

ORIGINALES

Cáncer de mama y factores de riesgo en población aragonesa

S. Bernad^a, M. Bernal^b y M. Ortiz^b

^aCentro de Salud de Barbastro. Huesca. España.

^bMedicina Preventiva. Universidad de Zaragoza. Zaragoza. España.

ABSTRACT

Background: The aim of this study was to analyze different risk factors for breast cancer according to age groups.

Material and methods: We conducted a case-control study in a health area of Zaragoza (Spain). Cases ($n = 81$) were women diagnosed with incident breast cancer, confirmed by biopsy. Controls ($n = 154$) consisted of participants without a diagnosis of breast cancer but with similar risk factors.

Results: In women younger than 45 years old, the main risk factors were a familial history of the disease ($OR = 4.47$; 95% CI, 1.01-22.1), living in a rural area ($OR = 4.3$; 95% CI, 1.20-15.6), fibrocystic mastopathy ($OR = 3.5$; 95% CI, 0.75-17.45), and smoking ($OR = 2.13$; 95% CI, 0.46-10.16).

In women older than 45 years old, the predominant risk factors were a family history of breast cancer ($OR = 2.47$; 95% CI, 0.84-7.44), living in a rural area ($OR = 3.38$; 95% CI, 1.54-7.45), and fibrocystic mastopathy ($OR = 6.62$; 95% CI, 2.37-18.4).

Conclusion: The most significant factors among women over 45 years old were fibrocystic mastopathy, living in a rural area, and a familial history of breast cancer. For the whole sample, the most significant factors were fibrocystic mastopathy, living in a rural area, and a familial history of breast cancer.

INTRODUCCIÓN

Según los Registros de Mortalidad por Causa en España, durante los años 1987 a 1995 han muerto un total de 49.518 mujeres a causa del tumor maligno de

mama, de las cuales 1.877 murieron en nuestra comunidad autónoma, Aragón. Esta cifra supone el 3,7% de todas las muertes por tumor maligno de mama en España^{1,2}.

Respecto a la incidencia, en países desarrollados se dan 80 nuevos casos por 100.000 mujeres y año^{3,4}, con un riesgo acumulado del 5,1% a los 74 años y del 8% a los 85 años. En Aragón, en un estudio anterior, se ha observado un aumento en la tasa de incidencia en 3 grupos de edad: 40-45 años, entre 45 y 49 años y entre 65 y 70 años, y el aumento más significativo es entre los 45 y 49 años.

La frecuencia del cáncer de mama comienza a aumentar a partir de los 30 años, con un pico alrededor de los 45 años y otro en torno a los 62⁵⁻⁷.

Otro importante factor de riesgo sería las mutaciones en ciertos genes, como el *BRCA1* situado en el cromosoma 17q21 y el *BRCA2* localizado en el cromosoma 13q12-13, estas mutaciones estarían presentes en el 1% de la población. Los antecedentes familiares se asocian a un mayor riesgo de cáncer de mama, especialmente el hecho de tener antecedentes de cáncer de mama en familiares de primer grado⁸.

Otras situaciones que elevan el riesgo de presentar cáncer de mama serían las relacionadas con factores del ciclo menstrual como la precocidad en la aparición de la primera menstruación, la menopausia tardía, la nuliparidad, la edad del primer embarazo por encima de los 30 años y la ausencia de lactancia materna.

En cuanto a los anticonceptivos hormonales parece haber un ligero aumento del riesgo y hay datos dispares en el caso de la terapia hormonal sustitutiva, pero parece haber un ligero aumento del riesgo a partir de los 5 años de uso^{9,10}.

El lugar de residencia también parece influir y el riesgo es algo mayor para mujeres que residen en el medio urbano¹¹.

Aceptado para su publicación el 14 de diciembre de 2006.

La obesidad también parece aumentar el riesgo de presentar cáncer de mama¹².

Hay procesos benignos en la mama que sí parecen aumentar el riesgo de cáncer de mama, como sería el caso de la mastopatía fibroquística. Asimismo, las exposiciones a agentes externos, ya sean de tipo hormonal o ionizantes¹³.

El objetivo de este trabajo es analizar los principales factores de riesgo asociados al cáncer de mama en población aragonesa, por tener algunas peculiaridades que la harían susceptible de estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se realizó durante los años 1999 y 2002 en el área que abarca el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. Dicho hospital cuenta con una población adscrita de aproximadamente 300.000 habitantes, tanto pertenecientes a población rural como urbana.

