras neoplasias, etc. Se estima que el riesgo de desarrollar un cáncer de mama asociado a radiación es proporcional a la dosis recibida e inversamente proporcional a la edad en que la mujer recibió las radiaciones<sup>60,61</sup>. Un estudio señala que niñas o adolescentes irradiadas por Linfoma de Hodgkin antes de los 16 años de edad tienen más de 20 veces de riesgo de desarrollar cáncer de mama que la población general<sup>62</sup>. La radioterapia de la mama o de la pared torácica por cáncer de mama irradia también la mama opuesta lo que podría representar un riesgo bajo de inducción de cáncer contralateral, lo que es difícil de demostrar. Ello no constituye una contraindicación para la radioterapia como parte importante del tratamiento del cáncer de mama, mas bien un llamado de atención al radioterapeuta para

tener el debido cuidado en la optimización de las técnicas de tratamiento <sup>55</sup>.

La mamografía, realizado con los equipos actuales no se asocia a un mayor riesgo de cáncer de mama. La dosis que recibe la mama con este examen es menor que 0.3 cGy <sup>60</sup>.

## Referencias

1. Willet W., Rockhill B, Hankinson S. y cols. *Epidemiology and Nongenetic Causes of Breast Cancer. In Diseases of the Breast. Ad: Harris J. et al. Second Edition 2000, (IV):175-220*
2. Guinee V. *Epidemiology of breast cancer. In The Breast. Ed: Bland K. and Copeland E. Second Edition 1998 vol 1:339-351*
3. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Ministerio de Salud. Registro Civil. 2001
4. Registro de Incidencia de la Unidad de Cáncer. Ministerio de Salud .2001
5. Orientaciones Programáticas para la Pesquisa y Control del Cáncer de Mama. Comisión Nacional de Cáncer de Mama. Ministerio de Salud 1998
6. Estudio de Carga de Enfermedad del Ministerio de Salud .1999
7. Comisión Nacional de Cáncer de Mama. Información personal
8. Peralta O. Cáncer de mama en Chile. Datos epidemiológicos. *Rev. Chil Obstet Ginecol* 2002; 67(6):439-445
9. Solé ccC, Fernández C, Acevedo JC, Baeza R, et al. Programa de screening y tratamiento de cáncer de mama. *Rev Chil Cancerología* 1996; 6: 149
10. Medina E, Kaempffer AM. Mortalidad por cáncer en Chile: consideraciones epidemiológicas. *Rev Med Chile* 2001; 129:1195
11. Peralta O.; Jorquera A.; Rencoret C. y cols. Cáncer de mama. Resultados del Programa de Pesquisa y Tratamiento del Servicio de Salud Central. *Rev. Chil. Obstet Ginecol* 1995; 60(6):417-427
12. Gail MH., Brinton LA., Corle DK et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Nath Cancer Inst* 1989; 81:1879
13. Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, et al. Validation of the Gail et al model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *J Nath Cancer Inst* 2001; 93: 358
14. Fisher B., Constantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Nath Cancer Inst* 1998; 90: 1371
15. Nacional Institutes of Health. *Nacional Cancer Institute Statistics Review 1975-1988. Bethesda, MD: National Institute of Health; 1991. NIH Publication Nº 91-2789*
16. Seidman H, Mushinski MH, Gelb SK, et al. Probability of eventually developing or dying of cancer: United States 1985. *Surveillance, epidemiology and end results: white females. CA* 1985; 35:36
17. Ellisen LW, Harber DA. Hereditary Breast Cancer. *Annu Rev Med* 1998; 49:425
18. Miki Y, Swenzen J, Shattuck DE, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266:66
19. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a Breast Cancer susceptibility gene BRCA2 to chromosome 13q 12-13. *Science*1994; 265: 2008
20. Hakanson S, Johansson V, Sellberg G, et al. Moderate frequency of BRCA1 and BRCA2 germ-line mutations in Scandinavian familial Breast Cancer. *Am J Hun Genet* 1997;60: 486
21. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA 1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998; 62:676
22. Kerr P, Ashworth A. New complexities for BRCA1 and BRCA2. *Curr Biol* 2001;11:668
23. Marquis ST, Rajan JV, Wynsshaw B, et al. The developmental pattern of BRCA1 expression implies a role in differentiation of the breast and other tissues. *Nat Genet* 1995;11:17
24. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews, *N Engl J Med* 1997;366:1401
25. Bahar AY, Taylor PJ, Andrews L, et al. The frequency of founder mutations in the BRCA1 and BRCA2 and APC genes in Australian Ashkenazi Jews: implications for the generality of US population data. *Cancer* 2001; 92:440
26. Breast Cancer Linkage Consortium. Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations and sporadic cases. *Lancet* 1997; 349: 1505

