

## FORMACIÓN CONTINUADA

# Prevención del cáncer de mama en atención primaria

J.F. Cameselle Teijeiro, M.E. Cortizo Torres, A. López Touza, M. Gómez Cuñarro, L. Pousa Estévez y A. Senra Varela\*

Hospital Xeral de Vigo. SEDU de Vigo. Centro de Salud de Baiona y Facultad de Medicina de Cádiz\*.

*Palabras clave:* Cáncer mama; Cribaje; Prevención.

## Introducción

La atención primaria puede desempeñar un papel primordial en la lucha contra el cáncer de mama (CM) debido a su proximidad e influencia sobre la población. Aunque en la prevención primaria del CM cada vez cobra más peso la quimioprevención en grupos seleccionados de mujeres con riesgo incrementado<sup>1-6</sup>, en la actualidad todavía deben centrarse los esfuerzos en el diagnóstico precoz (prevención secundaria). La lucha contra las secuelas del CM constituye el objetivo de la prevención terciaria.

Cuando una mujer acude a consulta con un bulto o cualquier otro síntoma referido a la mama, en la mayoría de las ocasiones se trata de un proceso benigno. Ofrecer un diagnóstico correcto con la menor demora posible, basándonos en la tríada diagnóstica «exploración clínica, diagnóstico por imagen (mamografía y/o ecografía) y citología», ahorrará miedos y ansiedades innecesarios<sup>7</sup>.

## Magnitud del problema del cáncer de mama

El CM es el más frecuente (30%) entre las mujeres de nuestro medio, y constituye la principal causa de muerte femenina por cáncer entre 35 y 54 años<sup>8,9</sup>. Según los datos de numerosos registros<sup>10-12</sup>, se observa una sensible variabilidad en la incidencia geográfica mundial del CM; España ocupa con otros países del área mediterránea, de Europa Oriental y de la región del Caribe un lugar intermedio en cuanto a tasas de incidencia y mortalidad, que son más elevadas en América del Norte y Eu-

ropa Occidental y más bajas en Asia y África.

En España, según datos publicados por la IARC<sup>13</sup> (1997) pertenecientes a diferentes registros nacionales (Albacete, Asturias, Granada, Mallorca, Murcia, Navarra, País Vasco, Tarragona y Zaragoza), se observa una incidencia anual próxima a 45 casos de CM por 100.000 mujeres (edad estandarizada según la población mundial), con un rango de 37,4 (Granada)-61,7 (Navarra). Según los datos de estos registros (años 1988-1992), se puede deducir que la probabilidad de desarrollar un CM en nuestro país a lo largo de la vida es de uno de cada 14-20 mujeres. En Estados Unidos (datos de los años 1992-1994) se estima que una de cada 8 mujeres de raza blanca desarrollará un CM a lo largo de su vida.

En Estados Unidos<sup>14</sup>, las tasas de incidencia ajustadas por edad se elevaron desde 1940 hasta 1980 a un ritmo aproximado de un 1% anual. De 1980 a 1987 el aumento fue más brusco, con un incremento anual de un 4% en las mujeres de 40 o más años, y con unas tasas de incidencia del 85,2-112,8 por 100.000 mujeres. Desde 1987 la tasa global de incidencia ajustada por edad se estabilizó, llegando a 111,3 por 100.000 mujeres en 1995. Se ha estimado que en 1998 fueron diagnosticados 178.700 nuevos casos de CM en mujeres de ese país.

Este incremento en cifras absolutas, que también se observa en España<sup>15,16</sup> y en otros países, se debe a la suma de un componente ficticio por el aumento de la población general y de la población femenina en riesgo (> 45 años), y a un componente real, que podemos atribuirlo a los cambios en el estilo de vida. Estos cambios implican variaciones de los factores de riesgo clásicos tales como número

de hijos, lactancia, edad tardía del primer embarazo y a la influencia de la dieta o la obesidad, que sin duda están contribuyendo a que poblaciones con bajo riesgo para esta enfermedad alcancen tasas de incidencia similares a las de los países más desarrollados.

Senra et al<sup>16</sup>, al estudiar la evolución de la mortalidad por CM en España entre 1961 y 1980, observaron un aumento de las tasas, corregidas por edad y sexo, de un 8 por 100.000 mujeres en 1961 a un 13 por 100.000 mujeres en 1980; demostrando que este incremento es un fenómeno real y no aleatorio, y que atribuyen a un aumento de los factores de carcinogénesis. Para estos investigadores, el grupo de 30-34 años es el que experimentó mayor crecimiento relativo (160%), aunque la mortalidad de este grupo no influyó significativamente en la mortalidad total (1,8%).

Ranstan et al<sup>17</sup> (1990) observaron un fenómeno similar al estudiar los datos aportados por el registro nacional del cáncer de Suecia (1970-1984); los mayores incrementos medios totales fueron detectados en las mujeres de 30-39 años y de 50-74. Si bien la mayor parte del incremento observado en el grupo de edad de 50-74 años, que osciló en el 18,5-23,7%, pudo ser explicado por el impacto de los programas de cribado desarrollados en ese país a partir de 1977, para las mujeres de 30-34 años y de 35-39 el incremento total estimado fue del 45,1 y 22,9%, respectivamente ( $p < 0,01$ ). En otros países, también se han descrito incrementos en la incidencia del CM en mujeres menores de 40 años<sup>18,19</sup>.

Globalmente, las tasas de mortalidad han aumentado ligeramente durante las últimas décadas y parece vislumbrarse una ligera tendencia a la disminución gracias al diagnóstico

(Aten Primaria 2000; 26: 419-427)

precoz. En Estados Unidos, las tasas de mortalidad por cáncer de mama entre 1990 y 1994 descendieron alrededor del 1,8% por año<sup>20</sup>.

En la ciudad de Vigo, entre los años 1983 y 1987, Cameselle<sup>10</sup> obtuvo una tasa de mortalidad edad-específica corregida para la población estándar mundial de 17,56 por 100.000 mujeres, mientras que para la morbilidad esta misma tasa llegaba a 37,06 por 100.000 mujeres. La relación morbimortalidad por CM femenino fue de 1,96, tanto para el número de casos como para las tasas brutas, siendo en el caso de las tasas corregidas de 2,11. Un cociente similar fue publicado por los registros de tumores de Murcia<sup>21</sup> y Navarra<sup>22</sup>. En Soria<sup>23</sup>, la razón incidencia/mortalidad de las tasas ajustadas es de 2,45, alcanzando el valor de 3,01 en el registro de Tarragona<sup>24</sup>. Todo ello tiene gran interés, ya que nos permite una estimación aproximada de la incidencia real del CM en poblaciones de similares características, basándonos en cifras de mortalidad —de mucha más fácil obtención—, mediante la fórmula: morbilidad = mortalidad  $\times$  2,5. En los inicios de los programas de cribado este ratio incluso aumenta, ya que la mamografía permite anticipar entre 1,5 y 4 o más años la detección de cánceres de mama.

En la zona sur de Galicia<sup>10</sup>, en el período 1985-1987, la distribución por edades en el momento del diagnóstico del CM femenino mostró una curva de tipo bimodal, con un primer pico en torno a los 50 años y uno posterior, a los 63, y una edad media global de 57,1 años. Un 88,5% de las enfermas tenía 40 o más años al ser diagnosticada. Sólo el 1,2% tenía una edad inferior a 30 años, y por debajo de 25 años se diagnosticó el 0,4%. Es de destacar que un 10,3% del total de esta serie (una de cada 10) tenía 30-39 años, lo que sin duda tiene implicaciones a la hora de planificar cuál debe de ser la edad de comienzo de las exploraciones mamarias periódicas.

