

Epidemiología del cáncer de mama

C. Chacón Aguilar, J. M. Sousa Vaquero

Servicio de Cirugía General y del Aparato digestivo. Unidad de Mama de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción

El cáncer de mama es el primer tumor maligno en incidencia en la mujer en todo el mundo. La última estadística publicada por Globocan en 2008, proyecto iniciado por la IARC (International Agency for Research on Cancer) revela que se diagnosticaron 1.380.000 nuevos casos de cáncer de mama en 2008, cifra que representa el 23% de todos los casos de cáncer en la mujer.

La segunda neoplasia en incidencia, fue el cáncer colorrectal que alcanzó los 571.000 casos. El tercer y cuarto lugar fueron ocupados por el cáncer de cérvix y el de pulmón con 530.000 y 516.000 nuevos casos respectivamente.

El cáncer de mama es por tanto en la actualidad el cáncer más frecuente en países desarrollados con alrededor de 690.000 nuevos casos estimados por región (ratio poblacional 1:4) (1).

Desde el inicio de los años 80 la incidencia de cáncer de mama ha aumentado en todos los grupos de edad, siendo inicialmente el aumento más acelerado (3,7% por año) hasta permanecer más o menos estable en los últimos 8 años. Este aumento de incidencia es sobre todo por un incremento del carcinoma ductal in situ y estadíos I, que se puede explicar en parte por el efecto del diagnóstico precoz mediante mamografía.

Las tasas de mortalidad han descendido en todos los grupos de edad, siendo primero el descenso más lento, hasta ser de un 2,2% anual del año 1990 a 2007. Esto se atribuye al aumento del screening mamográfico, y a las mejoras del tratamiento adyuvante en países desarrollados (2).

Factores de riesgo

Numerosos estudios epidemiológicos han identificado factores

de riesgo intrínsecos o extrínsecos, modificables o no para sufrir cáncer de mama. Estos factores principalmente se resumen en una triada clásica: susceptibilidad genética, factores hormonales o reproductivos y factores nutricionales y/o la obesidad.

Se han relacionado muchos otros factores con la aparición del cáncer de mama, algunos más consolidados que otros, y que describiremos a continuación, los cuales nos ayudarán a cuantificar el riesgo absoluto de una determinada mujer.

Edad y sexo. Son los factores de riesgo con una asociación más fuerte. El cáncer de mama ocurre 100 veces más en mujeres que en hombres.

La curva de incidencia de edad asciende muy pronunciadamente a partir de los 25 años, hasta la edad de 45-50 años, siendo a partir de entonces cuando la elevación comienza a tener menor pendiente. Esto refleja probablemente el impacto de los cambios hormonales. A la edad de 75-80 años la curva se aplana y desciende.

En España, un estudio sobre 4.532 pacientes demostró que la edad media del diagnóstico fue 56,72 años (3).

Raza. En EEUU la incidencia más elevada se da en la raza blanca, y en menor orden la raza negra, asiática, latina e indios americanos (2). La mayoría de estas diferencias son atribuibles a factores asociados con el estilo de vida y nivel socioeconómico, aunque también contribuyen factores genéticos y biológicos.

Patología benigna mamaria. Esta patología incluye un amplio espectro de entidades patológicas. Son las lesiones proliferativas, y en mayor medida, la existencia de atipias las que se han asociado con mayor riesgo (4).

Densidad mamaria. A parte de dificultar la detección mamográfica, la presencia de tejido denso mamario es un factor de riesgo independiente asociado con un aumento en el riesgo de cáncer de mama. Se han descrito diferentes métodos para su clasificación, afirmando que cuando la densidad mamaria supera el 75% el riesgo de cáncer de mama es 5 veces mayor, comparándolo con mujeres de igual edad con mamas no densas (5).

Historia personal de cáncer de mama. Un antecedente

Correspondencia: Carmen Chacón Aguilar. Servicio de Cirugía General y del Aparato digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Av. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla

de carcinoma de mama in situ o invasivo aumenta el riesgo de desarrollar un cáncer de mama en la mama contralateral. Ante lesiones in situ el riesgo a los 10 años es del 5%, y en lesiones invasivas el riesgo es del 0.5-1% por año (6).

Nivel socioeconómico. Existe una correlación positiva entre la incidencia de cáncer de mama y el aumento de los indicadores de bienestar socioeconómico. Puede que esta relación en parte sea indirecta, es decir, debida a otros factores, como diferentes patrones reproductivos, dieta y acceso al screening (7).

También se ha descrito una correlación negativa con la ruralidad: en un análisis por municipios realizado en España, se aprecia claramente menor riesgo de cáncer de mama en municipios rurales. Se habla también de la existencia de otros factores indirectos como los hábitos reproductivos (mayor número de hijos) o hábitos dietéticos (8).