Los casos se seleccionaron de forma aleatoria, a partir de los datos del registro de tumores de dicho hospital, confirmados mediante biopsia. Se obtuvieron un total de 81 casos.

Los controles se obtuvieron a partir de mujeres que acudieron a consulta durante días escogidos al azar, del 1 de enero de 1999 al 31 de diciembre de 2002, y se rechazaron las que tenían una historia clínica incompleta y las que estaban en estudio o diagnosticadas de cáncer de mama. Se seleccionaron un total de 154 mujeres, con lo cual el número total de mujeres incluidas en el estudio fue de 235.

De cada uno de los casos se realizó una ficha mediante revisión exhaustiva de la historia clínica por personal entrenado, y se recogieron los siguientes datos: edad; antecedentes familiares de cáncer; edad del primer parto; paridad; estado civil; lugar de residencia; edad de menarquia; lactancia materna; toma de anticonceptivos orales; tipo de trabajo; acné en la adolescencia; altura; peso; índice de masa corporal (IMC); localización del tumor; modo de diagnóstico; tratamiento recibido; hábitos tóxicos; mastopatía fibroquística; menopausia y edad de menopausia; tratamiento hormonal sustitutivo, y antecedentes de abortos.

De la misma forma se realizó una ficha para cada uno de los controles especificando los siguientes datos: edad; antecedentes familiares de cáncer; edad del primer parto; paridad; estado civil; lugar de residencia; menarquia; lactancia materna; trabajo; toma de anticonceptivos orales; altura; peso; IMC; mastopatía fibroquística; hábitos tóxicos; antecedentes ginecológicos de interés; tratamiento hormonal sustitutivo; an-

tecedentes de abortos; menopausia y edad de aparición, y acné en la adolescencia.

Posteriormente, los casos y los controles se dividieron por grupos de edad, y se establecieron 3 grupos diferenciados de edad: menores de 45 años; entre 40 y 50 años, y mayores de 45 años; esta división por edad se realizó en función del pico de incidencia en torno a los 45-50 años que se observó en la población aragonesa en un estudio anterior.

Tras esta división por edad, se realizó un estudio epidemiológico analítico de casos y controles en el que se analizaron los siguientes factores de riesgo para cada grupo de edad y para el total de las mujeres participantes en el estudio: antecedentes familiares; edad del primer parto \geq 30 años; nuliparidad; estado civil: soltera; residencia rural; menarquia a una edad < 12 años; ausencia de lactancia; toma de anticonceptivos orales; IMC > 25 ; mastopatía fibroquística; fumadoras; menopausia a edad > 50 años.

El análisis estadístico se realizó calculando la *odds ratio* (OR) para cada grupo de edad y para el total de las mujeres, con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

RESULTADOS

Los valores de la OR para cada factor de riesgo evaluado se exponen en las tablas I y II. En la tabla I se muestran los valores de la OR para el total de las mujeres evaluadas sin distinción de grupos de edad, y además para el grupo especial de entre 40 y 50 años. Destaca en el cálculo del riesgo para el total de edades un elevado riesgo de la historia familiar (OR = 3; IC del 95%, 1,28-7,08); vivir en el medio rural (OR = 3,87; IC del 95%, 2,04-7,37) y tener previamente enfermedad por mastopatía fibroquística (OR = 5,36; IC del 95%, 2,33-12,51). En el grupo de edad de entre 40 y 50 años destaca los riesgos de historia familiar de cáncer (OR = 3,14; IC del 95%, 0,68-14,8) y mastopatía fibroquística (OR = 12,92; IC del 95%, 1,35-3,04).

En la tabla II, los riesgos a destacar entre las mujeres que tienen menos de 45 años son la historia familiar (OR = 4,47; IC del 95%, 1,01-22,1), lugar de residencia rural (OR = 4,3; IC del 95%, 1,20-15,6), mastopatía fibroquística (OR = 3,5; IC del 95%, 0,75-17,45) y consumo de tabaco (OR = 2,13; IC del 95%, 0,46-10,16). En las mujeres mayores de 45 años destacan como factores de riesgo: la historia familiar de cáncer de mama (OR = 2,47; IC del 95%, 0,84-7,44), vivir en zona rural (OR = 3,38; IC del 95%, 1,54-7,45), mastopatía fibroquística (OR = 6,62; IC del 95%, 2,37-18,4).