En nuestro medio<sup>7,10,25</sup>, un CM es diagnosticado al año entre 33.000 mujeres de 20-29 años, edades en las que el predominio es casi exclusivo de la patología mamaria benigna. La probabilidad de adquirir un carcinoma de mama aumenta con la edad, y aunque a los 30-39 años es relativamente poco frecuente, un CM se manifiesta anualmente por cada 3.500 mujeres de estas edades. Y se espera

la siguiente proporción por año: una por cada 1.300 mujeres de 40-49 años, una por cada 1.000 mujeres de 50-59 años y una por cada 625 mujeres de 60-69 años. Estas cifras son todavía más alarmantes en países con alta incidencia.

### Enfermedad con gran protagonismo en la prensa

Sin duda, el CM es una enfermedad con gran protagonismo en la prensa, hasta el extremo de existir cierta «psicosis colectiva» en torno a esta enfermedad.

Son múltiples los motivos de esta situación. En primer lugar, su elevada incidencia y mortalidad. Además, en sí mismas, las mamas poseen una connotación emocional como símbolos de feminidad o de maternidad, son importantes en las relaciones de pareja, etc. Tampoco debemos olvidar la repercusión social; cuando hablamos del CM, al público femenino no se le escapan nombres de personajes famosos afectados por el mismo. En Estados Unidos se registró un pico en la incidencia ajustada por edad entre los años 1973 y 1974, atribuible al incremento de las exploraciones mamarias suscitadas tras los diagnósticos de cáncer de mama de Betty Ford y de la esposa de Nelson Rockefeller<sup>26</sup>. Continuamente, en diarios y en revistas, nuevas caras pagan el tributo de lo que se ha dado en llamar «epidemia del cáncer de mama». También los políticos, conscientes del interés y rentabilidad de las campañas de diagnóstico precoz, y la medicina privada, con una propaganda interesada, sobredimensionan el alcance de esta enfermedad.

Pero esta publicidad está más que justificada si tenemos en cuenta que, al igual que en el cáncer de colon y el de cuello uterino, han sido demostrados los beneficios del diagnóstico precoz, pues no sólo se diagnostican los tumores con un tamaño menor, sino que se logra disminuir la mortalidad por los mismos<sup>27</sup>. La prensa también contribuye aumentando la información, fomentando los debates, erradicando falsas creencias y ayudando a tomar decisiones. Por supuesto, una buena cobertura de prensa es esencial en el diseño de cualquier programa de detección precoz, ya que con ello se logra incrementar la participación en las campañas de cribado. Sin embargo, la falta de rigor informativo puede crear falsas expectati-

vas, e incluso alarma social, como sucedió hace algunos años con las prótesis de silicona. La búsqueda de titulares puede llevar a destacar conclusiones preliminares de investigaciones carentes de rigor científico, omitiendo otras mejor diseñadas pero menos llamativas.

No obstante, nunca debería perderse la perspectiva de que, detrás de cada información en relación con el CM, existe una reacción emocional por parte de aquellos a quienes la enfermedad les ha tocado muy cerca.

### Prevención primaria

La prevención primaria significa luchar contra las causas del CM, con el objetivo de lograr disminuir su incidencia<sup>28-30</sup>. Pero al hablar de CM nos estamos refiriendo a un grupo heterogéneo<sup>10</sup> de enfermedades cuyas causas están siendo, en este momento, investigadas con la máxima intensidad. En la actualidad, pocas cosas de prevención primaria se pueden hacer desde la consulta, pero el futuro se presenta esperanzador.

Este tipo de prevención puede dirigirse hacia la población femenina en general o bien hacia grupos de mujeres con riesgo incrementado. En el primer caso, es difícil comprobar el impacto que puede tener la modificación de factores de riesgo, no existiendo al respecto ningún estudio prospectivo en marcha. Por otra parte, las recomendaciones sobre cambios en el estilo de vida, procedentes de diferentes organizaciones gubernamentales y no gubernamentales, carecen de respaldo social. A nuestro juicio, la única posibilidad real de prevención primaria reside en la atención primaria, por su proximidad e influencia sobre la población.

De los múltiples factores de riesgo implicados en la génesis del CM, la mayoría no son modificables (edad, sexo, antecedentes familiares, edad del primer hijo, número de hijos, menarquia, menopausia). Además, resulta muy difícil cambiar el «estilo de vida» de la población<sup>28</sup>.

### Importancia de la alimentación

Parece probado, según señalan diferentes autores<sup>5,6,31-33</sup>, que en el momento actual deberíamos aconsejar una ingesta de cantidades adecuadas de frutas, vegetales y de aceite de oliva y soja, que disminuyen el riesgo; el consumo de alcohol lo aumenta de

forma proporcional a su ingesta; la obesidad incrementa el riesgo en mujeres posmenopáusicas<sup>10</sup>, y el ejercicio reduce el riesgo en proporción a su práctica.

### *Mastectomía preventiva*

Hasta hace poco tiempo, las únicas opciones de las que disponía cualquier mujer con riesgo elevado de desarrollar CM eran los controles mamográficos periódicos<sup>40</sup> o bien la mastectomía profiláctica con reconstrucción inmediata<sup>41-43</sup>.

Ziegler y Droll<sup>44</sup> (1991) revisaron 4 estudios que incluían 3.340 mujeres tratadas mediante mastectomías profilácticas bilaterales, de las cuales 3.185 (95%) tenían una mastectomía subcutánea y 155 (5%) una mastectomía simple. Se diagnosticó CM en el 0,4% de las mujeres (12 casos) con el antecedente de mastectomía subcutánea, en 3 de los 4 estudios, tras un seguimiento que osciló en 2-20 años. En poblaciones seleccionadas como de alto riesgo, el 1,2% de las mujeres con mastectomías profilácticas llegó a desarrollar CM<sup>45</sup>.

En 1999, se publica un estudio retrospectivo<sup>46</sup> que incluye mujeres con antecedentes familiares de CM, a quienes se les practicaron mastectomías bilaterales profilácticas en la Clínica Mayo (Estados Unidos) entre 1960 y 1993. Se identificaron 639 mujeres con dichos antecedentes, que fueron divididas en 2 grupos (214 de alto riesgo y 425 de riesgo moderado) y se compararon con hermanas a las que no se les practicó mastectomía. En ambos grupos se redujo la incidencia de CM: a 1,4% en el grupo de alto riesgo y a menos del 1% en las mujeres de riesgo moderado. La reducción del riesgo alcanzó valores del 90%, cifra superior a la conseguida con medidas de quimioprevención con tamoxifeno. La mastectomía bilateral profiláctica no evitó el 100% del riesgo de CM (debido a la persistencia de tejido mamario en la pared costal o en el pezón cuando no se realiza su extirpación), pero sí redujo notablemente su incidencia.

Además de tener que decidir sobre mastectomía simple frente a mastectomía subcutánea, esta alternativa, en la época actual, conlleva una contradicción difícil de explicar, pues estamos recomendando cirugía mutilante a mujeres sanas, mientras ofrecemos tratamientos que conservan la mama a quien ya se le ha diagnosti-

cado un carcinoma invasivo confirmado histológicamente.