27. Marcus J, Watson P, Page D, et al. Hereditary breast cancer: Pathobiology, prognosis and BRCA1 and BRCA2 linkage. *Cancer* 1996; 77:697
28. Phillips KA, Andrulis IL, Goodwin PJ, et al. Breast carcinomas arising in carriers of mutations in BRCA1 or BRCA2: are they prognostically different?. *J Clin Oncol* 1999; 17:3653
29. Serova OM, Mazoyer S, Puget N, et al. Mutations in BRCA1 and BRCA2 in breast cancer families: are there more breast cancer susceptibility genes?. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 486
30. Warner E, Foulkes W, Goodwin E, et al. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *L Natl Cancer Inst* 1999; 91:1241
31. Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 564
32. Oesterreich S, Fuqua SAW. Tumor suppressor genes in breast cancer. *Endocrine-related Cancer* 1999; 6:405
33. Chaudary MA, Millis RR, Hoskins EO, et al. Bilateral primary breast cancer: a prospective study of disease incidence. *Br J Surg* 1984; 71:711
34. Chen Y, Thompson W, Semenciw R, et al. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999 ;8:855
35. Du pont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312:146
36. Henderson BE, Pike MC, Casagrande JT, et al. Breast Cancer and the estrogen window hypothesis. *Lancet* 1981;2:363
37. Trichopoulos D, Mac Mahon B, Cole P. The menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1972;48:605
38. Mac Mahon B, Cole P, Lin TM. Age at first birth and cancer of the breast. A summary of an international study. *Bull. WHO* 1970;43:209
39. Lipnick R, Speizer FE, Bain C, et al. A case-control study of risk indicators among women with premenopausal and early postmenopausal breast cancer. *Cancer* 1984;53:1020
40. Layde PM, Webster LA, Baughman AL, et al. The independent associations of parity, age first full term pregnancy and duration of breast feeding with the risk of breast cancer. *J Clin Epidemiol* 1989; 42:963
41. Zheng T, Holford TR, Mayne ST, et al. Lactation and breast cancer risk: A case-control study in Connecticut. *Br J Cancer* 2001; 84:1472
42. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast Cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53.297 women with breast cancer and 100.239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *The Lancet* 347: 1713-1727, 1996
43. Collaborative Group on Hormonal Factor in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives. *Contraception* 1996,54:3 supplement
44. Peralta O. Hormonal contraception and the normal breast. A review. 10<sup>o</sup> International Congress on Breast Disease 1998. *International Proceedings Division, Monduzzi (ed):* 129
45. Collaborative Group on Hormonal Factor in Breast Cancer. Breast Cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350:1047
46. Principal Results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. Risk and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA* 2002; 228, 3:321
47. Million Women Study Collaborators. Breast Cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *THE LANCET* 2003; 362:419
48. Stahlberg C, Tonnes A, Lynge E, et al. Increased risk of breast cancer following different regimens of hormone replacement therapy frequently used in Europe. *Int J. Cancer* 2004;109:721
49. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. Effects of conjugated estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004; Vol 291:14:1701
50. Sitruk-Ware R. Progestagens in hormonal replacement therapy: new molecules, risks, and benefits. *Menopause* 2002; ), 6-15
51. Bergkvist I, Adami H, Persson I, et al. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl J Med* 1989; 321; 2293-2301
52. Persson I, Weiderpass E, Bergkvist L, et al. Risk of breast cancer after estrogen-progestin replacement therapy. *Cancer Causes Control* 1999; 10; 253-261
53. Schairer C, Lubin J, Trisi R, et al. Menopausal estrogens and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283; 185-194
54. Fournier A, Berrino F, Riboli E, et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114; 448-454

55. Wynder EL, Rose DP, Cohen LA. Diet and breast cancer causation and therapy. *Cancer* 1986; 58:1804
56. Willet WC, Stampfer MJ, Colditz CA, et al. Dietary fat and risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1987 ;316:22
57. Medina E. Epidemiología: factores demográficos y ambientales. En "Factores epidemiológicos y biológicos del cáncer de mama". En "La mama" ed: Juan Arraztoa 2004:153
58. Stampfer MJ, Colditz CA, Willet WC. Alcohol intake and risk of breast cancer. *Compr Ther* 1988; 14:8
59. Longnecker MP, Berlin JA, Orza MJ, et al. A meta-analysis of alcohol consumption in relation to the risk of breast cancer. *JAMA* 1988; 260:652
60. Vinés E, León A, Camus M. Cáncer de mama. En *Ginecología 3º Edición*. Ed Alfredo Perez Sanchez. Editorial Mediterráneo 2003; 47:836
61. Aisenberg AC, Finklestein DM, Doppke KP, et al. High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin's disease. *Cancer* 1997 ; 79:1203
62. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood's Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996