TABLA I. Cálculo de la *odds ratio* (OR) en diferentes factores de riesgo para cáncer de mama en Aragón

FACTOR DE RIESGO	TODOS LOS GRUPOS			GRUPO DE 40-50 AÑOS		
	OR	IC DEL 95%	p	OR	IC DEL 95%	p
Antecedentes familiares con cáncer de mama	3	1,28-7,08	0,004	3,14	0,68-14,8	0,08
Primer parto antes de los 30 años	0,78	0,27-2,19	0,6	1	0,19-5,22	0,71
Nulípara	0,25	0,09-0,66	0,0015	1,45	0,15-12,26	0,91
Soltera	0,31	0,11-0,82	0,008	2,11	0,19-23,42	0,85
Residencia rural	3,87	2,04-7,37	0,000052	1,85	0,49-7,08	0,3
Menarquia antes de los 12 años	1,21	0,48-3,02	0,66	0,79	0,09-5,97	0,84
Ausencia de lactancia materna	0,6	0,2-1,28	0,14	1,13	0,17-7,25	0,78
Anticonceptivos orales	0,31	0,12-0,77	0,005	0,83	0,16-4,24	0,91
IMC > 25	1,11	0,52-2,36	0,77	0,59	0,14-2,38	0,39
Mastopatía fibroquística	5,36	2,33-12,51	0,0000093	12,92	1,35-3,04	0,01
Tabaquismo	0,88	0,32-2,39	0,78	1	0,16-6,17	0,69
Menopausia a edad superior a 50 años	1,04	0,39-2,76	0,92	No aplicable		

IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal.

TABLA II. Cálculo de la *odds ratio* (OR) en diferentes factores de riesgo para cáncer de mama en Aragón

FACTOR DE RIESGO	< 45 AÑOS			> 45 AÑOS		
	OR	IC DEL 95%	p	OR	IC DEL 95%	p
Antecedentes familiares	4,47	1,01-22,01	0,01	2,47	0,84-7,44	0,06
Primer parto después de los 30 años	1,3	0,28-6,03	0,7	0,56	0,10-2,73	0,64
Nulípara	0,14	0,02-0,72	0,01	0,97	0,22-4,13	0,77
Soltera	0,28	0,06-1,18	0,09	1,42	0,22-9,23	1
Residencia rural	4,3	1,20-15,6	0,008	3,38	1,54-7,45	0,0007
Menarquia antes de los 12 años	0,71	0,10-4,13	0,9	1,61	0,49-5,36	0,38
Sin lactancia	0,34	0,08-1,33	0,07	1,47	0,5-4,33	0,43
Anticonceptivos orales	0,31	0,06-1,46	0,17	0,63	0,15-2,5	0,67
IMC > 25	0,76	0,16-3,59	0,96	0,96	0,35-2,66	0,93
Mastopatía fibroquística	3,5	0,75-17,45	0,13	6,62	2,37-18,98	0,00003
Tabaquismo	2,13	0,46-10,16	0,26	0,41	0,02-4,72	0,78
Menopausia tardía > 50 años	No aplicable			1,22	0,43-3,53	0,67

IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal.

DISCUSIÓN

Los antecedentes familiares de cáncer de mama en familiares de primer grado es un factor de riesgo de primer orden reconocido por todos los autores. En este estudio ha actuado como factor de riesgo significativamente estadístico para todos los grupos de edad, especialmente en mujeres menores de 45 años (OR = 4,47) y en mujeres de entre 40 y 50 años (OR = 3,14), estos datos concuerdan con los resultados hallados en otros estudios de casos y controles¹⁴, para mujeres premenopáusicas; se encuentran otras opiniones¹⁵ para mujeres menores de 40 años. En el conjunto del estudio y en mujeres mayores de 45 años también actuó como factor de riesgo con una OR de 3 y 2,47, respectivamente, datos que concuerdan con otros estudios de casos y controles^{16,17}.

Los resultados no han sido concluyentes con respecto a la edad del primer parto en mujeres mayores

de 30 años, en el conjunto de las mujeres la OR ha sido de 0,78; en menores de 45 años, de 1,3; en el grupo de entre 40 y 50 años, de 1, y en mayores de 45 años de 0,56, otros estudios si que han encontrado datos concluyentes en este factor de riesgo¹⁸ para mujeres posmenopáusicas y para el conjunto del estudio.

Con respecto a la nuliparidad y el estado civil soltera, los resultados tampoco han sido estadísticamente significativos con autores anteriores, si bien las condiciones socioculturales actuales han cambiado respecto a las etapas.