### *Quimioprevención*

La observación de una reducción de la incidencia de carcinoma mamario en la mama contralateral tras la administración de tamoxifeno como tratamiento adyuvante en las mujeres diagnosticadas por esta enfermedad<sup>34-36</sup> provocó la sospecha de que este fármaco podría resultar útil para la prevención del CM. Un metaanálisis<sup>37</sup> publicado en 1992 concluye que la tendencia es hacia una mayor reducción del riesgo de CM contralateral cuanto más prolongado es el tratamiento; así, en mujeres tratadas durante menos de 2 años, 2 años y más de 2 años, el riesgo se reduce un 26, 37 y 53%, respectivamente. En 1989 se demostró que en mujeres con CM, ganglios axilares negativos y receptores estrogénicos positivos, tratadas con tumorectomía y radioterapia más tamoxifeno, se obtenía una reducción del 50% en la incidencia de carcinoma mamario contralateral<sup>34</sup>. De aquí nació la idea de que el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project pusiera en marcha en 1992 el Breast Cancer Prevention Trial (P-1)<sup>38</sup>. Este ensayo clínico abrió una nueva dimensión en la lucha contra esta enfermedad, y sus publicaciones, con resultados preliminares en 1998, constituyen sin duda un evento histórico, no exento de polémica ya desde su inicio.

Surge frente al CM un nuevo concepto: «quimioprevención». Y se vislumbra la posibilidad de que grupos de mujeres sanas con alto riesgo de presentar la enfermedad (población diana) sean candidatos de una prevención farmacológica, que logre reducir la incidencia y la mortalidad por CM. En el momento actual, la pauta idónea para la quimioprevención resulta ser el tamoxifeno, a dosis de 20 mg/día, durante 5 años<sup>39</sup>.

La quimioprevención puede definirse como aquella intervención mediante agentes químicos, antes de la presentación del tumor, con objeto de evitar o detener la carcinogénesis. Se dirige esencialmente hacia aquellos pasos que intervienen en este proceso<sup>48</sup>, previniendo el daño en el ADN, suprimiendo la proliferación de células epiteliales e incrementando la diferenciación de las mismas. En fase preclínica se han estudiado varias

clases de vitaminas, fármacos y elementos naturales. Aunque todavía son sólo unos pocos los que han pasado a la fase de estudio clínico<sup>49</sup>; entre ellos, los antiestrógenos<sup>38</sup>, los modernos moduladores selectivos de los receptores estrogénicos del tipo del raloxifeno<sup>2,45,51</sup>, los retinoides<sup>52</sup> y los monoterpenos<sup>53</sup> son los más utilizados. Torner et al<sup>54</sup> (1995) y Gómez et al<sup>55</sup> (1999) realizan amplias revisiones sobre este tema.

Históricamente, bajas concentraciones séricas de selenio en las enfermedades con CM fueron interpretadas como secundarias a un déficit dietético, por lo que se abría una vía para la quimioprevención con suplementos de selenio. Recientemente, Pousa et al<sup>56-58</sup> demostraron que el descenso sérico del selenio en estas enfermas es un fenómeno posterior a la aparición del cáncer, derivado del metabolismo del propio tumor, registrándose concentraciones tisulares 3,6 veces más elevadas en el tejido tumoral que en el tejido sano peritumoral. Estos hallazgos parecen descartar al selenio como un buen agente quimioprevectivo para esta enfermedad.

El estudio NSABP-1<sup>38</sup> demuestra que la administración de 20 mg diarios de tamoxifeno, durante 5 años, disminuye de modo significativo el riesgo de presentar un CM clínicamente evidente en mujeres con alto riesgo de padecer esta enfermedad según los criterios de Gail. En este ensayo clínico participan 13.388 mujeres, que fueron divididas en 2 grupos, a uno se le dio tamoxifeno y al otro un placebo. Con un seguimiento medio de 3,6 años y con sólo un tercio de las mujeres seguidas durante más de 5 años, se alcanzó una reducción de la incidencia del 50% en todos los grupos de edad. El descenso de la incidencia se circunscribe a los tumores con receptores estrogénicos positivos, sin que exista ningún efecto sobre los que tienen receptores estrogénicos negativos. La administración de tamoxifeno no modificó la tasa media anual de cardiopatía isquémica; sin embargo, se observó una reducción de las fracturas de cadera, radio y columna vertebral, y un aumento del riesgo de cáncer de endometrio, enfermedad tromboembólica (accidentes cerebrovasculares, embolias pulmonares y trombosis venosas profundas) y alteraciones oculares. La mortalidad general y la específica por CM son ligeramente más bajas en las mujeres que tomaron ta-

moxifeno, pero sin alcanzar la significación estadística.

En Londres<sup>51,59</sup>, un estudio diseñado para valorar<sup>1</sup> la toxicidad y la adhesión al tratamiento con tamoxifeno no obtuvo resultados tan esperanzadores, aunque las primeras conclusiones fiables para este ensayo clínico no se esperan hasta finales del año 2000. Otro gran estudio, realizado en Milán<sup>60</sup>, tampoco confirmó los resultados del ensayo americano, si bien los criterios de inclusión de las mujeres son diferentes de éste. La conclusión que parece extraerse del estudio italiano es que la quimioprevención con antiestrógenos no debe estar indicada en la población femenina exenta de un riesgo incrementado de CM<sup>1</sup>.

En la actualidad, los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, tales como raloxifeno y otros, tratan de mejorar los resultados obtenidos con el tamoxifeno, al intentar mantener la acción antiestrogénica sobre el tejido mamario y endometrial, a la vez que actúan como agonistas estrogénicos en el resto de los tejidos, previniendo al mismo tiempo la osteoporosis y los problemas cardiovasculares<sup>51</sup>. El análisis integrado de los datos de ensayos multicéntricos aleatorios y doble ciego, con aproximadamente 12.000 mujeres posmenopáusicas, recopiladas de estudios diseñados para evaluar el papel del raloxifeno tanto en la prevención como en el tratamiento de la osteoporosis, obtiene una disminución del riesgo de CM del 58%; pero, de nuevo, este efecto se reduce a los tumores con receptores hormonales positivos<sup>61</sup>. En el estudio MORE<sup>50</sup> (Multiples Outcomes of Raloxifeno Evaluation), un ensayo clínico multicéntrico, que tiene como objetivo principal medir si el tratamiento con raloxifeno disminuye el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y como objetivo secundario valorar la incidencia del CM, tras sólo 3 años de seguimiento, se observó una disminución del riesgo de CM infiltrante de un 76%, pero como en los ensayos previos esta reducción se limitó a cánceres con receptores estrogénicos positivos. Si se logra demostrar que se mantiene esta reducción del riesgo y se traduce en disminución de la mortalidad, así como si se descartan sesgos en los criterios de inclusión y se comprueba que a las mujeres de ambos grupos (raloxifeno y placebo) se les practica-

ron las mismas pruebas de diagnóstico por imagen en sus mamas, se abre un camino muy esperanzador, aunque no exento de polémica.