Factores geográficos. El cáncer de mama es una neoplasia única en su distribución geográfica en el mundo. Las cifras de incidencia varían desde 19.3/100000 mujeres en África Oriental, a 89.7/100000 mujeres en Europa Occidental. Las regiones geográficas de mayor incidencia son tras Europa Occidental, Australia, Norte de Europa, América del norte, Sur de Europa (figura 4). Si analizamos los datos europeos, Dinamarca es el exponente con una incidencia de 101/100000 mujeres. España, por el contrario con una incidencia del 61/100000 mujeres es uno de los países europeos con menor incidencia y mortalidad (1).

Parece haber, junto a una base genética, aspectos ambientales, pues estudios de población emigrada desde Asia a Estados Unidos encuentran un incremento progresivo de riesgo tras el traslado.

En España, Pollán analizó la mortalidad del cáncer de mama hallando la mayor tasa en Gran Canaria y Baleares y la menor tasa en Jaén, Cuenca, Guadalajara, Lugo, Orense, Granada y Avila. Cuando se analizan los datos por municipios, se obtiene una mayor incidencia en Canarias y Baleares, en la costa mediterránea (Cataluña y comunidad valenciana) y en los ejes del río Ebro y Guadalquivir (Jerez, Puerto de Santa María, Puerto Real, Chiclana, Utrera y Dos Hermanas).

Estos datos se podrían explicar en parte por las diferentes tasas de obesidad, por la población inmigrante de países del norte de Europa presentes en las islas, y también se ha barajado la hipótesis de factores toxico-ambientales por el acumulo de riesgo en las cuencas fluviales (8).

Peso corporal. Se ha demostrado su relación en las mujeres postmenopausicas, donde un elevado índice de masa corporal ha sido asociado a un mayor riesgo de cáncer de mama en múltiples estudios. Por ejemplo mujeres con un IMC mayor de 33 kg/m² tuvieron un 27% de aumento de riesgo de cáncer de mama comparado con aquellas con un IMC menor de 21 kg/m² (9). Esta asociación se ha justificado por los niveles circulantes de estrógenos más elevados por el aumento de la conversión en la grasa periférica. También se ha postulado con los niveles más altos de insulina sérica.

Altura. La altura aparece como un factor de riesgo: mujeres que media al menos 175 cm tuvieron 20% de mayor riesgo de cáncer de mama que aquella que medían menos de 160 cm (9). En esta asociación se ha especulado con factores como la

exposición prenatal e infantil, el peso al nacimiento, la dieta, y el factor de crecimiento insulín-like.

Actividad física. El ejercicio físico regular parece proporcionar protección frente al cáncer de mama, sobre todo en mujeres postmenopausicas, por las razones antes expuestas.

Tabaco. El tabaquismo activo y pasivo se asocia a un mayor riesgo de cáncer de mama, particularmente en mujeres premenopausicas (10).

Alcohol. El consumo de alcohol se asocia con un aumento del riesgo de cáncer de mama, y parece existir una asociación dosis-dependiente (11).

Ingesta de grasas y carnes rojas. Varios estudios ecológicos han demostrado un relación entre la ingesta de grasa y carne roja y el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, los datos proceden de estudios observacionales y los resultados de estudios prospectivos han sido inconsistentes (12).

Factores reproductivos/hormonales. La exposición prolongada a estrógenos endógenos aumento el riesgo de cáncer de mama. La producción de los estrógenos (estradiol, estriol, estrona) está modulada por la función ovárica, por lo que estará influenciada por los acontecimientos en la vida de la mujer (menarquía, embarazo y menopausia). A partir de la menopausia la principal fuente de estrógenos es la DHEA, que es producida por las glándulas adrenales y metabolizada en la grasa periférica en estradiol y estrona.

El papel de la progesterona, prolactina y IGF1 es menos claro. Se han relacionado como factores protectores la menarquía tardía y la menopausia precoz, la paridad, la edad temprana del primer embarazo y la lactancia (13, 14).

Estrogenos exogenos

Anticonceptivos hormonales: la relación entre el cáncer de mama y los anticonceptivos ha sido muy debatida por la disparidad de los resultados obtenidos. Son numerosos los estudios casos control que no han demostrado un aumento de cáncer de mama en las usuarias de anticonceptivos. Uno de los datos más controvertidos proceden de un metaanálisis publicado en el Lancet en 1996, en el que se aprecia un incremento discreto del riesgo de cáncer de mama en las mujeres menores de 40 años que comenzaron a usar anticonceptivos antes de los 20 años, y que los han utilizados más de 5-10 años (RR 1.24) (15).