Los datos acerca del lugar de residencia han sido estadísticamente significativos para todos los grupos de edad, en el conjunto de las mujeres se obtuvo una OR de 3,87; en menores de 45 años, de 4,3; en el grupo de 40 a 50 años; de 1,85, y en mayores de 45 años de 3,38, considerando como factor de riesgo la residencia rural, en contraste con la mayoría de estudios que refieren la residencia urbana como factor de riesgo.

Tampoco se han obtenido resultados estadísticamente significativos con respecto a la menarquia a una edad \leq 12 años, el uso de anticonceptivos orales o el IMC para ninguno de los grupos de edad. Con respecto a la menarquia temprana, otros estudios¹⁹ sí han obtenido resultados estadísticamente significativos para mujeres menores de 40 años y otros muchos autores apoyan con sus resultados este factor de riesgo²⁰; en cuanto al uso de anticonceptivos²¹ también obtienen resultados significativos para el grupo de edad de menos de 40 años, en otro estudio²² no se halla asociación en mujeres de entre 50 y 64 años, otros autores únicamente encuentran asociación en el caso del carcinoma lobular con un uso prolongado e iniciado en menores de 18 años. Con respecto al IMC también se obtienen resultados significativos en el caso de mujeres posmenopáusicas.

Considerando como factor de riesgo la ausencia de lactancia, nuestros resultados tampoco han sido estadísticamente significativos en ninguno de los grupos de edad, a pesar de ser un factor reconocido por numerosos autores²³.

En el caso de antecedentes de enfermedad benigna de mama, principalmente mastopatías fibroquísticas, nuestros resultados concuerdan con los de otros estudios para población premenopáusica, y los resultados han sido estadísticamente significativos en todos los grupos de edad, principalmente en el grupo de entre 40 y 50 años y en las mayores de 45 años.

Los resultados no han sido estadísticamente significativos ni en el caso de menopausia tardía ni en el caso de fumadoras²⁴.

En este estudio se ha intentado analizar distintos factores de riesgo, y se ha considerado la población dividida por grupos de edad para intentar encontrar diferencias entre los distintos grupos; así, en menores de 45 años los factores más significativos han sido los antecedentes familiares, la residencia rural y la presencia de mastopatía fibroquística, en el grupo entre 40 y 50 años destacan la mastopatía fibroquística y los antecedentes familiares, en las mayores de 45 años destacan la presencia de mastopatía fibroquística, la residencia rural y los antecedentes familiares, y en el global del estudio, la mastopatía fibroquística, la residencia rural y los antecedentes familiares.

Sería interesante tener en cuenta este predominio del riesgo de las mujeres del medio rural sobre el urbano en esta zona determinada, quizás influida por un diagnóstico más precoz en la zona urbana pero que en cualquier caso no es lo comunicado hasta ahora. Nuestro propósito es continuar este estudio insistiendo acerca de este hecho que no es consistente con otras apreciaciones de los riesgos rurales sobre los urbanos, y que nosotros hemos encontrado.

RESUMEN

Introducción: Se ha analizado diferentes factores de riesgo en el cáncer de mama, divididos por grupos de edad.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio epidemiológico de casos y controles en un área sanitaria de Zaragoza. Los casos (n = 81) provinieron de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama confirmada por biopsia. Los controles fueron personas que no lo tenían, pero con factores de riesgo similares.

Resultados: En las mujeres que tienen menos de 45 años, los principales factores de riesgo encontrados han sido: la historia familiar (OR = 4,47; IC del 95%, 1,01-22,1), lugar de residencia rural (OR = 4,3; IC del 95%, 1,20-15,6), mastopatía fibroquística (OR = 3,5; IC del 95%, 0,75-17,45) y consumo de tabaco (OR = 2,13; IC del 95%, 0,46-10,16).

En las mujeres mayores de 45 años destacan como factores de riesgo: la historia familiar de cáncer de mama (OR = 2,47; IC del 95%, 0,84-7,44), vivir en zona rural (OR = 3,38; IC del 95%, 1,54-7,45), mastopatía fibroquística (OR = 6,62; IC del 95%, 2,37-18,4).