### Otros productos quimiopreventivos

Los retinoides, cuya eficacia como agentes quimiopreventivos ya ha sido probada en modelos animales de CM, han comenzado a utilizarse en ensayos clínicos con enfermas de CM<sup>52</sup>. Se discute su mecanismo de acción, y los resultados finales tardarán algunos años en conocerse. Existen dudas en cuanto al preparado retinoide más adecuado. Otras sustancias químicas que han sido ensayadas son los monoterpenos<sup>53,55</sup>, grupo de aceites esenciales que se encuentran en una gran variedad de plantas. En 1995 se iniciaron, en Estados Unidos, los estudios de fase I con el peryllol alcohol; el limonene se encuentra en período de ensayo clínico en el Reino Unido. Esta última sustancia es el mayor componente de la piel de naranjas y limones. El isoflavonoide de genisteína, un inhibidor natural de la tirosín-cinasa, se encuentra en altas concentraciones en la semilla de soja y en los productos derivados de la misma. Ha sido probada su eficacia en modelos animales<sup>62</sup>, pero falta su valoración en ensayos clínicos. Es curioso destacar que las poblaciones asiáticas (con baja incidencia de CM y próstata) tradicionalmente son grandes consumidoras de soja y genisteína<sup>63</sup>. La dehidroepiandrosterona (DHEA) es un esteroide adrenocortical que previene los tumores mamarios inducidos por carcinógenos en modelos animales<sup>64</sup>; actúa induciendo la diferenciación del lobulillo y haciéndolo menos sensible a la acción carcinógena. También se están preparando ensayos clínicos con este agente.

A corto y medio plazo se hace necesario esperar las conclusiones definitivas de los ensayos clínicos en marcha. De entrada, la quimioprevención debe dirigirse a poblaciones diana que agrupan a mujeres con riesgo incrementado. Debido a que estos estudios exigen un elevado número de participantes, seguimiento prolongados, cumplimientos terapéuticos exhaustivos y un coste económico elevado, se están ensayando biomarcadores celulares y moleculares que puedan predecir con un menor coste económico y de tiempo la eficacia de los agentes quimiopreventivos<sup>51,65,66</sup>.

El futuro de la prevención del CM probablemente pase no sólo por la modificación de hábitos de nuestro estilo de vida<sup>5</sup>, sino también por la quimioprevención con agentes farmacológicos<sup>1</sup>, terapias génicas<sup>47</sup> y refuerzos inmunológicos mediante vacunas.

### Herencia y CM

Lynch et al<sup>67</sup> (1993) definieron las categorías de CM esporádico, CM familiar y CM hereditario de la siguiente manera:

- CM esporádico: un caso de CM sin historia familiar de CM durante 2 generaciones completas que abarque hermanos/as, hijos/as, tíos/as y ambas parejas de abuelos.

- CM familiar: un caso de CM asociado con una historia familiar que incluya a uno o más parientes de primer o segundo grados con un CM que no pertenezca a la categoría de CM hereditario.

- CM hereditario: un caso de CM con antecedentes familiares positivos de CM y, a veces, de otros cánceres relacionados (por ejemplo, ovario) con una alta susceptibilidad al cáncer de transmisión autosómica dominante y alta penetrancia. Otros factores que favorecen la posibilidad de un CM hereditario incluyen: edad temprana en el momento del diagnóstico (instalación premenopáusica), incidencia excesiva de CM bilateral y expresión de otros cánceres primarios diversos. Recientes hallazgos<sup>68</sup> parecen cuestionar el concepto de CM familiar expuesto por Lynch. Utilizando el criterio de Lynch, López-Touza obtiene que un 12% de la población femenina sana presentaría al menos un CM entre sus antecedentes familiares de primer y/o segundo grados, mientras que el 20% de las mujeres diagnosticadas de CM tendría algún antecedente con la misma enfermedad; por lo que este autor propone un criterio más restrictivo para definir el CM familiar: presencia de antecedentes de CM en algún familiar de primer grado y/o en 2 o más familiares de segundo grado. Con esta nueva definición, un 15% de las enfermas de CM serían catalogadas dentro del CM familiar, y sólo el 6% de las mujeres sanas tendría esos antecedentes.

Pese a que, como ya hemos expuesto previamente, la prevención primaria del CM comienza a vislumbrarse como un camino esperanzador, las alternativas que podemos ofrecer a



aquellas mujeres con alto riesgo familiar (CM familiar, CM hereditario), incluyendo a aquellas portadoras de mutaciones en los genes de susceptibilidad *-BRCA1, BRCA2...*— se centran en la prevención secundaria.

En la actualidad, están teniendo mucho impacto los descubrimientos sobre los genes potencialmente implicados en la etiología genética del CM. Pero, hasta la fecha, estos estudios han aportado más preguntas que respuestas. En el futuro contaremos con sistemas sofisticados de análisis genéticos que harán más sencillo y completo el estudio de las posibles alteraciones a nivel del ADN.

## Prevención secundaria

La prevención secundaria constituye el diagnóstico precoz. El objetivo principal de un programa de cribado de CM es detectar precozmente la enfermedad en su fase asintomática, con el fin de disminuir su morbimortalidad<sup>28</sup>. Conviene subrayar, sin embargo, que aunque la probabilidad de metástasis es sensiblemente más baja mientras la mujer se encuentre asintomática, la ausencia de manifestaciones clínicas no implica necesariamente que estemos ante un carcinoma *in situ* o un cáncer de mama «mínimo».

El diagnóstico precoz, tanto en el ámbito individual como poblacional, se basa en dos principios: el de la hipótesis del punto crítico y el de los criterios de Wilson.

Según la *hipótesis del punto crítico*<sup>69</sup>, debe existir un momento en la patocronía del cáncer antes del cual el proceso tumoral puede ser tratado con más probabilidades de curación que después del mismo; ello implica que antes de llegar a ese momento habría un período de tiempo, más o menos dilatado, durante el cual el tumor estaría localizado en su lugar de origen. Tabár et al<sup>70</sup> (1999) llegan a la conclusión de que el punto en el cual se detiene la progresión del tumor es crucial. La detección de cánceres infiltrantes menores de 15 mm y con ganglios negativos permite salvar vidas y da la oportunidad de tratamientos menos radicales.

El segundo principio se fundamenta en los *criterios establecidos por Wilson*<sup>71</sup> en 1966 que siguen actualmente vigentes, sobre todo a la hora de programar campañas de diagnóstico

precoz: *a)* la enfermedad ha de ser un problema importante de salud pública; *b)* debe disponerse de un tratamiento aceptado para los casos diagnosticados; *c)* deben existir medios para el diagnóstico y tratamiento; *d)* la enfermedad debe tener una fase de latencia o de síntomas incipientes; *e)* debe existir un test o examen apropiado para el diagnóstico; *f)* debe haber una buena aceptabilidad de este test por parte de la población; *g)* la patocronía de la enfermedad debe ser conocida; *h)* se deben establecer normas para el tratamiento de los casos diagnosticados; *i)* el método debe ser económico, y *j)* debe haber una continuidad de los exámenes periódicos. El CM cumple estos criterios y constituye un importante problema de salud pública. Existe una relación lineal entre el volumen tumoral y el riesgo de diseminación; la afectación ganglionar se correlaciona directamente con el tamaño tumoral (menos del 20% de los ganglios afectados en lesiones inferiores a 1 cm y más del 60% en lesiones superiores a 5 cm), y la mamografía es el test indicado, con una eficacia ya comprobada.