Terapia hormonal sustitutiva: Aunque no existen pruebas absolutamente concluyentes, se dispone de 2 ensayos clínicos (estudio HERS y estudio WHI) que han definido con mayor claridad los riesgos del THS: indican que el aumento del riesgo de cáncer de mama se hace significativo a partir del 5º año de uso (HERS RR 1.27; WHI RR 1.24). Hablando en términos más comprensibles según el estudio WHI supondría la aparición de 8 casos de cáncer de mama cada 100000 mujeres/año. Sin embargo la rama con estrógeno del estudio WHI no lo confirma. No obstante hay que tener en cuenta que el incremento de riesgo de cáncer de mama no fue significativo en ninguno de los estudios, y que la población estudiada y producto investigado no reflejan la práctica clínica habitual en nuestro país (16).

Fitoestrógenos: En estos momentos la relación entre el consumo de soja y el riesgo de cáncer de mama no está establecida. Estudios epidemiológicos han demostrado menor incidencia de cáncer de mama en las poblaciones que consumen

alta cantidad de soja, como en el sudeste asiático. Sin embargo algunos estudios llaman la atención respecto a la posibilidad de que el consumo de soja podría ser perjudicial para mujer con cáncer de mama estrógeno-dependientes o en mujeres de alto riesgo (17).

Historia familiar y factores genéticos. La historia familiar es un importante factor de riesgo. Pero la existencia de mutaciones genéticas solo explican el 5% de todos los cánceres de mama (BRCA1, BRCA2, P53, ATM, PTEN). En el 15-20% de los cánceres de mama, sólo se describe la existencia de una agregación familiar importante, pero sin presentar positividad para los genes anteriores. El peso familiar está influido por genes de susceptibilidad, pero de baja penetrancia y que aún hoy resultan en parte desconocidos. El riesgo asociado dependerá del número de parientes de primer grado con cáncer de mama, y la edad al diagnóstico.

Radiaciones ionizantes. La estimación del riesgo de cáncer inducido por radiación ha sido calculado en varios estudios de seguimiento de muestras de pacientes que han recibido dosis de radiación medibles, como por ejemplo en los supervivientes de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki. Se ha demostrado que el riesgo aumenta linealmente con la dosis de radiación y con la edad temprana a la exposición. El riesgo más elevado se ha visto en mujeres expuestas a radiación menores de 20 años, como por ejemplo en pacientes supervivientes de linfomas.

En cuanto a las radiaciones ionizantes con las pruebas de imagen se ha descrito que una mamografía digital o analógica, con sus dos proyecciones, implican una dosis de radiación en la mama de 3.7 y 4.7 mGy, respectivamente. Según los datos obtenidos del BEIR (United States National Academy of Sciences Biologic Effects of Ionizing Radiation) una mamografía anual en mujeres de los 40 a los 80 años se asocia a un riesgo atribuible de cáncer de mama de 20-25 casos por 10000 mujeres (18).

Exposiciones ambientales. Se han descrito multitud de sustancias químicas presentes en nuestro medio que se comportan como xenoestrógenos o también llamados disruptores endocrinos por su capacidad de una vez incorporado a un organismo vivo perturbar el equilibrio hormonal. Existen numerosos estudios que han demostrado la capacidad carcinogénica de estas sustancias en animales de experimentación, y desordenes hormonales tras la exposición de estas sustancias. También múltiples estudios han tratado de establecer con mayor o menor éxito, una asociación entre la exposición a estas sustancias y el riesgo de cáncer de mama, pero es complejo demostrar una causalidad entre un único agente químico y la aparición tardía de un cáncer (19).

Entre estos agentes químicos podemos mencionar:

Los Organoclorados como los PCB's, el DDT y el endosulfán, utilizados sobre todo como pesticidas, acumulándose en suelos, acuíferos y en la cadena alimentaria, ya que son altamente lipofílicos y capaces de persistir en tejido adiposo.

El bisfenol -A, usado principalmente para la producción de resina epoxi y en policarbonato de plástico, presente en biberones, botellas de agua, equipamiento deportivo, dispositivos médicos y dentales, CD y DVD, electrodomésticos, recubrimiento de latas de comidas y bebidas, y de tuberías de agua.

Los ftalatos, empleados como plastificadores (sustancias

añadidas a los plásticos para incrementar su flexibilidad), y están presentes en disolventes en perfumería y pesticidas, esmaltes de uñas, adhesivos, masillas, pigmentos de pintura, juguetes de niños y en la mayoría de los juguetes sexuales.