Conclusión: Mastopatía fibroquística, vivir en medio rural e historia familiar de cáncer de mama fueron significativos en las mujeres mayores de 45 años. Para todo el grupo de edad (mayores y menores de 45 años) los factores de riesgo más significativos fueron: mastopatía fibroquística, residencia en medio rural e historia familiar de cáncer de mama.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mortality in Aragon. Zaragoza: Government of Aragon. Aragones Institute of Statistics; 1994.
2. Deaths according to reason of death, proved by autonomous communities 1987-1995. Madrid: National Institute of Statistics; 1995.
3. Davis DL, Hoel D, Fox J, López A. International trends in cancer mortality in France, West Germany, Italy, Japan, England and Wales, and USA. *Lancet*. 1990;336:474-81.
4. Vioque J, Ferrer PJ, Bolívar F. Renta per cápita, población rural femenina, promedio de hijos y distribución provincial de la mortalidad por cáncer de mama en España, 1975-1991. *Med Clin (Barc)*. 1997;108:41-4.
5. Izquierdo A, Viladiu P, Borrás J, Galcerán J, Borrás JM, Dorcad J, et al. El riesgo del cáncer de mama en Cataluña. *Med Clin (Barc)*. 1996;107:410-3.
6. Bernal M. Breast cancer and age. Zaragoza: Files of the faculty of medicine of Saragossa. 2001;41:8-11.
7. Palaces S. Health and medicine in the woman. Nueva York: Harcourt; 2001.
8. Viladiu P, Sanjosé S, Bosch FX. To breast cancer control marries study in Girona, Spain. Endocrine, familial and lifestyle factors. *Eur J Cancer Foresee*. 1996;5:329-35.
9. Marcus PM, Baird DD. Adolescent reproductive events and subsequent breast cancer risk. *Am J Public Health*. 1999;89: 1244-7.

10. Lipworth L, Bailey LR, Trichopoulos D. History of breast feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:302-12.
11. Loon T, Goldbohm R, Brandt P. Socioeconomic status and breast cancer incidence: to prospective cohort study. In *J Epidemiol.* 1994;23:899-905.
12. Varela G, Carbalal T, Núñez C, Belmonte S, Moreiras O. Influence of the energetic ingestion and of the index of corporal mass in the effect of breast cancer. study control cas in a sample proceeding from three hospital Spanish populations. *Nutr Hosp.* 1996;11:54-8.
13. Tongzhang Z, Holford TR, Mayne ST, Ward B, Housing D, Owens PH, et al. DDE and DDT in breast adipose tissue and risk of female breast cancer. *Am J Epidemiol.* 1999; 150:453-8.
14. Díez Collar MC, Ortega Molina P, Villanueva Orbaiz R, Albaladejo Vicente R, Astasio Arbiza P, Calle Puron ME. Epidemiological characteristics of breast cancer developments pre and postmenopausal women. *Med Clin (Barc).* 2000;115:281-6.
15. Sidoni A, Cavaliere A, Belleza G, Scheibel M, Bucciarelli E. Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity. *Breast.* 2003;12:247-50.
16. Olaya-Contreras P, Pierre B, Lazcano-Ponce E, Villamil-Rodríguez J, Posso-Valencia HJ. Reproductive risk factors associated with breast cancer in Colombian women. *Rev Saude Publica.* 1999;33:237-45.
17. De Sanjosé S, Viladiu P, Cordón F, Vilardell L, Marcos R, Izquierdo A. Cáncer de mama y herencia: resultados de un estudio poblacional de casos y controles en Girona. *Med Clin (Barc).* 1998;110:370-372.
18. Chie W-C, Hsieh C-C, Newcomb PA, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER. Age at any full-term pregnancy and breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2000;151: 715-22.
19. Berkey CS, Frazier AL, Gardner JD, Colditz GA. Adolescence and breast carcinoma risk. *Cancer.* 1999;85:2400-9.
20. Rossing MA, Stanford JL, Weiss NS, Habel LA. Oral contraceptive uses and risk of breast cancer in middle-aged women. *Am J Epidemiol.* 1996; 144:161-4.
21. Newcomer LM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Longnecker MP, Greenberg ER. Oral contraceptive uses and risk of breast cancer by histologic. *Int J Cancer.* 2003;106: 961-4.
22. Swanson CA, Coates RJ, Schoenberg JB, Malone KE, GammonMD, Stanford JL, et al. Body size and breast cancer risk among women under age 45 years. *Am J Epidemiol.* 1996;143:698-706.
23. Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, et al. Lactation and reduced risk of premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 1994; 330:81-7.
24. Breast cancer. A conductive historical, present and future thread. *Public Health Mex.* 1996;38:1256-64.