Desde el desarrollo del primer ensayo clínico que comenzó en 1963 en Estados Unidos, el Health Insurance Plan of Greater New York (HIP)<sup>40,72,73</sup>, y el iniciado en ese mismo país en 1973, y conocido como Breast Cancer Detection Demonstration Projects (BCDDP)<sup>74</sup>, numerosos estudios<sup>35,68</sup> en diferentes lugares del mundo han evidenciado, de forma clara, que la detección precoz del CM en mujeres mayores de 50 años consigue una disminución de la mortalidad cercana al 30%. Resulta controvertido si la detección por mamografía beneficia a las mujeres mayores. Ninguno de los ensayos valoraron a mujeres mayores de 74 años, y como los números de las mayores de 70 años en los ensayos son muy bajos el poder estadístico es muy pequeño<sup>76</sup>. En nuestra opinión, la creencia de que la esperanza de vida de las mujeres de más de 65 años no justifica la indicación de la mamografía de cribado en este grupo de edad constituye un error; toda vez que ya se ha probado la eficacia de la detección en el grupo de mujeres más jóvenes (50-64 años). El diagnóstico precoz, en el grupo de edad mayor de 65 años, probablemente pueda verse facilitado por una menor dificultad en la interpretación radiológica (mayor predominio del componente adiposo), y

permitirá tratamientos poco agresivos localmente. No sólo está aumentando la esperanza de vida de las mujeres mayores, sino que, además, también lo hace la calidad de vida. Para Kopans<sup>76</sup> (1999), el cribado debería ser individualizado en las mujeres mayores; en las de más de 65 años, los beneficios del cribado deben ser contrastados con la esperanza de vida del individuo y las causas finales de muerte<sup>77</sup>.

No está resuelto definitivamente cuál es el intervalo adecuado entre exploraciones, ni el número de proyecciones mamográficas a realizar<sup>70,75,81-83</sup>. Parece aconsejable repetir las exploraciones cada 1-2 años en las mujeres mayores de 50 años. En la primera exploración deben hacerse 2 proyecciones (craneocaudal y oblicua mediolateral); algunos grupos postulan una sola proyección (oblicua mediolateral) en los controles posteriores, cuando no existan dudas en su lectura e interpretación. El cribado con mamografía es cada vez más eficaz, ya que las técnicas mamográficas han mejorado en las últimas décadas.

En mujeres menores de 50 años existe una gran variabilidad en los resultados. La escasa o nula rentabilidad se debe fundamentalmente a fallos de la técnica, pues en estas edades la mamografía presenta una baja sensibilidad y especificidad. En la mama que es densa de manera heterogénea o muy densa, la sensibilidad de la mamografía, no sólo para la detección precoz de malignidad, sino de cánceres de gran tamaño, está algo disminuida. Esto es debido a la dificultad para encontrar cánceres de contornos mal definidos dentro de un patrón parenquimatoso no homogéneo<sup>76</sup>. No hay duda que un alto porcentaje de mujeres tiene tejido mamario denso a los 30 años (aproximadamente, el 90% denso frente al 10% graso), pero este índice no cambia de forma abrupta. Disminuye progresivamente a un ritmo aproximado de 1-2% por año, de modo que a los 40 años el índice es de 80/20, a los 50 años de 70/30, y el índice 50/50 ocurre, aproximadamente, a los 65 años<sup>76,78</sup>. El metaanálisis realizado por Elwood<sup>84</sup> en 1993, tras un seguimiento de 7 años, no encontró ningún beneficio en relación con la mortalidad del grupo sometido a cribado mamográfico. Kerlkowsle<sup>85</sup>, en otro metaanálisis (1997), y con un seguimiento mayor, observó una reducción

de la mortalidad por CM próxima al 15%. Después de 7 y 10 años de seguimiento, en el estudio canadiense NBSS-1 (un ensayo con grupo control, diseñado específicamente para mujeres de 40-49 años de edad) se encontró que el riesgo de mortalidad llega a ser incluso superior en las mujeres comprendidas en el cribado, aunque esta tendencia se fue corrigiendo con el tiempo. En cualquier caso, para las mujeres de 40-50 años parecen necesarios nuevos estudios con incremento del número de participantes, seguimientos más largos y probablemente diseños más agresivos<sup>73</sup>. Tabár et al<sup>70</sup> (1999) advierten que, debido a que la progresión tumoral es más rápida en la fase preclínica de las mujeres menores de 50 años, son aconsejables intervalos más cortos entre las mamografías para este grupo de edad. Aunque todavía no existen evidencias para recomendar la mamografía como medida de cribado en las mujeres más jóvenes, tal vez lo correcto sea informar de forma específica sobre los beneficios y riesgos de la detección mamográfica en estas mujeres, optando por la toma de decisiones a nivel individual. En la vida diaria, la evidencia de su indicación pesa más en beneficio del médico que en el de la propia mujer, ya que la mamografía, en cuanto «prueba objetiva», proporciona un aval legal, necesario dentro de una medicina cada vez más defensiva.

Es sorprendente que haya algunos médicos que piensan que la exploración clínica de la mama ha pasado a la historia en el contexto del diagnóstico del CM, al ser la mamografía el único medio diagnóstico que logra detectar lesiones subclínicas. La falta de correlación entre las características del tejido mamario en la exploración clínica y las encontradas en la mamografía explica la importancia de la exploración clínica de la mama como parte del cribado. Ambos estudios miden diferentes características del tejido. Por este motivo son estudios complementarios y cada uno de ellos puede encontrar cánceres que no son evidentes con el otro método<sup>76</sup>. La mamografía, incluso en manos de expertos y con equipos modernos, tiene hasta un 10% de falsos negativos en cánceres que ya se han hecho palpables. Por otra parte, aun en los programas mejor diseñados, un 20-30% de las mujeres de 50-64 años deciden no participar<sup>35</sup>, por di-

versos motivos, en las exploraciones mamográficas. Tanto para estas mujeres como para aquellas no comprendidas en esa franja de edad, la exploración clínica de la mama puede ser un instrumento útil y válido<sup>7,25,79</sup> en manos del médico de atención primaria y del especialista, ya que todavía es relativamente frecuente, en casi todos los servicios de anatomía patológica del país, recibir piezas mamarias de tumorectomías o de mastectomías, con cánceres de 2 o más centímetros de diámetro, obviamente palpables. Por supuesto, que también se evitarían aquellos tumores en estadios localmente avanzados. Kopans (1999) resalta que, aunque la mamografía es el método más valioso en el cribado del CM, hay algunos tumores (incluso pequeños) que son palpables, pero no visibles mamográficamente. Aunque la exploración clínica como único método de cribado no ha sido bien estudiada, es probable que pudiera salvar algunas vidas detectando cánceres precoces<sup>76</sup>. Barton et al (1999), en un metaanálisis, se preguntan si debería utilizarse el examen clínico en el cribado del CM y de qué manera debería realizarse. Estos autores concluyen que existen evidencias indirectas que apoyan la efectividad de la exploración clínica de la mama en el cribado del CM. Además de consideraciones técnicas, advierten que la duración de la exploración ha de ser de al menos 3 minutos por mama<sup>86</sup>. Para Kopans, cualquier médico que lleve a cabo una exploración clínica de la mama debe saber que se necesitan 5-15 minutos para realizarla de forma minuciosa. Utilizar menos tiempo indica probablemente que el examen no se hizo de forma adecuada<sup>76</sup>. Cameselle y Puente<sup>7</sup> (1999) destacan la utilidad de la exploración clínica de la mama en el contexto de la atención primaria, como una técnica barata e inocua, complementaria de la mamografía; recomiendan la práctica anual de la misma a toda mujer asintomática a partir de los 35 años, incrementando su frecuencia en mujeres de alto riesgo. Para las mujeres asintomáticas de 20-35 años, bastaría una exploración clínica cada 3 años. La American Cancer Society<sup>87</sup>, la American Academy of Family Physicians<sup>88</sup>, el American College of Obstetricians and Gynecologists<sup>89</sup>, la Canadian Task Force of the Periodic Health Examination<sup>90</sup> y el US Preventive Services Task For-

ce<sup>91</sup> siguen recomendando el uso rutinario de la exploración clínica de la mama.