El diclorometano se utiliza como solvente industrial y para eliminar pintura, en algunos aerosoles y pesticidas y se usa en la manufactura de cinta fotográfica. Los parabenos son utilizados habitualmente en las industrias cosmética y farmacéutica (en champús, cremas hidratantes, geles para el afeitado, lubricantes sexuales, medicamentos tópicos y parenterales, autobronceadores y dentífricos) y en aditivos alimentarios.

Factores de riesgo para cáncer de mama en el varón

Es 100 veces menos probable que en las mujeres. Factores de riesgo incluyen síndrome de Klinefelter, patología testicular y hepática, historia familiar, y mutación BRCA2.

Predicción del riesgo

Para el asesoramiento sobre el riesgo personal frente al cáncer, se ha de disponer de modelos de cuantificación de riesgo, con el fin de que, al margen de situaciones claras como las familias con evidente peso de cáncer genético, pudiese estratificarse a la población general. Consecuencia de ello fue el nacimiento del índice de Gail a finales de los años 80 (20). La aplicabilidad individual de esta escala ha sido cuestionada, por lo que se han desarrollado nuevos modelos predictivos que incluyen el papel de la densidad mamaria, incorporando factores modificables, y versiones diferentes según mujeres pre y postmenopausicas, que mejoran levemente la capacidad predictiva a nivel individual proporcionada por el modelo de Gail (21). Identificar las pacientes de alto riesgo, estas se podrían beneficiar de medidas de reducción de riesgo de cáncer de mama. Estas incluyen cambios en el estilo de vida (uso minimizado de THS, embarazos a una edad temprana, lactancia al menos 6 meses, evitar la ganancia de peso en el adulto, limitar el consumo de alcohol, el tabaco y la actividad física regular), la adhesión correcta a un programa de screening mamario, así como la oferta de tratamientos médicos (raloxifeno, tamoxifeno) y quirúrgicos (mastectomía, ooforectomía) preventivos.

Bibliografía

1. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893-917
2. Breast cancer statistics, 2011. DeSantis C, Siegel R, Bandi P, Jemal A. *CA Cancer J Clin*. 2011 Nov-Dec;61(6):409-18
3. Martín M, Llombart-Cussac A, Lluch A, Alba E, Munarriz B, Tusquets I, et al. Epidemiological study of the GEICAM group about breast cancer in Spain (1990-1993): El Alamo project. *Med Clin (Barc)* 2004;122(1):12-7
4. Degnim AC, Visscher DW, Berman Hk, et al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2671.

5. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356(3): 227-36
6. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:1993.
7. Robert SA, Strombon I, Trentham-Dietz A, Hampton JM, McElroy JA, Newcomb PA. Socioeconomic risk factors for breast cancer. Distinguishing individual and community level effect. *Epidemiology* 2004; 15: 442-50
8. Pollan M, Ramis R, Aragonés N, Perez Gomez B, Gomez D, Lope V, García-Perez J, Carrasco JM, García-Mendizabal MH, Lopez-Abente G. municipal distribution of breast cancer mortality among women in Spain. *BMC Cancer* 2007; 7:78.
9. Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000; 152:514.
10. Johnson KC, Miller AB, Collishaw NE, et al. Active smoking and secondhand smoke increase breast cancer risk: the report of the Canadian Expert panel on tobacco Smoke and Breast Cancer Risk (2009). *Tob Control* 2011:e2
11. Key J, Hodgson S, Omar RZ, Jensen TK, Thompson SG, Boobis AR, et al. Meta-analysis of studies of alcohol and breast cancer with consideration of the methodological issues. *Cancer Causes Control* 2006; 17(6): 759-70
12. Boyd NF, Stone J, Vogt KN, et al. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *BR J cancer* 2003;89:1672
13. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses Health Study. *Am J epidemiol* 2000; 152:950.
14. Collaborative Group on Hormonal Factor in Breast Cancer. Breast Cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360:187
15. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast Cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347:1713-27
16. Terapia Hormonal Sustitutiva. Documento de Consenso S.E.G.O. 2003. Edición Grupo Saned. ISSN: 1138-6185
17. Hargreaves DF, Potten CS, Hradng C, Shaw LE et al. Two-week dietary soy supplementation has an estrogenic effect on normal premenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Nov; 84 (11): 4017-24
18. Radiation doses and cancer risks from breast imaging studies. Hendrick RE. *Radiology*. 2010 Oct;257(1):246-53
19. Endocrine disruptions. Olea N, Fernández M. *J Epidemiol Community Health*. 2007 May;61(5):372-3.
20. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81(24):1879-86.
21. Barlow WE, White E, Ballard-Barbash R, Vacek PM, Titus-Ernstoff L, Carney PA et al. Prospective breast cancer risk prediction model for women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98 (17): 1204-14.