Los médicos de atención primaria pueden tener una gran influencia en el incremento de las tasas de detección con mamografía. Existen pruebas<sup>80,92</sup> de que, cuando los médicos recomiendan determinadas medidas de detección de cáncer, las mujeres superan con más facilidad las barreras que les dificultan su participación<sup>93,94</sup> (falta de interés, desconocimiento de las campañas de detección, temor a los resultados, molestias, olvidos de citas, etc.). Compartimos la opinión, ya expresada por otros, de que una explicación breve por parte de los médicos aumentaría el apego a las recomendaciones de detección del cáncer y del CM en particular.

Ciurana et al<sup>95</sup> (1999) se preguntan si es útil la detección oportunista como alternativa al cribado poblacional de CM, y llegan a la conclusión de que el beneficio individual, indiscutible para las mujeres en las que se detecta una lesión mamaria precoz susceptible de curación, es un argumento para no generar inmovilismo mientras se espera disponer de programas poblacionales. Fernández-Hidalgo et al<sup>96</sup> (1998) realizaron un programa de detección precoz de CM en una amplia área de salud, con población dispersa, señalando que los buenos resultados obtenidos se vieron facilitados por la correcta coordinación de los equipos de atención primaria y especializada. Estos autores consideran que la participación del médico de atención primaria permite una anamnesis dirigida, con exploración clínica, al mismo tiempo que contribuyen en la concienciación de la población diana.

Por último, el autoexamen mamario pasa por ser considerado una buena técnica de detección para unos a un método inútil para otros<sup>27,97-101</sup>. Lo cierto es que, pese a los múltiples intentos, no se ha logrado probar su rentabilidad, probablemente no reduce la mortalidad por CM; sin embargo, mejora la operabilidad y la calidad de vida. Parece prudente esperar a los resultados de 3 estudios con grupo control, actualmente en curso en Moscú, San Petersburgo y el Reino Unido, para sacar conclusiones definitivas. Semiglazov et al<sup>102</sup> (1999) no han logrado demostrar una reducción de la mortalidad en el estudio de San Petersburgo, con un se-

guimiento de 10 años. Este estudio continuará hasta el año 2001.

Pero, aun siendo el método más económico, su promoción entre la población femenina no ha de ser indiscriminada. No podemos ofrecer un mensaje tan poco atractivo, como es el de pedirle a la mujer sana que se pase la vida palpándose las mamas con el fin de que se diagnostique ella misma un cáncer. Sin embargo, cuando la mujer sabe que la mayoría de los bultos corresponde a la normalidad o a procesos benignos, esto le ayuda a concienciarse sobre las variaciones de la normalidad de su propia mama, y ante un posible cáncer tendrá la oportunidad de haber contribuido a un diagnóstico más temprano (debido a que la supervivencia está en clara relación con el tamaño tumoral), la promoción del autoexamen mamario puede ser adecuada en grupos seleccionados de mujeres asintomáticas, a quienes tal práctica no le suponga una sobrecarga emocional y puedan adoptar la autoexploración como un hábito higiénico, tan rutinario como puede ser el cepillado dental o la visita periódica a su ginecólogo<sup>100</sup>. Dado que un porcentaje importante de CM todavía son detectados por la propia enferma, y que la mamografía y la exploración clínica combinadas parecen perder un 5-20% de los cánceres que suceden en el intervalo entre los cribados, el autoexamen mamario puede ser recomendado una vez al mes.

### Prevención terciaria

La prevención terciaria<sup>27</sup>, término acuñado por primera vez en lengua castellana por el Prof. Senra<sup>103</sup> a finales de la década de los sesenta, abarca aspectos como el de la rehabilitación<sup>104</sup>, el diagnóstico precoz de recidiva, así como el soporte emocional y humano<sup>105</sup> en un intento de luchar contra las secuelas del CM. Todas estas facetas eran hasta hace poco tiempo responsabilidad de la medicina especializada, pero en la actualidad son cada vez más compartidas por el médico de atención primaria. Puesto que es un tema con gran potencial de desarrollo en atención primaria, creemos que su abordaje debe ser tratado en un artículo aparte.

### Conclusiones

La atención primaria es un medio idóneo para potenciar el diagnóstico

precoz, ya que un porcentaje importante de la población femenina acude a su médico varias veces al año. Cualquiera de estas visitas brinda a los médicos la oportunidad de luchar contra el CM en sus 3 niveles de prevención. La educación sanitaria es un factor determinante en el incremento de las tasas de detección precoz del CM.

### Bibliografía

- Morrow M, Jordan VC. Tamoxifen for breast cancer prevention: ready for prime time? (Editorial). *Breast J* 1998; 4: 407-408.
- Ibrahim NK, Hortobagyi GN. New antiestrogens in breast cancer: a review. *Breast J* 1998; 4: 213-229.
- Fugh-Berman A, Epstein S. Tamoxifen: disease prevention or disease substitution? *Lancet* 1992; 340: 1143-1145.
- Sporn MB. Quimioprevención del cáncer. *Lancet* (ed. esp.) 1994; 24: 229-231.
- Morgan JW, Gladson JE, Rai KS. Position Paper of the American Council on Science and Health on risk factors for breast cancer: established, speculated and unsupported. *Breast J* 1998; 4: 177-197.
- Etkind PR, Sparano JA. Prevention. En: *Roses DF, editor. Breast cancer* (1.ª ed.). Filadelfia: Churchill Livingstone, 1999; 55-67.
- Cameselle JF, Puente JL. Exploración clínica de la mama y atención primaria. *Rev Senología Patol Mam* 1999; 12: 57-58.
- Parker SL, Davis KJ, Wingo PA, Ries LAG, Heath CW. Cancer statistics by race and ethnicity. *CA Cancer J Clin* 1998; 48: 31-48.
- Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1998; 48: 6-29.
- Cameselle JF. Epidemiología y factores de riesgo del cáncer de mama en el sur de Galicia (tesis doctoral). Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela, 1988.
- World Health Organization. *World Health Statistics annual*. Ginebra: OMS, 1987.
- Kelsey JL, Horn-Ross PL. Breast cancer: magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 7-16.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. Cancer incidence in five continents. Vol VII. Lyon: IARC Scientific publications n.º 143, 1997.
- Garfinkel L, Boring CC, Heath CW. Changing trends: an overview of breast cancer incidence and mortality. *Cancer* 1994; 74: 222-227.
- Ruiz M, Viciano F. Tendencia y distribución geográfica de la mortalidad por cáncer de mama en Andalucía (1976-1995). *Aten Primaria* 1997; 20: 299-304.
- Senra A, Palmeiro R, Herrero I, Millán J. Evolution of the mortality par cancer du sein en Espagne. *Bull Cancer* 1987; 74: 427-431.
- Rastam J, Janzon L, Olsson H. Rising incidence of breast among young women in Sweden. *Br J Cancer* 1990; 61: 120-122.
- Ewertz M, Carstensen B. Trends in breast cancer incidence and mortality in Denmark 1943-1982. *Int J Cancer* 1988; 15: 46-51.
- White E, Daling JR, Norsted TL, Chu J. Rising incidence of breast cancer among young women in Washington State. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 239-243.
- Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Edwards BK, editores. *SEER. Cancer Statistics Review 1973-1995*. Bethesda: National Cancer Institute, 1998.
- Navarro C, Pérez D, Tortosa J, Sánchez G. Incidencia del cáncer en Murcia en 1982. Murcia: Consejería de Sanidad, Consumo y Servicios Sociales de la C.A. de Murcia. Monografía I, 1985.
- Abad J, Arrazola A, Ascunce N. Cáncer en Navarra. Registro de tumores 1973-82. Pamplona: Gobierno de Navarra, 1987.
- Ruiz JM, Sanz JM, Alfaro J, García-Pérez MA, Hörndler O. Cáncer de mama. Incidencia y mortalidad en la provincia de Soria. *Patología* 1991; 24:99-104.
- Borrás J, Galcerán J, Anglada Ll et al. El cáncer en Tarragona 1980-1985. Estudio epidemiológico descriptivo. Registro de cáncer de Tarragona. Monografía II. Tarragona: AECC, 1988.
- Cameselle JM, López A, Cameselle JF. Exploración clínica de la mama (cinta de vídeo). Vigo, 1991.
- Sondik EJ. Breast cancer trends: incidence, mortality and survival. *Cancer* 1994; 74: 995-999.
- Senra A, Palmeiro R. El cáncer y su prevención (1.ª ed.). Vigo: Fisterra, 1993.
- Senra A. La prevención primaria del cáncer. En: *Academia Galega de Ciencias, editores. El cáncer, prevención y futuro* (1.ª ed.). La Coruña: Galicia Editorial, 1993; 34-66.
- Ascunce N, Del Moral A. Programa de detección precoz de cáncer de mama en Navarra. *Rev Senología y Patol Mam* 1990; 3: 96-103.
- Prats M, Marqués A, Estapé J, Ascunce N, Herranz C, Subías A et al. Directrices para la puesta en marcha y desarrollo de las campañas de detección precoz del cáncer de mama en España. *Rev Senología y Patol Mam* 1990; 3: 110-113.
- Brinton LA. Ways that women may possibly reduce their risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1371-1372.
- Love RR. Prevention of breast cancer in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994; 16: 61-65.
- Butrum RR, Clifford CK, Lanza E. NCI dietary guidelines: rationales. *American J Clin Nutr* 1998; 48 (Supl): 888-895.
- Fisher B, Constantino JP, Redmond

- CK, Poisson R, Bowman D, Couture J et al. Ar Randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989; 320: 479-484.
35. Breast Cancer Trials Committee, Scottish Trials Office. Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: the Sottish trial. *Lancet* 1987; 2: 171-175.
36. Fornander T, Rutqvist LE, Cedervnark B, Glas O, Mattsson A, Silverward C et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary. *Lancet* 1989; 1: 117-120.
37. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomized trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 comen. *Lancet* 1992; 339: 1-15 y 71-85.
38. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, Redmon CK, Kavanah M, Cronin WM et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-1385.
39. Buzdar A, Hortobagyi GN, Frye D, Ho D, Booser DJ, Valero V et al. Bioequivalence of 20 mg once-daily tamoxifen relative to 10 mg twice-daily tamoxifen regimens for breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 13: 50-54.
40. UICC. International Union Against Cancer. Day EN, Miller AB, editores. Screening for breast cancer. Toronto: Hans Huber Publisher, 1988.
41. Simmon RM, Osborne MP. Prophylactic mastectomy. *Breast J* 1997; 3: 372-379.
42. Snyderman RK. Prophylactic mastectomy: pros and cons. *Cancer* 1984; 53: 803-808.
43. Pérez FJ, Ribeiro M, Martínez L, Ferrón M, Gaspar D, Ferrer A et al. Mastectomía subcutánea: revisión de nuestra experiencia en 52 casos. En: Libro de resúmenes, XVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Marbella, 1999; c-22.
44. Ziegler LD, Droll SS. Primary breast cancer after prophylactic mastectomy. *Am J Clin Oncol* 1991; 14: 451-454.
45. Pennisis VR, Capozzi A. Subcutaneous mastectomy data: a final statistical analysis of 1500 patients. *Aesthetic Plast Surg* 1989; 13: 15-21.
46. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 77-84.
47. Izquierdo M. Terapia génica y molecular en la cura del cáncer. En: Izquierdo M, editor. *Biología molecular del cáncer*. Madrid: Síntesis, 1995; 209-227.
48. Ramón y Cajal S. Carcinogénesis humana. *Rev Cancer* 1999; 13: 116-128.
49. Fabian CJ, Kimler BF. Chemoprevention of breast cancer. *Breast J* 1997; 3: 220-226.
50. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1999; 281: 2189-2197.
51. Fabian C. Who should receive which selective estrogen receptor modulator for prevention of breast cancer? *Breast J* 1999; 5: 211-214.
52. DePalo G, Camerini T, Marubini E, Costa M, Formelli F, Del Vecchio M et al. Chemoprevention trial of contralateral breast cancer with fenretidine. Rationales, design, methodology, organization, data management, statistics and accrual. *Tumori* 1997; 83: 884-894.
53. Crowell PL, Kennan WS, Haag JD et al. Chemoprevention of mammary carcinogenesis by hydroxylated derivatives of d-limonene. *Carcinogenesis* 1992; 13: 1261-1264.
54. Torner J, Cuzick J. Prevención farmacológica del cáncer de mama. Revisión del tema. *Rev Senología Patol Mam* 1995; 8: 33-42.
55. Gómez C, Cortés H. Quimioprevención en cáncer de mama. En: *Cáncer de mama*. Libro del año 1999. Madrid: Saned, 1999; 143-152.
56. Pousa L. Estudio desde diversas perspectivas del selenio en el cáncer de mama (tesis doctoral). Cádiz: Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz, 1998.
57. Pousa L, Cortizo ME, Cameselle JF, Millos J, Bosco JJ, Senra A. Selenio y carcinogénesis mamaria. *Rev Senología Patol Mama* 1999 2000; 13: 93-98.
58. Cameselle JF, Pousa L, Cortizo ME, Campo MC, Millos J, Lerma E et al. Estudio de la actividad proliferativa y grado de diferenciación del cáncer de mama en relación con los niveles de selenio tisular. Resultados preliminares. En: Libro de resúmenes, XVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, Marbella, 1999; c-70.
59. Powles T, Eeles R, Ashkey S, Earton D, Chang J, Dowett M et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352: 98-101.
60. Veronesi V, Maisonneure P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. *Lancet* 1998; 352: 93-97.
61. Jordan VC, Glusman JE, Eckert S, Lippman M, Powles T, Costa A et al. Proceedings of the 34th Annual Meeting of the American Society Oncology, 1998; 466.
62. Messina MJ, Pensky V, Setchell KA. Soy intake and cancer risk: a review of the in-vitro and in-vivo data. *Nutr Cancer* 1994; 21: 113-131.
63. Rose DP, Boyer AP, Wynder EL. International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate and colon per capita food consumption. *Cancer* 1986; 58: 2363-2371.
64. McCormick DL, Johnson WD, Rao KVN, Lubet RA, Kelloff GJ. Chemoprevention of rat mammary carcinogenesis: exceptional activity of dietary dehydroepiandrosterone (DHEA). *J Cell Biochem* 1993; 17 G (Supl): 253-254.
65. Page DL, Dupont WD. Anatomic markers of human premalignancy and risk of breast cancer. *Cancer* 1990; 66: 1326-1335.
66. Tavassoli FA, Man Y. Morphofunctional features of intraductal hyperplasia, atypical intraductal hyperplasia, and various grades of intraductal carcinoma. *Breast J* 1995; 1: 155-162.
67. Lynch HT, Marcus JN, Watson P, Lynch J. Cáncer de mama familiar, síndromes familiares de cáncer y predisposición al cáncer de mama. En: Bland/Copeland III. La mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas. Montevideo: Ed. Médica Panamericana, 1993.
68. López-Touza A. Herencia y cáncer de mama. Tesis doctoral. Cádiz: Universidad de Cádiz, 1999.
69. Eddy DM. Secondary prevention of cancer: an overview. *Bull WHO* 1986; 64: 421-429.
70. Tabár L, Duffy SW, Vita KB, Chen HH, Prevost TC. The natural history of breast carcinoma. We have we learned from screening? *Cancer* 1999; 86: 449-462.
71. Wilson JMG. Some principles of early diagnosis and detection. En: Teeling-Smith G, editor. Surveillance and early diagnosis in general practice. Londres. Office of Health Economics 1996; 84-97.
72. Shapiro S. Then to fourteen years effects of breast cancer screening on mortality. *J Natl Cancer Just* 1982; 69: 349.
73. Guillén V, Llombart A. Screening del cáncer de mama. Avances y controversias. En: *Cáncer de mama*. Libro del año 1999. Madrid: Saned, 1999; 113-128.
74. Rodes ND, Blackwell CW, Farrell C. Seleccion. En: Donegan WL, Spratt JS, editores. *Cáncer de mama* (2.ª ed.). Buenos Aires: 1982; 75-84.
75. Eddy DM. Screening for breast cancer. *Ann Inter Med* 1989; 111: 389-399.
76. Kopans DB. La mama en imagen (2.ª ed.). Madrid: Marbán Libros, 1999.
77. Kopans DB. Mammography screening for women over 65. *J Gerontol* 1992; 47: 59-62.
78. Stomper PC, D'Souza DJ, DiNitto PA, Arredondo MA. Analysis of parenchymal density on mammograms in 1353 women 25-79 years old. *Am J Roentgenol* 1996; 167: 1261-1265.
79. Mittra I. In screening for breast cancer, clinical examination is as effective as mammography. *BMJ* 1997; 315: 1234-1235.
80. Schapira DV, Levine RB. Detección de cáncer mamario, apego a las indicaciones y valoración de las lesiones. *Clin Med Nort Am* 1996; 1: 15-25.



81. Kopans DB. The breast cancer screening controversy: lessons to be learned. *J Surg Oncology* 1998; 67: 143-150.
82. Salvador R. Las campañas de despistaje de cáncer de mama. *Rev Senología Patol Mam* 1989; 2: 193-196.
83. Torner J, Fernández I, Granell J, Fraile E, Cortés J, Ruiz A et al. Screening generalizado versus screening selectivo. *Rev Senología Patol Mam* 1996; 10: 31-43.
84. Elwood JM, Cox B, Richardson AK. The effectiveness of breast cancer screening by mammography. *Curr Clin Trials* 1993; doc. n.º 32.
85. Krelkowske K, Grady D, Rubin SL, Sandrock C, Emster VL. Efficacy of screening mamography. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 149-154.
86. Barton MB, Harris R, Fletcher SW. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? *JAMA* 1999; 282: 1270-1280.
87. American Cancer Society. Summary of American Cancer Society recommendations for the early detection of cancer in asymptomatic people. Atlanta: American Cancer Society, 1992.
88. American Academy of Family Physicians. Age charts for periodic health examination. Kansas City: American Academy of Family Physicians, 1993.
89. American College of Obstetricians and Gynecologists. The obstetrician-gynecologist and primary-preventive health care. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1993.
90. The periodic health examination: 2. 1987 update. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Can Med Assoc J* 1988; 138: 620-621.
91. Neoplastic diseases. En: U.S. Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989; chaps. 6-9, 11-3 y 15.
92. Womeodu RJ, Bailey JE. Barreras para la detección de cáncer. *Clin Med Nort Am* 1996; 1: 11-128.
93. Matorras R, Tacuri C, Rodríguez ML, Moriche A, Gutiérrez G, Lobo P et al. Análisis del conocimiento respecto al cáncer de mama en la población femenina. *Rev Senología Pato Mam* 1992; 5: 29-34.
94. Bernà JD, Campos M, Martínez R, Gómez S. Modelo de selección de mujeres de alto riesgo de cáncer de mama. *Rev Senología Pato Mam* 1990; 3: 187-191.
95. Ciurana R, Calvet S, Espel C, Mendive JM, Cos X, Pareja C et al. Alternativas al cribado poblacional de cáncer de mama ¿Es útil la detección oportunística? *Aten Primaria* 1999; 23: 68-72.
96. Fernández-Hidalgo JM, Olmo T, López-Muñiz C. Interacción de atención primaria, especializada y paciente en un programa de detección precoz del cáncer de mama. *Aten Primaria* 1998; 22: 425-433.
97. Huguley CM, Brown RL. The value of breast self-examination. *Cancer* 1981; 47: 989-995.
98. Fletcher SW, O'Malley MS, Earp J, Morgan TM, Lin S, Degnan D. How best to teach women breast self-examination. A randomized controlled trial. *Ann Int Med* 1990; 112: 772-779.
99. Taylor SE, Luchtman RR, Woo JV, Bluming AZ, Dosik GM, Leibowitz RL. Breast self-examination among diagnosed breast cancer patients. *Cancer* 1984; 54: 2528-2532.
100. Cameselle JM, López A, Cameselle JF. Autoexamen mamario (cinta de vídeo). Vigo, 1991.
101. Bernà JD, Campos M, Martínez Gómez S. Práctica y enseñanza del autoexamen mamario. *Rev Senología Pato Mam* 1990; 3: 244-247.
102. Semiglazov VF, Moiseenko VM, Manikhan AG, Protsenko SA, Kharikova RS, Popora RT et al. Interim results of a prospective randomized study of self-examination for early detection of breast cancer (Russia/St.Petersburg/WHO). *Vopr Onkol* 1999; 45: 265-271.
103. Senra A. Principios de oncología clínica. *Rev San Hig Pub* 1970; 44: 995-998.
104. Alonso-Doval ME. Protocolo de enfermería en el diagnóstico y seguimiento de enfermas con cáncer de mama. Vigo: C. Hospitalario Xeral-Cies, 1998.
105. Flórez JA. La mujer ante el cáncer de mama: aspectos psicológicos. Barcelona: Edika Med, 1994.